

プレナリー

大会長講演

Plenary Lecture

第63回日本神経学会学術大会記念講演

Semi-Plenary Lecture

Special Lecture

特別講演

受賞者講演

5月19日(木) 13:15~14:10

第01会場(Aブロック 1F ホールA)

座長: 貴名 信行 順天堂大学

Pr

パーキンソン病の病態解明に挑む-分子レベルからAIまで

○服部 信孝^{1,2}¹順天堂大学医学部神経学講座、²理化学研究所脳神経科学研究センター神経変性疾患連携研究チーム

超高齢社会に突入した我が国では、高齢者が総人口の1/4以上を占めるに至っているばかりか、75歳以上の後期高齢者の割合も1/8以上を占めるに至っている。この高齢化はさらに進行し、2050年には後期高齢者の割合も1/4に到達することが予測されている。今後、平均寿命が延びるにつれてこの差が拡大する可能性もあり、健康上の問題だけではなく、医療費や介護費の増加による家計へのさらなる影響も懸念されている。脳神経内科医が担当する多くの神経疾患は加齢が重要な危険因子であることから、脳神経内科の役割の重要性が増すことは間違いない。

パーキンソン病もまた加齢が重要な因子であり、依然原因は明らかにされていない。1961年にレボドパが静注治療導入以来、対症治療としてレボドパはゴールドスタンダードである。多くの補助剤が開発されたにも拘わらず、依然疾患修飾療法の開発は遅れていると言わざるを得ない。1817年にJames Parkinsonが「Shaking palsy」を報告して、まもなく205年目を迎える。1888年にはCharcotがParkinsonを讀え、症状に筋固縮を加えて、Parkinson病(PD)と名付けた。その後、1919年にFrederic H. Lewyによる黒質Lewy小体の発見、1960年に佐野、Ehringerらによる東西で同時発見されたドパミン欠乏、それに基づく治療薬 Levodopaの導入、1983年にMPTP誘発性パーキンソニズムの発見があり、孤発型PDにおけるミトコンドリア機能低下に繋がったという視点からブレイクスルーとなった。1997年に家族性Parkinson病 PARK1 (*α*-synuclein) 原因遺伝子の発見、翌年我々のグループからPARK2 (*parkin*) 原因遺伝子の発見と1990年以降は遺伝性PD研究の知見には枚挙に遑がない。更に単一遺伝子異常に伴う遺伝性PDは、現時点でPark1-24まで同定されている。高齢社会を迎え、今後PDの発症者が益々増加することが予想され、2030年には、世界で3000万に達すると言われており、その病態解明は喫緊の課題と言える。更に遺伝性PDの発見により若年発症のPDにも明らかにあり、小児神経との連携も重要になっている。神経学は日々進化を遂げており、PD治療1つを取り上げても、この3年間で新薬が数種類上市されている。最も匙加減が必要な神経疾患であり、薬の種類が増えた分、匙加減がより複雑化したともいえる。運動症状は今なお、治療のコアであるが、Levodopa投与やDopamine agonist、MAO-B阻害剤、COMT阻害剤、抗コリン剤、そしてアデノシンA2a受容体拮抗剤ないし、Levodopaの併用をいかなるときに行うかが課題となっている。更にはデバイス治療の開発が進んでおり、運動症状の長期予後は改善している。近未来的治療法としては、iPSを使った細胞移植療法に大きな期待がかかっているが、進行阻止可能なDisease modifying therapyこそ理想的な治療法として期待される。この治療法の開発には、根本原因の解明が不可欠であることは間違いない。また、人工知能(AI)を使った診断システムの構築も臨床応用に向けて緒に就いた。本講演では、順天堂大学神経学講座が取り組んできたPDの病態解明から、臨床データ、そしてAIを使った取り組みを紹介したい。

【略歴】

1985年 順天堂大学医学部卒業
 1990年 名古屋大学医学部生化学第二国内留学~1993年8月
 1994年 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
 1999年 順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
 2001年 順天堂大学医学部神経学講座専任講師
 2003年 順天堂大学老研センター・神経学教室助教授
 2006年 順天堂大学医学部脳神経内科(神経学講座)教授
 2006年 順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター副センター長(兼務)~2018年
 2017年 東京都難病相談支援センター・センター長(兼務)~2018年
 2019年 順天堂大学医学部長・大学院医学研究科長(兼務)
 2020年 理化学研究所脳神経科学研究センター・神経変性疾患連携研究チーム・チームリーダー(兼務)

賞罰:
 2001年 順天堂大学同窓会学術奨励賞受賞
 2001年 財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞受賞
 2002年 第39回ベルツ賞1等賞(テーマ:神経変性疾患の分子機構)
 2003年 日本神経学会賞
 2004年 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)
 2007年 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
 2012年 文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)
 2017年 スペイン神経学会名誉会員授与、日本神経学会樹林賞

May 19 (Thu) 13:15 ~ 14:10

Room 01 (A Block 1F Hall A)

Chair: Nobuyuki Nukina Juntendo University

Pr

Challenge to elucidate the pathophysiology of Parkinson's disease-from molecular level to AI

Nobutaka Hattori^{1,2}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine,

²Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science

In Japan, which has entered a super-aging society, not only the elderly account for more than 1/4 of the total population, but also the proportion of the late-stage elderly aged 75 and over accounts for more than 1/8. This aging is further progressing, and it is predicted that the proportion of the elderly in the late stages will reach 1/4 by 2050. In the future, this difference may widen as life expectancy increases, and there are concerns about not only health problems but also the further impact on households due to increased medical and long-term care costs. There is no doubt that the role of neurology will increase in importance, as aging is an important risk factor for many neurological disorders handled by neurologists.

Parkinson's disease is also an important factor in aging, and its cause remains unclear. Since the introduction of intravenous levodopa treatment in 1961, levodopa has been the gold standard for symptomatic treatment. Despite the development of many treatments, it must be said that the development of disease-modifying therapies remains lagging. It will soon be 205 years since James Parkinson first reported "Shaking palsy" in 1817, subsequently named Parkinson's Disease (PD) in 1888, acknowledging James Parkinson, by Charcot who added muscle rigidity to the characterization. Then, in 1919, Frederic H. Lewy discovered Lewy body in the substantia nigra, and in 1960, Sano and Ehringer simultaneously discovered dopamine deficiency in the east and west, and subsequently, introduced the therapeutic drug levodopa based on it. In 1983, the discovery of MPTP-induced parkinsonism was a breakthrough in the aspect that mitochondrial impairment was also associated with sporadic form of PD. The discovery of the PARK1 (α -synuclein) causative gene for familial Parkinson's disease in 1997, the discovery of the PARK2 (parkin) causative gene from our group the following year, and the enumeration on hereditary PD since 1990 are numerous. Furthermore, hereditary PD associated with a single causative gene has been identified up to Park 1-24 at this time. With the aging of society, the number of people with PD is expected to increase in the future, and it is predicted that it will reach 30 million worldwide in 2030, and it can be said that elucidation of the pathophysiology is an urgent issue. Furthermore, the presence of hereditary young-onset PD has revealed that cooperation with child neurology is also important. Neurology is evolving day by day, and even with one treatment, several new drugs for PD have been launched in the last three years. PD is one of the most regulated neurological disorders, and as the number of drug types increases, the control of the symptoms of PD becomes more complicated. Motor symptoms are still at the core of treatment, but the question is when to administer levodopa or to use a dopamine agonist, MAOB-inhibitor, COMT-inhibitor, Anti-cholinergic, and Adenosine A2a receptor antagonist or a combination of levodopa. Furthermore, the development of device-aided therapy is progressing, and subsequently, the long-term prognosis of motor symptoms is improving. As a near-future treatment method, cell transplantation therapy using iPS is highly expected, but disease-modifying therapy, which can prevent progression, is expected to be the ideal treatment method. There is no doubt that elucidation of the root cause is indispensable for the development of this treatment. In addition, the construction of a diagnostic system using artificial intelligence (AI) has begun for clinical application. In my talk, I would like to introduce the efforts using diagnostic system with AI, clinical longitudinal data, and the elucidation of the pathophysiology of PD, which Department of Neurology, Juntendo University has been working on.

[Curriculum Vitae]

Short Biography

1985-1986 M.D. Juntendo University Faculty of Medicine Intern, Juntendo University Hospital
 1986-1988 Resident in Neurology, Department of Neurology, Fuji, National Hospital
 1988-1989 Assistant Professor of Neurology, Juntendo University
 1990-1994 Ph.D. Juntendo University Graduate School of Medicine
 1990-1993 Study Molecular Biology as a Special Graduate Student at Department of Biological Chemistry at the Faculty of Medicine, University of Nagoya
 1994-1995 Medical Staff, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital
 1995-1998 Assistant Professor, Department of Neurology, Juntendo University
 1999-2003 Lecturer, Department of Neurology, Juntendo University
 2003-2006 Associate Professor, Department of Neurology, Juntendo University
 2006-Present Professor and Chairman, Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine
 2019-Present Dean, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Juntendo University

2020-Present Team Leader, Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science

Main Prizes

2001 Alumni Scientific Award, Juntendo University School of Medicine
 2001 The Encouragement prize for Japan Foundation for Aging and Health
 2002 The 39th Baelz Prize
 2003 The Award for Japanese Society of Neurology
 2004 Thomson Scientific Research Fronts Award (13 fields 16 persons)
 2007 Thomson Scientific, Ranked Top 7, ESI cites per paper for Parkinson's Disease (1996-2006)
 2012 The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology
 2017 Honorary Member of The Spanish Society of Neurology
 2017 The Narabayashi Award from Japanese Society of Neurology

Plenary Lecture

配信 Jp

5月19日 (木) 11:00 ~ 11:45

第01会場 (Aブロック 4F ホールA)

座長：服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座

PL-1

ニュースから世界を読む

○池上 彰

名城大学



新型コロナウイルスの感染拡大で混乱が続いた世界と日本。感染症は世界の歴史を変えて来た。感染症の歴史から、現在の日本と世界、それに世界の今後を展望する。

【略歴】

1950年、長野県生まれ。

1973年、NHKに記者として入局。松江、呉での勤務を経て東京の報道局社会部。警視庁、気象庁、文部省、宮内庁などを担当。

1994年から2005年まで「NHK週刊こどもニュース」の「お父さん」としてニュースを解説。

2005年に独立。フリーランスのジャーナリストとして世界各地で取材。現在は名城大学教授、東京工業大学特命教授、東京大学客員教授、順天堂大学特任教授など9つの大学で教壇に立つ。

19日

プレナリー

5月20日(金) 12:45 ~ 13:30

第02会場(Cブロック 4F ホールC)

Chair : Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

CL-1

Proteo- and Organello-stasis Linked to Neurodegeneration

○ Keiji Tanaka

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

20
日プレ
ナリ
ー

Currently, much attention has been paid to the link between proteostasis abnormalities and neurodegenerative diseases, focusing on the ubiquitin-proteasome system (UPS) and the autophagy-lysosome pathway (ALP). Of note, ubiquitin plays an essential role as not only a marker for degradation to the proteasome but also a mediator of selective autophagy. In fact, we found that mice with a neural-specific deficiency in autophagy develop neurodegenerative diseases (Nature 2006). We also disclosed that Parkin discovered by Hattori and Mizuno's group (Nature 1998), the causative gene of familial Parkinson's disease (PD), is a ubiquitin ligase (Nat Genet 2000). A landmark discovery was that Parkin localized on the damaged mitochondria induces mitophagy (i.e., selective autophagy of mitochondria). Meanwhile we reported that PINK1 (protein kinase), another responsible gene of juvenile PD, acts upstream of Parkin (JCB 2010). As a result, it has become clear that the PINK1-Parkin axis is deeply involved in mitochondrial quality control and its disruption causes early-onset PD. Subsequently, we found that PINK1 and Parkin have strict activity control mechanisms. In detail, PINK1, which monitors damaged mitochondria, is activated autonomously by autophosphorylation when it accumulates in the outer membrane (Nat Commun 2012), and PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin (Nature 2014). These mechanisms of PINK1 and Parkin activation have recently been elucidated by several groups at the structural biology level, confirming our findings at the molecular level. On the other hand, we recently discovered that the proteasome forms biomolecular condensates in liquid-liquid phase separation and serves as a center for proteolysis under stress conditions (Nature 2020). Thus, it seems beyond doubt that not only ALP but also UPS dysfunction may be involved in the ubiquitin-dependent regulation of proteostasis that is closely related to the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

[Curriculum Vitae]

Academic Qualifications:

The University of Tokushima, 1974 M.Sc.
The University of Tokushima, 1980 D.Sc.

Academic Appointments:

1976-1996 Assistant and Associate Professor (The University of Tokushima)
1996-2017 Laboratory of Frontier Science/Protein Metabolism, The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Administrative Appointments:

2002-2018 Vice-Director, Acting-Director, Director General, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
2018-present Board Chairperson, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Awards:

2004 Asahi Prize
2010 The Japan Academy Prize
2011 The Keio Prize for Medical Science
2014 Person who has made outstanding cultural contributions

Semi-Plenary Lecture 01

配信 En

5月19日 (木) 14:30 ~ 15:15

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

Chair : Ryosuke Takahashi

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

19
日

SPL-01-1

Parkinson's Disease; Pathomechanism and perspective of therapeutical strategy

○ Eduard Tolosa

Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain



The cause of Parkinson disease remains largely unknown except for about 5% of cases that have a known genetic cause. Still, in recent years and based on solid scientific advances, novel targets and promising candidates for a disease-modifying intervention have been identified. Targets of high interest include α -synuclein, GBA, LRRK2, Parkin, the lysosome/autophagy system, c-abl and inflammation. Interventions directed at these targets are actively being studied in the laboratory, and many have demonstrated striking neuroprotective benefits in relevant animal models. In patients, disease modification trials have also been initiated to correct relevant physiopathological abnormalities. In my presentation I shall review advances on Parkinson disease "pathomechanisms" and the novel ongoing disease modification interventions and discuss, as well, perspectives of future therapeutic strategies.

【Curriculum Vitae】

Prof. Eduardo Tolosa obtained his MD degree from the University of Barcelona and received his neurological training at the University of Minnesota in the US. He is a founding member and past President of the Movement Disorder Society. He is the recipient of the American Academy of Neurology 2014 Movement Disorders Research Award. Prof. Tolosa is the past Chairman of the Department of Neurology at the University of Barcelona Hospital and is currently Vice Director of Research of the Centro de Investigacion en Red de Enfermedades Neurodegenerativas at the Instituto de Salud Carlos III in Spain.

Professor Tolosa was involved in pioneering studies on motor fluctuations and the role of DAT SPECT in Parkinson disease and his team has been among the first in Europe to evaluate the efficacy of novel therapeutic strategies for Parkinson's disease. His research is currently focused on the search of biomarkers in the prodromal phase of Parkinson disease, both idiopathic and genetic forms.

プレナリー

5月19日(木) 15:30 ~ 16:15

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

Chair : Tatsushi Toda

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

SLe-1

Genetics of Parkinson's Disease

○ Vincenzo Bonifati

Erasmus University Medical Center Rotterdam, the Netherlands



In the past twenty years there has been substantial progress in our understanding of the genetic factors involved in the etiopathogenesis of Parkinson's disease (PD). Highly-penetrant variants in different genes (such as: *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *VPS13C*, *PARK2*, *PINK1*, *PARK7*) are conclusively established as rare causes of the disease. Several other genes have recently been nominated as carrying disease-causing variants for PD or the related Dementia with Lewy bodies, but confirmation from independent datasets remains limited and additional studies are required.

Furthermore, variants with incomplete penetrance in *LRRK2* and *GBA* act as strong risk factors for PD, and are very prevalent in some populations. Last, common variants of small effect-size, modulating the risk for developing of PD, have been identified by genome-wide association studies (GWAS) in almost 100 chromosomal loci.

In this lecture, I will outline the evolution of the research strategies to find new PD-related genes, and then focus on some of the more relevant forms of inherited PD, and their implications for understanding the disease pathogenesis. Additional genetic determinants of PD likely remain to be identified, as mutations and variants in all the known genes only explain a minor fraction of the familial aggregation and heritability of this disease.

The current DNA sequencing technologies (whole-exome and whole-genome sequencing), nowadays widely used in both research and clinical practice, as well as the formation of large international research consortia will hopefully accelerate the discovery of the remaining PD-related genes.

Importantly, while additional genes causing or predisposing to PD will likely be discovered, several clinical trials based on some of the above-mentioned genes and their pathways (e.g. *GBA*, *LRRK2*, and *SNCA*) are already ongoing, with the hope to yield soon the first evidences of disease modification.

[Curriculum Vitae]

Vincenzo Bonifati received his MD and neurology certification from the University of Roma, Italy. After years of clinical work dedicated to patients with Parkinson's disease and other movement disorders, in 2000 he moved to the Erasmus University Rotterdam, The Netherlands, where in 2003 he received his PhD in human molecular genetics. In 2006 he was appointed Associate Professor, and in 2012, Professor in Genetics of Movement Disorders.

His research focuses on the understanding of molecular mechanisms of Parkinson's disease by the identification of disease-causing genetic variants and the characterization of their molecular pathways.

His work led to the discovery of the genetic defects underlying several forms of hereditary parkinsonism, dystonia, and other movement disorders. He published more than 200 papers in peer-reviewed journals, and has an H-index of 60. His work has been cited more than 15,000 times so far.

He is Editor-in-Chief of Parkinsonism & Related Disorders, and was Chair (2019-2021) of the Congress Scientific Program Committee of the International Parkinson and Movement disorder Society (MDS).

特別講演 01

配信 Jp

5月20日(金) 13:45 ~ 14:30

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

座長: 吉良 潤一 国際医療福祉大学福岡中央病院脳神経センター・脳神経内科

SL-01-1

多発性硬化症からの視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG抗体関連疾患へ: その道程、日本の貢献と課題

○藤原 一男^{1,2}¹福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座、²脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター

今や視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) や Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患 (MOGAD) は多発性硬化症 (MS) とは別の疾患概念であると理解されている。しかし1950年代ごろまではわが国にはMSは存在しないと言われていた。その後、欧米のMSとの相違点として日本やアジアでは重症の視神経炎と脊髄炎を呈する症例が多かったため、"視神経脊髄型MS"が注目されるようになった。

2000年代半ばになってそのような特徴の症例に特異な自己抗体としてAquaporin 4 (AQP4) 抗体が発見されたことは大きな転機であった。そしてAQP4抗体のCell-based assay (CBA) が確立し、陽性例の解析により自己免疫性Astrocytopathic diseaseであることをはじめ、臨床、病態、治療の特徴が解明された。そして2015年には国際的なNMOSDの診断基準が発表され、また2019年に国際ランダム化比較試験により補体、IL6受容体、CD19に対する抗体製剤の有効性、安全性が報告されAQP4抗体陽性NMOSDの再発予防に正式に承認されたことは大きな進歩である。

AQP4抗体と陽性症例の研究がある程度成熟すると、次にAQP4抗体陰性NMOSDへの関心が高まった。以前にELISAやWestern blotによりMOG抗体を検出する研究が数多く行われたが、特異性が低くその意義は疑問視されていた。しかし2007年にMOG抗体のCBAが発表されてから、conformation-sensitiveなMOG抗体が一部のAQP4抗体陰性NMOSD 症例をはじめ特有の臨床スペクトラムで陽性となることがわかり、国際診断基準が今まさに提唱されようとしている。ただMOG抗体はAQP4抗体に比べて検出と意義が一筋縄ではいかないところがあり注意を要する。

MSの原因はいまだ不明であるが、NMOSDやMOGADを除外することによりその輪郭がより明らかになり、MRIを取り入れたMcDonald診断基準の複数回の改訂によりますます早期に診断されるようになった。また種々の疾患修飾薬により近年のMSは軽症化してきており、難攻不落であった慢性進行型MSの病態や治療にも光明が差し始めている。

本講演では、これらの歴史的な道程を振り返り我が国の研究の国際的な貢献や今後の課題を議じたい。

【略歴】

1984年 九州大学医学部卒業
その後、九州大学病院、九州労災病院、広島赤十字・原爆病院で研修
1991年~1994年 ニューヨーク州立大学バッファロー校フェロー
1995年~2007年 東北大学脳神経内科助手、講師、助教授
2007年~2015年 東北大学多発性硬化症治療学寄附講座教授
2015年~ 福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座教授、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

主な役職
2013年~ European Charcot Foundation (Board Member), Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) (Executive Committee Member of International Medical and Scientific Board)
2018年~ Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) (President)
2019年~ 日本神経免疫学会 (理事長)

国際誌のEditorial Board委員
Clinical and Experimental Neuroimmunology, Frontiers in Neurology, Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation, Multiple Sclerosis, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Neuroimmunology Reports

診断基準のInternational Panel委員
MS (2010年, 2017年), NMOSD (2015年), MOGAD (2021~2022年)

特別講演 02

配信 Jp

5月20日(金) 14:45 ~ 15:30

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

座長: 卜部 貴夫 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科

SL-02-1

脳梗塞における炎症と修復の開始メカニズム

○七田 崇

公益財団法人東京都医学総合研究所

20
日プレ
ナリ
ー

高齢化社会を迎えた本邦において、脳卒中は死因、寝たきりの主な原因となっており、患者数の増加が懸念されている。脳卒中の約8割を占める脳梗塞の治療法はまだ十分に確立していない。脳梗塞では、脳血流が低下することによって脳組織が虚血壊死に至り、様々な細胞ストレスが惹起される。炎症もそのようなストレスの1つであり、脳梗塞患者の神経症状を悪化させるだけでなく、脳組織の修復過程にも密接に関連する。

脳梗塞後の炎症は、脳組織の虚血壊死に伴って惹起されるものであるため、病原体が関与しない無菌的炎症の典型例である。このような無菌的な炎症は、組織に内在する炎症惹起分子(DAMPs: damage associated molecular patterns)が細胞死に伴って細胞外に放出されることにより、免疫細胞が活性化されて惹起される。脳梗塞後の炎症は発症1週間程度で自然に治まり、脳内には神経修復を担う細胞が観察されるようになる。脳には自然な修復能が備わっており、その詳細な分子・細胞メカニズムを解明することにより脳機能回復を実現する治療法の開発が可能になると考えられる。

【略歴】

2004年 九州大学医学部医学科 卒業
 2005~2007年 九州医療センター研修医、脳血管内科レジデント
 2010年 九州大学大学院医学系学府 卒業(医学博士)
 2011年 科学技術振興さがけ研究員(慢性炎症領域)
 2012年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 助教
 2015年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 講師
 2017年4月より現職

5月19日(木) 14:45 ~ 15:15

第01会場 (Aブロック 4F ホールA)

座長：戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座

AW-1

神経筋疾患における新規リピート伸長病の発見

○石浦 浩之

東京大学 神経内科学



次世代シーケンサーの登場により、エクソーム解析、全ゲノム解析が現実のものとなり、遺伝学分野ではこの10年で爆発的とも言える進歩が見られている。しかしながら、次世代シーケンサーを用いても容易には同定できない変異も存在する。われわれは、原因不明の神経疾患、筋疾患の家系の解析を通して、リピート伸長変異を探索することの重要性、またリピート伸長変異に着目した解析の有用性を明らかにした。

良性成人型家族性ミオクロノステんかん (BAFME) は成人発症の常染色体優性遺伝形式の疾患で、てんかんと振戦様ミオクロノスが特徴である。連鎖解析、ハプロタイプ解析、全ゲノム配列解析を通して、本邦に多い8番染色体に連鎖するBAFME1型の原因がSAMDI2のイントロン4に存在する、TTTCAならびにTTTTAリピート伸長変異であることを明らかにした。リピート長はてんかんの発症年齢と有意に逆相関を示し、世代間で不安定な例を認めた。剖検脳ではUUUCAリピートを有するRNA fociを認めた。SAMDI2に変異を認めない家系からは、TNRC6A、RAPGEF2にやはりTTTCAならびにTTTTAリピート伸長変異を見だし、BAFME6型、7型と名付けた。本研究から、本疾患ではリピートモチーフと表現型の間に強い関連があることを発見し、非コード領域におけるリピートモチーフ・表現型関連の概念を初めて提唱した。

次に、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) の解析を行った。NIIDで認められる白質病変と類似したMRI所見が脆弱X関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、OPMLで認められること、OPMLで認められる眼咽頭型のミオパチーの罹患筋分布はOPDMと類似していることから、これらの疾患の臨床像にはオーバーラップが存在し、全てCGGリピート伸長変異が原因であることを明らかにした。これは、従来別個と考えられてきた白質脳症と眼咽頭型ミオパチーが一つの疾患スペクトラムを形成することを示す知見と考えられた。

遺伝性神経筋疾患においてリピート伸長病の占める役割は大きいですが、未だに解明されていない点も多く、また根本的治療法の開発が待たれている。今後も神経筋疾患の難病の病態機序の解明、治療法開発に向けて努力していきたい。

【略歴】

2002年 (平成14年) 東京大学医学部医学科卒
2002年 東京大学医学部附属病院
2003年 関東中央病院
2004年 東京大学医学部附属病院
2006年 国立国際医療センター
2007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学 入学
2011年 同上 修了 博士(医学)
2011年 日本学術振興会特別研究員
2012年 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2020年 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 講師、入院診療担当副科長
現在に至る

受賞

日本人類遺伝学会travel award (2011年)
日本人類遺伝学会奨励賞 (2018年)
日本てんかん学会English presentation awards (2018年)
日本神経学会賞 (2021年)

受賞者講演

配信 Jp

5月19日(木) 14:45 ~ 15:15

第01会場 (Aブロック 4F ホールA)

座長：戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座

19日

AW-2

脳神経内科の卒前、卒後、専門医教育への取り組み

○神田 隆

山口大学大学院 臨床神経学



日本神経学会賞(診療・教育部門)をいただいた。診療・教育部門と銘打たれているが、歴代の受賞者はいずれも臨床面で華々しい業績を残された先生方ばかりであり、教育関連での受賞は私が初めてだと思う。大学教育職にある者の日常業務の延長で、しかも日夜教育活動にいそしんでいる諸先輩をさしおいてこのような名誉ある学会賞をいただき、大変光栄に思うとともに恐縮している。本講演では、受賞に至った足跡に触れながら、臨床神経学の教育が目指すものについて、私の考えをお伝えできればと考えている。

神経学を志す医学生、若手医師の教育は最優先事項である。しかし、平成16年に現職に就任し、神経学の卒前教育の全責任を負う立場になって2つのことに気付かされた。学生を教えるのに適切な教科書が無いこと、これに加えて自分自身が広範な神経内科学を教えるのに十分な知識も技量もないこと、である。この2点が神経内科の教科書を作ろうと考えたきっかけだが、自分の言葉で、自分が必要と思った事項を自分の責任で取捨選択して書くには単著と言う選択肢以外は無く、2年半かかって第1版を平成20年に脱稿した。

この疾患はどういうものであるのか、この現象にはどういう背景、理由があるのかということから説き起こすことに重点を置き、しかし高度な内容をわかりやすく、という目標も再版を重ねてかなり達成できたように思う。書名に"医学生・研修医のための"と掲げてあるので、書店では国家試験受験用の本の中に並べられる傾向があり、受験インスタント本と勘違いして買った学生には失望を与えたと思うが、学生からシニアの先生までこの教科書に共感を寄せてくれる層は着実に増え、2021年秋には改訂第4版を上梓することができた。私はこの間日本神経学会専門医認定委員と委員長、医師試験委員を務めたが、問題作成にあたっての姿勢は全く変わらない。"この疾患はどういう病気なのか""なぜ、そうなるのか"、臨床神経学の教育で最も大切な問いかけである。そして、この問いの次にある"それでは、どうすればいいのか"を考え、実践してくれる優れた後進を育てる活動をこれからも続けていきたいと考えている。

【略歴】

1981年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1981年4月 東京医科歯科大学大学院医学研究科入学
1985年3月 東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業(医学博士)
1985年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科医員
1985年6月 東京都立神経病院神経内科医師(主事)
1988年6月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科助手
1990年1月 同休職、米国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認知行動医学系脳行動病態学講座脳神経機能病態学部門助教授
2004年9月 山口大学医学部脳神経病態学講座神経内科学教授
2006年4月 山口大学大学院医学系研究科システム統御医学系専攻脳・神経病態制御医学領域神経内科学分野教授
2022年4月 山口大学医学部神経・筋難病治療学講座教授(特命)

学会活動等

日本臨床免疫学会理事、日本神経免疫学会監事、日本内科学会功労会員(前理事)、日本神経学会前理事

プレナリー

大会長校企画シンポジウム

大会長校企画シンポジウム 01

En

5月18日(水) 13:20 ~ 15:20

第15会場(ガラス棟 6F G602)

Human-Friendly AI Medicine Accelerated by Superstars: Innovation in the next medical system toward Society 5.0

Chairs : Hiroshi Tsuda

Department of Neurology, Juntendo University

Atsuhiko Nakagawa

Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

《Objective》

This event symbolizes the theme of this congress: "Perspectives of neurology in a centenarian society: Towards coexistence with AI technologies". With the "Society 5.0, New Society Produced by Science, Technology, and Innovation", we will create a human-centered society that highly fuses virtual space and real space and bring new values that could not be achieved before. Toward realization of Society 5.0, neurologists need to deliver new values not seen in conventional medical care to patients and citizens. At this symposium, superstars who are active internationally beyond the barriers of industry and academia will demonstrate how they are working to realize Society 5.0, what kinds of innovations they are producing, and accelerating the transition to Society 5.0. We will propose leading roles of young to senior neurologists toward creating the Society 5.0.

HQ-01-1 Machine Learning for Real-World Understanding and Medical Applications



○ Tatsuya Harada

Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Japan

The semantic gap, which is the discrepancy between the appearance and the meaning of visual information, has been a longstanding issue in computer vision. However, there are signs of overcoming the semantic gap by utilizing large and high-quality data sets, powerful computing power represented by GPGPUs, and efficient machine learning represented by deep learning. With this rapid development of visual recognition algorithms, image-based medical diagnosis has reached a significant turning point since some methods are beginning to approach human-level performance in some benchmarks. This talk introduces real-world recognition and its medical applications using machine learning. In particular, we focus on 4-dimensional reconstruction as one of the fundamental technologies to integrate the real world into virtual space. We introduce the recent efforts of our group regarding 4D reconstruction and discuss the potential applications of this technology in medical support.

【Curriculum Vitae】

03/2001: Doctor of Engineering, the University of Tokyo
 04/2001: Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science (PD)
 09/2001: Visiting Researcher, Carnegie Mellon University
 12/2001: Assistant Professor, Information Science and Technology at the University of Tokyo
 04/2013: Professor, Information Science and Technology at the University of Tokyo
 10/2016: Team leader, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project (AIP)
 11/2017: Visiting professor, National Institute of Informatics (NII)
 09/2019: Professor, Research Center for Advanced Science and Technology (RCAST) at the University of Tokyo

HQ-01-2 The Way of Medical Care in the AI Era - A New Era of Medical Care through Coexistence with AI



○ Kensaku Mori

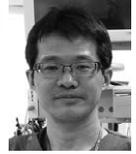
Grad. School of Information Science, Nagoya University, Japan

This presentation will discuss new era of medical care through harmonious coexistence with advanced media understanding technology. AI (artificial intelligence) has made remarkable progress in recent years. Media information recognition such as image recognition has become a reality due to the progress of deep neural network-related technologies. The computer now can distinguish many pattern information and predict the variety of phenomena based on learning dataset. These technologies have great potential to reconfigure medical procedures. This implies that AI will co-exist in the clinical environment as another medical staff, which will assist a medical doctor. AI may analyze the whole-brain structure for each patient based on medical image recognition. AI will ambiently assist the diagnostic process and suggest treatment or surgical procedures. The AI-driven robot may help a part of surgical procedures like endoscope holding or organ lifting as an assistant surgeon. Thus, AI has potentiation to change the clinical scenes. In this talk, we will predict such a future of medicine from AI's viewpoint.

[Curriculum Vitae]

Kensaku MORI has received Ph.D in Information Engineering from Nagoya University in 1996. He was Research Fellow of the Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) from 1994 to 1997, Research Associate at Department of Computational Science and Engineering, Nagoya University from 1997 to 2000, an Assistant Professor in 2000 and Associate Professor at Nagoya University from 2001 to 2003. He was also Visiting Associate Professor at Department of Neurosurgery, Stanford University from 2001 to 2002. He was Associate Professor of the Graduate School of Information Science, Nagoya University from 2003 to 2009. He has been Professor of Information and Communications Headquarters, Nagoya University since 2009. In 2016, he started his services as the Director of Information Technology Center, Nagoya University. He has been a Professor of Graduate School of Informatics, Nagoya University since 2017.

HQ-01-3 Redefining the role and function of medical professionals and facilities



○ Atsuhiko Nakagawa¹, Takako Kosaba², Setsuko Okuyama³, Teiji Tominaga¹

¹Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Biodesign, Center for Research, Innovation, Education, Tohoku University Hospital, ³Future Medicine Development Program, Tohoku University Hospital

Design Thinking is an innovative approach to problem-solving that leverages insights from the end-users of new products, services, and experiences in order to develop best-fit solutions that are rapidly prototyped and iteratively refined. Academic Science Unit (ASU) at Tohoku University Hospital is a Program that allows R&D personnel closely to observe medical environment, provide support to ideate concept that reflect fundamental needs using design thinking, and founded in 2014. More than 1500 person from 53 companies joined the program on 6 months contract basis. Open Bed Lab (OBL) gained and enhanced the function of the hospital function to co-create with industries and serve as "show case" of problems worth solving for creating future medicine and healthcare by allowing them to iterate the prototyping and concept test in medical environment.

We have started Smart Hospital Project in 2019, defined by transforming hospital to be comfortable place not only for the patients, but also for medical professional to sustainably providing high quality medical services. This cannot be achieved by the professionals within the hospital and mandates alliance with industries and spectrums of different professionals, and owing function to introduce and evaluate, pivot new technologies that potentially impacts us. By transforming the hospital place to co-create with different stakeholders and tackling "the problem worth solving" in "show case of medical and healthcare", we could have started to create new avenue and values that mandates data science and new technologies, starting to build infrastructure to accelerate the whole process. This could be "asset change" of the hospital.

Importance of design, especially how to define the needs, followed by the role of design head, new role of the hospital to facilitate and enhance function and contribution of the hospitals by making most of technologies and data for achieving purpose, not to introduce them.

[Curriculum Vitae]

Dr. Nakagawa graduated from Tohoku University and joined Department of Neurosurgery in 1998. He engaged in medical application of shock wave at Institute of Fluid Science, Tohoku University from 2001-2004. He joined Neurotrauma Clinical Fellowship in UCSF from 2008-2010, and Faculty training program at Stanford Biodesign in 2015. He founded ASU program in 2013, program to allow R&D person to observe medical environment. He became Special appointed professor at Clinical Research Promotion Center, Tohoku University Hospital (CRIETO) in 2019. He also serve as a Visiting Professor at Toho University School of Medicine, Specially Appointed Professor at the Tohoku University Hospital Future Medical Human Resources Development Donation Division, and Tohoku University Strategic Co-creation Center. He leads numerous projects based on design thinking, including Design Head, Experience Design and Alliance Section of Tohoku University Hospital (EDAS-TUH), Co-Director of Japan Biodesign Program,

HQ-01-4 Health and Science at Google

○ Joseph Ledsam

Health, Google Japan

Artificial intelligence (AI) could have a profound impact on the future of healthcare. AI is being applied to almost every area of healthcare, from basic research to direct patient care. This talk will provide an overview of some of Google's work in AI and its application to healthcare, from predicting gene expression to diagnosing malignancies in medical imaging.

【Curriculum Vitae】

Dr Joseph Ledsam is a medical doctor and clinician scientist who joined Google DeepMind in 2016 to apply AI to clinical medicine. During that time he founded several teams and co-led multiple projects across medical imaging, genomics and EHR, leading to multiple Nature and Nature Medicine publications. He moved to Google Japan in 2020 to build up a new set of health and science projects, and currently represents the Google Health team in Japan.

グリア機能のデコーディングー脳の生理と病態の理解を目指して

座長：岡部 繁男 東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座

〈ねらい〉

多様なグリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出す技術(グリアデコーディング技術)を開発し、脳と身体の間で生体情報が統合されるメカニズムを解明することを目的として学術改変領域「グリアでコーディング:脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解」が発足した。さらに、神経疾患を全身疾患の一つとして全身-脳連関の解明を目指すプロジェクトであるムーンショット型研究開発制度による研究コンソーシアムによる活動が開始となり、今後の研究の発展に向けて包括的に神経の機能について理解を深める必要がある。本シンポジウムは従来のグリア研究・脳研究の枠に囚われずに、全く異なるアイデアや計測技術を取り込み、異分野連携を推進することを目的として企画をした。

共催：内閣府 ムーンショット型研究開発制度 / 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)

HQ-02-1 ヒトiPS細胞由来ミクログリアの非侵襲的移植法の開発と応用



○小泉 修一^{1,2}

¹山梨大学大学院総合研究部医学域薬理学、²山梨大学大学院総合研究部医学域 GLIA センター

脳機能制御におけるグリア細胞の重要性が次々と明らかになり、グリア細胞研究は大きく進展している。しかし、これまでの研究の多くは、マウス等のげっ歯類を使った研究であり、ヒトグリア細胞の研究は遅れている。また、何とか行われているヒトグリア細胞研究においても、多くは剖検脳又は不活化グリア細胞を用いた*in vitro*の研究であり、環境変化に敏感なグリア細胞の真の性質をこれらの研究結果のみから外挿するのは非常に困難である。そこで本研究は、ヒトiPS細胞よりミクログリア(iPSMG)を分化させ、これをマウス脳に完全非侵襲的に移植する方法を開発し、これを用いて真のヒトミクログリアの機能を*in vivo*で明らかにすることを目指した。先ずcolony stimulating factor 1受容体(CSF1R)拮抗薬をマウスに経口投与することで、ほぼ95%以上のマウスミクログリアを除去した(CSF1R拮抗薬-ON)。次いで、CSF1R拮抗薬を除去したタイミングで(OFF)、iPSMGを経鼻的に投与した。鼻腔に静置したミクログリアは、篩板を通過して嗅球に達し、その後移動及び増殖を繰り返しながら1週間以内にはほぼ脳の全領域に到達した。移植後2-3日は、マウス及びヒトミクログリアが混在した状態が続くが、その後、殆どのミクログリアはiPSMGに置き換わった。iPSMGの定着には、脳部位による差が認められた。またiPSMGは、ヒト由来であるが、免疫が正常なマウス脳内、免疫抑制剤無しの条件で、少なくとも60日以上定着した。この時期のiPSMGは、非常に長く複雑な突起を多数伸ばしたラミファイド型の形状を呈していた。以上、CSF1R拮抗薬のON/OFFと経鼻移植法を組み合わせることで、安全、安定的、簡便なミクログリアの置換が出来ることが明らかとなった。本技術開発により、ヒトミクログリアの性質解明、ミクログリアと疾患・加齢による脳機能低下のメカニズム及び因果関係の解明、さらにミクログリア置換による新規治療法の開発が期待できる。

【略歴】

1992年 九州大学大学院薬学研究所博士課程 修了(博士(薬学))
1992年 (財)ヒューマンサイエンス振興財団 博士研究員
1995年 厚生省入省 厚生技官
1996年 英国ケンブリッジ大学・ベイブラハム研究所(M. Berridge教授) 博士研究員
1999年 厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所 研究員
2001年 同上 主任研究官
2002年 同上 室長
2007年 国立大学法人 山梨大学 院医 薬理学 教授
2017年-2021年 同大学院・基礎医学系長、同大学・副医学部長 併任
2021年- 山梨大学GLIAセンター センター長 併任
現在に至る。

受賞歴

- 2003年 9月25日 日本神経化学会最優秀奨励賞(日本神経化学会)
- 2009年 3月 9日 日本学術振興会賞(日本学術振興会)
- 2009年 3月 9日 日本学士院 学術奨励賞(日本学士院)
- 2009年 3月10日 学長特別表彰(山梨大学)
- 2017年11月 3日 最優秀論文賞(日本腰痛学会)

主な所属学会

- 日本神経化学会(理事長; 2019-2021)
- 国際神経化学会(理事; 2017-2021)
- 日本薬理学会(理事)
- 応用薬理研究会(理事)
- Japan Purine Club(代表) など

専門領域
・脳科学
・神経薬理学

5月19日(木) 15:30 ~ 17:30

第08会場 (Dブロック 5F ホールD5)

HQ-02-2 エクソソームの臓器連関が寄与する病態メカニズムの解明



○星野 歩子

東京工業大学生命理工学院

エクソソームはがん細胞を含めた全ての細胞から産生される小胞である。オリジンとなる細胞に由来したタンパク質、核酸、脂質などの様々な細胞情報を含み、我々の体内を循環している。採血などで得られるエクソソームに含まれる総合的な情報は、体内状態を反映し、数多くの疾患のバイオマーカーとして期待されている。さらに、ヒトの血漿1ミリリットルから何百億から何兆ものエクソソームを回収することができることや、安定性が高いこともエクソソーム研究の活性化に繋がっている。

我々はこれまでに、400以上のがん及び非がんサンプルを含む細胞株、切除組織、血漿、骨髄液、リンパ液等の様々なヒト由来のエクソソームのプロテオミクス解析を行った。この解析から、血漿由来エクソソームによりがん患者と健常者を、それぞれのエクソソームに含まれるタンパク質により高精度で同定できることを報告してきた。更に、血漿由来エクソソーム含有タンパク質により、乳がん、肺がん、膵臓がん、大腸がん、中皮腫の患者をがん種別にも分類できることを確認した。

次に、我々はがん細胞由来エクソソームがバイオマーカーとしてだけでなくがん進展にも寄与する機能分子であることを肺、肝臓、脳転移に関して証明してきた。興味深いことに、臓器特異性を有するがん細胞(肺、肝臓、脳)に由来するエクソソームは、ウイルスと同じくらいのサイズ(30-150nm)であるにも関わらず、肺や肝臓だけでなく脳関門を通り抜け脳内にも取り込まれることが分かった。さらに、エクソソームを臓器別に分布させる機構には、エクソソームの膜上に"郵便番号"の様な役割をする分子パターン(肺・肝臓はインテグリン、脳はCEMIP)があることを示した。"郵便番号"を利用して未来転移先へ分布したがん細胞由来エクソソームは臓器内の特定の間質細胞に優先的に取り込まれ、それぞれにおいて、転移前に転移しやすい場の構築に寄与することを見出しその機構を解明してきた。本講演では最後に、我々が現在行っているがん以外の疾患において、エクソソームを用いたバイオマーカーの可能性およびエクソソームを介した臓器連関が病態の発症や進行機序に関わる可能性についても少し触れる。

【略歴】

【学歴】

2006年 東京理科大学 理学部 応用化学科 卒業
 2008年 東京大学 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 修士課程 修了
 2011年 東京大学 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 博士課程 修了 (生命科学博士取得)
 2020年 ニューヨーク大学タンソン工科大学バイオインフォマティクス高度専門士(バイオインフォマティクス)の学位取得

【職歴】

2010年- コーネル大学医学部小児科 Visiting graduate student (2010-2011年)として配属後、Postdoctoral Fellow (2011-2015年)、Research Associate (2015-2016年)、Instructor (2016-2019年)を経て、コーネル大学医学部小児科Adjunct Assistant Professor (2019年-)
 2019-2020年 東京大学 IRCN 講師 東京大学卓越研究員
 2019年- さきがけ研究者
 2020年- 東京工業大学 生命理工学院 准教授

HQ-02-3 痛覚伝達変調におけるグリア細胞の役割



○津田 誠

九州大学大学院薬学研究院薬理学分野

皮膚などへの侵害刺激によって発生した痛覚信号は、一次求心性神経を介して脊髄後角に入り、神経回路で適切に情報処理・統合され、脳へ伝達される。この一連のプロセスによって生体は侵害刺激の存在を認知し、それに対する適切な防御行動を誘発する。近年のシングルセルトランスクリプトームから、非常に多くの神経サブセットの存在が報告され、さらに、特定のサブセット選択的な欠失や機能操作技術により、それぞれの役割が徐々に明らかになってきている。また、痛覚伝達経路には、グリア細胞も豊富に存在し、がんや糖尿病などに伴う神経障害で発症する慢性疼痛に重要な役割を担うことが示されてきた(Nat Rev Neurosci 19: 138-152, 2018)。さらに最近、これまで概ね均一な集団と考えられてきたグリア細胞が不均一な集団を形成していることが分かり始め、正常および病態時の痛覚伝達変調に重要な役割を担うグリアサブセットの存在が明らかにされている。本講演では、上記の研究成果を中心に、痛覚伝達変調におけるグリア細胞の役割に関する最新知見を紹介し、痛覚伝達の新しい変調メカニズムと創薬への可能性について議論したい。

【略歴】

1998年 星薬科大学 大学院薬学研究科 博士課程修了
 1999年 JST特別研究員(国立医薬品食品衛生研究所配属)
 2002年 トロント小児病院 博士研究員
 2004年 厚生労働省 厚生労働技官(国立医薬品食品衛生研究所配属)
 2005年 九州大学 大学院薬学研究院 助手
 2006年 九州大学 大学院薬学研究院 助教授(07年より准教授)
 2014年 九州大学 大学院薬学研究院 教授(現職)
 (兼任職)
 2016年 順天堂大学 大学院環境医学研究所 客員教授
 2018年 九州大学 総長補佐
 2019年 九州大学 主幹教授
 2020年 九州大学 大学院薬学研究院 副研究院長

HQ-02-4 グリア細胞のイメージング



○岡部 繁男

東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学

近年、グリア細胞は脳内で単に神経細胞の代謝・栄養を支持するだけでなく、多様な機能を持ち、様々な脳疾患の病態とも関連することが報告されている。脳機能の要となる神経回路の形成・成熟におけるグリア細胞と神経回路のダイナミックな応答をin vivoで解析するには新しいイメージング技術の開発や他の方法論との融合が必要である。この発表では我々の研究グループが現在進めている新規のグリア細胞のイメージング手法を紹介し、これらの技術を活用したグリア研究の将来について議論したい。第一のアプローチは侵襲を極力低減した状態での脳内深部組織からの長期間のin vivo二光子イメージング技術の確立である。手術条件を最適化することで、海馬CA1領域、更に深部の歯状回の休止状態でのミクログリアの観察、さらに歯状回で新生する未分化神経細胞のミクログリアによるクリアランスの過程のイメージングが可能になった。第二のアプローチは組織拡大手法(Expansion microscopy)の応用による神経細胞とグリア細胞の微細形態の定量的な解析である。組織拡大による神経シナプスの超解像イメージングにより精神疾患のマウスモデルの解析を実施しており、この方法論をシナプス・グリア相互作用の解析にも応用することが可能となっている。最後に、脳疾患の動物モデルを研究する上で様々な適用が考えられる、脳細胞移植と二光子顕微鏡イメージングを組み合わせた技術について紹介する。移植後の細胞は脳組織に組み込まれin vivoイメージングも可能であり、疾患モデル動物から前駆細胞を単離し、別の動物の脳へ移植することで病態が細胞自律的なものである事の検証が可能となる。これら複数の技術の高度化は脳疾患の病態形成におけるグリア細胞の関与についての新しい発見を加速すると期待される。

【略歴】

1986年 東京大学 医学部医学科 卒業
 1988年 東京大学 医学部解剖学教室 助手
 1993年 米国国立保健研究所(National Institutes of Health)客員研究員
 1996年 通商産業省 工業技術院 生命工学工業技術研究所 主任研究官
 1999年 東京医科歯科大学 医学部 解剖学教室 教授
 2007年 東京大学 大学院医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授

次世代核酸医薬のサイエンス

座長：永田 哲也 東京医科歯科大学大学院 歯科学
総合研究科 脳神経病態学(神経
内科) 分野

佐橋健太郎 名古屋大学医学部脳神経内科

〈ねらい〉

代表的な核酸医薬には、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)・RNAi・アプタマー・デコイなどがあります。核酸医薬は、高い特異性と、mRNAやnon-coding RNAなど、従来の医薬品では狙いにくい細胞内の標的分子を創薬ターゲットにすることが可能であり、ヌシネルセン、オンパットロやビルトラルセンに代表されるように核酸医薬品は、遺伝子抑制や発現上昇を目的として、既に上市されている。同じく核酸医薬品であるmRNA医薬もコロナワクチンで知られるようにすでに市場を席巻している。一方で核酸医薬における新規モダリティの開発、生体内での安定性やデリバリー技術の向上などサイエンスに基づいた新たな技術が次々と生み出されている。本セッションでは、グアニン四重鎖を標的とした核酸、新規リガンドを持つ核酸、新たなmRNA合成法、核酸を送達する新たなDDS技術などを中心に次世代の核酸創薬に向けた新たなサイエンスを紹介する。

HQ-03-1 超微小ナノ医薬「ユニット
ポリイオンコンプレックス」
による核酸医薬デリバリー



○宮田完二郎

東京大学 大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻

近年、神経系疾患を含む難病治療薬として核酸医薬に大きな期待が集まっている。核酸医薬は、塩基配列依存的に標的遺伝子の発現を調節できることから、優れた特異性を発揮する。しかしながら、標的細胞に対する選択性や移行性に乏しいため、十分な治療効果が得られにくいという課題がある。この課題を解決する方法論として、ナノ粒子などに核酸医薬を封入し、標的組織・細胞に対する選択性と移行性を高める「ナノ医薬」の開発が進められている。実際に、カチオン性(イオン化)脂質を用いて調製された脂質ナノ粒子製剤「パティシラン」は、世界初のsiRNA医薬(家族性アミロイドポリニューロパシー治療薬)として承認されている。このような脂質ナノ粒子は、肝臓に対して優れた選択性を発揮するため、肝臓が標的となる疾患治療に有用であることが知られている。その一方で、肝臓以外の組織への核酸医薬デリバリーには不向きであることも指摘されている。

この様な背景のもと、我々は固形がんを含む炎症組織に核酸医薬をデリバリーするナノ医薬の開発を進めてきた。過去の研究より、膵臓がんなどの線維性の腫瘍組織内を浸透するためには、ナノ粒子のサイズを50 nm以下に調節すべきであることが報告されている。そこで、脂質ナノ粒子(~100 nm)よりも小さなナノ医薬として、1分子の核酸医薬のみを封入した最小スケールのナノ医薬を構築した。具体的には、生体適合性に優れた2分岐ポリエチレングリコール(bPEG)鎖とカチオン性のポリリシン(PLys)鎖から成るY字型ポリマー(bPEG-PLys)を合成し、2分子のbPEG-PLysと1分子のsiRNAの間でユニットポリイオンコンプレックス(uPIC)を調製した。蛍光相関分光法による粒径測定の結果から、uPICのサイズは~18 nmであることが確認された。本発表では、膵臓がんモデル、脳腫瘍モデル、あるいは炎症組織に対するuPICによる核酸医薬デリバリーの結果を紹介する。

【略歴】

2022年1月-現在
東京大学 大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 教授
2016年1月-2021年12月
東京大学 大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 准教授
2013年1月-2017年 3月
東京大学 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 准教授
2009年4月-2012年12月
東京大学 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 助教
2006年4月-2009年 3月
東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 特任
助手/特任助教
2006年3月
東京大学 大学院工学系研究科 マテリアル工学専攻 博士課程修了

HQ-03-2 神経毒性の軽減を可能にした新規ヘテロ2本鎖核酸医薬技術



○吉岡耕太郎、勝山 真帆、Chunyan Jia、
Su Su Lei Mon、Yang Ying、
松林 泰毅、田中 規恵、原 倫太郎、
永田 哲也、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(脳神経内科)

核酸医薬は抗体医薬品に続く次世代分子標的薬として期待され、中枢神経疾患を対象に創薬開発が爆発的に進んでいる。特に、脊髄性筋萎縮症に対するヌシネルセンは生命予後を劇的に改善させ、神経変性疾患の根本治療のブレイクスルーに核酸医薬が初めて成功した。更に、通常の臨床試験による創薬開発が困難な超希少難病に対する個別化治療(n-of-1治療)として、患者個々の遺伝子異常に即したオーダーメイドの核酸医薬の開発が神経難病を中心に世界中で進められており、既にパッテン病に対するmilasenがFDAに2018年に承認されている。

一方で、既存の核酸医薬技術の大半が髄腔内投与時に中枢神経毒性を有しており、臨床開発のボトルネックとなっている。特に、急速進行性の希少疾患の創薬開発においては、高い有効性と安全性を両立する候補薬の選別には時間的・金銭的に大きな制約が存在し、中枢神経毒性を克服する汎用技術の開発は最大かつ喫緊の課題である。

そこで、我々は中枢神経毒性の克服を目指して、従来の1本鎖アンチセンス核酸医薬に対して、相補配列を有する核酸鎖を結合させたヘテロ2本鎖核酸技術を開発した。さらに、相補核酸鎖に対して種々の核酸化学修飾を導入したヘテロ2本鎖核酸をマウスに脳室内投与し、その中枢神経毒性を行動学的異常に基づいた神経毒性スコアやオープンフィールドテストを用いた自発運動機能評価により比較検討した。その結果、従来のアンチセンス核酸の有効性を保持したまま、その神経毒性を30分の1以下に低減することが可能な新規ヘテロ2本鎖核酸構造を見出した。更に、カンクイザルに髄腔内投与した際に見られる重篤な神経毒性も同様に新規ヘテロ2本鎖核酸技術は改善することに成功した。

本ヘテロ2本鎖核酸技術はあらゆるアンチセンス核酸に対して応用が可能であり、高い有効性と安全性を可能とする次世代の核酸医薬基盤技術として期待される。

【略歴】

学歴:

2007年 東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
2016年 東京医科歯科大学大学院博士課程 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野 卒業

職歴:

2007年4月 国保旭中央病院臨床研修医
2009年4月 東京医科歯科大学附属病院 神経内科 医員
2010年6月 横浜市立みなと赤十字病院 神経内科 医員
2012年4月 東京医科歯科大学神経内科 医員
2016年4月 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 特任助教
2020年7月 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 プロジェクト助教 現在にいたる

役員歴:

日本核酸医薬学会 評議員; 2019年-
Editorial board of Cellular and Molecular Neurobiology (CEMN); 2021-

HQ-03-3 staple核酸による標的RNA構造制御技術



○勝田 陽介

熊本大学病院 先端科学研究部

近年、脊髄性筋萎縮症やデュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療を可能とするエクソンスキップを作用機序とする核酸医薬がアメリカ食品医薬品局(FDA)に承認され、小分子化合物では対処できなかった疾病への治療効果をもたらすことから非常に大きな注目を集めている。

しかし、標的mRNA分解に基づく遺伝子発現抑制型核酸医薬に関しては、様々な作用機序に基づく技術(RNAiやアンチセンスなど)が提案されているにも関わらず、順調に開発が進んでいるとは言い難い。申請者はこの理由を、「導入した核酸は、mRNA切断酵素と連動してはじめて機能する」点にあると考えている。

天然核酸から構成される核酸医薬は種々の分解酵素の標的となることから、体内導入後は速やかに分解され、標的に対して有効濃度で送達されないことが問題とされている。これらの問題を解決することを目的として国内外において人工核酸や標的指向性をもつリガンドの開発が展開され、Gapmerやヘテロ核酸といった魅力的な手法が考案されてきた。しかし人工核酸やリガンドを導入は、mRNA切断酵素等に対する基質能が低下し期待するほどの薬効が発揮できないというジレンマを内包し、多くの制限を受けた環境下での開発に留まっているのが現状である。

このような背景から、申請者らのグループでは酵素反応に依存しない新規タンパク質発現抑制システムの開発に取り組んでいる。この手法は「Staple核酸」と名付けた短鎖核酸を導入し、グアニン繰り返し配列を手繰り寄せることで人工的にRNA G-quadruplex (RGq) 構造の形成を誘導し、タンパク質翻訳反応を抑制する。mRNA切断酵素等との連携が不要であることから、導入するStaple核酸は標的mRNAに対する認識能を有していれば種類を問うことなく、基本的にはどのような化学修飾を施してもその作用機序に対する影響はない仕組みとなっている。

本発表においては、このStaple核酸を使った治療効果などについての成果を紹介する。

【略歴】

平成24年3月

京都大学大学院理学研究科博士(後期)課程 化学専攻 修了

平成24年4月~平成29年3月

京都大学物質・細胞統合システム拠点 上杉研究室 特定研究員

平成29年4月~現在に至る

熊本大学大学院先端科学研究部助教、京都大学物質・細胞統合システム拠点客員助教(兼任)

HQ-03-4 RNA創薬を志向した核酸分子の開発

○阿部 洋^{1,2}¹名古屋大学大学院理学研究科 物質理学専攻、²東海国立大学機構 糖鎖コア研究所

mRNA医薬は次世代医薬技術として注目されており、タンパク質補充療法やワクチン療法への利用が期待されている。実用化に向けては以下のような解決すべき課題があげられる。(1)mRNA分子が生体内で不安定であり、mRNAからのタンパク質合成効率が低い。(2)mRNAが細胞内に導入されない。課題(2)については世界中の研究者が遺伝子治療や核酸医薬のために開発してきたデリバリー技術がmRNA医薬に対しても応用できると期待される。一方、課題(1)を解決するための研究はほとんどされてこなかった。我々は、高い翻訳効率と生物学的安定性を有するmRNA分子の設計・合成を目指して研究に取り組んできた。その分子設計戦略として、翻訳反応サイクルの律速段階である開始段階を制御できるmRNA分子を設計できれば、タンパク質合成効率を向上できると考えた。これまでに、mRNAを環状化することで翻訳反応の律速段階を回避できることを見出した。また、チオリン酸修飾をmRNAに部位特異的に導入することで翻訳反応の律速段階を促進できることを見出した。これら設計されたmRNA分子は、天然型mRNAと比較して200倍まで翻訳効率を向上させることが明らかとなった。本研究の詳細を報告する。

【略歴】

- 1995.4-1996.3 北海道大学薬学部・薬品製造学研究室(橋本俊一教授)
- 1996.4-1998.3 北海道大学大学院薬学研究所修士課程・生物物理化学研究室(加茂直樹教授)
- 1998.4-2001.3 北海道大学大学院薬学研究所博士課程・薬化学研究室(松田彰教授)
- 2001.4-2002.3 マサチューセッツ工科大学化学科(JoAnne Stubbe教授)
- 2002.4-2005.5 スタンフォード大学化学科(Eric T. Kool教授)
- 2005.6-2013.8 独立行政法人理化学研究所・伊藤ナノ医工学研究室・研究員(伊藤嘉浩主任研究員)
- 2013.9-2015.3 北海道大学大学院薬学研究所・創薬化学研究室・准教授(周東智教授)
- 2015.3-現在 名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻・教授

Blood-brain barrier: a novel therapeutic target for neurological disorders

Chairs : Takashi Kanda

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Taiji Tsunemi

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

《Objective》

Manipulation of blood-brain barrier (BBB) is now a promising strategy to treat intractable neurological disorders. For central nervous system (CNS) degenerative disorders such as Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis, artificial and controlled opening of BBB may help to introduce growth factors and cytokines which may support neuronal integrity into CNS parenchyma. Increased transportation of therapeutic IgGs into CNS may also be achieved using this approach. Conversely, artificial and controlled enhancement of BBB function may accomplish more sophisticated treatment of autoimmune and inflammatory CNS disorders including multiple sclerosis, neuromyelitis optica and autoimmune encephalitis. The aims of this symposium are to elucidate recent knowledges concerning the BBB abnormality and mechanism of mononuclear cell invasion into CNS parenchyma in various neurological disorders, and to present novel therapeutic strategies via BBB management.

HQ-04-1 A novel breakthrough in neuroscience field by new technology of *in vitro* human BBB models



○ Yukio Takeshita^{1,2}

¹Blood-Brain Barrier Research Center Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan,

²Department of Neurology and Clinical Neuroscience Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan

The blood-brain barrier (BBB) plays crucial roles in the maintenance of homeostasis in central nervous system and in the pathogenesis of neurological disorders. In anatomical structure, the BBB mainly comprises brain-microvascular endothelial cells, pericytes and astrocyte. Pericytes and end-feet of astrocytes form close contact with the endothelial cells and participate the regulation of the barrier function.

Although *in vitro* BBB models could be applied to various fields such as drug design and brain conditions for neurological disorders, there were no versatile *in vitro* BBB models. As ideal *in vitro* BBB models, the following four factors are mentioned. First, the model should include human cells that maintain both physiological and morphological BBB properties. Second, endothelial cells should be co-cultured with other BBB cells such as astrocytes and pericytes based on anatomical structure. Third, the model should allow the transendothelial migration of inflammatory cells under physiologically relevant shear forces. Fourth, the model should allow further analysis of BBB function, including the measurement of transendothelial electrical resistance (TEER) and microvolumes of humoral factors across the BBB, and the phenotyping of transmigrated cells.

In this talk, we summarize current knowledge of *in vitro* BBB models and show our new *in vitro* human BBB models which meet these requirements. Then, we introduce the latest developments in various research field such as drug screening, the pathogenesis of neurological disorders, and new action mechanism of molecular targeted drug with these BBB models.

【Curriculum Vitae】

[2021 - Current]

Principal Investigator, Blood-Brain Barrier Research Center, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

[2014 - Current]

Clinical Associate, Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

[2011 - 2014]

Research Fellow, Neuroinflammation Research Center, Department of Neurosciences, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland

[2010 - 2012]

JSPS Research Fellowships for Young Scientists (Doctoral course students: DC), Japan Society for the Promotion of Science.

[2011]

Ph.D., Department of Neuroanatomy, Yamaguchi University Graduate School of Medicine.

[2009 - 2011]

Clinical Fellow, Department of Neurology and clinical neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine.

[2007 - 2009]

Early resident, Yamaguchi University Hospital

[2007]

M.D. Yamaguchi University Graduate School of Medicine

5月20日(金) 7:30 ~ 9:30

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

20
日

大会長校企画シンポジウム

HQ-04-2 BBB dysfunction in neurodegenerative disorders

○ Taiji Tsunemi

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

The blood-brain barrier (BBB) protects brain tissues from neurotoxic components existing in peripheral blood flow to keep the central nervous system (CNS) internal environment healthy, which is required for the proper functioning of neuronal circuits. The BBB also regulates the transport of various molecules into and out of the CNS. BBB breakdown and disruption, therefore, result in the invasion of toxic blood components and microbial pathogens into the brain, aberrant transport and clearance of molecules, and a reduction in cerebral blood flow, causing inflammatory and immune responses that trigger neurodegeneration. This session will introduce recent studies in the living human brain and post-mortem tissue as well as *in vitro* cell-based and non-cell-based models, all of which have helped uncover the role of BBB dysfunction in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. Then we will focus on the pathogenic and genetic mechanisms by which dysfunctional BBB contributes to the accumulation of insoluble toxic proteins in neurons and/or glia, the pathological hallmark of many neurodegenerative disorders. We observed that BBB dysfunction is not merely involved in disease progression by allowing harmful substances into brains; it is even necessary for disease initiation, highlighting BBB as a novel therapeutic target for alteration of the course of neurodegenerative diseases.

[Curriculum Vitae]

Taiji Tsunemi has been a researcher in the field of neurodegenerative disorders. He started this research career in spinocerebellar ataxia and moved to spinobulbar muscular atrophy, Huntington's disease, and Parkinson's disease. His interests include the mechanism of the accumulation of toxic insoluble proteins in neurons and glia, which has been a common pathological finding in these disorders. He is also interested in the propagation of toxic proteins, which may be mediated by exosomes.

HQ-04-3 Immune cell interaction with the blood-brain barrier in the pathogenesis of multiple sclerosis

○ Britta Engelhardt

Theodor Kocher Institute, University of Bern, Switzerland

Blood-brain barrier (BBB) breakdown and immune cell infiltration into the central nervous system (CNS) are amongst the earliest pathological hallmarks observed in multiple sclerosis (MS). It is generally thought that BBB breakdown is a consequence of neuroinflammation. We challenge this view by showing that the BBB plays an active role in directing T cell migration to paracellular or transcellular sites of diapedesis. Combining *in vitro* live cell imaging of T-cell migration across primary mouse brain microvascular endothelial cells under physiological flow with serial block face scanning electron microscopy (SBF-SEM) we have furthermore identified BBB tricellular junctions as novel sites for T-cell diapedesis across the BBB. Furthermore making use of human induced pluripotent stem cell (hiPSCs) derived from healthy controls or MS patients and differentiating those to brain microvascular endothelial (BMEC)-like cells as *in vitro* model of the BBB we found that the MS-derived BMEC-like cells showed impaired junctional integrity and barrier properties and displayed an inflammatory phenotype with increased adhesion molecule expression and immune cell interactions when compared to HC-derived BMEC-like cells. Taken together our findings underscore the active role of the BBB in neuroinflammation and suggest the existence that intrinsic BBB dysfunction may contribute to MS pathogenesis.

[Curriculum Vitae]

Britta Engelhardt is Professor for Immunobiology and the Director of the Theodor Kocher Institute at the University of Bern in Switzerland. Her research is dedicated to understanding immune surveillance of the immune privileged central nervous system (CNS) with a focus on immune cell migration in the CNS. Combining her expertise in vascular biology, neuroimmunology and live cell imaging she has defined novel cellular, subcellular and molecular mechanisms involved in the migration of different immune cell subsets across the brain barriers. She has published almost 250 articles that are highly cited. She was elected Vice-Chair and Chair of the Gordon Research Conference Barriers of the CNS in 2016 and 2018, respectively and is currently the president of the Swiss Society for Microcirculation and Vascular Research (SSMVR) and the Co-President of the Medico Scientific Advisory Board of the Swiss MS Society.

HQ-04-4 Proteo-typing of transporter and tight junction proteins in CNS barriers at neurological disorders



○ Tetsuya Terasaki

School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Finland

Transporter and tight junction (TJ) proteins play a crucial role for the structure and function of the CNS barriers, *i.e.*, the blood-brain barrier (BBB), the blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB), the blood-spinal cord barrier (BSCB) and the blood-arachnoid barrier (BAB). Global proteomics and quantitative targeted absolute proteomics are useful technologies for elucidating disintegration mechanism of the CNS barriers. Proteo-typing of the CNS barriers will provide a rational strategy to find therapeutics target protein (s) for neurological disorders.

We found significant expression of claudin-11 as a TJ protein in the BBB and BSCB in mouse and human. Claudin-11 protein suppressed significantly in the BBB of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mouse model and multiple sclerosis (MS) patients. Downregulation of claudin-11 protein was attenuated by dihydrotestosterone treatment in the *in vitro* human BBB model. Mechanism of claudin-11 downregulation by MS will be a therapeutic target for the treatment of MS patients.

MDR1/*ABCB1*, multidrug resistance protein 1, is acting as the most important functional barrier in the BBB, BSCB and BAB. We found that MDR1 protein was rapidly internalized under oxidative stress in the BBB, resulting significant reduction of efflux transport function of MDR1. As the signaling pathway of Abl and Src kinases was suggested to be involved, the pathway will be a therapeutic target for the ischemia-reperfusion with oxidative stress.

Recently, we found MDR1 protein level was significantly downregulated in the BBB of epileptic patients, while upregulated in that of epileptic mouse model. Interestingly, protein expression of anti-epileptic drug (AED) metabolizing enzymes was upregulated in the BBB of epileptic patients, while TJ proteins were downregulated. Molecular mechanisms involved with the BBB disintegration will be therapeutic target (s) for the treatment of AED resistant epileptic patients.

[Curriculum Vitae]

Dr. Tetsuya Terasaki graduated Kanazawa University (1977) and received Ph.D. degree from University of Tokyo (1982). He was appointed full Professor of Tohoku University (1996) and Distinguished Professor of Tohoku University (2008). He received the Ebert Prize (1985), the AAPS Meritorious Manuscript Awards (1996 & 2010), research achievement awards from Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan (2007), Japanese Society of Study for Xenobiotics (2007), and Pharmaceutical Society of Japan (2014), International Society of Study for Xenobiotics (Asia Pacific, 2018). His major research interest is molecular pharmacology of CNS and ocular barriers function. He published over 320 research articles, 75 review articles and 55 book chapters. His h-index is 74. Based on the frequency of citation, he was selected as a "Highly Cited Researcher 2016" by Clarivate Analytics. In April 2013, he received the Medal of Honor with Purple Ribbon, bestowed by the Government of Japan to the most highly honored scientists. He retired from Tohoku University and awarded Emeritus Professor in 2020. He has moved to Finland and started his new research as a Visiting Professor of University of Eastern Finland (UEF) in 2020 and appointed as a Research Director of UEF in November 2021.

神経難病のゲノム医療—実現に向けて—

座長：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座

〈ねらい〉

わが国のゲノム医療は癌領域が先行する形で進んできていたが、2019年末の全ゲノム解析等実行計画に基づき、それ以外の難病等についても漸くゲノム医療推進の動きが強まっている。現在、制度設計を行う研究、既存検体を用いた先行解析、様々な仕組みを検証する実証事業が進みつつあり、全国共通の基盤で全ゲノム解析を行う体制が構築される予定である。得られたデータは診断・治療などの形で直接的に患者に還元されるのみならず、アカデミアと産業界で活用され基礎研究から創薬等にまで幅広く貢献することになる。

本シンポジウムでは、まず、わが国の国家プロジェクトであるゲノム医療推進のロードマップを紹介すると共に、その実施体制、支援体制などを説明する。また、具体的に未診断疾患、単一遺伝子病、多因子疾患、孤発性疾患へのアプローチと先行解析研究を概説し、神経難病におけるゲノム医療を実感していただく。

HQ-05-1 世界の潮流とわが国のゲノム医療推進のロードマップ



○江崎 治朗

厚生労働省健康局難病対策課

わが国の難病患者への支援は、昭和47年の「難病対策要綱」の制定以降、約 40 年間にわたって法律に基づかない予算事業(研究事業や医療費助成等)として進められてきた。しかしながら、助成について難病の疾病間で不公平感があったり、長期の療養や社会生活を支える仕組みが不十分であったりといった課題があった。平成27年には「難病法」が制定され、公平かつ安定的な医療費助成制度が確立するとともに調査研究の推進等が図られることとなった。その後、指定難病の疾病数も大幅に増加され、令和3年には338疾病に達した。

難病法制定から5年の節目を迎えるにあたり、令和元年5月から難病と小児慢性特定疾病(小慢)の合同委員会で議論が重ねられ、令和3年7月に「難病・小慢対策の見直しに関する意見書」(意見書)がとりまとめられた。そのなかでは、医療費助成の開始時期を申請時点から重症化時点に前倒しすることなど、法制定後に見えてきた状況と対応の方向性が示された。

こうした難病対策を推進するなか、近年その研究の場面において「全ゲノム解析等」が身近になりつつある。英国では2018年に Genomics England が、がんや稀少疾患を対象に10万ゲノム解析を完了した。また、わが国ではこれまでに未診断疾患イニシアチブ(IRUD)等の研究で、全エクソーム解析等が実施され、目覚ましい成果をあげつつある。

厚生労働省では「全ゲノム解析等実行計画」(令和元年)を策定し、がんや難病領域で重点的な解析を進めてきた。難病では、令和3年度までに約5,500症例の全ゲノム解析を先行的に進めた。こうした技術は、将来、未診断の患者については疾病の特定に、既に診断がなされた患者についてはその病態解明につながることを期待されている。今後、難病診療の現場で全ゲノム解析等が普及するためには、難病のゲノム診療に対応できる診療拠点を整備したり、遺伝カウンセラーを育成したりすることが重要となる。

本講演では、全ゲノム解析等をめぐる世界的潮流を踏まえつつ、わが国の「全ゲノム解析等実行計画」の進捗を紹介する。また、全ゲノム解析等について、難病領域特有の留意点や国が取り組むべき課題を検討する。

【略歴】

- 2012年 広島大学医学部医学科卒業
- 東京女子医科大学病院初期研修医
- 2014年 東京女子医科大学医学部法医学講座 特任助教
- 2016年 厚生労働省医政局医事課主査
- 同総務課医療安全推進室
- 内閣府死因究明等施策推進室
- 2018年 厚生労働省医政局医事課長補佐
- 医学博士(広島大学)
- 2019年 高知県健康政策部健康対策課長
- 2021年 厚生労働省健康局難病対策課長補佐
- 新型コロナウイルス感染症対策推進本部

HQ-05-2 未診断疾患イニシャチブ (IRUD) と単一遺伝子病



○水澤 英洋^{1,2}

¹国立精神・神経医療研究センター、²東京医科歯科大学

ゲノム医療とはゲノム情報を活用した医療のことであり、具体的には診断や治療、予防などにゲノム情報を役立てることである。最も分かり易いのは、ゲノム情報による診断、すなわち遺伝子診断であろう。中でも1つの遺伝子の病的な変異によって疾患が発症する単一遺伝子病の診断と思われる。一方、難病の多くは希であり、希少疾患とか希少難病と呼ばれ、遺伝子変異が関与していることが多いと想定されている。希少難病はその希少性の故に臨床像のみでは診断をつけることが難しく、遺伝子治療の可能性も含め、原因となる遺伝子変異を同定する努力が世界的に行われている。

わが国では、2015年からAMEDによる未診断疾患イニシャチブ(IRUD)が開始され、全国どこにいても、次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム解析により未診断に苦しむ患者の遺伝子解析を行う研究が進んでおり、大きな成果をあげている。2021年秋には39のIRUD拠点病院と13の高度協力病院にIRUD診断委員会が置かれ414もの協力病院や掛かり付け医から患者が紹介され、6739家系19421検体の登録、5604家系の解析により2468家系(44.1%)で診断を確定した。新規原因遺伝子25、新しい表現型・疾患概念20が含まれ、もう1家系あれば診断が確定する可能性の高いN of 1家系は319であった。診断が確定した原因遺伝子は652で1718変異が同定され、中には直接治療に結びつく例もあった。10家系以上に認められた比較的コモンな遺伝子は17存在した。これらは遺伝子検査を診療実装していく上で非常に貴重なデータである。5378家系の情報はHPOを用いたMatchmakerと互換性のある IRUD Exchangeに登録され、国内外と共有・連携がなされ成果が出ている。また、小動物モデル、iPS細胞、ゲノム編集などを用いて診断率を上げ、治療法開発をめざすIRUD Beyondも発展している。

OMIMによれば単一遺伝子病の原因遺伝子は約9000とされ、ヒトの疾患を来す病的分子回路の重要な構成分子と考えられるが、その内まだ3000余りは同定されていない。この解明は単に当該遺伝子による希少疾病のみならず、多くのコモンな疾患の解明や治療にも貢献すると期待される。IRUDは現在は全エクソン解析を用いているが全ゲノム解析の時代となり、更なる発展をめざしている。

【略歴】

1976年東大医学部卒。同大学神経内科に入局、浜松医大第1内科助手、東大病院・脳研神経内科助手、浴風会病院医師などの後、1984年筑波大神経内科講師。1986-1988年米国Einstein医科大に留学、帰国後、筑波大助教を経て1996年東京医歯大神経内科教授、1999年同大学院脳神経機能病態学(のち脳神経病態学)教授、2008年同大学脳統合機能研究センター長、病院副院長、2011年医学科長、2014年3月同大学退職。2014年4月同大学特任・名誉教授。国立精神・神経医療研究センター理事・病院長、2016年4月同センター理事長、2021年4月同センター名誉理事長、理事長特任補佐。2010年~2014年日本神経学会代表理事。2008年~2017年日本神経感染症学会理事長。2016年PRION2016会長、2017年第23回世界神経学会議大会長、2018年国際神経病理学会副会長。この間、厚労省・文科省・AMEDなどのプリオン病、運動失調症、ゲノム医療など多くの研究班の班長、2015年10月~AMEDの未診断疾患イニシャチブ班長などを努めている。

HQ-05-3 多因子疾患と孤発性疾患のゲノム医療



○戸田 達史

東京大学大学院医学系研究科 神経内科

ゲノム医療の進歩により、10年後にはどのように神経疾患では医療が変化しているかについて考えたい。神経疾患にはハンチントン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィーのように単一遺伝子の異常によるものと、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALSのように大部分は孤発性だが一部にメンデル遺伝をとる多因子疾患がある。

単一遺伝子のものに関しては、多くの原因があきらかにされ、現在、分子標的治療というか、例えばアンチセンス核酸による、脊髄性筋萎縮症や筋ジストロフィーの治療薬も上市され、家族性ALSやハンチントンの治験も行われておりまさに治る脳神経内科、ゲノム医療の成果が分子標的治療という形でとりいれられている。また単一遺伝子疾患だけでなく、孤発性のもも一部のメンデル遺伝子の異常の発見により分子病態の解明が進み、分子機構に基づいた治療戦略、治験が行われており上市されたものもある。多因子神経疾患の感受性遺伝子SNPがゲノムワイド関連解析により明らかにされており、稀だが発症への効果が大きいrare variantも重要である。

孤発性のもものでは、例えばSNPはeffectサイズが小さいが、10年後には例えばpolygenicリスクスコアでリスクの高い人を予測し、予防があるものは予防医療を行う、または先制医療といえますか発症前の人予測して現にアルツハイマー病で行われているように発症前治験に参加する、進行抑制薬ができていればpolygenicリスクスコアに応じた対応をするというようなことが可能になっていよう。

孤発性の神経疾患は、SNPとパーキンソン病におけるゴーシャ遺伝子のようなeffect sizeの大きいrare variantの組み合わせからなっている。SNPはeffect sizeが小さいので介入は難しいが、例えばゴーシャ遺伝子産物の酵素活性をあげるとか、rare variantは介入は可能である。ある患者はrare variant Aとrare variant BとCの組み合わせからなり、そういう人にはそれぞれに対応した治療Aと治療Bと治療C、別の患者はrare variant Aとrare variant CとDからなり治療はAとCとDとか、それぞれの患者ごとのミックスコンビネーションセラピーが理想であり、まさにプレジジョンメディスンが展開されることは夢ではあるまい。

【略歴】

1985年 東京大学医学部医学科卒業、東大病院内科研修医
1987年 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
1994年 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学・助手
1996年 東京大学医科学研究所 助教授
2000年 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学・教授
2009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
2017年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学・教授
2017年 日本学術会議 会員
2018年 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、日本筋学会副理事長、日本内科学会評議員
神経学会学賞、朝日賞、文部科学大臣表彰、日本学士院賞、日本医師会医学賞などを受賞

HQ-05-4 全ゲノム解析基盤の構築 —先行解析と実証事業—



○徳永 勝士¹、三宅 紀子²

¹国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト、

²国立国際医療研究センター 疾患ゲノム研究部

AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究」(先行解析)班では、分担研究者が収集して未だゲノム解析を実施していない検体、およびエクソーム解析では原因変異を特定できなかった検体を受け入れている。これらについて我々「ゲノム基盤」担当グループは全ゲノム解析を実施し、その結果を分担研究者に送付する。分担研究者はこの全ゲノムデータに基づき、詳細な臨床情報を含む専門的な解析を加え、新たな原因遺伝子変異の同定や発症メカニズムの解明を目指す。患者の残余試料および臨床情報と全ゲノムデータはそれぞれ難病バイオバンクおよび難病ゲノムデータベースに登録、保管され、一定期間の後にアカデミアや製薬企業などの研究者に活用される。さらにNBDC、MGeND、CANNDsといった公的データベースにも登録される予定である。全ゲノム解析の各種条件は、別の実施されているコントロール群(約28,000検体)の全ゲノム解析と共通にしている。令和2年度に実施した全ゲノム解析は2,300検体に達し、令和3年度は4,000弱の検体のゲノム解析を実施している。分担研究者にはFASTQ、CRAM、gVCFデータに加え、代表的なソフトを用いたSNV/indelおよび構造変異の解析結果とアノテーションデータを送付している。さらに、我が国ではロングリードシーケンシング解析の受託解析キャパシティが逼迫しているため、PacBio Sequel IIeシステムを調達して新しいプロトコルの検証を終え、令和4年1月より分担者への解析支援を開始した。

厚生労働省「難病の全ゲノム解析等基盤実証事業実証事業」(実証事業)では、新たに同意を得た難病もしくは未診断の患者および家族から末梢血等を収集し全ゲノム等解析を行い、患者の症状を説明できるゲノムの変化を同定し、その結果を患者に還元するという一連の過程を構築・実行し、課題を抽出し検討する。暫定ではあるが一連の解析体制を整え、令和4年1月より実際の症例の解析を開始した。将来的に全ゲノム等解析を臨床検査として行っていく場合の検査の質保証や難病診療に適したエキスパートパネルの在り方等についてもゲノム解析と並行して検討を行っていく。また、難病の診断法や治療法の開発促進のため、アカデミアや製薬企業が二次利用できるような体制についての準備も進めている。

【略歴】

東京大学理学部生物学科卒、東京大学大学院理学系研究科人類学専攻修士課程および博士課程を修了。日本学術振興会特別研究員(PD)、東京大学理学部生物学科人類学教室助手、東京大学医学部附属病院輸血部助手、日本赤十字社中央血液センター研究部課長を経て1995年より東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野教授。2019年より国立国際医療研究センター・ゲノム医科学プロジェクト・戸山プロジェクト長、ナショナルセンターバイオバンクネットワーク・中央バイオバンク長、長崎大学・国立国際医療研究センター連携大学院・教授を兼任。研究テーマとして、多因子疾患および薬剤・治療応答性に関わる遺伝要因の全ゲノム探索、コントロール群および難病患者群の全ゲノム解析とデータベース構築、HLA遺伝子群および全ゲノム解析によるアジア系諸集団の多様性。日本組織適合性学会理事長、日本人類遺伝学会理事、Journal of Human Genetics編集長、Human Genome Variation編集長などを歴任。

Neuroscience Frontier Symposium

New insights of epilepsy research

Chairs : Naoki Akamatsu

International University of Health and
Welfare School of Medicine, Department of
Neurology

Kazutaka Jin

Department of Epileptology, Tohoku
University Graduate School of Medicine

《Objective》

In this session, four speakers discuss the cutting edge of epilepsy research. Automated seizure detection devices have become rapidly utilized in the European countries. Dr Beniczky has recently developed the international guidelines of automated seizure detection. Drug treatments of epilepsy has turned the new corner. Dr Kwan will summarize the trends of anti-seizure medication and talk about the future direction. The intracranial evaluation of medically intractable epilepsy has dramatically changed after the introduction of stereo-EEG. Dr Matsumoto will review the SEEG and suggest the future of epilepsy surgery. Newer method of memory function evaluation has revealed the epilepsy specific dysfunction. Dr. Mukaino will show the recent research in long term forgetting in temporal lobe epilepsy correlating the anatomical findings with high resolution MRI.

後援：日本てんかん学会

NFS-01-1 Automated seizure
detection using
wearable device○ Sandor Beniczky^{1,2}¹Aarhus University Hospital, Denmark, ²Danish Epilepsy
Centre, Denmark

Objective: The International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) have recently developed a clinical practice guideline (CPG) on the use of wearable devices for automated seizure detection in patients with epilepsy.

Methods: The CPG was based on reviewing the published evidence using The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) statement. The working group evaluated the evidence and formulated the recommendations following the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.

Results: The working group found high level of evidence for the accuracy of automated detection of generalized tonic-clonic seizures (GTCS) and focal-to-bilateral tonic-clonic seizures (FBTCS) and recommended the use of wearable automated seizure detection devices for selected patients when accurate detection of GTCS and FBTCS is recommended as a clinical adjunct. The working group found a moderate level of evidence for seizure types without GTCS or FBTCS. However, it was uncertain whether the detected alarms resulted in meaningful clinical outcomes for the patients.

Conclusions: The CPG recommend using clinically validated devices for automated detection of GTCS and FBTCS, especially in unsupervised patients, where alarms can result in rapid intervention (weak/conditional recommendation).

【Curriculum Vitae】

Sándor Beniczky is board-certified neurologist, clinical neurophysiologist and epileptologist. He is professor at Aarhus University Hospital, and he is the head of the Clinical Neurophysiology Department at the Danish Epilepsy Centre. He is editor-in-chief of Epileptic Disorders, member of the Education Council, Congress Council, Big Data Council and Publication Council of the ILAE, and past-chair of the joint EEG taskforce of the IFCN and ILAE. The main research interest of Professor Beniczky is EEG and epilepsy, focusing on electromagnetic source imaging, seizure detection, standardisation and quality-assurance in clinical neurophysiology. He has supervised 11 Ph.D. students. He is author of 183 peer-reviewed papers and 22 book chapters.

NFS-01-2 Drug treatment of epilepsy; past, current and future



○ Patrick Kwan

Van Cleef Centre for Nervous Diseases, Monash University, Australia

Epilepsy affects 4% of the population during their lifetime. Patients have reduced quality of life and productivity, increased hospitalisation rates, higher medical and psychiatric comorbidities, death rates and health costs, and lower productivity. Our recent study shows that epilepsy costs Australia \$2.3 billion in gross domestic product (GDP) per year owing to loss of productivity in patients of working age. With over 140,000 people having active epilepsy in Australia, the total annual cost of epilepsy for 2019-20 is \$12.3 billion. Despite tens of billions of dollars spent in developing newer generations of anti-seizure medications (ASMs) in the past three decades, patient outcomes have not fundamentally improved in a number of ways:

1. One in three patients have drug-resistant epilepsy.
2. Even for the drug-responsive patients, finding the right ASM (s) has remained a largely trial-and-error process of selecting from >20 different drugs and thousands of possible combinations.
3. ASMs have major adverse effects.

This talk will provide an overview of ASM development, and discuss emerging approaches to achieve the much needed breakthrough in epilepsy management, including artificial intelligence and neural stem cells.

[Curriculum Vitae]

Professor Kwan is a clinician-researcher in epilepsy, particularly in the outcomes, clinical pharmacology, and application of Precision/Personalised Medicine. He is Professor of Neurology at the Central Clinical School and Co-Director of the Monash Institute of Medical Engineering, Monash University and Director of Epilepsy, Alfred Health. He was elected Fellow of the Australian Academy of Health and Medical Sciences (FAHMS) in 2017. He has published 300 peer-reviewed journal articles (155 in last 5 years), many in influential journals in the field, including NEJM, Lancet, BMJ, Lancet Neurology, Google Scholar citations >25,000 times (>12,000 since 2017). His series of studies in epilepsy outcomes (NEJM 2000, Neurology 2015, JAMA Neurology 2018) have contributed to the modern understanding of epilepsy prognosis. He chaired an International League Against Epilepsy (ILAE) special task force to develop the first global consensus definition of drug-resistant epilepsy, and served as Chair of the ILAE Medical Therapies Commission (2013-2017). He has a strong interest in personalised medicine and its translation into practice. His team was among the first to report HLA-B*15:02 as a strong genetic predictor of carbamazepine-induced severe skin reactions in Asians. He is an experienced clinical trialist and has published >20 clinical trials.

NFS-01-3 Trends of intracranial electroencephalographic evaluation for epilepsy surgery



○ Riki Matsumoto

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

Epilepsy surgery is a treatment option for patients with medically intractable focal epilepsy. When the epileptic focus cannot be specified according to the working hypothesis created by non-invasive examinations or the eloquent cortex is presumably close to the focus, the patient usually undergoes invasive evaluations with intracranial electrodes. In this symposium, I will overview the trend of the intracranial electroencephalographic evaluation by focusing on the following three points.

1) Wideband EEG analysis

Wideband EEG recording has provided a comprehensive approach to probe epileptogenicity by combining both low (DC shift) and high (high frequency oscillations) ends of frequencies. The co-occurrence of these two activities seems to be a more sensitive surrogate biomarker of epileptogenicity.

2) Network analysis

Our brain exerts higher functions properly by orchestrating the regions involved in a particular function through the brain network. In contrast, in epilepsy, ictal discharges exert seizure semiology by affecting the same brain network from the "different side" of the same coin. Various methods have been introduced to understand focal epilepsy as a brain network disorder. We review the clinical utility of the method of cortico-cortical evoked potential (CCEP) to probe both physiological (i.e., functional) and pathological (i.e., seizure) network, which has been recently highlighted for its firm reproducibility.

3) Stereo-EEG evaluation

In the last decade, thanks to the development of more sophisticated and safe devices and imaging techniques, the use of the multiple depth electrodes, namely, stereo-EEG has become a more popular method of presurgical evaluation because of the less invasiveness compared to subdural electrode recording and its potential ability to capture the whole network involved in the seizure generation by incorporating the deep portions of the brain.

[Curriculum Vitae]

Prof. Riki Matsumoto graduated Kyoto University Graduate School of Medicine in 1994. After residency in Kyoto University and affiliated hospitals, he had subspecialty training (Epilepsy/Clinical Neurophysiology) in Kyoto University Graduate School and Cleveland Clinic, and obtained PhD thesis in 2003. He then worked in the Department of Neurology, Kyoto University Hospital as young faculty, lecturer and associate professor. He was appointed as the Professor of the Division of Neurology at Kobe University Graduate School of Medicine in Dec, 2018. His research interests include the brain connectomics of normal physiology and pathophysiology by integrating neurophysiological techniques including CCEP, the development of physiologic biomarkers of epileptogenicity, the clinical/immunologic researches on autoimmune epilepsy, and the interaction between dementia and epilepsy.

Neuroscience Frontier Symposium 01

配信 En

5月18日 (水) 9:50 ~ 11:50

第10会場 (ガラス棟 4F G409)

NFS-01-4 Memory disturbance in temporal lobe epilepsy



○ Takahiko Mukaino

Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan

Temporal lobe epilepsy (TLE) can cause a variety of cognitive dysfunction. Among them, memory impairment is a factor that significantly reduces the patient's quality of life.

Typical anterograde memory impairment, usually demonstrated within seconds or minutes of exposure to information, is often observed in patients with TLE. However, over the past two decades, growing evidence shows that TLE also causes long-term memory deficits that cannot be detected by conventional memory tests.

One of these, accelerated long-term forgetting (ALF), is a symptom of accelerated forgetting over days or weeks despite normal acquisition and retention of information over relatively brief delays. The cause of ALF is believed to be impaired memory consolidation rather than memory encoding or retrieval, and structural brain abnormalities and epileptic discharges are the most likely causes. Recent studies have shown the negative effect of interictal epileptiform discharge on ALF, however, the structural cause has not been fully elucidated yet.

The hippocampus has long been suspected to be involved in the causes of ALF, given its predominant role in the declarative memory process. However, previous volumetry studies of the entire hippocampus have shown negative results, and few reports of direct involvement have been reported.

We focus on subtle structural changes in the hippocampus and conducted a clinical study to explore the relationship between the volume of the hippocampal subfield and the ALF, mainly in patients with temporal lobe epilepsy.

Based on our results, we will discuss the mechanism of memory impairment in temporal lobe epilepsy.

[Curriculum Vitae]

Education:
2011 Graduated from Kyushu University (M.D.)
2016 - 2020 PhD course in Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Carrier:
2007 - 2009 Resident in Center Hospital of the National Center
2013 - 2014 Department of Neurology, Kyushu University Hospital

2014 - 2016 Department of Neurology, Iizuka Hospital
2020 - present Neurologist, Department of Neurology, Kyushu University Hospital

NFS-01-5 AI detection of ictal DC shift to facilitate its use as a surrogate biomarker for epilepsy surgery

一般演題
から採用○ Masahiro Gotoh¹, Katsuya Kobayashi¹, Masao Matsushashi², Yukihiro Yamao³, Takayuki Kikkuchi³, Kazumichi Yoshida³, Keiichi Ueda⁴, Takao Namiki⁵, Ichiro Tsuda⁶, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Epilepsy, Movement Disorder and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama, ⁵Department of Mathematics, Faculty of Science, Hokkaido University, ⁶Chubu University Academy of Emerging Sciences

Objectives: In patients with refractory focal epilepsy, epilepsy surgery following intracranial EEG to localize epileptic focus is one of the promising treatments. Epileptogenic focus is analyzed by conventional EEG (1-80 Hz), and recently wide-band EEG analysis (<1Hz, >80Hz) such as ictal DC shift and high frequency oscillation could provide more reliable information. However, the detection of ictal DC shift requires more careful recording and analysis conditions, and its visual inspection also needs technique expertise including its reproducibility and distinction from artifacts. Automatic detection of ictal DC shift would overcome those problems, reduce analysis time, and provide epileptologists with better clinical tool. In this study, we tried ictal DC shift detection by AI.

Method: We collected 366 ictal-EEGs recorded with time-constant of 10 sec showing visually-definite ictal DC shift from 53 patients (IRB#R0603). The patients were divided into training and test set (42:11). EEGs of 16-s sliding time window (step=1s) were extracted, and we labeled them if they have conventional seizure onset or ictal DC shift onset (amplitude $\geq 200\mu$ V, duration $\geq 3s$). We trained deep learning models (as a combination of convolutional neural network and long short-term memory) with cross-validation to detect (1) conventional seizure onset and (2) ictal DC shift onset around the seizure onset and then applied them for test data. Results: In test data set, the accuracy of seizure onset detection was 0.88, and that of ictal DC shift detection was 0.76. Auto-detection of ictal DC shift was tested with the models.

Conclusion: We implemented automatic ictal DC shift detection by deep learning. Although the accuracy of detecting ictal DC shift is 0.76, this would support its detection. By accumulation of data and adjustment of models, the accuracy would improve enough to localize epileptogenic focus and to facilitate its clinical application as a surrogate biomarker for epilepsy surgery.

[Curriculum Vitae]

2012 MD, Hiroshima University School of Medicine
2012-2019 Medical Residency and Neurology fellowship, at Hiroshima University Hospital and others
2019- Ph.D. Course, Kyoto University Graduate School of Medicine

Four repeat tau-related neurodegeneration from basic science to bedside-A rapidly evolving field with critical unmet needs

Chairs : Gabor Kovacs

University of Toronto and University Health Network, Toronto

Toshiki Uchihara

Nitobe Memorial Nakano General Hospital/
Toko Medical and Dental Univ

《Objective》

Neurodegeneration with 4R tau deposits is now expanding its clinicopathological spectrum from CBD/PSP to argyrophilic grain disease, globular glial tauopathy. Together with age-related glial tau lesions, these disorders are now being recognized as far more common than previously appreciated. Accurate diagnosis in life, especially in the earliest stages remains a critical unmet need. This is especially important in an era of developing disease modifying therapies targeting tau (both gain-of-function and loss-of-function mechanisms). Pathological framework and clinical strategies to distinguish these subcategories with 4R tau deposits are rapidly evolving. The role of glial cells in the pathogenesis is increasingly recognized. This symposium is designed to integrate clinical, imaging, biochemical and pathological approaches into a unified framework to maximize diagnostic accuracy with special reference to CBD/PSP

NFS-02-1 The challenges in diagnosis and functional assessment of the 4R tauopathies PSP and CBD



○ Anthony E. Lang^{1,2}

¹University of Toronto and University Health Network, Toronto, Canada, ²Toronto Western Hospital, Canada

Progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) are adult- (largely late-) onset neurodegenerative diseases characterized by the deposition of 4-repeat (4R) tau in neurones and glia. These disorders manifest a broad mixture of motor deficits as well as cognitive and behavioural disturbances. It has become increasingly recognized that the clinical presentation and course of these disorders is far broader than the original phenotypes described: i.e., PSP-Richardson syndrome (PSP-RS) and the corticobasal syndrome (CBS) respectively. Indeed, postmortem studies have demonstrated that only approximately 25% of patients with PSP are correctly diagnosed at presentation and even at last assessment less than 2/3 of patients are predicted to have PSP pathology. In the case of CBD, the diagnosis is almost never correctly made at presentation and at final assessment before death fewer than 50% of patients are correctly diagnosed (in some cases the figure is as low as 25%). Recognizing this major problem of diagnostic accuracy as well as the need for clinical trials of new disease modifying therapies to recruit patients at the earliest disease stages, new diagnostic criteria for these disorders have been developed. Furthermore, future clinical trials will require outcome measures that reflect the impact of the complex multifaceted clinical syndromes associated with these 4R-tauopathies. This lecture will review the justification, methodology and results of the efforts to develop new diagnostic criteria for PSP and CBD. Finally, the same issues will be reviewed related to the need for new methods to monitor clinical trial outcomes and the development and preliminary validation of a new Patient Reported Outcome (PRO) Functional Scale for these disorders will be presented.

【Curriculum Vitae】

Dr. Lang is Professor and previous Director of the Division of Neurology at the University of Toronto. He holds the Jack Clark Chair for Parkinson's Disease Research and the Lily Safra Chair in Movement Disorders. He is the Director of the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, the Rossy Progressive Supranuclear Palsy Program and the Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic, Toronto Western Hospital. He is one of the most highly cited investigators in the field of Movement Disorders. His awards and distinctions include: Officer of the Order of Canada, 2010; Fellow of the Canadian Academy of Health Sciences and Fellow of the Royal Society of Canada, 2011; Honorary Member of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 2014; the first MDS Pan-American Section Leadership Award, 2017; the Weston Brain Institute International Outstanding Achievement Award, 2018; the Dean's Lifetime Achievement Award for global impact from University of Toronto, 2020 and the Jay Van Andel Award for Outstanding Achievement in Parkinson's Disease Research, 2022.

Neuroscience Frontier Symposium 02

配信 En

5月18日(水) 13:20 ~ 15:20

第05会場 (Bブロック 5F ホールB5 (1))

NFS-02-2 Imaging tau lesions in the patients' brain



○ Makoto Higuchi

Department of Functional Brain Imaging, National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan

The deposition of four-repeat tau (4RT) isoforms in the brain is a neuropathological hallmark of a group of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) syndromes as exemplified by progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). By contrast, three-repeat tau (3RT) accumulates in the brains of another FTLD category represented by Pick's disease. We have recently developed a positron emission tomography (PET) probe, ^{18}F -PM-PBB3 (also known as ^{18}F -APN-1607), enabling in-vivo mapping of 4RT and 3RT pathologies with a contrast sufficient for individual-based diagnostic assessments. PET assays with ^{18}F -PM-PBB3 are capable of discriminating classical PSP from healthy controls with sensitivity and specificity exceeding 90%, and automated, unbiased evaluation of tau PET images with a machine-learning-based algorithm has allowed differentiation among PSP from Alzheimer's disease (AD) and controls with similarly high accuracy. Furthermore, the topology of ^{18}F -PM-PBB3-PET-detectable tau pathologies could be classified into 3RT and 4RT types in FTLD patients who were clinically diagnosed as having corticobasal syndrome, progressive non-fluent aphasia, and behavioral variant of frontotemporal dementia and were negative for amyloid PET. Several FTLD cases were also examined by brain autopsy or biopsy and were found to exhibit PSP, CBD, and Pick's disease tau pathologies in line with their antemortem tau PET findings. Studies in China have demonstrated the utility of ^{18}F -PM-PBB3-PET for capturing tau aggregates in cases with tau gene mutations causative of 4RT depositions, which were found to be distributed in regions characteristic of individual mutations. Global clinical trials for ^{18}F -APN-1607 as a diagnostic agent for AD and PSP are ongoing, and longitudinal PET scans with this probe are being conducted for PSP patients towards its application to therapeutic assessments.

【Curriculum Vitae】

#1993-1997 Postgraduate Student, Tohoku University
#1997-1999 Staff Physician, Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine
#1999-2002 Assistant Professor, 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, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Japan
#2005-2016 Team Leader, National Institute of Radiological Sciences
#2016-2019 Team Leader, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology
#2019- Department Head, Department of Functional Brain Imaging, National Institutes for Quantum Science and Technology

NFS-02-3 Pathological distinction of CBD and PSP: possible and meaningful?

○ Toshiki Uchihara^{1,2,3}¹Nitobe Memorial Nakano General Hospital, Neurology Clinic with Neuromorphomics Laboratory, Japan, ²Tokyo Medical and Dental University, Neurology and Neurological Science, Japan, ³Juntendo University, Neurology, Japan

Clinical distinction between corticobasal degeneration (CBD) and progressive supranuclear palsy (PSP) is sometimes difficult. However, their pathological distinction has been considered to be always possible based on the distinct morphology of astrocytes: tuft-shaped astrocytes (TAs) for PSP and astrocytic plaques (APs) for CBD. If TA and AP are consistently distinguishable and never coexist in the same brain, this dichotomized framework may be solid enough to provide a firm basis for pathological distinction. However, it is not clear whether their operational distinction is standardized or not. Independent 200 images of Gallyas-positive astrocytes from motor cortex of 4 cases of PSP/CBD were presented to 5 authority neuropathologists, blinded to clinical and pathological diagnoses. Each image was independently rated into +2:TA; +1:TA-like; 0:unclassifiable; -1:AP-like; -2:AP. Typical TA rated as +2 or typical SP rated as -2, as agreed by 5 neuropathologists, were limited. Surprisingly, some images were rated as +2:TA by some and rated -2:AP by others. Such instability in cytopathological recognition may be related to the Gestalt nature of image recognition, differently black-boxed in each neuropathologist. Because it may lead to fundamental instability of pathological diagnosis, overall revision of cytopathological definitions of TA/AP for their distinction may be necessary. Otherwise, diagnostic or disease framework may require fundamental reconsideration.

【Curriculum Vitae】

1982 MD, Tokyo Medical and Dental University
1982-84 Okinawa Chubu Hospital (Internal Medicine)
1984-86 Musashino Red Cross Hospital (Internal Medicine, Neurology)
1986-88 Asahi General Hospital (Internal Medicine, Neurology)
1988-90 Tokyo Institute of Psychiatry (Neuropathology)
1990-97 Assistant, Tokyo Medical and Dental University (Neurology)
1994-96 bousier du gouvernement français à la Salpêtrière (neuropathology)
1997-2011 Tokyo Metropol. Inst. Neurosci. (neurology/neuropathology, PI)
2011-18 Tokyo Metropol. Inst. Med. Sci. (Neuromorphomics, Chief)
2018- Nitobe Memorial Nakano General Hospital (Neurology) Research professor, Tokyo Medical and Dental University
2021- Guest professor, Juntendo University
Editorial board:
Acta Neuropathol (2005-); Neuropathology (2010-); Acta Neuropathologica Communications (2013-16)
Clinical board certifications:
Internal Medicine, Neurology, Dementia

NFS-02-4 New perspectives on Astrocytes in Tau-related conditions



○ Gabor G. Kovacs^{1,2}

¹University of Toronto, Canada, ²University Health Network, Toronto, Canada

Deposition of pathological protein deposits characterize different forms of neurodegenerative conditions. Astrocytes contribute to the pathogenesis of neurodegenerative proteinopathies by a neuroprotective role or contribution to neuronal degeneration, or act as potential mediators of the propagation or elimination of disease-associated proteins. Astrocytes have been particularly important in the study of Tau-related conditions. Classification of tauopathies incorporates the morphological characterization of astroglial pathology. For the neuropathology diagnostic practice six types of astrocytic tau pathologies are distinguished. Astrocytic plaques, tufted astrocytes, ramified astrocytes, and globular astroglial inclusions are seen in main tauopathies, while thorn-shaped astrocytes and granular/fuzzy astrocytes are interpreted as aging-related tau astroglial pathology (ARTAG). ARTAG can be seen in subpial, subependymal, and perivascular locations and in the white and gray matter. Some of these overlap with the features of Chronic traumatic encephalopathy (CTE). Granular/fuzzy astrocytes can be seen in main tauopathies, and they are interpreted as early forms of the disease-specific astrocytic tau pathologies. Sequential distribution patterns have been described for tau astroglial pathologies. Importantly, astrocytic tau pathology can be observed in brain areas without neuronal tau deposition. Peculiar and novel forms of neuro-astroglial tauopathies have been described in the elderly. Tau astroglial pathology might reflect an early response to a yet unidentified neurodegeneration-inducing event, a role in the propagation of pathological tau protein, or a response to a repeated or prolonged pathogenic process such as blood-brain barrier dysfunction or local mechanical impact. These novel concepts facilitated communication among research disciplines and triggered studies on astrocytic lesions in neurodegenerative conditions.

[Curriculum Vitae]

Dr. Kovacs completed his medical training in Hungary where he specialized in Neurology (1998) and Neuropathology (2003) and obtained a PhD in Neuroscience. From 2007 to 2019, he was an Associate Professor at the Medical University of Vienna, Austria. He was the leader of the Hungarian and Austrian Reference Center for Human Prion Diseases. Dr. Kovacs has visited Indiana University (2007) and University of Pennsylvania (2016). His major research interest is the neuropathology of neurodegenerative diseases. He has published more than 300 peer-reviewed papers and edited two books on Neuropathology. He is Professor at the University of Toronto (UofT), Canada, consultant neuropathologist and neurologist at University Health Network and principal investigator at the UofT Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease. He is co-director of the Rossy PSP Program.

NFS-02-5 Biochemical distinction CBD/PSP



○ Masato Hasegawa

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Department of Brain and Neurosciences, Japan

Tauopathies are neurodegenerative disorders characterized by accumulation of abnormal tau proteins in neuronal and/or glial cells within the brain. These include Alzheimer disease (AD), Pick's disease (PiD), corticobasal degeneration (CBD) and progressive supranuclear palsy (PSP). The morphology and regional distribution of pathology differ among these diseases. The symptoms and progression of these diseases are correlated with spread of tau pathologies. To investigate the molecular mechanisms of the formation of tau pathologies, which are diverse in each disease, but relatively homogeneous in individual patients, we have analyzed the pathological tau in brains of patients. Tau is a microtubule-associated protein that promote microtubule assembly. In adult human brain, 6 tau isoforms are expressed by alternative splicing of the mRNA. By the insertion of exon 10 of the tau gene, 4-repeat (4R) tau isoforms are produced, while 3-repeat (3R) tau isoforms are produced without exon 10. Biochemical analyses of sarkosyl-insoluble tau prepared from patient brains have revealed that both 3R and 4R tau accumulate in AD, only 3R tau accumulates in PiD, and only 4R tau accumulate in CBD and PSP. In addition, the C-terminal banding pattern of tau was distinct between CBD and PSP. Electron microscopy (EM) analysis showed that tau accumulated in filamentous forms in these diseases with distinct ultrastructures. Cryo-EM analyses have solved the structures of tau filaments from these tauopathies including CBD and PSP, and structure-based classification of tauopathies were proposed. We also revealed that post-translational modifications such as phosphorylation, ubiquitination and acetylation are closely related to the structures of the tau filaments. Finally, I will also present experimental evidence that the abnormal structures of tau filaments may determine the formation of distinct tau pathology and pathogenesis of these tauopathies.

[Curriculum Vitae]

Masato Hasegawa, the Head of Department of Brain and Neurosciences, studies the molecular pathogenesis and progression of neurodegenerative diseases. He started working on Alzheimer's disease at Yasuo Ihara's lab in 1988 where he identified phosphorylation and ubiquitination sites in tau. In 1995, he joined Michel Goedert's lab at MRC LMB where he and others demonstrated that alpha-synuclein is the major component of filamentous inclusions in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. He next joined Takeshi Iwatsubo's group in 1999 where he identified phosphorylation and ubiquitination of alpha-synuclein. In 2006, while at the Tokyo Metropolitan Institute of Psychiatry, he collaborated with Tetsuaki Arai and found that phosphorylated TDP-43 accumulates in frontotemporal dementias and amyotrophic lateral sclerosis. More recently, he has been studying the prion-like spread of neurodegenerative disease-associated proteins.

ALS and beyond: cutting-edge research on motor neuron diseases

Chairs : Makoto Urushitani

Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

Masahisa Katsuno

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

《Objective》

Rapid progress in translational research have provided disease-modifying therapies for various motor neuron diseases. For ALS, an on-going research on iPSC-based therapy development demonstrated that ropinirole suppresses disease progression of ALS in a exploratory clinical trial. Antisense oligonucleotide showed a dramatic efficacy in SMA, leading to acceleration of gene-targeting therapies for a wide range of neuromuscular diseases. As for SBMA, in addition to an anti-androgen approach, preclinical proof-of-concept of novel therapeutic agents including nucleic acid therapies, has been shown. There also are lessons to be learned from Perry disease, in which pathogenic dynactin-1 protein facilitates TDP-43 aggregation, resulting in degeneration of both motor neurons and dopaminergic neurons. In this symposium, the cutting-edge therapy development and molecular research on ALS and other motor neuron diseases will be introduced and discussed.

NFS-03-1 iPSCs-based disease modeling, drug development, clinical trial, and reverse TR for ALS



○ Hideyuki Okano

Keio University School of Medicine, Japan

ALS is a progressive neurodegenerative disease that is characterized by a loss of upper motor neurons (MNs) (UMNs) and/or lower MNs (LMNs). The development of therapies for ALS requires a thorough understanding of its pathophysiology. As an effective method to achieve this understanding, iPSC-based drug development with drug repositioning has been performed for ALS by several groups. In our previous study, using iPSCs-MNs derived from familial ALS patients with FUS and TDP-43 mutations, we could identify Ropinirole (ROPI : Already approved as an anti-PD drug with D2R agonist) as a potential anti-ALS Drug which is further being investigated as a clinical trial (ROPALS trial). We conducted a randomized feasibility (Phase I-IIa) trial in ALS (ROPALS trial). 20 participants with all items of ALSFRS-R score more than 2 points were randomly assigned using dynamic allocation to receive ropinirole or placebo for 24 weeks in the double-blind period. Upon completion, participants could choose to participate in the following 24-week open-label active extension period. Primary outcomes were safety and tolerability. Secondary outcomes to address the feasible trial objective were a change in the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) score, composite functional endpoint, a combined assessment of function and survival, event-free survival, and time to $\leq 50\%$ forced vital capacity (blinded outcome assessment). As a result, over the entire 1-year treatment period, we found that ropinirole hydrochloride significantly reduced the decline in general function and activity in ALS patients and that ropinirole hydrochloride suppressed disease progression and significantly prolonged the time to respiratory failure in ALS patients. Based on these we conclude that ropinirole hydrochloride may be a safe and effective treatment for ALS patients and this trial provided feasibility for a next large-scale Phase III trial.

[Curriculum Vitae]

Hideyuki Okano received M.D. in Physiology from Keio University in 1983. After he obtained Ph.D. degree in 1988, he held post-doctoral position at Dr. Craig Montell's Lab at Johns Hopkins University. He has appointed full professors at Tsukuba University School of Medicine in 1994, Osaka University School of Medicine in 1997, and returned to Keio University Medical School in 2001 as a full professor of Physiology. He has been conducting basic research in the field of regenerative medicine including, neural stem cells and iPSC cells, spinal cord injury, developmental genetics and RNA binding proteins. He has been awarded a number of awards and honors including the Medal with Purple Ribbon in 2009 and the first prize of the 51st Erwin von Bälz Prize in 2014. He aims to establish and provide patient-specific iPSC cells and genetically modified non-human primate models for neuroscience research and to explore the pathogenic mechanisms of neurological/psychiatric disorders.

NFS-03-2 Therapeutics development for spinal muscular atrophy



○ Adrian R. Krainer

Cold Spring Harbor Laboratory, USA

We are developing mechanism-based therapeutics, combining knowledge about RNA-splicing regulation and antisense technology. In collaboration with Ionis Pharmaceuticals and Biogen, we previously developed nusinersen (Spinraza), an antisense oligonucleotide (ASO) that modulates alternative splicing of *SMN2* exon 7, restoring normal levels of functional SMN protein in the context of spinal muscular atrophy (SMA). The long duration of action of CNS-administered ASOs allows infrequent dosing, providing a feasible and effective approach to treat neurological disorders. Nusinersen was approved at the end of 2016 as the first drug for SMA; it is a disease-modifying therapy and it can prevent the onset of SMA if treatment is initiated pre-symptomatically after genetic diagnosis.

In collaboration with the Kornblihtt lab (University of Buenos Aires), we recently found that a nusinersen-like ASO promotes repressive histone marks, resulting in a more compact chromatin at the *SMN2* locus; this compaction reduces the transcription-elongation rate, which favors exon 7 skipping, thus opposing the ASO's effect at the RNA level. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors result in removal of the repressive marks and a more open chromatin, neutralizing the ASO's inhibitory effect. Thus, HDAC inhibitors potentiate the ASO's therapeutic effect on *SMN2* splicing, both in cultured cells and in SMA mouse models.

[Curriculum Vitae]

Adrian R. Krainer, Ph.D. is the St. Giles Foundation Professor at Cold Spring Harbor Laboratory and Deputy Director of Research at the CSHL Cancer Center. His laboratory studies RNA splicing mechanisms and regulation, and is engaged in the development of antisense targeted therapies to modulate alternative splicing in genetic diseases and cancer. This work has resulted to date in 226 publications and 11 issued patents. In collaboration with Ionis Pharmaceuticals and Biogen, Prof. Krainer's laboratory developed nusinersen (Spinraza), which corrects the splicing defect in the *SMN2* gene and became the first approved therapy for spinal muscular atrophy. Prof. Krainer is a co-founder, Director, and Chair of the SAB of Stoke Therapeutics. He was elected to the National Academy of Sciences, the National Academy of Medicine, the National Academy of Inventors, and the American Academy of Arts & Sciences. Recent awards include: Life Sciences Breakthrough Prize (2019); Lifetime Achievement Award of the RNA Society (2019); International Prize for Translational Neuroscience (2019); Speiser Award in Pharmaceutical Sciences (2019); Ross Prize in Molecular Medicine (2020); Takeda & NYAS Innovators in Science Senior Scientist Award in Rare Diseases (2020); Wolf Prize in Medicine (2021); and Gabbay Award in Biotechnology & Medicine (2021).

NFS-03-3 Next generation therapies for SBMA



○ Masahisa Katsuno

Department of Neurology, Nagoya University, Tokai National Higher Education and Research System, Japan

The recent advances in nucleic acid therapeutics demonstrate the potential to treat hereditary neurological disorders by targeting their causative genes. Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), or Kennedy's disease, is an X-linked, adult-onset neurodegenerative disorder caused by the expansion of trinucleotide cytosine-adenine-guanine repeats, which encodes a polyglutamine tract in the androgen receptor (*AR*) gene. Testosterone-dependent nuclear accumulation of polyglutamine-expanded AR protein is construed as the pivotal pathological mechanism underlying degeneration of lower motor neurons and skeletal muscles in this disease. Based on this hypothesis, testosterone deprivation therapies have been developed, but efficacy of such treatment in human is limited, by their detrimental effects, suggesting a need for novel therapies not targeting sex hormones. SBMA belongs to the family of polyglutamine diseases, in which the use of nucleic acids for silencing a disease-causing gene, such as antisense oligonucleotides and small interfering RNAs, is intensively studied in animal models and clinical trials. A unique feature of SBMA is that both motor neuron and skeletal muscle pathology contributes to disease manifestations, including progressive muscle weakness and atrophy. As both motor neurons and skeletal muscles can be therapeutic targets in this disease, nucleic acid-based approaches for other motor neuron diseases and myopathies may further lead to the development of a treatment for SBMA. I will review studies of nucleic acid-based therapeutic approaches in SBMA and related neurological disorders and discuss current limitations and perspectives to apply these approaches to patients with 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 a 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 the Professor of Department of Neurology, Nagoya University. He also serves as the Professor of Department of Clinical Research Education, and the Chief Coordinator of the Doctoral Program for World-leading Innovative & Smart Education (WISE) in Nagoya University Graduate School of Medicine.

Neuroscience Frontier Symposium 03

配信 En

5月18日 (水) 13:20 ~ 15:20

第10会場 (ガラス棟 4F G409)

NFS-03-4 Unveiling link between TDP-43 and dynactin: lessons from Perry disease



○ Yoshio Tsuboi, Takayasu Mishima, Junichi Kawada

Department of Neurology, Fukuoka University, Japan

Perry disease is a hereditary neurodegenerative disease with autosomal dominant inheritance. It is characterized by parkinsonism, psychiatric symptoms, unexpected weight loss, central hypoventilation. The family was first published from Canada in 1975 by Perry. In 2002, we reported the first family with Perry disease in Japan. International collaborative research had found that Perry disease was caused by missense mutations in the *DCTN1* gene, which codes dynactin subunit p150 on chromosome 2p. Presently, at least 11 mutations and over 20 families have been identified. Neuropathology of Perry disease was revealed severe degeneration in substantia nigra and transactive-response (TAR) DNA-binding protein of 43kD (TDP-43) inclusions in the basal ganglia and brain stem. Dynactin complex is an adaptor for the cytoplasmic dynein which is associated with axonal transport, and p150 subunit plays a role in the dynactin function including a microtubule binding site. Missense mutations associated with Perry disease reside within the CAP-Gly domain and reduce the binding affinity of dynactin to microtubules. However, the molecular mechanism by which *DCTN1* gene mutations cause TDP-43 proteinopathy remains unclear. We found that *DCTN1* bound to TDP-43. Biochemical analysis using a panel of truncated mutants revealed that the *DCTN1* CAP-Gly-basic supra-domain, dynactin domain, and C-terminal region interacted with TDP-43, preferentially through its C-terminal region. The p.G71A mutation affected the TDP-43-interacting ability of *DCTN1*. Overexpression of *DCTN1G71A* induced cytoplasmic mislocalization and aggregation of TDP-43. We thus identified *DCTN1* as a new player in TDP-43 cytoplasmic-nuclear transport and showed that dysregulation of *DCTN1*-TDP-43 interactions triggers mislocalization and aggregation of TDP-43. This finding provides insight into the pathological mechanisms of various TDP-43 proteinopathies, including amyotrophic lateral sclerosis, as well as Perry disease.

[Curriculum Vitae]

Yoshio Tsuboi, MD, PhD, is a Professor and Chairman in Department of Neurology, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan since 2011. Dr. Tsuboi graduated from the School of Medicine, Chiba University in 1986 and received his medical training in clinical Neurology at the Chiba University Hospital. In 2000, he became a clinical research fellow at the Department of Movement Disorder, Mayo Clinic Jacksonville until 2003. Dr. Tsuboi's research interest includes clinical, pathological and molecular genetic researches in Parkinson's disease and other Movement Disorders. Dr. Tsuboi is member of several Japanese and international neurological societies. He is the member of Japanese Society of Neurology, Movement Disorders Society Japan, Movement Disorders Society, and American Academy of Neurology. Dr. Tsuboi has published more than 200 peer-reviewed articles in Japanese and International Scientific journals.

NFS-03-5 Antisense nucleotides that promote splicing of the exon encoding the prion-like domain of TDP-43

一般演題
から採用○ Genri Toyama¹, Akihiro Sugai², Yumi Yamada¹, Takuma Yamagishi¹, Taisuke Kato², Osamu Onodera¹

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Molecular Neuroscience, Brain Science Branch, Brain Research Institute, Niigata University

[Objective] The prion-like domain of TDP-43 is involved in the protein aggregation seen in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and is encoded within an intron (an exon) that is spliced upon TDP-43 autoregulation. This exon splicing is impaired by some ALS-causing mutations, age-related epigenetic modifications, or decreased nuclear TDP-43, potentially resulting in TDP-43 accumulation. To ameliorate this condition, we present here antisense oligonucleotides (ASO) developed to enhance exon splicing. [Methods] Since the binding region of HNRNPA1, which is involved in intron retention along with U2AF1, is located in the exon, we tested the splicing promoting effect of ASOs targeting this region. We further investigated the splicing promoting effect of ASOs in cultured human cells in which TDP-43 is mislocalized, as well as the ASO's efficacy and safety in the central nervous system of newborn and adult wild-type mice. [Results] Most of the ASOs targeting the binding region of HNRNPA1 and U2AF1 promoted exon splicing, while ASOs targeting sequences outside this region did not. These ASOs ameliorated decreased exon splicing due to nuclear TDP-43 depletion. In the mouse central nervous system, ASO's exon splicing promoting effect was maintained for at least 8 weeks, and did not adversely affect the phenotype. [Conclusion] We identified ASO-targetable regions that promote splicing of the exon encoding the prion-like domain of TDP-43. ASO targeting this region showed the expected effects in the mouse central nervous system, with no apparent adverse effects.

[Curriculum Vitae]

Genri Toyama is a senior resident in the Department of Neurology at Niigata University. He entered Niigata University in 2013 and has been participating in research on amyotrophic lateral sclerosis since 2016. In 2019, he graduated from Niigata University and received the Best Poster Award for Medical Students and Junior Residents at the 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. After two years of junior residency at Niigata University Medical and Dental General Hospital, he has been in his current position since 2021.

The Perspective of Parkinson Disease in A Centenarian Society

Chairs : Kazushi Takahashi

Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Taku Hatano

Juntendo University School of Medicine

《Objective》

The objectives of this symposium is to clarify multiple perspectives concerning elderly Parkinson's disease in a centenarian society. We will discuss many faces of elderly PD patients from the viewpoint of their characteristics, diagnosis and treatment, alpha-synuclein pathology in centenarians, and non-pharmacological treatment with multidisciplinary approaches.

NFS-04-1 Characteristics of Elderly PD Patients



○ Francisco Cardoso

The Federal University of Minas Gerais, Brazil

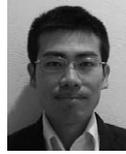
Age is the main risk factor for the development of Parkinson's Disease (PD). In fact, up to 90% of patients develop PD after age 50 years. Several epidemiological studies show that the greater the age, the higher the incidence of PD. The comparison of cohort of subjects with early-onset PD (age at onset below 50 or 40 years) and late-onset PD (onset after 60 years of age) shows several differences between the two groups. As to motor findings, late-onset patients display a greater risk of axial problems with gait impairment, postural reflexes impairment, postural abnormalities (camptocormia, scoliosis, Pisa syndrome, and antecollis) and falls. The differences are even more striking in relation to non-motor findings. Elderly patients have an increased likelihood of developing dementia, psychosis, orthostatic dysfunction and sphincter dysfunction. In contrast, impulse control disorders are less commonly seen in elderly patients. Regarding therapeutic response, levodopa-induced dyskinesias are less common in elderly PD patients. The axial motor features described above are either less responsive (gait impairment and postural reflexes impairment) or not responsive at all (postural abnormalities and fall) to levodopa. Although not an exclusion criterion for surgical treatment, age above 70 substantially increases the risk of complications. Data from the UK Brain Bank show that reaching age 70 rather than duration of the disease substantially increases the risk of mortality in PD patients (Kempster et al. Brain 2010;133:1755).

【Curriculum Vitae】

Francisco Cardoso MD PhD FAAN is a Professor at the Internal Medicine Department (Neurology Service) of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) in Belo Horizonte, Brazil. He is the founder and current Director of the UFMG Movement Disorders Clinic. He did a Neurology Residency at his current institution and a Movement Disorders Fellowship at the Baylor College of Medicine under the supervision of Joseph Jankovic MD. He is the President of the International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society (MDS). His main areas of research are choreas, particularly those of auto-immune origin; epidemiology of parkinsonism (he and his associates performed the first population-based study of prevalence of parkinsonism in Brazil); genetics of dystonia (one of the studies of his group led to the discovery of the DYT16 gene). He has authored more than 241 peer-reviewed papers and 120 chapters of books. He is a proud honorary member of the Japanese Neurological Society.

5月21日 (土) 8:00 ~ 10:00

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

NFS-04-2 α -Synuclein Pathology
in Centenarians

○ Zen-ichi Tanei

Department of Cancer Pathology, Faculty of Medicine,
Hokkaido University, Japan

The number of Japanese centenarians reached 86,510-0.069% of the population-in September 2021. The number was 153 in 1963 when the Act on Social Welfare for the Elderly was established, but exceeded 1,000 in 1981, 10,000 in 1998, 50,000 in 2012, and had been increasing for more than 50 years. Aging induces variable neuropathological changes, including Alzheimer-type or α -synuclein pathology or vascular lesions in the central nervous system. The prevalence of α -synuclein pathology in centenarians varies between studies. It is nowadays thought to be rare in centenarians. In this session, I would like to summarize α -synuclein pathology in Japanese oldest-old or centenarians based on data from Brain Bank for Aging Research.

[Curriculum Vitae]

2020-present	Assistant professor, Department of Cancer Pathology, Faculty of Medicine, Hokkaido University
2018-2020	Clinical fellow, Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology
2016-2018	Assistant professor, Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
2015-2016	Project researcher, Division of Molecular Pathology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
2010-2015	PhD in Medicine, Department of Pathology, The University of Tokyo
2008-2010	Junior resident, Hokkaido University Hospital
2002-2008	School of Medicine, Hokkaido University

MEMBERSHIPS

Japanese Society of Neurology
The Japanese Society of Pathology
The Japanese Society of Neuropathology
The Japan Society of Brain Tumor Pathology
The Japanese Society of Clinical Cytology

NFS-04-3 Diagnosis and
Treatment of
Elderly Patients with
Parkinson's Disease

○ Asako Yoritaka

Department of Neurology, Juntendo University Koshigaya
Hospital, Japan

Advancing age is a well-known risk factor for parkinsonism syndrome. Owing to rapid population ageing, both the incidence and prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease (PD) have increased exponentially, particularly with disease onset observed after 80 years of age. Studies have reported a subsequent age-related increase in prevalence with peak between 85 and 89 years of age, followed by reduced prevalence thereafter.

The clinical features that characterize late-onset PD differ from those in patients with early-onset PD. The incidence of frailty and cognitive disturbance in aged >65 years increases with age. Cumulative age-related somatic damage and the failure of compensatory mechanisms contribute to the clinical presentation associated with ageing and mild parkinsonian signs that are detected in 45% of healthy elderly without dementia. The following radiological biomarkers are useful to distinguish between patients with PD and healthy controls and those with atypical parkinsonism: striatal dopamine transporter imaging, serotonergic system imaging, free-water diffusion tensor imaging, and neuromelanin imaging; however, few studies on biomarker have described super elderly patients with PD. No blood-based biomarker is available.

Late-onset was a risk factor for orthostatic hypotension, psychosis, progression of Hoehn and Yahr stages 3 and 4, pneumonia, and mortality. Late-onset PD is associated with rapid disease progression and was accompanied by motor and non-motor complications within 5 years from disease onset.

Treatment using levodopa is the main treatment for elderly patients. However, the response to levodopa in late-onset PD is poorer than that observed in patients with early-onset PD, particularly in walking. This observation may be attributable to the convergence of deficits in neurotransmitter systems, including the cholinergic, noradrenergic, and serotonergic systems, which are observed in the ageing brain even in healthy controls.

[Curriculum Vitae]

Education:

1981-1987 Fukushima Medical University
1994-1998 Juntendo University of medicine, Graduate school.

Board Certification:

1988 Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine
1991 The Board of Clinical Neurology The Japanese society of Neurology
1995 Certification of Fellowship of the Japanese Society of Internal Medicine

2014 The council of the Japanese society of Neurology
2019 The instructor of the Dance for PD

Employment:

1987 Residency, Ohta Hospital
1989 Division of Neurology, Ohta Hospital
1990 Department of Neurology, Juntendo University of Medicine
1998 Department of Neurology, Metropolitan Komagame Hospital
2005 Associate Professor Department of Neurology, Juntendo University of Medicine

2011-present Department Neurology, Juntendo Koshigaya Hospital

2019-2021 Manager of Department Neurology, Juntendo Koshigaya Hospital
Professor of Department Neurology, Juntendo Koshigaya Hospital,
Vice-principal of Juntendo Koshigaya Hospital

NFS-04-4 Nonpharmacological Treatment of Elderly Patients with PD: A Multidisciplinary Approach



○ Ikuko Aiba

Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Japan

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder that presents with various symptoms and signs, such as constipation, orthostatic hypotension, and dementia as well as motor symptoms. To treat those symptoms, patients with PD require not only drug therapy but also multifaceted care that includes nursing, rehabilitation, nutritional intervention, and utilization of social resources. For multifaceted intervention, specialists, such as nurses, physiotherapists (PT), occupational therapists, speech therapists, pharmacists, nutritionists, and social workers in addition to neurologists should be actively involved. Furthermore, few patients have PD alone, as they often have multiple aging-related diseases. Physicians should keep in mind that involvement of multidisciplinary teams enables a multifaceted approach, which helps with providing better care for patients. At this symposium, I will introduce the contents of a concrete approach for professional care of patients with PD.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ikuko Aiba obtained her medical degree in 1987 and received her Ph.D. in 1997 from Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan. After working as an intern and staff physician at Kasugai City Hospital, she transferred to the Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine. Since 1994, she has been working at National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital.

Her primary research interests include the clinicopathological study of atypical parkinsonism and multidisciplinary care especially in terms of fall prevention in patients with Parkinson's disease and other parkinsonian disorders. She organized a multidisciplinary team for fall prevention in 2002 and continues to disseminate fall prevention tips by mail magazine, booklet, YouTube, etc. In 2011 and 2013, she received the Fall Prevention Award from the Society of Fall Prevention Medicine. In 2015, she received the JSFP Best Paper Award.

ホットトピックス

New development in research for risk factors of Alzheimer's disease

Chairs : Makoto Michikawa

Nagoya City University Graduate School of
Medical Sciences

Soichiro Shimizu

Department of Geriatric Medicine, Tokyo
Medical University

＜Objective＞

We will demonstrate the new development in research for well-known risk factors, new genetic risk factors identified, and newly confirmed lifestyle factors linking to AD development. Among the genetic risk factors strongly linked to AD, we will show and discuss new critical roles of apoE and TREM2 in microglial functions, establishing a common neuroimmune pathway modulated by the two strong genetic risk factors for AD. Another talk is focusing on the strong link between causative gene, presenilin (PS), and risk factor, apoE. ApoE- and PS-involving pathways to cause AD have been believed to be independent; however, surprisingly, both are found to be closely linked. Additionally, emerging genetic risk factors including rare variants with relatively high effect size have been identified, and polygenic risk scores to estimate the risk of AD has been established. These will be shown to discuss. Another talk to discuss "risk factors and AD" is objectively measured lifestyle factors, such as physical activity, conversation, and sleep. Experimental study to demonstrate these factors have effects on development of dementia will be shown and discussed.

HT-01-1 ApoE and TREM2: Zooming in on converging microglial responses in Alzheimer's disease



○ Guojun Bu

Department of Neuroscience, Mayo Clinic, USA

Objective: The *APOE* gene is the strongest genetic risk factor for Alzheimer's disease (AD) with *APOE4* strongly increases the risk by driving amyloid pathology, although several amyloid- β ($A\beta$)-independent pathways also contribute. Studies from our group and others have identified apoE, phospholipids, and $A\beta$ as ligands for TREM2, a microglia-specific gene with its variants also strongly linked to AD risk. The objective of this work is to address the microglial functions of apoE and TREM2 as well as the underlying molecular mechanisms as they relate to AD pathogenesis.

Methods: We generated conditional mouse models expressing human *APOE3* or *APOE4* specifically in microglia in the murine *ApoE* knockout background. Similar mouse models were also generated for the common allele TREM2 or AD-risk associated TREM2-R47H. These mice were analyzed in the absence or presence of amyloid pathology.

Results: In the absence of amyloid pathology, we observed enhanced synaptic functions and behaviors, as well as microglial responses to acute injury, by apoE3 and TREM2, but not apoE4 or TREM2-R47H. In the presence of amyloid pathology, both apoE4 and TREM2-R47H exhibited loss-of-function effects in microglial clustering around the amyloid plaques associated with reduced amyloid pathology compared with apoE3 or TREM2, respectively. Molecular profiling by single cell RNA-sequencing revealed apoE isoform- or TREM2-specific pathways underlying differential microglial functions and their responses to amyloid pathology. Interestingly, we found that apoE expression is highly modulated by TREM2, suggesting that apoE is functionally downstream of TREM2.

Conclusions: Our studies define critical roles of apoE and TREM2 in microglial responses revealing apoE isoform-dependent or TREM2-related functional effects impacting cognition and amyloid pathology. The converging neuroimmune pathway modulated by the two strong genetic risk factors for AD can be explored for targeted therapy.

【Curriculum Vitae】

Dr. Guojun Bu is the Chair of the Department of Neuroscience and an Associate Director of the Alzheimer's Disease Research Center at Mayo Clinic. He holds the academic rank of Mary Lowell Leary Professor of Medicine and Professor of Neuroscience. Dr. Bu is a world leader in the field of apoE and apoE receptors, which play critical roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). His primary interest is to understand why APOE4 and TREM2 are strong genetic risk factors for AD and how the related pathways can be targeted for therapy by studying animal and iPSC-derived organoid models. Dr. Bu has received numerous honors and awards including Zenith Fellows Award from the Alzheimer's Association, a MERIT award from NIH, and the MetLife Foundation Award for Medical Research in AD. He is an elected Fellow of the American Association for the Advancement of Science (AAAS), a Co-Editor-in-Chief of Molecular Neurodegeneration and an Associate Editor for Science Advances.

HT-01-2 Emerging genetic factors for Alzheimer's disease beyond APOE



○ Takeshi Ikeuchi

Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Alzheimer's disease (AD) is caused by a combination of genetic, lifestyle and environmental factors that affects the brain function over time. *APOE* genotypes have been demonstrated to be the strongest common genetic factor for sporadic AD. The *APOE* $\epsilon 4$ variant confers risk of AD through multiple effects on various biomarkers of AD. In addition to *APOE*, dozens of susceptible loci for AD have been identified by genome-wide association study (GWAS) with ever-increasing sample size. We recently identified novel susceptible loci by GWAS using Japanese AD samples. In general, the risk SNPs identified by GWAS exhibit relatively minor effects on AD risk with odds ratio ranging from 0.8 to 1.2. Because most of risk SNPs for AD are located in non-coding region, the mechanism how the risk SNPs enhance the pathogenesis of AD remains unclear. To characterize AD risk SNPs within non-coding regions, we extracted risk SNPs located in enhancers. We showed that non-coding AD risk SNPs may affect the function of enhancers thereby influence the expression levels of neighboring and distant genes by chromatin loop structure. Recently, much attention has been paid in polygenic risk score (PRS), which combine the effects of multiple independent risk variants. By applying PRS to Japanese AD patients, we demonstrated that PRS can efficiently discriminate AD from normal subjects with AUC of 0.75. Finally, rare variants with modest effect size have been identified as the risk of AD. *TREM2* rare variants have been shown to be risk factor for Caucasian AD patients; however, we failed to replicate this finding in Japanese AD samples. This suggests that there may be ethnic difference in frequency and effect of the rare variants of AD. To this end, we recently discovered rare variants which appears to be specific to east Asian population. In my presentation, emerging genetic risk factors for AD beyond *APOE* will be discussed.

[Curriculum Vitae]

1991: Graduated from Niigata University School of Medicine
 1993-1995: Resident, Neurology, Niigata University Hospital
 2000: Ph.D. from Niigata University Graduate School of Medicine
 2000-2003: Postdoctoral fellow, The University of Chicago
 2004-2005: Assistant Professor, Neurology, Niigata University Hospital
 2005-2010: Assistant Professor, Brain Research Institute, Niigata University
 2007-2008: Program officer, MEXT
 2011-2013: Associate Professor, Center for Transdisciplinary Research, Niigata University
 2013-present: Professor, Brain Research Institute, Niigata University
 2020-present: Director, Medical Genetics Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

HT-01-3 Association between modifiable lifestyle factors and PET imaging in mild cognitive impairment



○ Noriyuki Kimura¹, Yasuhiro Aso¹, Kenichi Yabuuchi¹, Yuuki Sasaki¹, Mika Jikumaru¹, Souhei Uesugi¹, Kaori Sumi¹, Atsuko Eguchi¹, Tatsuyuki Kakuma², Etsuro Matsubara¹

¹Department of Neurology, Oita University, Faculty of Medicine, Japan, ²Biostatistics Center, Kurume University

Importance: Understanding the association between lifestyle factors and mild cognitive impairment enables the development of evidence-based interventions for delaying cognitive impairment. Objective: To explore whether objectively measured lifestyle factors, such as physical activity, conversation, and sleep were associated with cortical amyloid burden and cerebral glucose metabolism in older adults with mild cognitive impairment. Materials and Methods: 118 [52 men (44.1%) and 66 women (55.9%), mean (SD) age 75.7 (5.8) years, median (IQR) education level 12 (9-12) years] who were diagnosed with MCI and received PiB- and FDG-PET were recruited to this study. Wearable sensor data, such as walking steps, conversation time, and sleep, and positron emission tomography images were collected. Multiple regression model and change-point regression model were used to examine the association between lifestyle factors and mean amyloid or fluorodeoxyglucose uptake assessed on the basis of a standardized uptake value ratio of the frontal lobes, temporoparietal lobes, posterior cingulate gyrus using cerebellar cortex as the reference region. Bootstrap method was employed to obtain nonparametric 95% confidence interval on effects of lifestyle factors. Results: Total sleep time correlated inversely with fluorodeoxyglucose uptake after adjusting for covariates ($\beta = -0.287$; 95% CI, -0.452 to -0.121, $p < 0.001$). Change-point regression showed an inverse correlation between total sleep time and mean amyloid uptake in the sleep duration of more than 325 min ($B = -0.0018$; 95% CI, -0.0031 to -0.0007). Conclusions: This is the first study to demonstrate that total sleep time were significantly associated with brain function in older adults with mild cognitive impairment. These lifestyle factors are potentially modifiable risk factors for dementia at the mild cognitive impairment stage.

[Curriculum Vitae]

2015-present Associate Professor of Neurology, Oita University Faculty of Medicine
 2007-2015 Lecturer of Neurology, Oita University Faculty of Medicine
 2004-2006 Staff Neurologist, Oita Prefectural Hospital
 2000-2001 Researcher of Neuropathology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University
 1996-1997 Trainee, department of Internal Medicine III, Oita Medical University

HT-01-4 Presenilin is essential for ApoE secretion

○ Makoto Michikawa

Department of Biochemistry, Nagoya City University
Graduate School of Medical Sciences, Japan

Most mutations in causative gene, presenilin (PS), lead to elevated molar ratios of $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, which is responsible for the early onset of familial Alzheimer's disease (FAD). However, some PS mutations result in reduced $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratios, suggesting that PS is also involved in the pathogenesis of AD via a mechanism other than regulation of $A\beta$ generation.

With respect to sporadic AD (SAD), failure in $A\beta$ clearance leads to $A\beta$ accumulation and is responsible for the onset of SAD. Compared with ApoE3, ApoE4 is the strongest genetic risk determinant for SAD, as it is associated with decreased $A\beta$ clearance.

Scientists believe that PS and ApoE are independently involved in the pathogenesis of AD. However, here, we found that ApoE secretion was completely abolished in PS-deficient cells and significantly decreased by an inhibitor of γ -secretase activity. PS deficiency enhanced binding of ApoE to importin $\alpha 4$, a nuclear-transport receptor and nuclear translocation of ApoE into nucleus. Moreover, expression of PS mutants in PS-deficient cells showed insufficient effect on the restoration of ApoE secretion levels compared with expression of wild-type PS. Plasma ApoE levels were lower in FAD patients carrying PS1 mutations compared with normal controls. These results suggest that PS contributes to the pathogenesis of SAD by regulating ApoE secretion. (These results have been published in J Neurosci, 2022)

[Curriculum Vitae]

Makoto Michikawa Professor and Chairman
Dept of Biochem, Nagoya City University Graduate School of
Medical Sciences (NCU)
Tokyo Medical and Dental Univ (TMDU), Tokyo, Japan M.D. 1985
TMDU, Japan Ph.D. 1994
1985-1990 Neurologist, TMDU, Tokyo, Japan
1990-1992 Research Fellow, Dept of Neurol Univ of British
Columbia, Vancouver, Canada
1993-1995 Assistant Professor, TMDU, Tokyo, Japan
1996-2005 Laboratory Chief, Dept of Alzheimer's Disease Res,
Natl Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG),
Japan
2005-2012 Department Head, Dept of Alzheimer's Disease
Res., NCGG, Japan
2012-present Professor, Dept of Biochem, NCU
2017-2021 Dean of Medical School, NCU

ホットピックス02

Jp

5月18日(水) 9:50~11:50

第07会場(Dブロック 7F ホールD7)

Stroke Oncology ~古くて新しい emerging clinical problem ~

座長：卜部 貴夫 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科

田中 亮太 自治医科大学附属病院脳卒中センター/脳神経内科

〈ねらい〉

超高齢社会を迎え、日本人の2人に1人が癌を発症する時代。一方で癌治療の進歩に伴い癌survivorが増加している。担癌患者は脳梗塞のリスクが2倍、進行期では約10倍で、入院患者脳梗塞の約10%に癌を合併する。近年本病態は癌関連血栓症(CAT: Cancer Associated Thrombosis)と呼ばれ、癌に伴う血液凝固異常症以外に、化学療法や放射線療法の影響や癌に関わるより複雑な病態が影響していると考えられている。本シンポジウムでは脳卒中におけるCATの現状と治療戦略について各領域の専門家の先生方からプレゼンテーションしていただき、会員の皆さんに理解を深めていただく。

HT-02-1 がん治療の現状とStroke Oncologyの未来



○高野 利実

がん研有明病院 乳腺内科

がん治療の進歩に伴い、がん患者さんが、がんとともに生きる時間は長くなり、がん以外の病態が問題となることも多くなってきた。がん患者さんに対して全人的な医療を行うためには、がんをたたく治療だけでなく、様々な視点からサポートケアを行う必要があり、オンコロジーと他領域との密接な連携が求められるようになってきている。精神科領域との連携による「サイコオンコロジー」に始まり、最近では、腎臓内科や循環器内科との連携による「オンコネフロロジー」「カードデオオンコロジー」が話題である。「○○オンコロジー」か「オンコ○○ロジー」かの言葉の揺れについては様々な意見があるが、このように名前をつけることが、新たな学問分野の発展につながっているのは間違いない。精神科、腎臓内科、循環器内科、そして、神経内科は、オンコロジーとは縁遠い診療科であったのが、こういう名称をつけることで急速に距離が縮まり、学会や実地臨床においてともに活動する機会が増えてきた。日本サイコオンコロジー学会や日本腫瘍循環器学会という学会もできている。主に、がん以外の疾患をかかえる「ハイリスク患者」に対するがん診療のあり方、がんに伴う合併症やがん治療に伴う副作用のマネジメントがテーマとなることが多い。同様の動きは、整形外科領域、皮膚科領域、糖尿病領域などでも進んでいるが、その中でも、脳卒中領域との連携は特に注目され、「Stroke Oncology」という言葉も少しずつ定着してきた。

日本人の死因の上位を占める「脳卒中」と「がん」の2領域がタッグを組むというのは、非常に大きな意味がある。脳卒中患者ががんを発症した場合の対処法、がんやがん治療に伴う脳卒中リスクと予防、そして、がん治療中に発症した脳卒中に迅速に対応するための連携体制。多職種や多施設で密接に連携して取り組む必要があり、様々な課題が浮かび上がっている。本企画では、腫瘍内科医としての考え方をお伝えしつつ、Stroke Oncologyという新しい学問分野の未来について議論を深めたい。

【略歴】

1998年3月 東京大学医学部卒業
 1998年6月 東京大学医学部附属病院内科研修医
 1999年6月 東京大学医学部附属病院放射線科研修医
 2000年6月 東京共済病院呼吸器科
 2002年6月 国立がんセンター中央病院内科レジデント
 2005年6月 東京共済病院腫瘍内科
 2008年1月 東京共済病院腫瘍内科医長
 2008年2月 帝京大学医学部腫瘍内科講師
 2010年4月 虎の門病院臨床腫瘍科部長
 2020年4月 がん研有明病院乳腺内科部長
 2021年9月 がん研有明病院院長補佐
 <専門>
 腫瘍内科(乳癌を中心とする固形癌の薬物療法)
 <学会等>
 西日本がん研究機構(WJOG)乳癌委員長
 日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医・指導医
 日本乳癌学乳癌専門医
 日本癌治療学会 G-CSF適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ委員長
 <著書>
 「がんとともに、自分らしく生きる」(きずな出版、2016年)

HT-02-2 がん脳卒中~Stroke Oncology~



○河野 浩之

杏林大学医学部 脳卒中医学

がん脳卒中は死亡原因の上位を占める重要な疾患である。日常診療で両疾患の合併例に遭遇する機会も増加しており、「がん関連脳卒中」や「Stroke Oncology」と呼称され注目されている。

「がん患者に発症した脳卒中」の多くは脳梗塞である。がん患者に脳梗塞を発症する場合、脳梗塞を契機にがんが見つかることがある。脳出血を発症することもある。

がん患者の脳梗塞=トルソー症候群と決めつけずに、幅広い視野で見落としがないように脳梗塞とがんの関連を見極める必要がある。がん関連凝固異常や非細菌性血栓性心内膜炎がよく知られているが、放射線治療やがん薬物療法などが治療の影響、腫瘍による直接的影響、従来機序の脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞)など様々な病態が存在するためである。rt-PA静注療法や血栓回収療法は、禁忌事項がなければ積極的に検討すべきである。たとえがんによる長期予後が不良であっても脳卒中短期予後の改善は重要である。脳梗塞再発予防は抗凝固療法が行われる場合が多い。ただし、凝固異常のみが脳卒中の原因ではないので、病態に応じた再発予防策が求められる。肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症、飲酒、喫煙などは、がん脳卒中の両者に共通する危険因子であるのでこれらの管理も行う。

「脳卒中後のがん治療」や「がん関連脳卒中後のリハビリ」にも課題がある。脳卒中の後遺症が残存した場合、がん治療が縮小や中止となることを経験する。脳卒中の回復期リハが必要な場合、現行の診療報酬制度下では脳卒中リハとがん治療の両者を並行して行うことが難しい。どちらを優先するか判断に迷うことは少なくない。

Stroke Oncologyには多くの課題があり、領域横断的に、継続的に議論する仕組みが必要である。日本脳卒中学会に「Stroke Oncologyに関するプロジェクトチーム」が設置され活動を開始している。脳卒中診療医、がん診療医の両疾患合併症例に関する意識調査と診療実態の全国アンケート調査を実施したので結果の一部を報告する。

【略歴】

(学歴・職歴)

2001年3月 熊本大学医学部卒業
2001年4月 熊本大学病院脳神経内科および関連病院研修医
2003年4月 熊本市民病院脳神経内科レジデント
2004年4月 荒尾市民病院脳神経内科レジデント
2005年5月 国立循環器病研究センター脳血管内科レジデント
2008年4月 済生会熊本病院脳神経内科医員
2008年4月 熊本大学大学院博士課程入学(2012年3月修了、医学博士取得)
2010年4月 済生会熊本病院救急総合診療科医員
2011年4月 済生会熊本病院脳神経内科医員
2013年4月 水俣市立総合医療センター脳神経内科部長、脳神経センター副センター長
2014年5月 豪州Newcastle大学神経内科リサーチフェロー
2016年4月 熊本大学病院脳神経内科特任助教
2016年6月 杏林大学医学部脳卒中医学 学内講師
2020年4月 杏林大学医学部脳卒中医学 講師、現在に至る

(所属学会)日本内科学会(専門医・指導医)、日本神経学会(専門医・指導医)、日本脳卒中学会(専門医・指導医)、日本血栓止血学会(認定医)、日本脳神経超音波学会(認定超音波検査士)、日本頭痛学会、日本栓子検出と治療学会、日本脳循環代謝学会

HT-02-3 重要性を増す腫瘍循環器学(Cardio-Oncology)~がん循環器疾患の新しい関係~

○佐瀬 一洋^{1,2}

¹順天堂大学臨床薬理学、²早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所

がん医療の進歩に伴い、サバイバーの数が急増しつつある。その中で、心血管疾患は長期予後における主要な競合リスクであり、ハイリスク患者に対するがん治療、あるいはハイリスクがん治療に伴う心血管疾患への対応が世界的な課題となっている。

以前からアントラサイクリン系薬剤の心毒性や放射線治療に伴う心血管障害の存在は知られていたが、最近登場した分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬等では心不全、動脈硬化症、心臓弁膜症、高血圧症、不整脈、血栓塞栓症、末梢血管障害および心膜疾患等、いわゆるがん治療関連心血管疾患(CTRCD)という全く新しい病態が出現しつつある。

腫瘍循環器学(Onco-Cardiology/Cardio-Oncology)は、CTRCDの予防・診断・治療に関する学際領域の職種間連携である。既に欧米では、まず臨床ニーズとして医療現場におけるCTRCDに対するチーム医療が、次に研究シーズとして国や学会レベルにおけるトランスレーショナル・リサーチが発展しつつある。

特に、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成する過程において、これまで腫瘍専門家(Oncologist)はがん治療の完遂を、循環器専門家(Cardiologist)はCTRCDの治療を、すなわち各領域において部分最適を追求してきたが、がん患者の生命予後向上という全体最適を実現するためには、がん治療前・治療中・治療後の全段階において、ハイリスク患者を同定してやハイリスク治療に対応するための疫学研究・基礎研究・臨床研究が必要であることが浮き彫りになった。

わが国においても、各医療機関に腫瘍循環器外来が設置され、日本腫瘍循環器学会が設立されるなど、着実な進歩が認められており、国際腫瘍循環器学会(ICOS)との連携も期待されている。

【略歴】

総合内科専門医、循環器専門医、認定産業医。希少がんサバイバー。
1986年4月 京都大学医学部卒業。1986年6月 京都大学医学部附属病院。
1987年6月 田附興風会北野病院。1989年4月 京都大学大学院医学研究科。1994年4月 米国ハーバード大学ブリガム&ウイメンズ病院。1997年9月 親友会島原病院 循環器内科医長。1998年12月 国立循環器病センター運営部企画専門官。1999年1月 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター 主任審査官。2001年1月 国立循環器病センター 治験管理室長。2005年9月より 順天堂大学大学院医学研究科臨床薬理学教授(現職)2016年4月 早稲田大学医療機器レギュラトリーサイエンス研究所招聘研究員(併任)

HT-02-4 がん関連脳卒中の治療について



○佐々木 勉¹、権 泰史¹、河野 友裕¹、
神吉 秀明²、北野 貴也¹、岡崎 周平¹、
藤堂 謙一¹、望月 秀樹¹

¹大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、²大阪警察病院
脳神経内科

近年のがんサバイバーの増加とともに担がん患者における脳卒中は増加している。がん患者における脳卒中については、①悪性腫瘍に伴う凝固能亢進状態による脳梗塞(トルソー症候群)、②生活習慣などのがんと心血管イベントに共通のリスク、③化学療法、放射線治療など、がんに対する治療の影響などが関与している。がん患者での予後を規定する因子としては、がんの進行に次いで、血栓塞栓症が重要である(Khorana AA. 2010)。がん併存する静脈血栓症については複数の大規模試験により、低分子ヘパリン、DOACなどの有用性が示唆されているが、トルソー症候群を含めた脳梗塞の再発予防は未確立であり、脳卒中治療ガイドライン2021においても、原疾患の治療に加え抗凝固療法を行うことを考慮しても良い、とされている。担癌患者の脳梗塞には、アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳梗塞と異なり、3領域サインなど「多血管領域に多発する」、「潜在性脳卒中」、「D-dimer高値」などの特徴があるが、詳細な発症機序は未だ不明である。NBTEを有する症例では脳塞栓のハイリスク群である一方で、消化管出血のリスクが高い例も多い。又、非担癌患者と比較して、担癌患者の脳梗塞については神経学的重症度は高く、治療抵抗性であり、生命予後も悪い(Gon Y. et al. ACTN 2016, Eur J Neurol. 2017)。我々も、大阪大学医学部附属病院院内がん登録を用いた検討にて、がん関連脳梗塞においても心房細動は最も強い危険因子であり、高い好中球/リンパ球比、年齢、高血圧などが脳梗塞予測因子であった(Kawano T, Sasaki T et al., 2021)。他方で、がんの治療に用いる化学療法が脳卒中発症に関与しているという複数の報告がある。我々もこの院内がん登録を用いて検討したところ、プラチナ系製剤による脳梗塞発症リスクは高かったが、がんのステージで補正するとそのリスクは消失したことから、がんのステージ分類も含めた包括的な解析が重要であると考えられた(Kitano T, Sasaki T et al., 2020)。これらより、治療については、原発の悪性腫瘍の治療状況、予後、そして、脳梗塞発症機序、凝固能亢進と消化管出血などのリスクの両者の評価を慎重に行い、個々の症例に応じた、総合的な治療方針が重要と思われる。

【略歴】

平成 7年 東北大学医学部医学科卒業
平成15年 大阪大学医学系研究科博士課程修了(医学博士)
平成 7年 大阪労災病院内科研修医
平成 9年 大阪労災病院内科レジデント
平成10年 国立大阪南病院レジデント
平成17年 日本学術振興会特別研究員(PD)(~H20年3月31日)
平成20年 大阪大学大学院医学系研究科 助教
平成21年 大阪大学大学院医学部附属病院脳卒中センター、大学院医学系研究科神経内科学 助教(兼任)
平成26年 同 医学部講師
平成30年 同 講師
令和 3年1月 大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学
神経内科学 准教授

HT-02-5 脳卒中の新たなリスク～
婦人科良性腫瘍～

○山城 一雄^{1,2}、田中 亮太³、大熊 泰之⁴、
卜部 貴夫¹、服部 信孝²

¹順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、²順天堂大学
医学部 脳神経内科、³自治医科大学内科学講座 神経内科学
部門、⁴順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科

背景：悪性腫瘍が血液凝固異常を介して、脳梗塞の発症リスクとなることはよく知られている。演者らは子宮腺筋症に伴って脳梗塞を発症した4症例を提示し、婦人科良性腫瘍が脳梗塞の原因となる可能性について2012年に報告した。子宮腺筋症は30歳代から50歳代の女性に多くみられ、婦人科クリニック受診者における頻度は20%である。子宮内膜に類似した組織が子宮筋層内のできる疾患で、主な症状は強い月経痛や過多月経、貧血であるが、無症候のことも多い。しかしながら脳梗塞との関連については、いまだよく知られていない。

方法：PubMedにてキーワード"adenomyosis"と"cerebral infarction"で検索した。子宮腺筋症を伴う脳梗塞患者は日本、韓国および中国から報告されており、2021年12月時点における総症例数は18例であった。これらの症例についてレビューを行なった。結果：発症年齢は30歳代から50歳代で、平均年齢は45.9歳。血清CA125高値(中央値735.7 U/mL、範囲42.6 - 3536 U/mL：正常値35.0 U/mL未満)とD-dimer高値(中央値4.0 μg/mL、範囲0.57 - 79.3 μg/mL：正常値1.0 μg/mL未満)を認めた。また脳梗塞発症時に生理中であった頻度は64.7%と高かった。脳梗塞は皮質を含む多血管支配領域に分布することが多く、全身性血栓塞栓症の合併例や非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)の検出も報告されていた。多くの症例で急性期にヘパリンによる抗凝固療法が行われ、その後ワルファリンや直接経口抗凝固薬が選択されていた。GnRHアゴニスト投与終了後に再発した症例ではCA125値とD-dimer値の上昇を認めた。子宮摘出術施行例ではCA125値とD-dimer値が低下あるいは正常化し、全ての症例で再発を認めなかった。

考察：子宮腺筋症における脳梗塞の発症頻度は低いと推測される。しかしながらムチンであるCA125による血小板および白血球のセレクトインを介した血栓形成、NBTE、月経や子宮内膜の組織因子の発現上昇に起因する血液凝固能亢進により、中年女性における塞栓源不明の脳塞栓症(ESUS)の原因となる可能性がある。さらなる症例の蓄積による病態解明と治療法の確立が必要である。

【略歴】

1999年3月 弘前大学医学部卒業
1999年4月 順天堂大学医学部 脳神経内科入局
2003年3月 順天堂大学大学院 医学研究科博士課程(神経学)入学
2007年3月 同上修了
2007年4月 英国ロンドン大学クイーン・メアリー校
ウィリアム・ハーベイ研究所 臨床薬理学教室 研究員
2009年4月 順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科 助教
2012年1月 順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科 准教授
2012年4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 准教授
2020年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 先任准教授
現在に至る

Paradigm shift of migraine management

Chairs : Koichi Hirata
Dokkyo Medical University
Takao Takeshima
Tominaga Hospital

<Objective>

Anti-CGRP antibody galcanezumab and fremanezumab, and anti-CGRP-receptor antibody erenumab have been approved in Japan. These new drugs drastically change migraine management. In this session, 3 Japanese headache experts will summarize Japanese evidence. Prof Tepper, a world famous headache specialist will give a lecture on real-world experience of these couples of years in USA.

後援 : 日本頭痛学会

HT-03-1 Galcanezumab: Evidence in Japan



○ Mamoru Shibata

Department of Neurology, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Japan

Migraine is a debilitating neurological disorder characterized by recurrent headache attacks. Because its prevalence in the general population is approximately 10%, migraine poses a considerable burden on the society. In Japan, available treatment options for migraine prophylaxis have been limited. As a result, many migraine sufferers have been undertreated. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is known to play a pivotal role in migraine pathogenesis, and CGRP-based therapeutic strategies have been developed for better migraine management. Galcanezumab is a humanized monoclonal antibody targeting CGRP with high selectivity. In the double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan, patients with episodic migraine were randomly assigned to receive subcutaneous injections of galcanezumab (120 mg or 240 mg) or placebo once monthly for a 6-month period. The mean change from baseline in monthly migraine headache days over months 1-6 was significantly ($p < 0.001$) greater for the 120-mg galcanezumab dose (-3.60 days) and the 240-mg galcanezumab dose (-3.36 days) compared with placebo (-0.59 days). Both the 120-mg and 240-mg doses of galcanezumab were superior compared with placebo for the response rates for a 50%, 75%, and 100% reduction in monthly migraine headache days over months 1-6 compared with placebo. *Post hoc* analysis revealed that the efficacy of galcanezumab was observed as early as day 1. Moreover, the galcanezumab treatment at either dose significantly improved MSQ scores, thus showing that quality of life was ameliorated with reduced migraine days. Those receiving galcanezumab were significantly more satisfied than those receiving placebo. The most commonly reported treatment-emergent adverse events were local injection-site reactions and pain, and long-term safety of galcanezumab in Japanese patients has been confirmed. Galcanezumab was officially approved for migraine prevention in January 2021. Favorable effects have been reported since then.

[Curriculum Vitae]

1986-1992	Keio University School of Medicine
1992-1996	Keio University Graduate School of Medicine
1996-2002	Instructor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2002-2005	Postdoctoral Fellow, Department of Cell Biology, Harvard Medical School
2005-2006	Instructor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2006-2008	Staff Physician, Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
2008-2019	Assistant Professor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2019-2020	Associate Professor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2020-present	Professor, Department of Neurology, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital; Visiting Professor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2015-2017	Trustee (Co-opted), International Headache Society
2018-present	Chair of the Pan Asian Committee, American Headache Society

HT-03-2 Fremanezumab :
Evidence in Japan

○ Daisuke Danno

Tominaga Hospital Headache Center, Japan

The prevalence of migraine is very high, with more than 1 billion people reportedly affected worldwide, and migraine is the second cause of years lived with disability (YLDs) in the Global Burden of Disease (GBD) study. The trigeminal vascular theory, in which activated trigeminal afferents induce a cascade releasing vasoactive peptides, is widely accepted as a migraine pathophysiology, and calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a major role during migraine attack.

In 2021, fremanezumab, a fully humanized monoclonal antibody targeting CGRP, was approved for migraine prevention in Japan. Quarterly (675 mg/12 weeks) or monthly (225 mg/4 weeks) subcutaneous dosing is applied. The efficacy of fremanezumab was evaluated in the international phase 3 trials of HALO CM (chronic migraine (CM); 12 weeks), HALO EM (episodic migraine (EM); 12 weeks), and FOCUS (EM or CM with inadequate response to 2-4 previous preventive treatment classes; 12 weeks).

The efficacy and safety of fremanezumab for Japanese patients were also evaluated in phase 3 trials. In CM patients who received fremanezumab or matching placebo for 12 weeks, the mean change from baseline in the number of headache days was significantly greater with fremanezumab monthly (-4.1 days) and quarterly (-4.1 days) than with placebo (-2.4 days). In another trial for EM patients, the mean change from baseline in the number of migraine days was significantly greater with fremanezumab monthly (-4.1 days) and quarterly (-4.1 days) than with placebo (-1.0 days). The long-term 52-week safety and tolerability were investigated in an open study, and injection-site reactions was a common adverse event (48.0%). The discontinuation rate was low (adverse events: 4.0%, a lack of efficacy: 2.0%), and no deaths were reported. The incidence of antidrug antibody was also reported to be low (2.4%).

In this session, the key efficacy outcomes as well as safety data from these trials will be discussed.

[Curriculum Vitae]

Education, Professional Training and Employment:
1997 M.D. Nara Medical University Faculty of Medicine
2008 Ph.D. Nara Medical University
2010 Associate Professor, Hyogo College of Medicine
2012-2014 Research fellow, Headache Group, Institute of Neurology, Queen Square, University College London, UK
2018- Deputy Director of Headache Center, Tominaga Hospital

Societies:
Japanese Headache Society
International Headache Society

Publications:
1. Danno D, Wolf J, Ishizaki K, Kikui S, et al. Cranial Autonomic Symptoms of Migraine in Japan: Prospective Study of 373 Migraine Patients at a Tertiary Headache Center. *Headache*. 2020

2. Danno D, Iigaya M, Imai N, et al. The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients. *Sci Rep*. 2019

3. Wolf J, Danno D, Takeshima T, et al. The relation between emotion regulation and migraine: A cross-cultural study on the moderating effect of culture. *Cephalalgia*. 2020

HT-03-3 Erenumab: Evidence in
Japan○ Muneto Tatsumoto^{1,2}

¹Headache Center, Dokkyo Medical University Hospital, Japan, ²Medical Safety Management Center, Dokkyo Medical University Hospital, Japan

The role of Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in migraine was shown in phase 2 and 3 global trials of CGRP-receptor antagonists in acute migraine and is further supported by phase 2 and 3 global trials of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway, which suggests that the CGRP pathway is a target for preventive migraine treatment. Erenumab is a fully human monoclonal antibody that selectively and binds to the CGRP receptor.

In phase 2 trials in Japan randomized 475 patients with episodic migraine [placebo (n=136), erenumab 28 mg (n=67), erenumab 70 mg (n=135), erenumab 140 mg (n=137)]. The method was subcutaneous injection once per month for 6 months in the placebo, erenumab 28 mg, 70 mg, and 140 mg. The primary endpoint was change from baseline in mean monthly migraine days over months 4-6 of the double-blind treatment phase (DBTP). The results showed that the mean monthly migraine days (MMD) compared to baseline was significantly reduced in the erenumab 28 mg (-1.19 days), erenumab 70 mg (-2.25 days), and erenumab 140 mg (-1.83 days) compared to the placebo (+0.06 days). The most common adverse events (AEs) were nasopharyngitis.

In phase 3 trials in Japan randomized 261 patients with episodic migraine or chronic migraine [placebo (n=131) or erenumab (n=130)] once monthly for a 24-week DBTP. The primary endpoint of change from baseline in mean MMD over months 4, 5, and 6 of the DBTP was compared between erenumab and placebo groups. Treatment with erenumab 70 mg (-3.60 days) was associated with a significant reduction of MMD from baseline, compared with placebo (-1.98 days). The difference in MMD reduction between groups was overall (-1.62 days), EM (-1.67 days) and CM (-1.57 days). The most frequent AEs were nasopharyngitis, back pain, and constipation.

Phase 2 and 3 trials in Japan of erenumab for the treatment of episodic and chronic migraine, suggest that erenumab 70mg may be useful for the prevention of migraine.

[Curriculum Vitae]

1. Full name: Muneto Tatsumoto
2. Qualification: MD, PhD
3. Academic and professional positions held:

Education:
Graduated in 1995 from Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan
Postgraduate training:

Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

4. Membership and fellowship of important societies:
Japanese Society of Neurology, The Japanese Headache Society, Japanese Society of Internal Medicine

5. Board certification

2003 Board of Clinical Neurology, the Japanese society of Neurology
2008 Certification of fellowship of the Japanese society of internal medicine

6. Present position: Professor in Headache Center and Medical Safety Management Center, Dokkyo Medical University Hospital

HT-03-4 Paradiam Shift of
Migraine Management○ Stewart J. Tepper^{1,2}

¹Geisel School of Medicine at Dartmouth Hanover, New Hampshire, USA, ²Neurology Department, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

CGRP is pivotal to anti-migraine treatments.

The monoclonal antibodies represent a paradigm shift with superior efficacy, safety, and tolerability compared to traditional migraine preventive medications by secondary endpoints, placebo subtracted analysis, and direct comparison

The wall between acute and preventive medications has fallen: monoclonal antibodies work acutely and gepants work preventively and this represents a dramatic paradigm change.

【Curriculum Vitae】

Stewart J. Tepper, MD, is a Professor of Neurology at the Geisel School of Medicine at Dartmouth in Hanover, New Hampshire, USA. He is Director of the Dartmouth Headache Center in the Department of Neurology of Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire. Dr Tepper received his undergraduate degree cum laude in the study of the nervous system/psychobiology from Yale College, New Haven, Connecticut, and attended Cornell University Medical College in New York City. He completed his Neurology residency at the Harvard Longwood Area program, Boston, Massachusetts, and has been board certified in Headache Medicine since 2006.

Dr. Tepper was Director of the Scottsdale Headache Symposium CME course of the American Headache Society from 2008 to 2020. He was Editor-in-Chief of the journal Headache Currents and Associate Editor for the journal Headache from 2012-2020. He has published more than 450 peer-reviewed manuscripts, editorials, chapters, and books on Headache Medicine. Dr. Tepper serves on the Executive Board of Directors and is the Corporate Liaison for the American Headache Society. He serves on the AHS Education, Exhibits, Finance, and Scottsdale Headache Symposium Planning Committees. He also serves on the Governance Committee and Board of Directors of the American Migraine Foundation.

疾患修飾療法を見据えたアルツハイマー病の病態基盤について

座長：樋口 真人 量子科学技術研究開発機構
小野賢二郎 金沢大学医薬保健研究域医学系
脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

〈ねらい〉

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の研究・治療の方向性として、現在、神経伝達物質からのアプローチから、疾患修飾療法を目指した病理学、生化学(蓄積蛋白)からのアプローチに移ってきている。後者に関しては、アミロイド仮説に基づいた抗アミロイド療法と、もう一つの病態蛋白であるtauを標的としたアプローチが精力的に行われている。2021年6月に、抗Aβ抗体であるアデュカヌマブが米国食品医薬品局の承認があり、本邦での動向も注目されている。今後はADの早期あるいはプレクリニカル期からの投薬が進み、バイオマーカーも取り入れた、より正確な診断の重要性から脳脊髄液だけでなく、血液のバイオマーカーの開発も進んでくると思われる。本シンポジウムでは将来の疾患修飾療法の登場を見据えて、ADの重要病態のup-to dateの知見を共有し、議論したい。

HT-04-1 アミロイドβの病態と疾患修飾へのアプローチ



○小野賢二郎

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 研究・治療の方向性は、今までの神経伝達物質からのアプローチから疾患修飾療法を目指した病理学、生化学(蓄積蛋白)からのアプローチに現在、移ってきている。ADの病理学的特徴としてアミロイドβ蛋白(amyloid β-protein : Aβ)を主成分とする老人斑、タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化、そして神経細胞脱落があげられる。機序としては、Aβが産生され凝集蓄積が起これ、これがタウ病変である神経原線維変化や神経細胞死・神経変性を引き起こして、認知症を発症すると考えられている(アミロイド仮説)。今までこの仮説に基づいた予防・治療法の開発、すなわち、1) Aβ産生抑制、2) Aβ分解、3) Aβ凝集制御・凝集体除去にターゲットを当てた治療法の開発が世界中で精力的に行われていたが、なかなか良い結果は得られていなかった。そんな中、2021年6月に、抗Aβ抗体であるアデュカヌマブが米国食品医薬品局 (FDA) の承認があり、本邦での動向も注目されている。本講演ではアミロイドβの病態と疾患修飾へのアプローチの現状と展望を考えたい。

【略歴】

1997年 3月 昭和大学医学部卒業
2002年 9月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
2003年 4月 金沢西病院脳神経センター神経内科医長
2005年 6月 金沢大学医学部附属病院神経内科助手
2007年 4月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 神経学教室博士研究員
2009年 4月 金沢大学附属病院神経内科助教
2011年 4月 金沢大学附属病院神経内科講師(医局長)
2014年 4月 金沢大学附属病院神経内科 病院臨床准教授
2015年 7月 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授
昭和大学病院附属東病院脳神経内科診療科長
2021年10月 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 教授
金沢大学附属病院脳神経内科診療科長
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門客員教授

5月19日(木) 15:30 ~ 17:30

第07会場 (Dブロック 7F ホールD7)

HT-04-2 タウの病態と疾患修飾へのトランスレーショナルイメージング研究によるアプローチ



○高堂 裕平

量子科学技術研究開発機構・量子生命医学部門・量子医科学研究所・脳機能イメージング研究部・脳疾患トランスレーショナル研究グループ

アルツハイマー病(AD)の病態においては、早期にアミロイドβ(Aβ)の蓄積が始まるが、その後蓄積する異常リン酸化タウ(タウ)は神経障害との強い関連性が示唆されている。ADではAβ及びタウといった複数の異常タンパクが異なる時系列で出現し脳病態を引き起こすが、何が決定的な主病因であり、どこを標的とするか病態が改善するのか、十分に明らかにはなっていない。

病態基盤が解明されていないADにおいて疾患修飾療法を開発するためには、異常タンパクが生体の脳内でどのような病態を引き起こしているのかを明らかにすることが重要である。病態を明らかにしたうえで、疾患修飾療法の効果をマウスおよびヒトで非侵襲に捉える評価系が、アルツハイマー病を克服する治療薬を開発するためには欠かせないと考えられる。

演者の所属する脳機能イメージング研究部では、マウスからヒトまで共通して用いることができるタウPET薬剤¹⁸F-PM-PBB3を開発し、非侵襲にタウを画像化する評価系を構築してきた。さらにマルチモダルに磁気共鳴画像法(MRI)等のイメージング手法を用いて脳機能を非侵襲に評価することで、脳内のタウがどのような病態を引き起こしているのかを、マウス及びヒトを対象に検証し治療戦略の検討を進めてきた。

本発表では、タウ病態の臨床研究で活発に用いている¹⁸F-PM-PBB3のタウ蓄積型モデルマウスにおける性能評価の結果をご紹介します。さらにこの¹⁸F-PM-PBB3とマルチモダルイメージングによる評価で明らかとなってきた、タウ病態における脳内異常の所見を報告し、今後の治療戦略について考えてみたい。

【略歴】

2001年 新潟大学 医学部卒業
 2003年 新潟大学脳研究所神経内科・医員
 2010年 新潟大学医学総合研究科博士課程修了(統合脳機能研究センター)(医学博士)
 2010年 スイス連邦工科大学ローザンヌ校 博士研究員
 2015年 独立行政法人・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・研究員
 2016年 国立研究開発法人・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・研究員
 2020年 同 脳疾患トランスレーショナル研究グループ・主幹研究員
 2021年 国立研究開発法人・量子科学技術研究開発機構・量子生命医学部門・量子医科学研究所・脳機能イメージング研究部・脳疾患トランスレーショナル研究グループ・主幹研究員

HT-04-3 アルツハイマー病における疾患修飾療法と脳アミロイドアンギオパチー



○坂井 健二¹、山田 正仁^{1,2}、小野賢二郎¹

¹金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)、²国家公務員共済連合会九段坂病院内科(脳神経内科)

Alzheimer病(AD)は老人斑としての脳実質へのアミロイドβ蛋白(Aβ)の蓄積とリン酸化タウ蛋白の凝集による神経原線維変化の出現を病理学的な特徴とする神経変性疾患である。Aβは神経細胞膜上のアミロイド前駆蛋白より切り出され、酵素による局所での分解、血管内皮に存在するapolipoprotein E(apoE)レセプターを介した血管内への輸送、血管周囲ドレナージ経路(perivascular drainage pathway, intramural periarterial drainage: IPAD)やglymphatic systemといった脳間質液の排出機構によって脳内より除去されると考えられている。経年的なこれらの老廃物の排出経路の障害が、ADの発症に関連しているとする説が唱えられており、Aβが細胞外に蓄積した場合には老人斑となり、大脳皮質や髄膜の血管に沈着したものは脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy: CAA)となる。CAAはADの多くで合併し、血管障害や炎症を通してADの病態を悪化させるとともに、CAA自体が認知機能の悪化に影響していることが明らかとなっている。ADの発症について、Aβの凝集がトリガーとなり、タウ蛋白の過剰なリン酸化および神経細胞死を生じるアミロイド仮説が提唱されている。それに基づいてADに対する疾患修飾療法としてAβに対する免疫療法が開発され、わが国においても日常診療で使用可能な状況となりつつある。Aβに対する免疫療法の副作用として、浮腫や出血の増加といったamyloid-related imaging abnormalities (ARIA)が報告されている。脳実質から除去されたAβがIPADなどでの排出過程で血管壁に沈着し、高度なCAAを生じ、ARIAを発症すると考えられている。我々は、Aβに対する免疫治療を受けたAD剖検例を病理学的に解析し、IPADからのAβの除去とapoEとの関連について明らかにしてきた。また、CAA自体によって炎症・血管炎を生じることがあり(CAA関連炎症/血管炎)、CAA関連炎症/血管炎では急性期に脳脊髄液中抗Aβ抗体の上昇が認められるため、Aβに対する免疫療法によるARIAと類似の病態であることが示唆されている。本講演では、Aβによる血管病変としてのCAAやCAAによる炎症に焦点を当て、我々の研究成果を含めた最新の研究結果を提示する。

【略歴】

1999年 3月 金沢大学医学部医学科 卒業
 2003年 4月 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 入学
 2004年 6月-2006年3月 新潟大学脳研究所病理学分野 研究生
 2007年 3月 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 修了
 2009年 4月 金沢大学附属病院神経内科 医員
 2010年 4月 金沢大学附属病院神経内科 特任助教
 2011年10月-2013年9月 英国サウサンプトン大学臨床神経科学部門 客員研究員
 2013年10月 金沢大学附属病院神経内科 助教
 2020年 8月 金沢大学附属病院脳神経内科 講師

HT-04-4 アルツハイマー病における神経炎症：分子病態と制御戦略



○祖父江 顕^{1,2}、山中 宏二¹

¹名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野、²名古屋大学環境医学研究所附属 MIRAIC- 未来の医学研究センター

アルツハイマー病 (AD) 脳の老人斑に集簇するミクログリアはAβ除去や神経炎症へ寄与していることが示されてきているが、AD病態進行に関わるミクログリアの反応性や炎症関連因子とその制御については不明な点が多い。そこで、本研究ではADにおけるアミロイド・タウ病理の相違、神経変性の相違によるミクログリアの反応性を比較検討するため、アミロイド病理を呈する*App^{NL-GF}* (*App-KI*)およびタウ病理・神経細胞死を伴う*rTg4510*マウスの大脳皮質から磁気細胞分離法で単離したミクログリアにおける遺伝子発現解析を次世代シーケンスにより行った。その結果、*App-KI*と比較して神経変性の程度が強い*rTg4510*では恒常性ミクログリア遺伝子の有意な発現低下が確認された。一方、疾患ミクログリアに共通する新概念であるDisease Associated Microglia 関連遺伝子は*App-KI*および*rTg4510*において発現上昇しており、神経変性との相関は見られなかった。また、早期AD病理脳においてもミクログリア特異的遺伝子の発現低下が確認された。さらに、本研究では早期ADに特徴的な炎症関連因子を解析し、病態進行において鍵となる遺伝子群を同定することを目的として早期AD病理脳および*App-KI*マウスから磁気細胞分離法で単離したミクログリアを用いて炎症関連遺伝子の発現変化を次世代シーケンスで解析した。その結果、カンナビノイド受容体2型 (CB2) が共通して上昇していることが確認できた。培養ミクログリアにCB2アゴニストであるJWH133を添加した際にIFN-γにより上昇した*Tnf-α*や*Cxcl10*の発現が抑制された。さらに、*App-KI*マウスにJWH133を飲水投与することによって認知機能の低下が改善した。また、投与後に磁気細胞分離法でグリア細胞を単離し、qPCRを行った結果、単離ミクログリアにおいて活性化 (A1) アストロサイトの誘導因子である*Clq*や単離アストロサイトにおいて*H-2d*および*Psm8*などA1マーカーの発現の低下が確認された。

これらの結果から、ミクログリアは、アミロイド病理からタウ病理への病態進行に沿って、その生理機能の低下を来し、病態の進行に寄与する可能性が示唆された。また、早期AD治療標的としてミクログリアにおけるCB2が同定され、CB2の刺激によりアストロサイトの活性化が抑制されることで神経炎症および認知機能の低下が改善されることが示唆された。現在、ミクログリアの生理機能低下に対するCB2刺激の影響など解析を進めている。

【略歴】

2014年 大阪薬科大学薬学部薬学科卒業
 2018年 名古屋大学大学院医学系研究科修了 博士(医学)
 2018年-現在 名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野 特任助教
 2020年-現在 名古屋大学環境医学研究所附属MIRAIC-未来の医学研究センター 特任助教(兼務)

Cutting edge of stroke genetics: what to know & what to do

Chairs : Tetsuro Ago

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Masafumi Ihara

National Cerebral and Cardiovascular Center

《Objective》

Our knowledge of stroke genetics advanced substantially in recent years with the identification of monogenic stroke conditions and genes associated with sporadic stroke. GWAS approach has substantially contributed to unraveling the daunting complexity and heterogeneity of stroke. This symposium is therefore planned to exchange relevant information on current topics concerning stroke genetics, including the achievement of MEGASTROKE consortium, clinical, molecular and pathological features of novel genetic small vessel diseases (e.g. PADMAL, CARASAL), and a new TOAST subtype of large artery atherosclerosis, RNF213-related vasculopathy. As genetic background for stroke is different between East Asians and Caucasians, stroke genetics is expected to be a key scientific field in which we can develop ethnicity-specific precision medicine for stroke in coming years.

HT-05-1 Genome-wide association study in stroke



○ Yoichiro Kamatani

Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo, Japan

A part of stroke risk is explained by genetic factors. Both monogenic and polygenic forms may exist, and the polygenic factors of stroke has been mainly revealed by genome-wide association study (GWAS) using SNP array technologies. The first GWAS of stroke was reported by Kubo et al. in 2007, and several other groups followed it. Notably, the MEGASTROKE consortium, led by International Stroke Genetics Consortium (ISGC) conducted the largest GWAS to date composed of 67,162 cases and 454,450 controls. This study is a multi-ancestry study including cases from BioBank Japan and Fukuoka Stroke Registry, and identified 32 stroke genetic loci, with each of the genetic locus showing some specificity to stroke subtypes. This milestone study result was used by other studies such as biomarker discovery or the clinical evaluation of polygenic risk scores. In this talk I will try to explain current understanding of the polygenic nature of stroke.

【Curriculum Vitae】

Yoichiro Kamatani, MD, PhD, is Professor at the Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo. He is also a member of the steering committee of the BioBank Japan. Previously he was a team leader at RIKEN Center for Integrative Medical Sciences and in charge of statistical genetics analyses for BBJ under Dr. Michiaki Kubo. He conducted and co-authored several peer-reviewed journal articles about the genome-wide association studies of the large non-European genetic data set, and join international collaborative studies including MEGASTROKE consortium for stroke genetics. After that, he joined Kyoto University and contributed to the construction of a national registry for rare diseases under Prof. Fumihiko Matsuda. His main research interest is to identify similarities and differences of genetic susceptibility factors for diseases as well as to elucidate the biology behind them and contribute to the development of equitable genomic medicine.

HT-05-2 Genetics of cerebral small vessel disease



○ Toshiki Mizuno

Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Recently several genes have been detected which contribute to hereditary cerebral small vessel diseases (HCSVD). Typical cysteine alternating mutations of *NOTCH3* are clustered in the N-terminal domain of NOTCH3. These mutations show the typical clinical features of CADASIL, with young onset of lacunar infarctions leading to vascular dementia. Compared to typical *NOTCH3* mutations, cases with atypical *NOTCH3* mutations (such as R75P, R544C or cysteine alternating mutations between 7 EGF repeats and 34 EGF repeats) showed later onset of cerebral infarction. These cases are often misdiagnosed as ordinary lacunar infarctions because most cases are complicated by vascular risk factors. We should consider the contribution of *NOTCH3* mutations to small vessel disease to be not as a decisive factor, but a risk factor. The R75P mutation is reported from western Japan and Korea and the R544C mutation is reported from Japan, Korea and Taiwan. In addition, cysteine alternating mutations between 7 EGF repeats and 34 EGF repeats are observed more frequently in eastern Asia. CARASIL is caused by a homozygous mutation of *HTRA1*. A heterozygous *HTRA1* mutation is also reported to contribute to cerebral small vessel disease, with alopecia and spondylosis. In addition, a *HTRA1* mutation is frequently detected in eastern Asia. Therefore, we need to evaluate cases by both clinical findings and imaging studies. Mutation of the 3'untranslated region of *COL4A1* causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy, characterized by pontine lesions and the rare occurrence of temporal lesions. The *COL4A1* mutation is predicted to be a miR-29 microRNA binding site, which upregulates *COL4A1* expression. These HCSVDs demonstrate the important role of the anatomical composition of cerebral vessels, including endothelial cells, smooth muscle cells, and collagen fibers, as well as the physiological role of the extracellular matrix on the progress of cerebral small vessel disease.

[Curriculum Vitae]

Education:
Advanced Degree
1987-1991 Ph.D. Kyoto Prefectural University of Medicine (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-05-3 Genetics of intracranial large artery disease



○ Masafumi Ihara

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Ischemic stroke is the leading cause of disability and early death, but its genetic determinants remain unknown. Moyamoya disease, a rare cerebrovascular disease endemic in East Asia, is associated with a susceptibility gene named RING finger protein 213 (*RNF213*) and characterized by progressive stenosis of the intracranial large arteries. We thus hypothesized that *RNF213* plays a more general role in ischemic stroke and examined the association of the p.R4810K variant of *RNF213* gene, the most common risk for moyamoya disease, with ischemic stroke and its subtypes. We analyzed case-control data of 47,192 individuals of East Asian ancestry (17,762 cases and 29,430 controls) from three independent Japanese studies of ischemic stroke consisting of National Cerebral and Cardiovascular Center Biobank, Biobank-Japan, and the Hisayama and the Fukuoka Stroke Registry. For ethnic comparison, we further analyzed case-control data of 1,689 individuals of European ancestry (826 cases and 863 controls). We performed a meta-analysis of East Asians under a fixed effects model. A combined meta-analysis of East Asians showed a consistent association of the p.R4810K variant with overall ischemic stroke (OR 1.91, 95%CI 1.55-2.36, $p=1.5 \times 10^{-9}$) and large-artery atherosclerosis (OR 3.58, 95%CI 2.55-5.03, $p=2.0 \times 10^{-13}$). We further analyzed 48 early-onset stroke patients with intracranial arterial stenosis and identified the p.R4810K variant in 35% of the patients (OR 25.0, 95%CI 1.4-438, $p<0.01$). In Caucasians, the p.R4810K variant was extremely rare and not associated with ischemic stroke risk. The discovery of the strong association of the *RNF213* p.R4810K variant with East-Asian ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis has opened new avenues for investigation in the mechanisms behind and treatment strategies for intracranial large artery disease.

[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-05-4 Molecular pathology and genetics of cerebrovascular diseases



○ Raj N. Kalaria

Newcastle University, UK

Remarkable advances in molecular genetics have enabled identification of several monogenic conditions predisposing to ischaemic and haemorrhagic strokes and diffuse white matter disease characterised as genetic cerebrovascular disease (CVD). I will review our findings on the molecular pathogenesis of recently characterised disorders including cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL) and Collagen type IV, alpha 1 (COL4A1)-related disorders. I will also consider how these compare with cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) especially in terms of the terminal pathology. CADASIL remains the most common familial CVD caused by >250 different mutations in the *NOTCH3* gene, which encodes a cell-signalling receptor. Mutant *NOTCH3* instigates degeneration of vascular smooth muscle cells in small arteries and arterioles but the mechanisms leading to arteriolar degeneration relative of gain-of-toxic function or loss-of-function are still unclear. RVCL disorders are characterised by profound retinopathy and caused by *TREX1* mutations that encodes an abundant 3'-5' DNA-specific exonuclease. *TREX1* mutations lead to detrimental gain-of-function or in insufficient quantities of enzyme. COL4A1-related disorders including PADMAL are highly variable comprising four major phenotypes with overlapping systemic and CNS features including cerebral haemorrhages. Mutant COL4A1 disrupts the extracellular matrix resulting in fragile vessel walls. Mutations in the serine protease *HTRA1* gene cause CARASIL and provoke vascular fibrosis and extracellular matrix synthesis. Genetic CVDs albeit with variable phenotypes demonstrate how different defective genes converge to produce the characteristic arteriopathy and profound extracellular matrix changes.

[Curriculum Vitae]

Raj Kalaria is Leader of Neurovascular Research Group in the Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University. He is a Professor of Pathology (Cerebrovascular Diseases) and a neuroepidemiologist. He qualified from King's College, University of London and the Royal College of Pathologists. His interests include the interface between Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VaD), Post-Stroke Dementia and Small Vessel Diseases of the Brain. He has contributed to consensus criteria for Vascular Cognitive Impairment and leads dementia research projects in indigenous populations of developing countries, particularly sub-Saharan Africa. He has served on the Executive and Scientific Boards of the British Neuroscience Association, Alzheimer's Research (UK), International Brain Research Organisation (IBRO, Paris), Fogarty International Centre (NIH), Academy of Finland Research Council for Health, Canadian Chairs of Excellence in Science and the International Society of Neuropathology. Prof Kalaria is a member of the Africa Task Force of the European Academy of Neurology. He is currently the liaison officer for IBRO-WFN and Chair/President of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VasCog).

小児神経疾患の分子機構最前線～成人との懸け橋

座長：熊田 聡子 東京都立神経病院神経小児科
小坂 仁 自治医科大学大学病院小児科学講座

＜ねらい＞

最近新たな分子機構の解明された小児神経疾患の中から、成人疾患と関連の深い4つを取り上げる。

線条体ニューロンのシグナル伝達機構の異常は先天性舞蹈病の原因となり、ハンチントン病の病態にも関与する。mTORシグナル伝達経路の遺伝子異常では結節性硬化症などの先天異常症候群を生じるが、体細胞モザイク変異では限局性皮質異形成を生じ、青年期以降のてんかんの原因にもなる。ナトリウム・カリウムポンプのサブユニットをコードするATP1A3異常は、乳幼児期に小児交代性片麻痺、青年期に急性発症ジストニア・パーキンソニズムを生じるほか、脳形成異常の原因ともなる。GPIアンカー型蛋白質の異常は、小児では劣性遺伝性疾患として知的障害やてんかんなどの神経症状を主体とする先天性GPI欠損症を来とし、主に成人で発症する発作性夜間ヘモグロビン尿症は後天性のGPI欠損症で、溶血性貧血を主症状とする血液疾患である。

これらの疾患を理解することは、成人の神経疾患の病態解明のみならず、新たな治療法の開発にも重要である。今後、小児と成人の神経学が切れ目なくつながり発展することを期待する。

HT-06-1 線条体medium spiny neuronにおけるドパミンシグナル伝達機構と遺伝性舞蹈病



○熊田 聡子

東京都立神経病院 神経小児科

舞蹈運動の発症に線条体のmedium spiny neuron (MSN) の変性が関与することは、ハンチントン病をはじめとする成人疾患において古くから指摘されてきた。近年MSNにおけるドパミンシグナル伝達機構の異常が、小児期に発症する遺伝性舞蹈病の原因として注目されている。

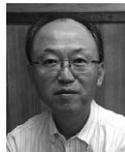
ドパミンシグナルはcyclic AMP (cAMP) をセカンドメッセンジャーとして伝達される。MSNにおける主なcAMP合成酵素はadenylyl cyclase 5 (ADCY5) であり、これはD1型ドパミン受容体により活性化され、D2型ドパミン受容体により抑制される。ADCY5のヘテロ接合性変異は小児期発症舞蹈病の原因となる。また、G蛋白質の α サブユニットはD1ならびにD2受容体によるADCY5の活性化ならびに抑制を調整するが、これをエンコードする遺伝子GNAO1のヘテロ接合性変異でも小児期に激しい舞蹈運動を生じる。さらにMSNにおける主なcAMP分解酵素であるphosphodiesterase 10AをエンコードするPDE10Aのヘテロ接合性ならびにホモ接合性変異も小児期発症舞蹈病の病因となる。

これらの疾患の研究は、成人期発症舞蹈病の発症メカニズムや治療を考える上でも重要である。自験例を提示し、病態を考察する。

【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、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会理事。

HT-06-2 mTOR活性化の多彩な臨床像とてんかん発作の分子標的治療



○加藤 光広^{1,2}

¹昭和大学医学部小児科学講座、²昭和大学病院てんかん診療センター

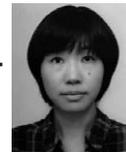
mTOR (mechanistic target of rapamycin) は、細胞外のさまざまな刺激に反応して、RNAの翻訳やリボソーム合成、細胞代謝・増殖・成長、オートファジーに影響を与えるシグナル伝達経路 (mTOR経路) で中心的役割を果たす。mTORの上流には結節性硬化症の原因遺伝子であるTSC2, TSC1が存在する。近年、結節性硬化症以外に、Proteus症候群、片側巨脳症、巨脳症などの過形成・腫瘍化を主症状とする形態異常症の他に、常染色体優性の家族性焦点性てんかんなどのてんかん発作を主症状とする機能異常症で、mTOR経路のさまざまな遺伝子変異が同定され、mTOR病と総称されている。

限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia: FCD) は、小児期にてんかん発作で発症し、病理所見によってI-III型に分類される。II型はgiant neuronやballoon cellなど、結節性硬化症や片側巨脳症と類似した組織所見を示す。我々はFCD患者の脳組織を用いて、FCD IIB型13例中6例 (46%) でMTORのミスセンス変異を同定した。変異体ではリン酸化が増強し、mTORの活性化が認められた (Nakashima M, et al. Ann Neurol 2015)。FCDは自発的な発作性発射を示し、病変自体がてんかん源性を有する。変異型MTORを導入したモデルマウスでは、ヒトのFCD II型に類似した巨大な神経細胞を認め、90%で自発的な痙攣発作が認められる。これらの所見はmTOR阻害剤のシロリムスによって改善される。結節性硬化症でもシロリムスの誘導体であるエベロリムスによって、てんかん発作が減少する。以上の事実を基に2017年からFCD II型のてんかん発作に対するシロリムスによる分子標的治療法の開発を開始した。POC取得を目的とした臨床研究では3例中2例で発作が減少した。2018年から医師主導治験を16例で行い、シロリムスはFCD II型の患者において、時間の経過とともに焦点発作の頻度を減少させた。奏効率も、結節性硬化症のてんかん発作に対するエベロリムスの効果と遜色なかった。薬剤の安全性プロファイルは許容範囲内であり、その有害事象はmTOR阻害剤の有害事象と一致していた。シロリムスはFCD II型の患者にとって新しい治療選択肢となり得ると考えられた。

【略歴】

1982年 山形県立米沢興譲館高等学校卒業
1988年 山形大学医学部卒業・同附属病院・関連施設にて小児科研修開始 (林正教授)
1990年 松戸市立病院 新生児科 (竹内豊部長/未熟児・新生児医療研修)
1991年 鳥取大学医学部 脳神経小児科 (竹下研三教授/小児神経学臨床研修)
1992年 北九州市立総合療育センター 小児科 (高松鶴吉所長・北原佑部長/障害児療育研修)
1993年 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第2部 (高嶋幸男部長/発達神経病理)
1995年 国立療養所米沢病院 (重症心身障害者担当)
1997年 山形大学医学部附属病院小児科助手 (2000年 講師、2012年 病院教授)
2001年 シカゴ大学人類遺伝学講座 留学 (W.B. Dobyns教授/脳形成障害の画像と遺伝子解析) 2003年 復職
2015年 昭和大学医学部小児科学講座 講師、2017年 准教授、2019年 教授
2017年 東京大学大学院情報理工学系研究科 非常勤講師
2018年 昭和大学病院てんかん診療センター長 兼務

HT-06-3 ATP1A3 異常症：脳形成異常からジストニア・パーキンソニズムまで



○宮武 聡子

横浜市立大学病院 遺伝子診療科

Na⁺/K⁺ ATPase は膜貫通型のイオンポンプで、動物細胞でユビキタスに発現し、加水分解されたATPから生じるエネルギーを使って、3分子のNa⁺を細胞外に、2分子のK⁺を細胞内に出し入れして膜のイオン勾配を保つ。このイオンポンプは主にα, β-サブユニットで構成される。α-サブユニットは、細胞質内ATPase活性やイオンの運搬に関わるドメインを持ち、β-サブユニットは、細胞内で合成されたNa⁺/K⁺ ATPaseが細胞膜へ適切に運ばれて発現されるように調整し、またα-サブユニットの持つ機能をサポートする役割を持つと考えられている。

ヒトではα, β-サブユニットとして、4個と3個のアイソフォームが知られており、組織特有の発現パターンをもつ。中枢神経においては、α1アイソフォームはユビキタスに、α2アイソフォームはアストロサイトに、α3アイソフォームはニューロンに発現しているといわれている。

近年、次世代シーケンサーの登場によりゲノム医学が革新的な進歩を遂げ、Na⁺/K⁺ ATPaseのα-サブユニットをコードする遺伝子の変異と神経疾患との関連が発見されている。中でも、α3アイソフォームをコードするATPIA3遺伝子は、その優性変異によって、小児交代性片麻痺 (alternating hemiplegia of childhood: AHC)、急性発症ジストニア・パーキンソニズム (rapid-onset dystonia parkinsonism: RDP)、小脳失調症・深部腱反射消失・凹足・視神経萎縮・感覚神経障害性聴覚障害 (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss: CAPOS) など、発症時期も症状も多様な神経疾患をひき起こすことが知られていた。さらに、私たちは、最近、ATPIA3遺伝子の変異によって、多小脳回を主徴とする全く異なる別の疾患が起こることを明らかにした。

本講演では、脳形成異常からジストニア・パーキンソニズムまで幅広い表現型をきたすATPIA3異常症について臨床遺伝学的な観点から考察したい。

【略歴】

学歴：
1998年 長崎大学医学部医学科卒業
2012年 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程卒業 (遺伝学教室)
職歴：
1998年- 東京大学医学部附属病院、東京厚生年金病院、日本赤十字社医療センター、国立国際医療センター、東京通信病院、国立病院機構東埼玉病院にて臨床研修
2012年 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学教室 博士研究員
2015年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療部 助教
2017年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療科 講師

HT-06-4 GPI異常症：先天性GPI欠損症と発作性夜間ヘモグロビン尿症



○村上 良子

大阪大学微生物病研究所

GPIアンカーという共通の糖脂質で、細胞膜につなぎとめられているタンパク質をGPIアンカー型タンパク質という。哺乳細胞表面に発現するGPIアンカー型タンパク質 (GPI-AP) は、150種以上知られており、アルカリホスファターゼ、コリンエステラーゼといった酵素、葉酸受容体やグリピカンといった受容体、CD59やDAFといった補体制御因子など個体発生、神経発達、免疫機能、受精などで重要な働きを担っている。GPIが欠損するとこれらのすべてのタンパク質は細胞表面に発現できないので、胎生致死になる。すなわちGPI欠損症の症例は部分欠損症である。GPI欠損症には後天性と先天性のものがある。後天性GPI欠損症は古くから知られている発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) でPIGA遺伝子の体細胞突然変異を原因とする血液疾患で自己補体の活性化による溶血性貧血を主症状とする。血球分化にはGPIは必須ではないので、GPI欠損細胞は完全欠損であることが多い。一方先天性GPI欠損症 (Inherited GPI deficiency, IGD) は2006年に初めて報告された常染色体劣性、あるいはX-linkedの遺伝性疾患で、知的障害、てんかんなどの神経症状を主症状とし、現在までに23個のGPI合成に関わる遺伝子の変異を原因とするIGDが報告されている。PNH, IGD共に指定難病に認定されているが前者は国内だけでも400例以上であるのに対し、後者は国内で約50例、世界中で400例程度の希少疾患である。両者は症状や病態など全く異なる疾患であるが、最近片方のアレルにIGDで見られる生殖系列の変異があるところに、造血幹細胞のもう一方のアレルの突然変異によって発症したPIGTやPIGBを原因とするPNHが報告されている。これらの症例は溶血発作に加えて特徴的な自己炎症症状を示すPNHとして見つかった。自己炎症のメカニズムとして、これらの遺伝子の欠損によって蓄積するタンパク質が付加されないGPI (フリーGPI) やGPI中間体が細胞表面に発現することが関与していると考えている。これらIGDとPNHの病態や治療について最近の知見を述べる。

【略歴】

1984年 大阪大学医学部卒業 小児科研修医
 1985年~1994年 兵庫県立西宮病院 医員
 1995年 大阪大学微生物病研究所 研究生
 1998年 同 研究員 (2001年 医学博士)
 2005年 同 助手
 2009年 同 准教授
 2017年 同 寄附研究部門教授
 2021年 同 寄附研究部門特任教授

Pathophysiology in immune-mediated neuropathy: Crosstalk between humoral and cell-mediated immunity

Chairs : Kenichi Kaida

Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Yukio Takeshita

BBB research center Yamaguchi University Graduate School of Medicine

<Objective>

Recent pathophysiological studies have revealed the importance of crosstalk between humoral and cell-mediated immunity in immune-mediated neuropathy. Understanding the crosstalk will lead to development of new treatments for such neuropathies. In this session, we will focus on GBS, CIDP, and EGPA as representative immune-mediated neuropathies. Invited domestic and foreign experts will introduce the latest finding.

HT-07-1 Humoral and cell-mediated immunity in GBS: finding missing links between infections and antibodies



○ Ruth Huizinga

Erasmus MC, University Medical Center, the Netherlands

The Guillain-Barré syndrome is a post-infectious immune-mediated polyneuropathy with a lifetime risk of 1 in 1000. The disease course is monophasic in the large majority of cases but the time to recovery varies considerably. Several pathogens have been reported to induce GBS including *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus and *Mycoplasma pneumoniae*. It is unknown why disease only occurs in a subset of infected persons. In addition, the underlying mechanisms that explain the heterogeneous disease course remain to be elucidated. In my talk I will discuss pathogen and host factors that are important for the susceptibility to develop GBS. I will focus on innate immune cell activation mediated by bacterial and viral ligands and show that cells from GBS patients more strongly respond to lipo-oligosaccharides from *C. jejuni* but not to other viral ligands that activate toll-like receptors. In addition the cellular composition and activation status of leukocytes in the peripheral blood during the course of disease will be discussed in relation to clinical recovery. Our work indicates that monocyte subset frequencies are altered in GBS and that activated leukocytes are present in a subset of patients suggesting ongoing immune activation. Finally new data on the role of B-cell subsets, in particular plasmablasts in GBS disease course will be presented. Overall our work supports the concept that the extent of innate immune activation may be an important determinant in the development of GBS and that ongoing immune activation is associated with a worse disease course.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ruth Huizinga is trained as a medical biologist in Amsterdam (The Netherlands) and specialized in neuro-immunology. After her PhD research on multiple sclerosis she started to study immune-mediated neuropathies, in particular the Guillain-Barré syndrome (GBS). She was a visiting scientist at the University of Glasgow (Scotland, UK) and is currently appointed as assistant professor at the department of Immunology of the Erasmus MC in Rotterdam (The Netherlands). Her research mainly focusses on mechanisms of immune cell activation that drive the production of cross-reactive antibodies in immune-mediated neuropathies. In 2015 she was awarded the AK Asbury prize for best oral presentation at the biennial meeting of the Peripheral Nerve Society (Quebec, Canada) for her work on innate immunity to *Campylobacter jejuni* in GBS. She also serves as board member of the Inflammatory Neuropathy Consortium (INC).

5月20日 (金) 13:45 ~ 15:45

第05会場 (Bブロック 5F ホールB5 (1))

HT-07-2 Autoantibodies in GBS: glycolipids or paranodal proteins as antigens



○ Motoi Kuwahara

Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute immune-mediated polyneuropathy, and the acute phase sera of approximately 60% of patients with GBS contain autoantibodies against glycolipid. Each glycolipid is uniquely localized at human peripheral nerves. Thus, each anti-glycolipid antibody influences clinical features by specifically binding to the regions where target glycolipid is localized. To date, various antibodies to glycolipid are identified in GBS. In acute motor axonal neuropathy as an electrophysiological subtype of GBS, autoantibodies to GM1, GM1b, GD1a, or GalNAc-GD1a are often detected. In contrast, patients with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) as an electrophysiological subtype of GBS rarely have such antibodies. However, autoantibodies to galactocerebroside (Gal-C) or LMI which are localized at human peripheral nerve myelin are detected in some AIDP patients. Not only individual glycolipid, but also mixtures of two different glycolipids (glycolipid complex) are sometimes target antigens for autoantibodies in GBS. Those antibodies to glycolipid complex are also associated with specific clinical features in GBS. Recently, nodal-paranodal proteins such as neurofascin155 (NF155), NF140/186, contactin1 (CNTN1), or contactin-associated protein1 (Caspr1) are notable for newly target antigens in parts of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Such antibodies positive CIDP are defined as autoimmune nodopathies. Meanwhile, a few GBS patients having antibody to paranodal proteins also have been reported. It is necessary to note that some patients with autoimmune nodopathy are initially diagnosed with GBS because of acute or subacute onset of diseases. This presentation will review the pathogenetic roles of those autoantibodies focused on glycolipids or paranodal proteins as target antigens in GBS.

[Curriculum Vitae]

March 2005	M.D., Kindai University Faculty of Medicine
April 2005	Resident, Kindai University Hospital
April 2007	Department of Neurology, Otemae Hospital
September 2007	Assistant professor, Department of Neurology, Kindai University
March 2012	Ph.D., Graduate School of Medical Sciences, Kindai University
June 2012	University of Glasgow, Institute of Infection, Immunity and Inflammation
December 2012	Assistant professor, Department of Neurology, Kindai University
April 2014 - present	Lecturer, Department of Neurology, Kindai University

HT-07-3 Cutting edge of autoimmunity to nodal components in CIDP /autoimmune nodopathy



○ Hidenori Ogata

Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan

Autoimmune nodopathy (AN), a new diagnostic category, appeared in the recent update of the European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) diagnostic guidelines. This is due to disease-specific antibodies (Ab) against nodal and paranodal cell adhesion molecules such as neurofascin 186 (NF186), neurofascin 155 (NF155), contactin-1 (CNTN1), and contactin-associated protein1 (Caspr1) having been detected in subsets of CIDP.

Subclass analysis of NF155-Ab and CNTN1-Ab, their pathomechanisms of which have been mostly elucidated, revealed a predominance of the IgG4 subclass. Pathogenicity was proven through passive transfer of IgG4 autoantibodies into rodents. AN with NF155-Ab or CNTN1-Ab displays the common pathological finding of axo-glial detachment at the paranodes without overt inflammation. While both poorly respond to intravenous immunoglobulin (IVIg), rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, may be effective.

A significant difference between AN with NF155-Ab and CNTN1-Ab is the mean age at onset, lower in the former. The strong association between AN with NF155-Ab and unique human leukocyte antigen (HLA) class II alleles, *HLA-DRB1 15:01* and *15:02*, has been clarified, suggesting its immunogenetic uniformity. Comorbid membranous nephropathy is a recently identified characteristic in AN with CNTN1-Ab. Although the precise pathophysiology remains to be uncovered, it has been confirmed that CNTN1 is expressed in normal kidney glomeruli.

AN with Caspr1-Ab or CNTN1/Caspr1 complex-Ab, which primarily targets Caspr1, was reported to be characterized by rapid-onset polyneuropathy frequently associated with ataxia, neuropathic pain, cranial nerve involvement, and poor response to IVIg; however, their pathogenicity is yet to be proven by an animal model.

The pathological significance of NF186-Ab remains to be established because of its heterogeneity and limited number of cases.

[Curriculum Vitae]

Educational Qualifications	
Mar. 2006	MD, Kanazawa University
Mar. 2016	PhD, Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Experience	
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
Feb. 2019 -	Lecturer, School of Medicine, Kyushu University

HT-07-4 Eosinophil cell death induces tissue damage in EGPA



○ Shigeharu Ueki

Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Japan

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is an antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis accompanied by asthma, eosinophilia, and eosinophilic inflammation of various tissues including the peripheral nerves. Recently, eosinophil-targeting therapy using anti-IL-5 antibody is clinically available for EGPA. However, we do not know that much about how eosinophils cause tissue damage. Accumulating data revealed the novel type of non-apoptotic eosinophil cell death; EETosis. Stimuli-induced EETosis mediates active cytolysis through dissolution of the nuclear and plasma membranes, leading to total cell degranulation and the release of net-like chromatin structures, so-called extracellular traps. The EETotic eosinophils are observed in the tissues and small vessel thrombi of EGPA patients and are most likely to contribute to tissue damage and "immunothrombosis" by releasing alarmins. In this session, clinical significance of EETosis in EGPA will be discussed. For references; Fukuchi et al. *Arthritis Rheumatol.* (2021), Hashimoto et al. *Front Immunol.* (in press).

[Curriculum Vitae]

Shigeharu Ueki is a professor in the Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine at the Akita University Graduate School of Medicine. He completed his PhD at the Akita University and worked at Teikyo University School of Medicine and at the Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard University before starting his laboratory. His research has focused on the pathophysiological roles of eosinophil.

治ります脳神経内科! : 脳神経内科の創薬最前線

座長：徳田 隆彦 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
斉木 臣二 順天堂大学脳神経内科

HT-08-1 Introduction: 脳神経疾患は新規創薬ターゲットの宝庫!



○徳田 隆彦

量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所

〈ねらい〉

一昔前には、脳神経内科疾患は「治らない病気」の代表であった。しかし、近年、新規の脳神経疾患に対する根本治療薬、すなわち革新的な核酸医薬、遺伝子治療、抗体医薬などの開発・上市が相次いでいる。したがって、現在では、脳神経内科は「これから治せるようになる疾患の宝庫」となっており、研究者にとっても、またこれから臨床を志す若い医師にとっても、魅力が満載の専門領域であることは間違いない。そのような脳神経内科領域における最新の革新的な根本治療薬開発の現状と今後の展望を、各領域のtop runnerの専門家に総括して頂き、参加した先生の今後の研究と臨床の糧として頂くためにこのシンポジウムを企画した。本シンポジウムでは、新しい時代の新しい治療に対応していくための不可欠な情報が得られるはずである。集え、新時代の脳神経内科医たちよー脳神経内科診療の未来を担い、病に悩む患者様に福音を届けるために。

筆者が脳神経内科医を志した約40前には、脳神経内科疾患は「治らない病気」の代表であった。しかし、近年、脳神経疾患に対する新規の根本治療薬、すなわち革新的な抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療、などの開発・上市が相次いでいる。また、それらの中には、劇的な治療効果を得ることができて、その疾患に対する臨床診の体系を一新させるような治療薬も登場してきている。さらに、とくに核酸医薬においては、日米で承認されている核酸医薬の70-80%が脳神経疾患を対象にしたものである。したがって、現在では、脳神経内科は「これから治せるようになる疾患の宝庫」となっており、研究者にとっても、またこれから臨床を志す若い医師にとっても、魅力が満載の専門領域であることは間違いない。また、世界的にも喫緊の対策が必要になっている認知症疾患に対しても、アルツハイマー病に対する世界で初めての疾患修飾薬が米国で条件付きながら2021年に承認された。これを嚆矢として、沈滞していた認知症の根本治療薬がいよいよ実際に臨床現場へ登場してくることが期待されている。しかし、このことはまた、約800万人とされる認知症・軽度認知障害患者の実際の診療をどのように担っていくか、という重大な課題を我々脳神経内科医に提示していることを認識するべきである。有効な新規治療薬はClinical practiceの体系を革新的に変えるのである。

本シンポジウムでは、以上のような脳神経内科領域における最新の革新的な根本治療薬開発の現状と今後の展望を、各領域のtop runnerである4人の専門家にご講演して頂く。新しい時代の脳神経内科診療に対応していくために不可欠な情報が得られるはずである。参加した先生方は、本シンポジウムで得た知識を今後の研究と臨床の糧あるいは未来への出発点として頂きたい。集え、新時代の脳神経内科医たちよ！信じて拓く者のみに啓示される福音を病に悩む患者様とご家族に届けるために。

【略歴】

1978年 京都教育大学教育学部附属高校卒業
1984年 信州大学医学部卒業 (信州大学医学部附属病院研修医: 第三内科 柳澤信夫教授)
1993年 東京都精神医学総合研究所 (現: 東京都医学総合研究所) (客員研究員 ~ 1995)
1997年 NY大学病理学講座 (B.Frangione教授) (postdoctoral fellow ~ 1999)
2002年 信州大学・加齢適応研究センター (助教授)
2005年 京都府立医科大学神経内科学 (講師)
2011年 同・分子脳病態解析学 (寄附講座) (准教授)
2014年 同・分子脳病態解析学 (寄附講座) (教授)
2020年4月~ 量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・脳機能イメージング研究部 (医長)

所属学会>

日本神経学会 (認定専門医)、日本認知症学会 (認定専門医・評議員・指導医)、日本内科学会 (認定内科医・認定内科専門医)、日本正常圧水頭症学会 (理事)、ISTAART (the Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment)、MDS (Movement Disorder Society)、MDS-J ((Movement Disorder Society Japan; 評議員)

趣味・特技>

空手 (日本空手協会公認初段)、スキー

HT-08-2 パーキンソン病メタボロミクスから創薬へ



○齊木 臣二

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

1990年代後半以降、パーキンソン病(PD)分子病態の研究は、遺伝性家系で同定された疾患責任遺伝子産物の働きをモデル細胞・モデル動物の表現型として確かめることで、その因果律を明らかにする"closed system research"(閉鎖型研究)を中心に行われている。これらによって、alpha-synuclein種の毒性の違い・伝播機構、ミトコンドリアやリソソームの機能維持の重要性が確立されるに至り、disease-modifying therapy(DMT)候補として、疾患責任遺伝子またはその産物(alpha-synuclein、LRRK2、GBA)を標的とする治療が治験段階にある。

DMTの有効性評価には疾患進行の正確なモニタリングが必須であり、それを実現する分子発現調節技術、分子測定技術、表現型解析技術も発展を続けている。これら技術によってモデル細胞・モデル動物からだけでなく、孤発性PD患者生体サンプルからも膨大な多階層データが得られるに至り、そのデータと機械学習解析による"open system research"(開放型研究)が実施可能となった。近い将来に、この研究スタイルにより、患者さんの体内経時変化を正確に追跡できる統合システムが特定されることが期待される。

上記の現状を踏まえ、我々は"closed system research"と"open system research"から得られたそれぞれの因果律を双方向的に検証し、それを是正する治療開発研究を行っている。本シンポジウムでは、いくつかのオミックス解析の中でも「細胞活動の最終アウトプットと考えられる」代謝産物変化に着目した治療法の現状についてまとめる。

【略歴】

1999年3月 京都府立医科大学医学部医学科卒業
1999年4月 金沢医科大学内科研修医
2001年4月 金沢医科大学神経内科助手(廣瀬源二郎教授)
2005年7月 英国ケンブリッジ大学研究員(Prof. David Rubinsztein)
2008年4月 順天堂大学脳神経内科助手(服部信孝教授)
2011年4月 順天堂大学大学院医学研究科神経学准教授
2020年4月 同医局長
2021年6月 同先任准教授
現在に至る。

研究内容: 特にパーキンソン病のバイオマーカー開発・オートファジーを標的とした創薬研究

HT-08-3 認知症に対する抗体医薬—アデュカヌマブの臨床開発における有効性及び安全性データ



○戸田 康夫

バイオジェン・ジャパン株式会社 臨床開発・薬理部

アデュカヌマブは、凝集したアミロイドベータ(Aβ)を選択的に標的とするヒトモノクローナル抗体である。第3相EMERGE試験及びENGAGE試験は、早期アルツハイマー病(AD)患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、18ヵ月間のアデュカヌマブの有効性及び安全性を評価した。主な選択基準は、アミロイドPET陽性、MMSEスコア24~30、CDR Globalスコア0.5、RBANS-DMIスコア85以下であった。患者を、低用量アデュカヌマブ群、高用量アデュカヌマブ群、又はプラセボ群に無作為に割り付け、4週ごとに治験薬を静脈投与した。両試験の主要評価項目は、78週時のCDR-SBのベースラインからの変化量であった。副次評価項目は、78週時のMMSE、ADAS-Cog 13、及びADCS-ADL-MCIのベースラインからの変化量であった。EMERGE試験では、高用量アデュカヌマブを投与した患者では、主要評価項目を達成し、主要評価項目と副次評価項目を含む4つの臨床評価項目すべてで、ベースラインからの臨床的悪化が有意に減少した。アミロイドPET SUVR並びにADに特異的な下流バイオマーカー(CSF p-tau)及び神経変性(CSF t-tau)に対する作用は、これらの所見を裏付けていた。一方、ENGAGE試験では、主要、および副次評価項目を達成しなかった。しかし、ENGAGE試験において、高用量のアデュカヌマブを十分に投与された患者では、EMERGE試験の結果を支持する結果となった。EMERGE試験及びENGAGE試験におけるアデュカヌマブの安全性及び忍容性プロファイルは、過去の試験と一致していた。高頻度に認められた有害事象(高用量群の発現率が5%以上、プラセボ群との差が2%以上)は、ARIA-浮腫(35%)、頭痛(20.5%)、ARIA-H脳微小出血(19.1%)、転倒(15.0%)、ARIA-H脳表へモジデリン沈着症(14.6%)、下痢(8.9%)であった。ARIAは主に無症候性であり、用量漸増及び通常の脳MRIモニタリングにより軽減可能であった。

EMERGE試験の結果は、早期AD患者における高用量アデュカヌマブの有益な効果を示していた。ENGAGE試験で目標とする用法・用量に無作為に割り付けられた患者集団のデータはEMERGE試験の結果を支持していた。

【略歴】

1998年 慶應義塾大学 医学部 卒業
1998年~ 慶應義塾大学病院 外科研修医
1999年~ 慶應義塾大学医学部脳神経外科及び関連病院にて研修
2005年~ 平塚市民病院 脳神経外科医師(2006年4月~同医長)
2008年~ 済生会宇都宮病院 脳神経外科 シニアスタッフ
2009年~ エーザイ株式会社 臨床研究センター
2010年~ プリストル・マイヤーズ株式会社 クリニカルリサーチフィジシャン
2014年~ MSD株式会社 メディカルアフェアーズ中枢神経領域シニアメディカルアドバイザー
2017年~現在
バイオジェン・ジャパン株式会社 臨床開発・薬理部 メディカル・ディレクター (2021年6月~同部長)

HT-08-4 脳神経疾患の核酸医薬の最前線



○横田 隆徳

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野(脳神経内科)

抗体医薬が細胞外や細胞膜上のタンパクを標的にするのに対して、核酸医薬は細胞内の核酸分子を標的にすることが特徴であり、分子標的治療として互いに相補的な関係にあると言える。核酸医薬は細胞内のRNA、DNAなど抗体医薬では狙えない標的分子を創薬ターゲットにすることが可能で、最近急速な進展を遂げている。しかし、核酸医薬は全身投与において肝臓以外の臓器へのデリバリーは不十分であり、その適応疾患には大きな制限がある。中でも血液脳関門(BBB)を越えた中枢神経へのデリバリーは最も困難である。

我々は新規の核酸医薬であるDNA/RNAヘテロ2本鎖核酸(HDO)を開発し、最近、静脈投与で効率的にBBBを越えて、脳脊髄の任意の遺伝子発現制御に成功した。HDOは1本鎖の12-20塩基程度のアンチセンス核酸の主鎖にデリバリーリガンドを結合させた相補RNA鎖を結合させたものである。細胞内ではRNase Hにより中央部分のRNA鎖が切断され、RNA鎖が切断されて1本鎖となった主鎖DNAは標的RNAに結合し、再びRNase HがRNAを切断することにより遺伝子抑制効果を発揮する。血液脳関門の通過を可能とする脂質リガンドを検索した結果、Cholesterolを相補鎖の5'末端に結合させるともっとも有効に脳移行できることを発見した。これによって、HDOは大脳前頭葉、小脳、線条体、海馬、脳幹、脊髄の各部位に広範に標的遺伝子の70-90%抑制が達成された。抑制効果は単回投与で作用は2-6か月の長期間持続するので、年に2-4回の投与で慢性疾患が治療可能である。さらに、静脈内投与に加えて、皮下投与でも中枢神経での遺伝子発現抑制効果が観察され、患者さんが毎回医療機関に来なくても皮下投与による自己注射が可能となった。

一方で従来の1本鎖アンチセンス核酸(ASO)、Chol-siRNAでは単回投与・複数回投与のいずれでも中枢神経での遺伝子発現抑制効果が見られず、また1本鎖アンチセンス核酸にコレステロールを直接結合した核酸Chol-ASOは効果が弱く高い毒性が認められなかった。

BBBヘテロ核酸の適応は多くの神経変性疾患、てんかん、脳梗塞、難治性の神経感染症等が広範な適応が期待できる。(Nat Biotechnol 39:2021:1529-36)

【略歴】

1984年 東京医科歯科大学医学部卒業
 1990年 東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業
 1998年 米国パーナム研究所リサーチフェロウ
 1999年 米国バップ神経変性疾患研究所リサーチフェロウ
 2007年 東京医科歯科大学 脳神経病態学 准教授
 2009年 東京医科歯科大学 脳神経病態学 教授
 2014年 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 主任教授
 役員
 会長：日本核酸医薬学会
 理事：日本神経学会、日本神経免疫学会
 Board of Directors：Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS)
 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、日本核酸化学会、日本遺伝子細胞治療学会
 受賞歴、表彰
 2001年5月13日 第42回日本神経学会 学会会長賞
 2003年3月20日 第31回内藤記念財団研究奨励賞
 2003年5月29日 第56回日本ビタミン学会 奨励賞
 2006年2月 3日 第20回日本神経免疫学会 学会賞
 2018年6月28日 東京医科歯科大学 学長賞

HT-08-5 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する核酸医薬品の開発と臨床への応用



○武田 伸一

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

希少性疾患/難病の代表であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)はX-染色体連鎖性劣性遺伝形式をとるジストロフィン欠損が原因の重症の遺伝性筋疾患である。未だ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はない本疾患に対しては、様々な治療法が開発が進められているが、現在、注目されている治療法としてアンチセンス・オリゴヌクレオチド(AON)を用いてフレームシフト変異をmRNA レベルで修正するエクソン・スキップ誘導療法がある。

我々は、原因であるジストロフィン遺伝子のスプライシング変異によりジストロフィンの発現を欠く筋ジストロフィー犬に対しAONを投与した結果、全身骨格筋でジストロフィンが発現し、骨格筋障害の進行が抑制されることを明らかにした(Ann Neurol, 2009)。次に、企業と共同開発契約を結んだ上で、ヒト・ジストロフィン遺伝子のエクソン53スキップを誘導する治療薬(NS-065/NCNP-01)を創製し、2013年6月に早期探索的臨床試験を医師主導試験として開始し、大きな有害事象なく投与を終了することができた(Sci Transl Med, 2018)。同試験の結果を受けて、日本と米国において本治療薬(Viltolarsen)の企業による次相試験が行われたが、有望な結果を得ることができた(Ann Clin Transl Neurol, 2020; JAMA Neurol, 2020)。それらの結果を受けて、2020年3月には我が国のPMDAから、また2020年8月には米国FDAから、製造販売承認を受けた。現在、本治療薬については、日米両国において、治療経験が蓄積されつつある他、未承認国に対しては、企業により英国の機関を介して治療薬が供給される段取りである。本薬は、公知申請された合成副腎皮質ホルモン剤を除き、国内初めての筋ジストロフィー治療薬である。新たな治療法が開発により、希少性疾患に対する医薬品開発の基盤が築かれただけでなく、早期診断、早期治療を含み医療体制にも影響を及ぼす可能性がでてきた。また、今後の治療の進展によっては、上肢/呼吸機能など病態も変わるかも知れない。本講演では、筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ誘導療法の現状、課題と将来の見通しを中心として、臨床試験が行われてきたアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた遺伝子治療、ゲノム編集、新たな薬物治療の可能性についても論じてみたい。

【略歴】

1977年 秋田大学医学部医学科卒業
 1981年 信州大学大学院博士課程修了(医学博士)
 1984年 信州大学第三内科助手
 1987年 フランス・パリ・バスターール研究所博士研究員
 1992年 国立精神・神経センター神経研究所室長
 2000年 同研究所遺伝子疾患治療研究部長
 2008年 同センタートランスレーショナル・メディカルセンター長
 2015年 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長
 2018年 同センター理事
 2020年 同センター名誉所長
 現在に至る
 【兼任職務等】
 日本筋学会(創立時理事長)、日仏医学会(理事)、日本神経学会、American Society of Gene and Cell Therapy、CINRG(Executive committee member)、Am J Pathology(Associate editor)、J Neuromuscular Diseases(Associate editor)、AMED-CRESTメカノバイオロジーアドバイザー、AMED-Forceアドバイザー、AMED医工連携研究事業スーパーバイザ、AMEDゲノム研究事業スーパーバイザ、JAXA国際宇宙ステーション利用アドバイザー、徳島大学医学部 客員教授、東北大学医学部 非常勤講師。

疾患概念が拡大するタウオパチーの現在

座長：饗場 郁子 独立行政法人国立病院機構名古屋病院脳神経内科
 下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科

〈ねらい〉

タウオパチーの概念は拡大している。紀伊半島のALSとパーキンソン認知症複合(PDC)やGlobular glial tauopathyのほか、抗IgLON5抗体関連疾患のような自己免疫性タウオパチー、Bassoon遺伝子変異による家族性進行性核上性麻痺はPSP/CBDの新たな鑑別診断として重要である。またタウを標的としたさまざまな治療研究が現在進行中で、今後、タウオパチーは治療できる疾患になる可能性がある。とくに慢性外傷性脳症は重要な疾患標的となる。本シンポジウムでは概念の拡大するタウオパチーの現在について議論したい。

HT-09-1 紀伊半島の神経難病 - 紀伊ALS/PDC -



○小久保康昌

三重大学大学院地域イノベーション学研究所

紀伊半島南部は、古くからALS(筋萎縮性側索硬化症)の多発地として世界的に知られている。紀伊ALSは、臨床像は通常のALSと同じだが高頻度に家族歴を有しかつ脳内にタウ蛋白が蓄積する特異なALSで、世界中ではグアム島でしか確認されていない。また、紀伊ALSの多発地域には、PDC(パーキンソン認知症複合)と呼ばれる、やはりグアム島以外では世界に類を見ない独特な疾患が存在する。三重県での紀伊ALS/PDC研究は、葛原茂樹先生以来30年以上に及ぶ歴史があり貴重な研究リソースが蓄積されている。我々は、紀伊ALS/PDCが、タウ蛋白の他に α -synucleinとTDP-43蛋白が多重蓄積していることを見いだしている。タウ蛋白はアルツハイマー病、 α -synucleinはパーキンソン病、TDP-43蛋白は通常のALSにそれぞれ出現し、発症原因と強く関連しているkey proteinと考えられている。紀伊ALS/PDCはこのような代表的な神経変性疾患の特徴を併せ持っており、その病態解明は多くの神経変性疾患の研究推進に大きく寄与するものと考えられる。さらに、紀伊半島の多発地域では、PDCはいまだ多発が見られるがALSがこの50年の間に減少するという世界で唯一の現象が見られている。このことは、治療のない進行性の神経変性疾患に予防介入が可能であることを示しており、この減少のメカニズムを突き止めることが、アルツハイマー病やパーキンソン病といった他の多くの神経変性疾患の解決に大きな手がかりを与えるものと考え研究を継続している。本シンポジウムでは、ALS/PDCの歴史的な経緯、臨床像、これまでに提唱された原因仮説、早期診断に向けての最新の取り組みなどについて紹介し、タウオパチーとしての立ち位置を考察したい。

【略歴】

1990. 3. 三重大学医学部卒業 4.神経内科(葛原茂樹教授)入局
 1994. 3. 三重大学医学部附属病院神経内科助手
 1995. 4.-97.3. 病棟主任
 1997 米国留学 (research fellow : Forbes Norris ALS research institute of the California Pacific Medical Center)
 1998. 4.~2001.6. 南勢町立病院 神経内科医長
 2000.12. 医学博士(三重大学)
 2005. 6.~ 12. 病棟主任
 2007. 6. 三重大学医学部神経内科学講座講師
 2009. 4.1.~ 2010.7.31. 外来主任
 2013. 4. 三重大学大学院地域イノベーション学研究所 招聘教授
 所属学会：日本内科学会、日本神経学会、日本神経病理学会、日本認知症学会、日本神経治療学会、MDSJ、American Academy of Neurology、International Society for Frontotemporal Dementias (ISFTD)
 資格
 日本内科学会認定医、神経内科学会専門医、指導医 日本認知症学会専門医、指導医、評議員 日本神経病理学会評議員 MDSJ 評議員

HT-09-2 Globular glial tauopathy



○吉田 眞理

愛知医科大学病院 加齢医科学研究所

タウ蛋白が神経細胞やグリア細胞に凝集蓄積する病態をタウオパチーと総称する。タウは6種類のアイソフォームがあり、疾患毎に蓄積するタウのアイソフォームに特徴を示し、神経原線維変化では3Rタウと4Rタウの両者が凝集し、Pick球は3Rタウが蓄積する。4Rタウオパチーは進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒病などの多彩な疾患が含まれる。さらに、組織が障害される病態においてもタウは二次的に蓄積し、慢性外傷性脳症、亜急性硬化性全脳炎、頸椎症、また加齢に伴いグリア細胞にタウが蓄積する現象はaging-related tau astroglialopathy (ARTAG)と呼ばれる。

Globular glial tauopathy (GGT) は、オリゴデンドログリアやアストロサイトに小球状の4Rタウ封入体 (Globular glial inclusions, GGIs) の形成を特徴とし、2013年にKovacsらのグループにより提唱された新しい4Rタウオパチーの疾患概念である。GGIsは、オリゴデンドログリアではglobular oligodendroglial inclusions (GOIs), アストロサイトではglobular astrocytic inclusions (GAIs) と呼ばれ、GAIsは、Gallyas-Braak鍍銀染色の陽性像が乏しい点で、PSPやCBDとの違いの1つとされている。

臨床病理像は多彩であり、GGIsの出現分布と変性領域から3つのサブタイプに分類され、Type IIは臨床的に前頭側頭型認知症を呈し、病理学的には前頭側頭葉変性症を示す。Type IIは錐体路徴候が特徴で、運動野と皮質脊髄路変性を示す。Type IIIは前頭側頭型認知症と運動ニューロン疾患を呈し、前頭側頭葉、運動野と皮質脊髄路変性に強い変性を認める。錐体外路症状がType IIやType IIIでみられ、白質の変性がすべてのタイプで強くみられることがGGTの特徴である。クライオ電子顕微鏡を用いた凝集線維の構造解析 (Shi Y, et al. Nature 2021) では、4RタウオパチーのPSP、CBD、GGTなどでは凝集線維の構造の違いがあることが確認され、これが免疫染色や鍍銀染色で観察される封入体の違いの背景となっていると考えられている。本発表ではGGTの特徴的な臨床病理像について概説したい。

【略歴】

1) 職歴、研究歴

- 1981年 名古屋大学医学部卒業
研修後脳神経内科医として勤務
1996年 愛知医科大学加齢医科学研究所 助手 神経病理学の研究に携わる
同 講師、准教授を経て
2010年4月 同教授
2020年4月 同特命研究教授
2) 所属学会など
日本神経病理学会会員、代議員
日本認知症学会会員、代議員、専門医(354号)、指導医
日本神経学会会員、専門医(01091)、指導医(952号)
日本内科学会会員、認定内科医
日本神経感染症学会会員
日本学術会議連携会員
日本病理学会会員
日本脳腫瘍病理学会会員
滋賀大学客員教授
3) 専門領域 神経病理学、神経内科学

HT-09-3 進行性核上性麻痺および類縁疾患のGenetics



○矢部 一郎

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

進行性核上性麻痺 (PSP) は4リピートタウ蛋白質が蓄積するtauopathyで、神経病理学的にグリアにtufted astrocyteが認められる。臨床的には、頸部を中心とした体幹部に強い筋強剛、病初期からの顕著な姿勢反射異常による易転倒性、垂直方向の核上性眼球運動障害、前頭葉機能低下などが特徴とされる。しかしながら、その臨床徴候は多彩であり、生前診断が困難な症例も多く、剖検によって初めてPSPと診断される症例も多い。また、臨床的にPSPに類似するPSP類縁疾患も多く存在する。本講演では臨床診断が困難なPSPおよびPSP類縁疾患について遺伝学的側面から概説する。PSPは通常孤発性疾患であるが、まれながら家族内発症例があり、その原因遺伝子としてMAPT遺伝子が報告されている。孤発性PSPにおいても、MAPT遺伝子多型が発症リスクになることも報告されている。その他にも複数遺伝子が素因遺伝子として知られており、それらについて紹介する。さらに、類縁疾患においても複数の素因遺伝子が明らかになっている。われわれは、臨床的に家族性PSPと診断した家系において、遺伝子解析研究と神経病理学的解析研究を行った結果、神経病理学的に側頭葉、淡蒼球、黒質、脳幹を中心病変とした3+4リピートtauopathyであり、原因遺伝子変異としてbassoon (BSN) 遺伝子ミスセンス変異を同定し報告した。見いだされた変異BSNおよび野生型BSNとタウ蛋白質を過剰発現させた細胞モデルにおいて、野生型BSNがタウ蛋白質の蓄積を減少させ、変異BSNではこの機能が損なわれている可能性を明らかにした。また、BSN rare variantが孤発性PSPと臨床診断されている患者の約10%にみられることも報告した。このような例も含めて、PSP類縁疾患におけるGeneticsについても紹介したい。

【略歴】

- 1991年 3月 北海道大学医学部医学科卒業
2002年 3月 北海道大学大学院修了
2003年10月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・助手
2005年10月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・講師
2006年11月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・助教授
2007年 4月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・准教授
2008年 4月 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野・准教授
2011年 7月 北海道大学病院神経内科・診療教授(兼任)
2012年 4月 北海道大学病院臨床遺伝子診療部・部長(兼任) ~現在
2017年 1月 Houston Methodist Research Institute (Houston, TX USA) Visiting Scientist/Professor
2017年 4月 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室・准教授
2020年12月 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室・教授

HT-09-4 抗IgLON5抗体関連疾患



○大野 陽哉、木村 暁夫、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

抗IgLON5抗体関連疾患は、2014年にSabaterらにより、神経細胞膜表面に発現する細胞接着分子であるIgLON5に対する自己抗体を有し、閉塞性睡眠時無呼吸・睡眠時随伴症を伴い、病理学的にリン酸化タウの沈着を来す疾患として報告された。主要な病型として、①睡眠障害型、②球麻痺症候群、③進行性核上性麻痺症候群、④認知機能障害型が報告されたが、末梢神経障害や小脳性運動失調症、自律神経障害などを伴う症例も報告されている。①睡眠障害型では閉塞性睡眠時無呼吸や不眠症などの症状が主体となり、ビデオ終夜ポリソムノグラフィではレム睡眠行動障害、ノンレム睡眠中の頻回な発声や動作を伴う。睡眠前半における未分化なノンレム睡眠・構造化不良なステージN2も特徴的である。②球麻痺症候群では構音・嚥下障害が主体となるが、呼吸不全や四肢の筋萎縮・舌の線維束性収縮を伴う症例もある。③進行性核上性麻痺症候群では核上性眼球運動障害や姿勢異常、運動緩慢などの徴候が特徴的である。他にも運動異常症として舞踏運動やジストニア、ミオクローヌスを伴うこともあり、複数が合併することも多い。④認知機能障害型では注意障害やエピソード記憶障害、遂行機能障害などを伴う。髄液検査・頭部MRI検査で異常を認めることは多くはない。海外における報告ではHLA-DRB1*10:01およびHLA-DQB1*05:01ハプロタイプ、タウ蛋白遺伝子MAPT H1/H1ホモ接合型を高率に認めるとされることから、自己免疫疾患・変性疾患両方の特徴を持つと考えられる。診断には、cell-based assay法で血清や脳脊髄液の抗IgLON5抗体を検出することが必要である。病理学的には、視床下部や脳幹を中心として異常リン酸化された3リピートおよび4リピートタウの神経細胞における沈着・神経細胞の脱落・グリオーシスを認める。炎症細胞の浸潤を伴わないことやグリア病変を認めないこと、基底核にタウ病変を認めないことが鑑別点となる。運動ニューロン病や認知症、運動異常症などの症候を呈する患者において睡眠時随伴症を認める場合、抗IgLON5抗体関連疾患を鑑別診断に加え検討する。免疫療法への反応性は報告により異なるが、症状の改善を認めた症例も報告されており、早期に診断を行い免疫療法の効果を確認することが求められる。

【略歴】

2016年3月 岐阜大学医学部医学科卒業
 2016年4月 岐阜県総合医療センター 研修医
 2017年4月 岐阜大学医学部附属病院 研修医
 2018年4月 岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年科
 2019年4月 岐阜県総合医療センター 脳神経内科
 2020年4月 岐阜大学医学部附属病院 脳神経内科
 現在に至る

HT-09-5 脳損傷によって引き起こされるタウオパチー:慢性外傷性脳症(CTE)を中心に



○高畑 圭輔

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医学研究所 脳機能イメージング研究部

頭部への打撃から長い年月が経過した後に、様々な神経変性疾患が引き起こされることがある。頭部外傷によって引き起こされる代表的な神経変性疾患が慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy: CTE)である。CTEは、反復性の頭部外傷から数年~数十年後に抑うつ、易怒性、人格変化、希死念慮などの精神症状、記憶力低下、注意障害などの認知機能障害を呈し、最終的には認知症に到る遅発性脳障害である。CTEは、かつてはボクサー脳症(Boxer's encephalopathy)と呼ばれていた病態であるが、近年の国内外の報告により、ボクシングに限らず幅広いスポーツや職業で引き起こされることが分かってきた。神経病理学的には、脳溝深部の血管周囲に神経原線維変化が出現することが特徴であり、タウオパチーの一員に数えられる。さらに、進行例では α シヌクレイン、アミロイド β 、TDP-43なども蓄積することから、複合蛋白病理(poly-proteinopathy)を呈する。米国では、死亡したアメリカンフットボール選手の剖検で高率にCTEの病理所見が確認され、遺族等への巨額の賠償命令が出されており、社会問題となっている。CTEの確定診断は剖検によって脳内のタウ病変などを直接確認することによって可能であったが、近年のタウイメージング技術の発展により、頭部外傷患者の脳内タウ病変を生存中に検出することが可能になりつつある。 $^{[11]C}$ PBB3などの第一世代タウトレーサーにより、頭部外傷患者の脳内タウ蓄積を検出することが可能となった。近年は、 $^{[18]F}$ PM-PBB3などの第二世代タウトレーサーが開発され、頭部外傷による脳内タウ蓄積を単一症例レベルでより明瞭に検出することが可能となり、早期診断およびタウ病変の進展過程が明らかになりつつある。

本講演では、頭部外傷による遅発性脳障害である慢性外傷性脳症の臨床的特徴について述べた上で、CTEの神経病理学的所見、MRI/タウPETによる画像所見について概説する。実際の症例として、コンタクトスポーツだけでなく、交通外傷、虐待によって生じたと考えられるタウオパチーについても紹介する。また、タウPETを用いた検討により、化学物質による脳損傷など、外傷以外の脳損傷によっても遅発性にタウオパチーが引き起こされる可能性が新たに示されており、この点についても触れたい。

【略歴】

1979年生まれ 徳島県出身
 2003年 慶應義塾大学医学部卒業
 2003年 慶應義塾大学医学部 精神神経科学教室 入局
 2005年 国家公務員共済組合連合会 立川病院
 2008年 慶應義塾大学大学院博士課程 医学研究科
 2012年 学位取得(医学博士)
 2012年より 独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 博士研究員
 2016年より 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医学研究所 脳機能イメージング研究部 任期制常勤研究員

所属学会：
 精神神経学会
 日本高次脳機能障害学会 代議員
 日本神経心理学会 評議員

研究テーマ：
 遅発性脳障害、慢性外傷性脳症、老年期精神疾患の病態研究、新規PETリガンドの開発

治療可能な運動失調症～自己免疫性小脳性運動失調症の最近の進歩

座長：永井 義隆 近畿大学医学部脳神経内科
 矢部 一郎 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

HT-10-1 特発性小脳失調症 (IDCA) 診断基準からみた免疫介在性小脳性運動失調症



○吉田 邦広

鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院 脳神経内科

＜ねらい＞

免疫介在性小脳性運動失調症は多様な病態を内在する症候群であり、診断に難渋することが多い。傍腫瘍性症候群や自己免疫疾患の一症状である場合もあるが、近年、細胞表面抗原に対する自己抗体により惹起される症例も報告され、小脳性運動失調症に比較的特異的で、かつ病原性も証明された新規抗神経抗体の同定も進捗している。加えて、原因不明の小脳性運動失調症の中に予想以上に本症が含まれるとする報告も相次いでいる。本症は免疫治療で治療することができる可能性があり、その意味においてもこのような病態を理解しておくことは重要である。本シンポジウムでは、特発性小脳失調症診断において本症を鑑別することの重要性について紹介いただいた後に、免疫介在性小脳性運動失調症に含まれる各疾患それぞれについてと、自己抗体の病原性を考慮する上で重要な脳血管関門について最新の知見を紹介いただき、治療展望を踏まえた討論を行う。

特発性小脳失調症 (idiopathic cerebellar ataxia, IDCA) は成人期に発症し、緩徐進行性の経過を取る、孤発性的小脳失調症である。神経病理学的な名称である皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy, CCA) に対して、臨床的な名称として提唱したものである。海外ではsporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA) という呼称もあるが、研究者によって多少、発症年齢の差異はあるもののほぼ同義である。IDCAを診断する上で最大の問題点は疾患特異的な診断マーカーがないことである。したがって、IDCAの診断には他疾患の除外が鍵となる。この点を明確に記載したのが運動失調症の医療基盤に関する調査研究班で策定したIDCAの診断基準である。ここでは主に疾患頻度に基づいて、除外すべき疾患の優先順位付けをしており、①多系統萎縮症、②遺伝性失調症、③二次性失調症となっている。①は国際的な診断基準が確立されており、本邦の指定難病の診断基準にも採用されている。また、特徴的な画像所見があり、十分な経過観察期間を取れば除外は困難ではない。②は遺伝学的検査を行わない限り確実に除外することはできない。本邦に多いSCA6やSCA31とは臨床的に鑑別することは困難である。最近では網羅的なゲノム解析が行われるようになり、孤発性失調症患者の中から稀少な遺伝性病型が見つかってきている。③は多種多様な疾患が含まれるが、詳細な病歴聴取と診察所見、頭部画像所見でその多くは除外可能である。特に急性～亜急性の経過を取る、小脳外症候が目立つ、小脳萎縮以外の画像所見が見られる、小脳症状が強い割に小脳萎縮が目立たない、症候や画像所見の左右差がある、悪性腫瘍や自己免疫疾患の併発がある、などの場合には、積極的に二次性失調症を疑うべきである。③の中でも鑑別上、重要なのが、本日の主題である免疫介在性小脳性運動失調症である。その理由は免疫療法という有効な介入手段があるからである。ただし、実際の診療においては自己抗体が十分に精査されないままIDCAと診断されることが多い。近年は次々と小脳障害をきたす新たな自己抗体が見出されており、自己免疫学的アプローチは今後、ゲノム解析とともに小脳失調症の原因究明の大きな潮流になるものと思われる。

【略歴】

現職：JA長野厚生連 鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院 副院長

学歴：1978年 兵庫県立西脇高等学校 卒業
1984年 信州大学医学部医学科 卒業

職歴：1984～2000年 信州大学医学部内科学第三講座(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(1985～1986年)、豊科赤十字病院(1988～1990年)勤務。東京都臨床医学総合研究所(1990～1992年)、米国立衛生研究所(1994～1996年)留学。
2000～2005年 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 横浜市立大学大学院遺伝学(2004年)に短期出向。
2005～2009年 信州大学大学院医学系研究科加齢適応医学専攻分子細胞学(神経可塑性分野)
2009～2010年 同附属病院難病訪問診療センター
2010～2020年 同神経難病学講座(寄附講座)
2020年4月～現職。

所属学会：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)、日本認知症学会(専門医・指導医)、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会、など

HT-10-2 抗mGluR1抗体による小脳性運動失調症

○吉倉 延亮、竹腰 顕、木村 暁夫、
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

代謝型グルタミン酸受容体1型 (metabotropic glutamate receptor type 1: mGluR1) は、ニューロンの興奮やシナプスの可塑性に関与し、小脳の運動学習の基盤である長期抑圧に不可欠と考えられ、主に小脳プルキンエ細胞、嗅球、視床、腹側被蓋、海馬のグルタミン酸シナプスのシナプス後膜表面上に発現している。

2000年に小脳性運動失調症を呈した、2例の本抗体陽性患者が報告された。その後、これまでに我々が同定した症例を含めて30例以上の報告がある。本抗体に関する主な知見としては、mGluR1を発現させた非神経細胞において、グルタミン酸介在性の細胞機能を障害すること、受動免疫することで失調症状が再現されること、抗体の主なサブクラスがIgG1であること、本抗体とともに培養された神経細胞における、mGluR1クラスターの有意な減少が引き起こされること、である。これらのことから、本抗体は病原性を有する自己抗体と考えられている。小脳性運動失調症以外に、痙攣や認知機能障害を伴うことが報告され、現在は抗mGluR1抗体陽性脳炎と呼ばれるようになった。

現時点では、本疾患の特異的な診断基準はなく、抗体を信頼性のある方法で検出することで診断がなされている。標的抗原タンパクを培養細胞に一過性に強制発現させて、対象患者の血清や脳脊髄液中から抗体を検出する cell-based assay (CBA) を用いて測定する。

これまでの報告によれば、発症年齢は50代、男女比に大きな偏りはなく、9割以上が経過中に小脳性運動失調症を呈する。重急性に体幹失調による歩行障害や失調性構音障害を呈する場合が多いが、左右差のある失調症状や、精神症状、認知機能障害を呈することも稀ではない。特徴的な症候としては、味覚障害や運動異常症があり、小脳性運動失調にこれらの症候も伴う場合には、抗体検索を行う必要がある。腫瘍の合併頻度は高くない。

確立された治療法はないものの、既報告例の多くで免疫治療が施行されており、脳炎に対する第一選択療法が有効性を示す場合も多い。稀に、再発する場合や維持療法を必要とする場合がある。

最終的なアウトカムとしては、6割程度で、予後は良好とされており、ピーク時の重症度が予後に影響すると考えられている。

おそらく、抗体が測定されていないために未診断となっている症例が存在すると考えられ、早期診断・治療のために本講演が参考となれば幸いである。

【略歴】

2008年 岐阜大学医学部卒業
2008年-2010年 岐阜県総合医療センター 初期研修医
2010年- 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野
2014年- 助教
2018年- 学位取得(医学)
現在に至る

所属学会

日本内科学会、日本神経学会、日本神経免疫学会、日本認知症学会、日本神経治療学会、日本小脳学会、日本補体学会、日本パーキンソン病・運動障害学会

資格

日本神経学会認定神経内科専門医、指導医

HT-10-3 橋本脳症と小脳性運動失調症



○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。多数例の解析から臨床病型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症(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比べても高頻度に存在し、治療効果も大きい。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。一方、最近、抗NAE抗体が多系統萎縮症(MSA)でも高頻度で見いだされ(東北大 菊池らとの共同研究; J Neurol 2021)、小脳を含めた神経変性の指標となる可能性がでてきた。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ぜひ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)
2019年 福井県立大学看護福祉学部 学部長・研究科長 現在に至る
【所属学会・役員・資格】
日本神経学会(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(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

ホットピックス10

配信 Jp

5月21日(土) 8:00~10:00

第03会場(Bブロック 7F ホールB7(1))

HT-10-4 Sez6l2抗体と小脳性運動失調症



○矢口 裕章、阿部 恵、矢部 一郎

北海道大学 神経内科

われわれは2010年より既知の自己抗体が否定された免疫介在性小脳性運動失調症患者例から新規自己抗体の検出を試みている。その過程で1例の血清から細胞表面に発現する膜貫通型タンパク質であるSez6l2に対する自己抗体 Sez6l2抗体を同定し2014年に論文報告した。該当症例は女性例で60歳時に発症し、発症時にオリゴクローナルバンドを含めた髄液所見やMRIで異常所見を認めなかったが、数か月の経過で亜急性に進行する小脳性運動失調と認知機能低下および網膜症を呈し、免疫治療により軽度の症状の改善と進行停止を認めた。Sez6l2ファミリータンパク質KOマウスでは小脳症状と行動異常が生じることが報告されていたが、詳細な機能が不明であることを鑑み、われわれは2017年にSez6l2タンパク質の機能解析を行いSez6l2がGluR1と直接結合することを、ついで2018年に患者血清がSez6l2とGluR1の結合を阻害し病原性を惹起することを論文発表した。2018年には、小脳性運動失調と非典型的なパーキンソン症状を呈する例がSez6l2抗体関連小脳性運動失調症としてドイツから報告された。さらに2020年にDalmauらは、Sez6l2抗体はIgG1とIgG4分画に含まれることと、既知抗体未同定の免疫介在性小脳性運動失調症96例中4例で同抗体が陽性であり、かつ他の神経疾患331例と健常者10例では陰性であることを報告し"Sez6l2 autoimmunity"という概念を提唱した。われわれも、2021年より国内多施設共同研究を開始し、確定診断がなされていない小脳性運動失調症患者血清を対象にSez6l2抗体測定を行い、本邦において新たに2例の陽性例を確認している。なおがん組織におけるSez6l2発現上昇が予後不良因子であることやSez6l2の補体活性化経路への影響に関する報告もある。これらのことは傍腫瘍性症候群や、中枢神経の補体活性関与の点からも重要な知見であり検討を要する。まだ少数例ながらSez6l2抗体陽性例の臨床像を検討すると、その大半において炎症所見の証左に乏しく、免疫治療への反応性も低いなど、比較的類似した特徴がある。原因不明の小脳性運動失調症においては本抗体の存在を積極的に疑うことが診断に重要であると考えが現時点でまだ不明点が多い。われわれは分子生物学的手法を用いて、免疫と変性の両面から病態についてさらに検討を進めるとともに、Sez6l2抗体陽性例を蓄積し臨床像を明らかにすることを目指している。本シンポジウムではその一端を紹介したい。

【略歴】

平成14年 3月 北海道大学医学部医学科卒業
 平成14年 4月 北海道大学病院 研修医(神経内科・第二内科・麻酔科)
 平成15年 4月 釧路労災病院 研修医(内科・脳神経外科)
 平成16年 4月 帯広厚生病院 神経内科 医師
 平成17年 4月 北祐会神経内科病院 神経内科 医師
 平成17年10月 北海道大学病院 神経内科 医員
 平成18年10月 釧路労災病院 神経内科 医師
 平成20年11月 北海道大学病院 救急部・集中治療室(ICU)医師
 平成21年 1月 北海道大学病院 神経内科 医員
 平成21年 4月 北海道大学大学院医学研究科医学専攻博士課程入学
 平成25年 3月 北海道大学大学院医学研究科医学専攻博士課程卒業 医学博士
 平成25年 7月 市立札幌病院 神経内科 副医長
 令和 2年 4月 市立札幌病院 脳神経内科 医長
 令和 3年 4月 北海道大学 神経内科 准教授

HT-10-5 血液脳関門破綻と自己免疫性小脳性運動失調症



○清水 文崇

山口大学医学部附属病院 脳神経内科

中枢神経には流血中の有害物質から神経を保護する血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)が存在し、神経系の「微小環境」を調整している。BBB破綻は多発性硬化症/視神経脊髄炎/自己免疫性脳炎などの自己免疫性神経疾患やアルツハイマー病/パーキンソン病/筋萎縮性側索硬化症/遺伝性脊髄小脳失調症などの神経変性疾患などで認められる。BBB破綻は流血中の①病的自己抗体の流入、②炎症細胞の浸潤、③神経有害物質の流入を引き起し、小脳内で炎症やプルキンエ細胞死を誘導し小脳失調をきたす誘因となる。自己免疫性小脳性運動失調症はグリアジン抗体が陽性となるグルテン失調症、GAD抗体関連小脳失調症、小脳失調型橋本脳症、傍腫瘍性神経症候群などが知られている。病態としては細胞性免疫と液性免疫の関与が考えられ、どちらが主体となるかは疾患毎に異なる。傍腫瘍症候群ではYo抗体やHu抗体などの細胞質を標的とする抗神経抗体が陽性となるが、病理学的にはリンパ球、ミクログリアが血管周囲から小脳皮質に浸潤し、プルキンエ細胞が広範に脱落するため細胞性免疫が想定されている。Yo抗体陽性の傍腫瘍性小脳失調症の患者血清、脳脊髄液にはYo特異的なリンパ球がクローナルに増加し腫瘍細胞を攻撃するが、これらのリンパ球がBBBを通過し脳内に浸潤し神経細胞も攻撃する機序が考えられている。GAD抗体関連小脳失調症ではGAD抗体が神経終末小胞に存在するGAD65に結合する液性免疫機序が報告されているが、GAD抗体は末梢血からBBBを超えて小脳プルキンエ細胞に到達するため、BBB破綻は発症に関与しうる。最近我々は、傍腫瘍性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群(Paraneoplastic cerebellar degeneration-LEMS: PCD-LEMS)からBBB破綻に関与するGlucose-regulated protein 78 (GRP78)抗体を同定した(Shimizu F et al. Brain 2019)。PCD-LEMS発症の病態機序として、GRP78とP/Q型VGCCは癌細胞表面に発現しており、腫瘍との交差免疫により産生されたGRP78抗体によるBBB破綻が、同じ機序により産生されたP/Q型VGCC抗体の脳内流入を促進し小脳機能障害を惹起する可能性が考えられた。本講演では、自己免疫性小脳性運動失調症でのBBB破綻の病態関与の可能性について概説する。

【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
 2021年 山口大学医学部附属病院 脳神経内科 講師
 現在に至る
 主な受賞歴:
 2008年 山口大学学長表彰
 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
 2018年 山口大学医学会 小西賞
 2018年 日本神経学会 学会賞 学術研究部門
 2019年 日本神経免疫学会 学会賞

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

ALS治療の展望

座長：熱田 直樹 愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）
金井 数明 福島県立医科大学脳神経内科

〈ねらい〉

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は代表的な神経難病として治療法の無い疾患という認識が長年定着していた。しかし近年、分子生物学的研究、ゲノム研究などの進展、治療介入技術の進歩により、治療開発のチャンスが広がってきており、現在では神経変性疾患領域の中でも病態抑制治療開発研究が最も盛んな疾患の一つとなっている。我が国発のALS治療開発、治験は複数進行中であり、世界の中でも活発な国の一つである。2021年度に進められたALS診療ガイドライン改訂作業も踏まえて、我が国のALS治療、診療の現状と課題を示したうえで、個別化医療によるdisease modifying therapy開発に向けた取り組み、最新の治験の動向、iPS創薬、核酸医薬について、最新の知見を紹介し、今後のALS治療開発の展開について議論を行う。

HT-11-1 ALS治療の現状とこれから—改訂中のガイドラインについて—



○青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対するガイドラインはこれまでに2002年の日本神経学会「ALS診療ガイドライン作成小委員会（田代邦雄委員長）」による「ALS診療ガイドライン」が刊行され、2011年秋に発足した「ALS診療ガイドライン作成委員会（中野今治委員長）」による「ALS診療ガイドライン2013」が刊行されている。今回は「ALS診療ガイドライン2013」の改訂を目指して、2019年11月に準備委員会が開催され、改訂作業が開始となった。第1回のガイドライン作成委員会は対面では実施することができ、Mindsについての講義を受けた。その後は全てコロナ禍の行動制限で、オンラインによる会議となっている。オンラインの会議ではあるが、交通費がかからないために2022年1月までに15回の委員会を開催して議論を重ねることができた。委員会の構成は13人の作成委員と1人の外部委員の他に多くの研究協力者にシステムティックレビューあるいは独立パネル会議を担当していただいている。「ALS診療ガイドライン2013」においてClinical Questionとして記載された大部分の項目は「Q and A」として内容の改訂・更新を行い、文献によるエビデンスがあり、システムティックレビューで推奨が提示できるものに限ってClinical Questionとした。

ALSの治療法の開発に関しては様々な治験が行われているが、同疾患に対する診療は対症療法、呼吸や栄養管理、リハビリテーションやコミュニケーション確保など非常に幅広い課題がある。しかしながら文献などのエビデンスが乏しい領域も多く、今後の研究課題として記載されることも多いのが現状である。

【略歴】

平成 2年3月 東北大学医学部卒業
同 4月 東北大学医学部神経内科へ入局
平成 6年3月 東北大学大学院医学研究科卒業
平成 8年4月 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科(Prof. Robert Brown)へ留学
平成10年9月 東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年6月 東北大学病院講師
平成23年2月 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成24年4月 東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長
平成29年4月 東北大学病院地域医療連携センター長

専門分野

筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋疾患などの神経・筋疾患の病態の解明と治療法の開発、再生医療、トランスレーショナルリサーチ

HT-11-2 ALSに対するprecision medicineに向けて



○熱田 直樹¹、中村 亮一¹、藤内 玄規²、
祖父江 元³

¹愛知医科大学病院 神経内科、²愛知医科大学 ALS 治療研究開発部門、³愛知医科大学

これまで筋萎縮性側索硬化症(ALS)をはじめとする神経変性疾患は、病態抑止治療の存在しない難病であり、治療開発は困難であったが、病態関連遺伝子・分子が分かりはじめ、中枢神経内に治療介入する手段の発展により、革新的な治療開発のチャンスが生まれてきている。ALSの一部は単一遺伝子病として発症し、20種類以上の原因遺伝子が判明している。それらのうちSOD1遺伝子変異例などに対して核酸医薬等、原因遺伝子を標的とした病態抑止治療の開発が進められている。2018年に孤発性ALS患者由来iPS細胞から作製した運動ニューロンが病的な表現型を現すことが示され、その表現型は患者のALSの進行パターンをある程度反映することが示唆された。これは孤発性ALSにおいても発症、進行、予後にゲノム因子が相当に寄与している可能性を示している。

孤発性ALSの大部分はTDP43病理を有し、共通の病態が存在すると思われる。一方で、発症部位、進行様式など臨床像は個別の患者において相当に多様であり、それらの傾向は世界の地域ごとに少しずつ異なることが分かってきた。家族性ALSの原因遺伝子はヨーロッパ、アジアなど地域ごとに相当に割合が異なることが判明しているが、おそらくは孤発性ALSのゲノム因子も地域、国、民族などである程度異なることが想定される。ALSに対する病態抑止治療を開発するには、個別患者のゲノム因子などの多様性を踏まえた治療戦略が必要と考えられる。

現在、我が国ではALS患者由来iPS細胞から運動ニューロンを作製し、疾患モデルとして薬剤を検証し、治験を展開する試みが複数進行中である。この創薬モデルは孤発性ALSにおいても有効と想定され、我が国発のALS治療開発のブレイクスルーをもたらす可能性がある。多施設共同ALSレジストリのJaCALSでは2000例以上のALS患者の経時的臨床情報、予後情報、ゲノム情報、iPS細胞化可能な不死化リンパ球を蓄積しており、臨床・ゲノムの多様性とiPS細胞由来運動ニューロンの薬剤反応性の組み合わせを検証する基盤を構築することができる。さらにレジストリによる治療介入後の長期検証も行うことにより、ALSに対する精密医療(precision medicine)の社会実装に寄与することができる。本講演ではその展望について論じる。

【略歴】

【学歴・職歴】

平成 8年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
平成 8年 4月 名古屋第二赤十字病院
平成 14年 4月~ 名古屋大学大学院医学系研究科
平成 21年 4月~ 名古屋大学医学部附属病院神経内科 助教、病棟医長
平成 26年 4月~ 名古屋大学医学部附属病院神経内科 病院講師、病棟医長
平成 29年 5月~ 名古屋大学医学部附属病院神経内科 講師、病棟医長
平成 30年 8月~ 名古屋大学医学部附属病院脳神経内科 講師、病棟医長
令和 2年 11月 1日~ 愛知医科大学神経内科 特命准教授

【所属学会】

日本神経学会(筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員)、日本内科学会、日本神経治療学会(評議員)、日本脳卒中学会、日本難病医療ネットワーク学会(評議員)

HT-11-3 ALSに対する治験の動向



○和泉 唯信¹、沖 良祐²

¹徳島大学大学院 臨床神経科学分野(脳神経内科)、²徳島大学病院 脳神経内科

近年、ALSの新しい治験が毎年のように開始され活況を呈している。ALSは多くが孤発性であるが、10%程度家族性であり多くの原因遺伝子が報告されている。SOD1遺伝子異常によるALSに対する核酸医薬のトフルセンの効果が検証されたが、遺伝子異常によるALSにおいては核酸医薬の今後の進展が期待される。

孤発性ALSに対する治療薬開発は、病態機序から期待される薬剤をみつけていくのが一般的であるが、ボスチニブやロピニロールのようにALS患者さんのiPS細胞から分化させた運動ニューロンの減衰を抑制する薬剤を同定し、その薬剤の作用機序のどこがALSの病態に影響しているかを推測し検証する方法もある。また高用量メチルコバラミンのように臨床的な気づきから有効性が期待され開発につながる場合もある。

最近のALS治験の動向のうち、発症早期の対象者、観察期間、二重盲検について取り上げたい。

フェニル酪酸ナトリウム・タウルウソジールの第II相試験(発症から1.5年以内)や高用量メチルコバラミンの第III相試験(発症から1年以内)ではその薬剤の有効性が証明された。これらの試験では発症早期の患者に組み入れを絞っているが、発症から時間がより経過した患者での効果も別のデザインで検証する必要があるかもしれない。

ALSの病状進行は多様であるため治験に適した患者を組み入れるために一定期間(3か月間が多い)の病状推移を確認することが多い。この方法では治験薬の非投与期間が生じるため受診時のALSFRS-Rの減少点を発症からの期間から層別化して組み入れる方法も用いる場合もある。また人工知能によって進行を予測し適切な患者を選び出す方法も検討されつつある。

高用量メチルコバラミンの第II/III相試験では死亡または人工呼吸器装着までの期間を確認したが試験の終了までに約7年を要した。現在のALS治験では二重盲検を半年から1年にする場合が多い。その期間では死亡または人工呼吸器装着にいたる患者は多くないため、長期の効果はエタラボンの市販後調査のように別の研究で検証することがある。ALSのように進行の速い疾患において個々の患者さんのことを考えた場合にはこの方法は合理的と考えられる。さらに二重盲検のものが患者さんにとって過酷であるという意見も少なくない。今後はJaCALSのようなリアルワールド・データを用いて有効性を検証するようになってくる可能性がある。

【略歴】

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 翠清会榎川病院
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3月 広島大学大学院医学系研究科修了
2001年4月 徳島大学医学部附属病院神経内科(梶 龍児教授)
2008年4月 医療法人微風会理事長、社会福祉法人慈照会理事長
2018年4月 徳島大学病院神経内科 特任講師
2020年2月 徳島大学大学院臨床神経科学分野 教授

HT-11-4 ALSに対するiPS創薬の展望

○井上 治久^{1,2}¹京都大学 iPS 細胞研究所、²理化学研究所

iPS細胞誕生から15年が経過し、幹細胞を用いた医学研究が進展してきました。過去には入手できなかったヒトiPS細胞由来の細胞は多くの分野で利用され、さらなる応用が期待されています。このリソースを用いて、様々な疾患の病態が明らかになり、iPS細胞モデルのスクリーニングから生まれた新薬が開発されつつあります。それとともに、近年の新たなテクノロジーの進歩は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む神経変性疾患の創薬研究・開発とイノベーションへの挑戦において、iPS細胞を基盤とする研究・開発のプラットフォームをより高度なものにしています。

私達は、iPS細胞モデルを用いた創薬研究の中で見出してきたボスチニブのALSに対する安全性と忍容性を評価するため、2019年に非盲検多施設共同第I相用量漸増試験-Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine (iDReAM) 試験を開始しました。本試験は、Src/c-Abl阻害剤であるボスチニブをALSに用いた初めての試験になります。また私達は、有効な治療法の開発に必要な診断のサポートテクノロジーとして、ALS患者のiPS細胞パネルから運動神経細胞の「検出不能」な変化を検出する人工知能(AI)モデルを構築しました。本シンポジウムでは、私たちの最近の取り組みについてお話しするとともに、iPS細胞を用いたALS創薬研究・開発とイノベーションについて、様々な角度から議論したいと思います。

【略歴】

1992年 京都大学医学部卒業
京都大学医学部附属病院神経内科
1997年 国立精神・神経センター神経研究所 研究生 / 流動研究員
ペイチ医科大学神経病理学教室(ハンガリー)研究員
1999年 理化学研究所脳科学総合研究センター スタッフサイエンティスト
2004年 ハーバード大学医学部 博士研究員
2005年 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座臨床神経学 助手 / 助教
2009年 京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター 特定拠点准教授
2010年 京都大学iPS細胞研究所 准教授
2014年 京都大学iPS細胞研究所 教授
2017年 理化学研究所バイオリソース研究センターiPS創薬基盤開発チーム チームリーダー(併任)
革新知能統合研究センターiPS細胞連携医学的リスク回避チーム 客員主管研究員(併任)
2019年 京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構医療開発部 プロジェクトリーダー(併任)

【研究テーマ】

幹細胞技術を利用した脳神経系の理解、病態の解明、臨床への還元。

HT-11-5 ALS/MNDへの核酸医薬の展望



○永田 哲也

東京医科歯科大学病院 脳神経病態学(神経内科)分野

核酸医薬品は天然型または非天然型の核酸(オリゴヌクレオチド)を基本骨格として利用する医薬品であり、低分子医薬、抗体医薬の次世代のバイオ医薬として大きく期待されている。その主な特徴としては、①疾患に関連するRNA等を直接標的とするため作用機序が明確であり、高い特異性・効果が期待できる。②従来の抗体医薬が標的とできなかった細胞内蛋白質やnon-coding RNA等も標的と成り得る。③化学合成により製造されるため一度プラットフォームが完成すれば比較的短時間で規格化しやすい。といった点が挙げられる。様々な化学修飾や薬剤送達システム技術の進展により、安定で有効性の高い医薬品が次々と開発されている。家族性高コレステロール血症ホモ接合体を対象としたMipomersenが2013年にアメリカ食品医薬品局から承認され、世界初の全身投与できる核酸医薬品として上市されたのを筆頭に、2015年にはデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対してEteplirsen、2016年には脊髄性筋萎縮症に対してNusinersenが承認されている。これ以外にも家族性アミロイドポリニューロパチーに対するsiRNA医薬品であるPatisiranや筆者らが開発したDMDに対するViltolarsenなどが市場に出ている。神経・筋変性疾患に対する開発が進んでおり、家族性筋萎縮性側索硬化症に対しても、SOD1, C9orf72, FUS遺伝子等を標的とした核酸医薬品の臨床試験が進行中である。加えて研究レベルでもいくつかの報告がある。本演題では、それらの開発状況を概説する。また現在の中枢神経疾患に対する核酸医薬品は、患者の生涯を通じて繰り返し髄腔内注射を行う必要がある。核酸医薬品を全身投与で中枢神経に効果的に到達させる方法を開発することは、非常に大きな長所となりうる。我々が開発した血液脳関門を超える核酸医薬品、DNA/RNAヘテロ二重鎖オリゴヌクレオチド(HDO)は、次のステップの戦略として示されており、こちらについても概説し、ALSへの創薬戦略について議論したい。

【略歴】

1994年 東北大学医学部卒業
1999年 東北大学医学部大学院卒業
2003年 岡山大学神経内科助手
2005年 コロンビア大学博士研究員
2008年 岡山大学神経内科助教
2009年 国立精神神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部室長
2014年 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 特任講師
2018年-現在 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 特任准教授

シンポジウム

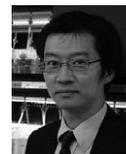
パーキンソン病の病態：基礎研究はどこまでPDの病態を解明できるのか

座長：下 泰司 順天堂大学医学部附属練馬病院脳神経内科
松井 秀彰 新潟大学脳研究所脳病態解析分野

〈ねらい〉

パーキンソン病の病態に挑む研究手法はとて多彩である。ある研究者は遺伝子や分子を中心に研究し、またある研究者は実際の脳の神経回路を理解しようとする。近年、パーキンソン病の病態解明においては、分子レベルから神経回路にいたるまでエキサイティングな進展が見られている。本シンポジウムではパーキンソン病の病態における各分野の最先端の知見をご紹介いただく。

S-01-1 異所性のミトコンドリアDNAから迫るパーキンソン病の神経変性



○松井 秀彰

新潟大学脳研究所 脳病態解析分野

〔研究の背景〕

パーキンソン病は運動障害やそれ以外の多彩な症状を呈する神経難病の1つであり、未だにその病態には不明な点が多く残されている。パーキンソン病の病態にミトコンドリア機能障害やリソソーム機能障害が関わっていることは以前より示唆されてきたが、その詳細なメカニズムはわかっていない。

〔研究の概要・成果〕

本研究では、リソソーム中のDNaseIIなどによる分解から逃れたミトコンドリア由来の細胞質DNAが、パーキンソン病を模す培養細胞およびゼブラフィッシュにおいて細胞毒性および神経変性を誘導することを報告する。培養細胞ではパーキンソン病に関連する遺伝子操作は、ミトコンドリア由来の細胞質DNAの増加を引き起こし、I型インターフェロン応答と細胞死を誘導した。これらの表現型は、DNAを分解するリソソーム内のDNA分解酵素であるDNaseIIの過剰発現、またはミトコンドリアDNAのセンサーとして機能するIFI16の減少によって改善した。パーキンソン病モデルとして用いられるゼブラフィッシュの1つであるgba変異体においても、ヒトDNaseIIを過剰発現させることにより、その運動障害とドーパミン作動性神経の変性が改善した。IFI16およびミトコンドリア由来の細胞質DNAは、パーキンソン病患者の剖検脳の病変部位において蓄積を認めた。

〔結語〕

以上の結果は、ミトコンドリアDNAの細胞質への漏出がパーキンソン病の神経変性の重要な原因となる可能性を示唆する。

〔略歴〕

2001年03月 京都大学医学部医学科 卒業→内科研修
2002年06月 住友病院内科→総合診療科→神経内科医員
2010年03月 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座臨床神経学
修了(博士(医学))(高橋良輔 教授)
2011年01月 TU Braunschweig, Zoological Institute, Dept. Cell-
Physiology 博士研究員 (フンボルト財団フェローシップ)
(Prof. Reinhard Köster)
2014年01月 宮崎大学医学部機能制御学講座統合生理学 助教
2016年01月 新潟大学超域学術院 脳病態解析分野 テニュアトラック准
教授(脳研究所内)
2016年03月 日本神経科学学会奨励賞
2020年04月 新潟大学脳研究所 脳病態解析分野 教授

シンポジウム 01

Jp

5月18日(水) 9:50~11:50

第06会場 (Bブロック 5F ホールB5 (2))

S-01-2 膜輸送から迫る α シヌクレインプリオン様伝播の分子機構

○長谷川隆文

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

プリオン様異常蛋白質の細胞間伝播は、パーキンソン病やアルツハイマー病に代表される神経変性疾患の発症・進行の根底にある共通メカニズムと考えられている。これらの疾患にみられる臨床像の多様性および細胞・回路選択的な病理進展様式は、プリオン様伝播の自己複製/増幅、伝播、「株」の違いにより説明が可能である。パーキンソン病をはじめとするシヌクレイノパチーにおいては、異常凝集した α シヌクレイン(α -synuclein, α Syn)が神経変性病態の主役を演じている。生理的には α Synは神経細胞の細胞質に高発現し脳可溶性蛋白質の約1%を占め、特にニューロンの前シナプスに豊富に分布している。一方、病理学的解析や細胞・動物モデルを用いた研究から、一部の単量体および異常凝集 α Synは細胞外環境にも出現し隣接する神経組織へと病変を拡大させる可能性が指摘されている。単量体 α Synは膜貫通ドメインを有さず、また分子量の大きい α Syn凝集物は直接細胞膜を貫通することは困難であることから、これらの分子は細胞膜の形態変化を伴う膜輸送(メンブレントラフィック)により細胞間を移動していると推定されている。具体的には、受容体介在/非介在性エンドサイトーシス、エクソサイトーシス、細胞外小胞、ナノチューブトンネルなど複数の経路が単量体・線維化 α Synの輸送に関与することが明らかとなっている。本講演では α Syn伝播現象の背景にある膜輸送系についての最新情報を共有すると共に、同機構に着目したシヌクレイノパチー疾患修飾療法の可能性について今後の展望を述べたい。

【略歴】

1995年 東北大学医学部卒業 同神経内科学分野入局
 1996年 広南病院神経内科・山形市立病院済生館神経内科 研修医
 2000年 東北大学大学院医学系研究科 博士課程修了
 2001年 大崎市民病院神経内科 科長
 2003年 東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助手
 2006年 チュービンゲン大学ハーティー脳疾患研究所(ドイツ連邦共和国、フンボルト奨学生)
 2008年 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
 2014年 同 講師
 2017年 同 准教授・副科長
 【主要研究テーマ】
 パーキンソン病関連疾患の病態解明および進行抑制治療開発
 【資格】
 総合内科専門医、神経内科専門医・指導医、認知症専門医・指導医
 【学会活動】
 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(評議員)、日本認知症学会(代議員)、基礎研究促進委員会委員、日本内科学会、日本脳卒中学会、日本神経科学学会(学会誌NSRエディター)、日本神経化学学会、日本生化学会、日本臨床ストレス応答学会(評議員)、日本フンボルト協会(理事)、Movement Disorder Society、Society for Neuroscience

S-01-3 α シヌクレイン病理から迫るパーキンソン病の病態

○野中 隆

東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト

多くの神経変性疾患で認められる細胞内凝集体の形成メカニズムとして「タンパク質凝集体の細胞間伝播」の可能性が注目されている。すなわち、細胞内で生じた凝集体がプリオン病における異常プリオンタンパク質のように細胞から細胞へと伝播し、到達した細胞内でシードとして機能することにより、本来なら凝集しない正常タンパク質の蓄積を誘導し、それにより病変が拡がること報告されている。パーキンソン病やレビー小体型認知症などの患者脳で観察されるレビー小体は α シヌクレイン(α S)から構成される細胞内凝集体であり、培養細胞やマウスを用いた研究より α S凝集体が細胞間を伝播する可能性が示されているが、その詳細なメカニズムは不明である。近年、クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析の技術革新に伴い、リコンビナント α S凝集体のみならず多系統萎縮症患者脳由来の不溶化 α Sの立体構造が明らかにされた。我々は、 α S凝集体のシード活性(プリオン様活性)を担っているのはその特徴的な構造であると考え、種々の変異体を作製し、その凝集体形成やシード効果についてin vitro、培養細胞およびマウスを用いた分子細胞生化学解析を行っている。本シンポジウムでは、 α Sの構造を基軸としたそれらの研究結果について紹介させて頂くとともに、 α S凝集体のプリオン様活性や α シヌクレイノパチーの病態や治療法に関して議論したい。

【略歴】

1991年 埼玉大学理学部生化学科卒業
 1996年 埼玉大学大学院・理工学研究科・博士後期課程修了、博士(理学)取得
 1999年 日本学術振興会特別研究員(東京大学医科学研究所)
 2002年 東京都精神医学総合研究所・流動研究員
 2004年 東京都精神医学総合研究所・主席研究員
 2011年 東京都医学総合研究所・副参事研究員
 現在に至る。

S-01-4 大脳基底核の神経活動から
迫るパーキンソン病の病態○南部 篤^{1,2}¹生理学研究所 生体システム研究部門、²総合研究大学院大学 生理科学専攻

サル、ヒト、げっ歯類において、大脳皮質を電気刺激し大脳基底核の出力核である淡蒼球内節(あるいは黒質網様部)から神経活動を記録すると、早い興奮—抑制—遅い興奮の3相性の応答が得られる。このうち、早い興奮はハイパー直接路(大脳皮質-視床下核-淡蒼球内節路)、抑制は直接路(大脳皮質-線条体-淡蒼球内節路)、遅い興奮は間接路(大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節路)を介している。随意運動の際にも同様に運動情報が大脳皮質運動野から淡蒼球内節に伝達されるとすると、まずハイパー直接路が視床を抑制、投射先である大脳皮質運動野の活動をリセットし、次に直接路が視床を脱抑制し必要な運動を引き起こし、最後に間接路が再び視床を抑制し、惹起された運動をストップさせると考えられる。疾患モデル動物の大脳皮質を電気刺激し、淡蒼球内節から神経活動を記録すると、3相性のパターンが体系的に変化している。例えば、ドーパミン神経毒であるMPTPを投与して作製したパーキンソン病モデルサルから記録すると、直接路由来の抑制が消失していた。正常では淡蒼球内節での抑制が視床を脱抑制し運動を引き起こすが、パーキンソン病では抑制が減弱し視床を脱抑制できなくなり、運動を引き起こせなくなった(無動)と解釈できる。一方、パーキンソン病モデルサルの視床下核に薬剤を局所注入し神経活動をブロックすると、大脳皮質由来の興奮が消失し抑制が復活すると同時に運動が回復した。これはハイパー直接路、間接路を介する興奮が減弱し、淡蒼球内節での抑制が相対的に復活したため、再び視床を脱抑制し運動が可能になったと考えられる。パーキンソン病に対して、視床下核の凝固術や脳深部刺激療法(DBS)が有効であるが、本観察はこれらの治療メカニズムを説明している。また、6-OHDAを投与し作製したパーキンソン病モデルマウスに、L-DOPAを連続投与しジスキネジアを生じさせると、黒質網様部で観察される大脳皮質由来の遅い興奮が消失していた。正常では遅い興奮が運動をストップさせるが、消失したため運動をストップできなくなり不随意運動に至ったと考えられる。このように大脳基底核疾患は、ハイパー直接路、直接路、間接路を介する動的な神経活動のバランスが失われることにより引き起こされ、バランスを元に戻すことにより治療することができる。

【略歴】

学歴:

1976-1982 京都大学医学部

1982-1984 京都大学大学院博士課程医学研究科生理系専攻

学位:

京都大学医学博士

資格:

医師免許

職歴:

1985-1991 京都大学医学部助手

1989-1991 Postdoctoral Fellow, Department of Physiology and Biophysics, New York University Medical Center

1991-1995 生理学研究所助教授

1995-2002 東京都神経科学総合研究所副参事研究員

2002- 生理学研究所教授 総合研究大学院大学教授

所属学会:

日本生理学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience、IBAGS(国際大脳基底核学会)

病院医療の先にある神経難病患者の療養を考える～在宅医療に何が出来るか～

座長：石垣 泰則 医療法人社団仁生堂大村病院
宮崎 之男 医療法人社団つくし会新田クリニック

＜ねらい＞

日本における急速な人口高齢化は、入院・外来医療に次ぐ“第三の医療”と言われる在宅医療の需要を高めた。神経難病はその在宅医療の大きな柱である。多くの神経疾患は進行が緩徐で経過が長い、病院主治医との関係を保ちながら在宅医療に移行すること(二人主治医制)が多い。このシンポジウムでは、神経難病の中でも在宅医療との関わりが深いALS、PD、MSAについて、各専門の先生方に、在宅医療を実践するにあたっての注意点・課題に関する御講演を賜る。そして、神経難病の療養を支える在宅医療全般における病診連携の在り方、訪問診療現場での医療・介護連携の重要性についても議論したい。先進医療技術が次々と開発され神経難病の治療にも応用されている。QOLを重視して最期まで住み慣れた家で過ごしたいと願う患者にあっても、疾患の根本的治療に対する期待は大きい。神経難病患者の希望に寄り添い、命と暮らしを支える在宅医療の活動を会員の皆様にお伝えしたい。

後援：一般社団法人 日本在宅医療連合学会

S-02-1 病院医療と在宅医療の共存～現状と展望～



○宮崎 之男

医療法人社団つくし会新田クリニック

1970年代末頃に社会福祉領域において生まれた「生活モデル」という言葉は、1990年代、QOLという概念と共にヘルスケア領域でも定着し、それまでのヘルスケアの主流であった「医療モデル」と対比された。医療モデルの目標は疾患の治癒にあり、生活モデルの目標はQOL向上にある。「在宅医療」もQOL向上を目指す、治療がQOL向上に繋がるなら躊躇なく医療モデルを取り入れる。「病院医療」は、医療モデルと同様に疾患の治癒を究極の目標とするが、これからの病院医療には高齢化社会に即した対応が必要となる。高齢者においては、治療が必ずしもQOL向上に結び付かないことも多い。臓器疾患に介入するだけでなく、患者の生活を見据えた医療を提供することが、これからの病院医療には求められる。そして、「病気や障害を持った生活者」である患者がその人らしく地域で暮らすことを支えるためには、病院と地域の連携、病院医療と在宅医療の共存が欠かせない。

病診連携のほかに在宅医療が直面する課題として、24時間/365日体制の構築、多職種連携がある。在宅療養中の患者が抱く不安の中で、「介護する家族の負担」に次いで多いのは、「急変時の対応」である。在宅医療は24時間/365日の安心を提供するが、それに伴い医療者の負担は増す。超高齢社会から多死社会を迎えることを考えれば、在宅医と訪問看護師を中心とした「在宅チーム」の構築が急務であろう。また生活を支える在宅医療は、介護士なしでは成り立たない。人口減少社会において、家族の介護力は益々低下する。不足する介護力は社会資源で補うほかなく、地域コミュニティ形成まで視野に入れた総合的取り組みが必要となる。

運動機能障害がほぼ必発である神経難病は、通院困難となり訪問診療の対象となることが多い。進行が緩徐で経過が長い、病院主治医との関係を保ちながら在宅医療が導入されることも稀ではない。投薬にも専門性が求められ、他の疾患にも増して病院医療と在宅医療の緊密な連携が必要である。さらに神経難病においては、意思疎通障害、嚥下障害、呼吸障害などが出現する頻度が高く、病院・地域合同でACPに取り組むことも極めて重要である。医療ニーズが高い神経難病の在宅医療では、訪問診療医・看護師の協働が、患者・家族の暮らしを支える鍵となる。

本発表では、主に在宅医療全般の現状・課題について、在宅医の立場から情報を提供する。

【略歴】

1983年 京都大学医学部卒業。1983年 京都大学医学部附属病院神経内科研修医。1984年 市立島田市民病院内科研修医。1986年 東京都立神経病院神経内科医員。1991年 京都大学大学院医学研究科(ウイルス研究所)。1995年 京都大学ウイルス研究所がんウイルス部助手。1995年 カリフォルニア大学サンディエゴ校博士研究員。1998年 自治医科大学医学部附属病院神経内科助手。1999年 東京都立神経病院神経内科医員。2003年 大津赤十字病院神経内科部長。2009年 京都大学医学部神経内科臨床教授。2010年 医療法人社団永生会在宅総合ケアセンター統括センター長。2015年 医療法人社団つくし会新田クリニック副院長・在宅療養事業部長。現在に至る。2015年から東京都国立市で地域医療に携わっています。団塊世代が75歳以上となる2025年には、高齢者数は約3,600万人に達すると推定され、在宅医療のニーズは今後一層高まると考えられます。最期まで住み慣れた家で過ごしたいという住民の願いに寄り添いながら、これからも地域医療を実践したいと思っています。

S-02-2 パーキンソン病診療における病診連携 ~大学病院の立場から~



○波田野 琢¹、大山 彦光¹、小尻 智子²、
漆戸由紀子²、石垣 泰則³、服部 信孝¹

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²順天堂大学医学部附属順天堂医院、³医療法人社団悠輝会 コーラルクリニック

加齢はパーキンソン病の発症に関与する重要な因子の一つであり、超高齢社会に突入した本邦では増多の一途をたどっている。本疾患は厚生労働省が定める指定難病の一つであるが、令和元年度の難病医療券受給者数は13万5千人にのぼり、ついに潰瘍性大腸炎を抜き1位となった。超高齢社会に突入した本邦では、介護に手がかかるパーキンソン病患者が今後、爆発的に増えることが予想される。本疾患は運動機能障害と多彩な非運動症状が組み合わさるため、unmet medical needsは個々の症例において多様性を認める。それに対応する治療選択肢も多く、マネジメントには専門的な知識が重要である。その一方で、愁訴の多くは運動症状、精神症状、自律神経機能障害に起因し、生活の質の向上には環境の改善、安心感の提供、日常生活における運動励行などの非薬物治療も重要である。すなわち、大学病院の専門医が得意とする高度な診断、的確な治療選択肢の提供だけでは不十分であり、家庭環境、患者の希望、介護者との関係そして栄養状態などパーキンソン病以外の要素の問題解決も必要であることから、かかりつけ医との連携を強固にすることは、患者の生活の質をより向上させるために必要と考えられる。そのため、本疾患のケアは大学病院専門医とかかりつけ医と病診連携を取ることで、細部から全体像まで俯瞰的な診療を心がけるべきである。一つのツールとして遠隔診療が挙げられる。医師と患者の診療(D to P)のみならず、医師とかかりつけ医との連携(D to D)、医師とかかりつけ医や医療スタッフとの連携をしながらの患者さんへの診療(D to P with D)を行うことが可能になっている。著者らの施設では遠隔診療を早期から取り組んでいるがD to Dの診療でとどまることが多く不十分であり、本シンポジウムではこれからの医療連携について議論をしたい。また、この問題はパーキンソン病のみならず神経変性疾患全般につながるため本シンポジウムで取り上げる他疾患との比較により、神経難病を抱える患者のunmet medical needsの解決方法の緒を見出す。

【略歴】

1999年3月 順天堂大学医学部 卒業
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
受賞歴
2010年 第14回国際パーキンソン病・運動障害学会MDS Video Olympic銀賞
2013年 順天堂大学臨床研修センター 臨床研修医ベストチューター賞
2014年 カテコールアミンと神経疾患研究会 助成金受賞
2016年 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS 優秀ポスター賞
2020年 藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会 助成金受賞
2020年 順天堂大学医学部同窓会学術奨励賞
主な競争的資金獲得
2019-2020年 AMED臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服(融合脳) 代表
2021-2022年 第一三共TaNeDS 助成金
2021年 AMED脳とこころの研究推進プログラム(精神・神経疾患メカニズム解明PJ)代表
専門医
神経内科専門医、総合内科専門医、認知症専門医
その他
2016 LEAP MDS
2019 MDS-AOS Education Committee Member
2020 MDS Task Force for Early Onset PD
2022 Parkinsonism & Related Disorders Associate Editorial Board

S-02-3 多系統萎縮症診療における病診連携 ~大学病院の立場から~



○仙石 錬平、中原 淳夫、外山 雅子、
秋山 志穂、山崎 幹大

東京慈恵会医科大学附属第三病院 脳神経内科

本邦における多系統萎縮症(MSA)は海外に比し、小脳症状優位型であるMSA-Cが高い割合を示すのが特徴であり、およそ11000人あまりが罹患しているとされる。神経難病というと、筋萎縮性側索硬化症が筆頭に上がるが、MSAもALSで見られるような患者自身の意思を表示する機能が奪われていく疾患であるにも関わらず、一般的な認知はALSに比して低い。

また、MSAは、一般的には発症から3年程度で介助歩行、5年程度で車椅子移動、8年程度で寝たきり状態になるとされている。MSAの症状はパーキンソン症状、小脳症状、自律神経症状が主軸ではあるが、それ以外にも多岐にわたる症状を呈することが近年の研究で明らかにされている。その中に認知機能障害がある。従来、認知機能障害は除外基準のひとつとして扱われていたが、進行期には遂行機能障害等の前頭葉機能低下を認めることが報告されている。MSAにおいては、多岐にわたる症状をどの段階で患者自身、介護者にどの程度話しておくべきか等、細心の注意を払って医療側が対処すべきポイントが多数存在する。突然死、ならびに呼吸障害がその最たるものである。自発呼吸が安定している中での呼吸障害であれば、非侵襲的陽圧換気法等で対応できるが、持続が難しいのが現状である。気管切開下陽圧人工換気にすれば相対的に安定はするもののエビデンスレベルとしては、かなり低い。医療側は、エビデンスに基づく知見に経験から得られた知見を加味し、患者および介護者に対して個別の対応をとっていかなければならない。ACPを行うことで、その時期における最善を模索し、常に寄り添っていく姿勢が何よりも大切である。

本シンポジウムでは、MSA患者を取り巻く医療提供として、大学病院側からのアプローチとクリニック側からのアプローチについて、またICTを利用した医療連携についても議論していく。

【略歴】

1999年 東京慈恵会医科大学医学部医学科卒
1999年 東京都済生会中央病院 初期研修医
2002年 横浜労災病院神経内科 専修医
2008年 東京慈恵会医科大学大学院 修了
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
2020年 東京慈恵会医科大学附属第三病院脳神経内科 診療部長
【賞罰】
2008年 米国神経病理学会 Moore賞
2008年 長寿科学振興財団 若手研究奨励事業 会長賞
2009年 慈恵医師会研究奨励賞

S-02-4 筋萎縮性側索硬化症(ALS)と在宅医療

○荻野美恵子^{1,2}

¹国際医療福祉大学市川病院脳神経内科・神経難病センター、²国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・脳神経内科学

ALSは神経内科医にとっても対処に苦慮する疾患の一つである。変性疾患にしては比較的急速に進行し、様々な医療処置の選択を迫られ、生きるか死ぬかを患者自らが選択せざるを得なくなるという過酷な状況に對峙しなければならぬ。ここでは病院と在宅同時に関わってきた立場から述べる。

四肢麻痺が進行すれば何をしても誰かに頼らなければいけない状況になる。入院や施設では1対1対応の人的資源確保は望むべくもないが、在宅では献身的なご家族あるいは重度訪問介護制度による24時間他人介護など、絶えず本人のそばに介護者がいる状況を作りえる。また、在宅ではご本人の生活様式にあわせた安楽な療養環境が整っており、できるだけ最期まで家で過ごしたいと思うのは当然である。

ただし、在宅スタッフがこのような疾患に慣れていない場合には話は別である。病院スタッフは在宅医療導入にあたり、ALSの進行を見通して早め早めに対処できる在宅スタッフを巻き込んでほしい。また、例え医療処置がなくともコミュニケーション手段が十分に間に早めに導入し、本人ご家族がどのようなお考えの方かを在宅チームが把握できる状況が望ましい。時にかなり進行した状態で紹介され、そこから在宅療養環境を整えるのに苦労することがある。進行期には頻回の通院は難しくなり終末期の方針決定への関わりも在宅チームがメインとなるが、その時にも良好な関係が築けていなければ協働意思決定がうまくいかない。

終末期の方針決定については病初期から進行するにつれて揺れ動くものである。たとえ本人が病初期に何らかの希望を持っていても、変わりうることを前提に根気強く継続した協働意思決定が行われるべきである。病初期に言ったことが独り歩きし患者も医療者も考えることをやめてしまうのは後に後悔を生みやすい。協働意思決定は関わる全ての医療介護専門職が何らかに関与して行われていくため、病院と在宅が一つのチームになってよく情報交換を行い、どのように本人や家族を支えるのか話し合っしてほしい。

また、在宅で過ごすのが厳しいときもある。病状悪化時の入院やレスパイトの入院は在宅生活を継続するために必須のことなので、紹介する病院主治医が協力的に関わっていただくとスムーズである。特に最後の看取りの時はご家族によっては入院の方が良いときもある。患者がどこで過ごしたいかをできるだけ叶えられる継続した医療が望まれる。

【略歴】

神経内科専門医&指導医、内科認定医&指導医、日本在宅医療連合学会認定専門医、日本プライマリ・ケア学会認定医

1985年 北里大学医学部卒業

1992年~5年

米国コロンビア大学留学

1994年 北里大学医学部大学院修了(医学博士學位取得)

2000年 北里大学医学部神経内科学講師

2005年 東京大学大学院医療倫理人材養成講座(CBEL)修了

2006年~8年3月

東京医科歯科大学大学院医療政策学修士課程卒業(医療政策学修士取得)

2014年12月 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター包括ケア全人医療学講師

2017年 3月 同准教授

2017年 4月 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター教授・大学院公衆衛生学教授

2020年 8月 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学教授・市川病院神経難病センター長

The International Symposium on ALS/MND Clinical Poster Prize 2013、2020-2021 Best doctor

厚労科研「難治性疾患の医療費構造に関する研究」班 主任研究者(平成20年度~平成22年度)

日本神経治療学会、日本在宅医療連合学会、内科系学会社会保険連合、日本エンドオブライフケア学会、

日本難病医療ネットワーク学会 理事、日本神経学会、日本神経免疫学会他 評議員、難病情報センター運営委員

S-02-5 在宅医療における神経難病の位置づけ



○石垣 泰則

医療法人社団悠輝会コーラルクリニック 脳神経内科

神経難病では、神経系が解剖学的、病理学的、生理学的、生化学的に系統的かつ進行性に障害され、不可逆的経過をとることが多い。患者の心身機能と生活活動に大きな影響を長期に亘って及ぼすため、療養は医療依存度と介護依存度いずれも高く、公的あるいはその他の援助を活用することが患者のQOLに直結する。病変の主座は神経系にある一方、その支配下にある各臓器や器官の機能にも影響を及ぼし、患者の生き辛さに繋がっている。今回取り上げた疾患の発症年齢は、高齢者のみならず生産年齢である場合もあり、社会的支援に関しても様々である。在宅における診療では画像診断装置や集中的治療行為は実施困難であるのと同時に、介護に家族が参加している場合、家族の負担が極めて大きい。在宅医療を導入する際、患者・家族の意思確認を行うが、延命治療は希望しないが良くなる病気は治して欲しい、と希望する患者位もいる。しかし、生命に関わる重大なイベントが生じたと推測される場合、在宅での診断・治療には正確な神経学的診察と豊富な知識と経験が必要である。

患者が病院の外を来訪するとき、体調を整え、事前に付き添いの手配を行い、自家用車や介護タクシーの予約をして来院する。主治医に良いところを見てもらいたいと考え、洋服を新調し、化粧をしてくる女性患者もいる。パーキンソン病患者は診察の時には平素と違って上手く歩き、付き添いの家族を驚かすこともしばしば見られる光景である。普段の生活振りに関しては、家庭内の悪い状況は話したくない心理も働くため付き添いの家族やケアマネジャーからの情報収集に手間が生じる。

神経難病の患者を包括的に支援するためには、神経難病の専門的医学的支援はもとより、二次的に派生する随伴障害、原疾患に起因する合併症、偶発的に生じた合併症、年齢に応じて生じる身体上、生活上あるいは社会上の課題への支援が必要である。医療においては、神経学的アセスメントに加え全身状態のアセスメントを行い、疾患の軌跡を念頭に置き、リハビリテーション医療、栄養管理、緩和ケア、呼吸管理など延命治療を患者の意思確認を行った上で提供する。患者の抱える課題解決には医学的対応のほか、介護での対応、行政の協力、経済的支援、法律家の介入等が必要となる。これらに備えるため、他の神経疾患と比較して早い段階で専門医と在宅医が協働することで、患者と家族を含めた介護者にとって適切な支援に繋がる。

【略歴】

1982年 3月 順天堂大学医学部 卒業

6月 順天堂大学医学部 脳神経内科 入局

1990年 5月 城西神経内科クリニック開設 院長

2011年10月 コーラルクリニック院長

2018年 8月 医療法人社団 悠輝会設立 理事長

2021年 4月 医療法人社団 仁生堂 大村病院 院長

医療法人社団 悠輝会 コーラルクリニック 名誉院長

【役職】

<大学>

順天堂大学医学部神経学講座 講師(非常勤)

<学会>

一般社団法人日本生活期リハビリテーション医学会 理事、一般社団法人日本在宅医療連合学会

代表理事、一般社団法人日本老年医学会 代議員

<他組織>

一般社団法人日本在宅ケアアライアンス副理事長、一般社団法人全国在宅療養支援協会 副会

長、NPO法人 静岡難病ケア市民ネットワーク 理事長、一般社団法人リハビリテーション医学

教育推進機構 学術理事

【資格】

○医学博士、○介護支援専門員、○学会認定医

日本神経学会 神経内科学専門医・指導医、日本リハビリテーション医学会 専門医・指導医、日本

在宅医学会 認定専門医・指導医、日本プライマリ・ケア連合学会認定医・指導医

未来を切り開く脳神経科学の新技术

座長：清水 文崇 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
 池中 建介 大阪大学大学院医学系研究科神経内科

〈ねらい〉

加速度的に革新的技術が開発され、神経科学の世界は一気に多様性と専門性を呈している。そのため脳神経疾患の病態解明、治療薬開発研究は劇的な変革期にある。本セッションでは、それらの革新的技術を、世界的に活躍する演者が紹介し、研究に興味を持つ次世代の脳神経内科医をリクルートすることを目的としている。さらに、セッションの後半ではそのような世界に飛び込んだフレッシュな若者たちを演者として迎え、彼ら自身が思い描く、脳神経疾患研究の未来を語ってもらう。

S-03-1 生体イメージングで解き明かすグリア細胞の新規生理機能とその病態への寄与

○和氣 弘明^{1,2,3}

¹名古屋大学 大学院医学研究科 分子細胞学、²自然科学研究機構 生理学研究所 多細胞回路動態研究部門、³神戸大学先端融合研究環

学習・記憶・情動などの高次脳機能は様々な脳領域における個々の神経細胞が時空間的に整然と発火することによって、叙事的な神経細胞集団活動(=神経回路活動)を創出することで効率的に発現する。近年、これらの高次脳機能に伴う神経・グリア細胞集団の活動が2光子顕微鏡をはじめとした新規光学技術によって検出されるようになり、高次脳機能の発現に必要な機能的要素が明らかとなってきた。私たちは2光子励起レーザー顕微鏡によって、動物を生きたままで中枢神経系の神経・グリア細胞の構造・機能を可視化し、これまで中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアが生理的環境においては絶えず、その突起を動かすことでシナプスを監視していること、障害脳ではシナプス除去に関与することを明らかにした(Wake et al., J. Neurosci, 2009)。またミクログリアが発達早期においてシナプス形成に関与すること(Miyamoto, Wake, Nabekura et al., Nature Commun, 2016)や、正常脳において、ミクログリアがシナプスに接触することによって、シナプス活動を増加させ、局所神経回路活動の協調性を制御している(Akiyoshi, Wake et al., eNeuro, 2018, Badimon et al., Nature, 2020)ことも明らかにした。また最近、ミクログリアが血液脳関門の透過性に寄与することも見出し(Haruwaka et al., Nature Commun, 2019)、総括的にミクログリアの生理機能を明らかにし、その病態への寄与を提案してきた(Wake et al., Trends in Neurosci, 2013, Miyamoto, Wake et al., Front Cell Neurosci, 2013)。今回はこれまで行ってきた研究を通して可視化技術で見えてきたミクログリアの神経回路機能への寄与およびその病態への関与、さらには最近の得られた知見を紹介する。またこれに加えて私たちは近年、生体マウスにおいて神経・グリア細胞活動を時空間的に高精度に計測・操作可能なホログラフィック顕微鏡の開発に成功し、痛みモデルにおいてその神経回路機能結合を評価することに成功した(Okada et al., Sci Adv, 2021)。今回は合わせて顕微鏡の生物応用について議論したい。

【略歴】

2001年 名古屋市立大学医学部医学科卒業
 2007年 名古屋市立大学大学院医学研究科修了 (博士(医学))取得
 2007年 生理学研究所CREST研究員
 2009年 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow
 2012年 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 助教
 2013年 さきかけ研究員(兼任)
 2014年 自然科学研究機構 生理学研究所 准教授
 2016年 神戸大学大学院医学研究科 システム生理学分野 教授
 2019年11月 名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授
 神戸大学 先端融合研究環 特命教授 (兼任・クロスアポイント)
 2021年 9月 名古屋大学大学院医学研究科 機能形態学講座 分子細胞学 教授
 自然科学研究機構 生理学研究所 多細胞回路動態研究部門 教授 (兼任・クロスアポイント)
 神戸大学 先端融合研究環 特命教授 (兼任・クロスアポイント)

S-03-2 ヒト不死化細胞血液脳関門モデルの開発 ~中枢神経系疾患治療薬開発の加速を目指して~



○降幡 知巳

東京薬科大学薬学部

中枢神経系疾患に対する治療薬開発は他領域と比べ著しく困難であり、この主な要因に血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の存在がある。BBBは脳毛細血管内皮細胞とそれを取り巻くアストロサイト、脳ペリサイトから成る血管構造を実体とし、その関門機能により、様々な薬物の脳移行を厳しく制御している。そのため、薬理作用があっても脳に十分量届かないがために治療効果が現れず、開発中断に至る薬剤も多い。したがって中枢神経系疾患に対する創薬を成功に導くには、BBBを突破する薬剤、あるいはBBBを越えて薬剤を脳内に送達させる技術を開発する必要がある、このような薬剤開発に向け*in vitro* ヒトBBBモデルが必要とされている。

上述のようなBBBにおける薬物の透過性を評価するためのツールとして、我々はBBBを構成する三種のヒト条件的不死化細胞を樹立し、これらを組み合わせて2次元型・3次元型BBBモデルの開発に取り組んできた。2次元型BBBモデルはトランスウェル培養法に基づくモデルであり、薬物のBBB透過性を定量的に評価できる特長を持つ。実際に我々は本モデルを用いることで、メマンチンなど高いBBB透過性薬物とダントロレンなど低いBBB透過性薬物を判別できることを明らかとしている。

一方、3次元型として、階層スフェロイド型ヒトBBBモデルの開発も進めてきた。本モデルは、スフェロイド表面にBBB、内部に脳内を再現する形態を持ち、内外反転しながらも生体本来の立体的な細胞配置を持つことで高いBBBの形質を発揮する。これまでに我々は、階層スフェロイド型BBBモデル構築法の改良を重ね、その基本的なBBB機能を明らかとし、さらに本モデルが抗体やペプチドなど高分子薬剤の脳移行性評価に応用可能であることを明らかとしてきた。本モデルの活用により、次世代の中枢神経系疾患治療を担う薬物や脳への薬物送達システムの開発を加速できる可能性がある。

上記モデルの構成細胞であるヒト条件的不死化脳細胞は、高い増殖能を発揮しつつも細胞本来の機能を保持する細胞である。また、2次元型・3次元型いずれのBBBモデル構築においても特殊な機器や技術を要さない。したがってこれらBBBモデルは、実験の大規模化・再現性を要する創薬現場のニーズに十分応えることができる。本発表では、中枢神経系疾患創薬における基盤技術としてこれらヒト不死化細胞血液脳関門モデルを紹介し、その用途や可能性について議論を深めた。

【略歴】

2005年 千葉大学 医学薬学府(薬学領域)博士課程 卒業
 2005年 千葉大学 大学院薬学研究院 薬物学研究室 助手
 2007年 千葉大学 大学院薬学研究院 薬物学研究室 助教
 2016年 千葉大学 大学院医学研究院 薬理学教室 助教
 2017年 千葉大学 大学院医学研究院 薬理学教室 講師
 2019年 東京薬科大学 薬学部 個別化薬物治療学教室 教授(現職)

S-03-3 Organ-on-a-chip技術を用いて作製した相互接続ヒト脳オルガノイドの複雑な神経活動と創薬への応用



○大崎 達哉、池内与志穂

東京大学 生産技術研究所

ヒトの脳は神経ネットワークが作り出すその構造的な複雑さと神経活動のデコーディングの難しさからその全容を解明することは困難であるが大きな可能性を秘めている。神経回路を単純化して"構造的なつながり"と"機能"の関係性を理解することができれば、脳の作動原理を理解し、脳疾患の治療へと応用できるはずである。一方で、iPS細胞などから生体外で組織を作製し、それを評価・観察あるいは移植することにより、生体機能の解明や創薬、治療を行う研究はいよいよ実用段階に迫ってきている。特に、工学的に作製するマイクロデバイス上で、異なる種類の人工組織体(オルガノイド)を3次元的に培養する技術は、単一の組織の評価のみならず組織間の相互作用を再現することを可能にする。本研究では、Organ-on-a-chip技術を用いて、ヒトiPS細胞から作り出した脳オルガノイドを相互に接続させた"脳コネクティド"を作製して脳内領域間の繋がりを生体外でモデル化し、ヒト神経回路の詳細な観察や解析を容易にした。更に、この脳コネクティドの神経活動を、オルガノイド下部に設置した電極からRealtimeで取得可能なシステムを構築した。この複雑な神経活動パターンを理解するために、様々な角度から脳コネクティドのデコーディングを試みている。オプトジェネティクスやシングルセルトランスクリプトーム解析などで多面的に解析することで、神経組織間のつながりと機能性の関係を明らかにする。本シンポジウムでは、最新の結果を交えて紹介し、オルガノイドの限界とその可能性について議論する。

【略歴】

2016年3月に筑波大学大学院数理物質科学研究科を博士課程修了。2016年から2019年マサチューセッツ工科大学にてポスドク。運動神経オルガノイドと筋組織の共培養モデルを作製しALSに対する創薬に関する研究に従事。2019年から東京大学生産技術研究所、特任助教。現在は、同一あるいは異なる種類の脳オルガノイドを複数個繋げることにより、それらの相互作用の解明と、運動機能、記憶にかかわる神経活動に起因する機能的な脳組織の作製を目指す。

5月18日(水) 13:20 ~ 15:20

第02会場 (Cブロック 4F ホールC)

S-03-4 超音波制御型アミロイド増幅装置HANABIを用いた α シヌクレイン関連疾患の病態解明



○池田 建介、Aguirre Cesar、望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

脳内でのアミロイド線維の蓄積が神経変性疾患の主たる原因と考えられている。近年の分子レベルの構造解析技術の発展により、アミロイド線維構造が疾患の多様性を規定している事が解明されてきた。我々が用いている超音波制御によるアミロイド線維増幅装置HANABIは、非常に短時間に天然変性蛋白質の構造を変換してアミロイド線維を作成したり、または微量なアミロイド線維を増幅させることができる。HANABIを用いて、 α シヌクレインが蓄積する疾患患者の脳や脳脊髄液からアミロイド線維を増幅すると、パーキンソン病や多系統萎縮症といった同じシヌクレインパチーであっても、異なる構造の線維が増幅された。我々は、このHANABIを用いて、シヌクレイン関連疾患の早期診断の実現に加えて、どのような機序で構造多型が生み出されるのかを明らかにしてきた。その中で、シヌクレインが凝集をする環境が特定の構造を規定する事を利用して、「戻り同定」によってどのような因子が各疾患の構造多型を規定しているのか検証した。神経細胞やオリゴデンドロサイトに特徴的な環境の再現や、患者のGWAS解析などから知られているいくつかの疾患関連因子の検証から、各疾患を特徴づける α シヌクレイン凝集体を形成する「環境」を理解することは、疾患の最上流を理解することであり、そして加齢などに伴う生体内環境変化を理解することにつながると期待している。

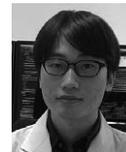
【略歴】

2007年 大阪大学医学部医学科卒
2013年 名古屋大学医学部博士課程卒業
2015年より 大阪大学神経内科で勤務
2017年から 同助教 現在に至る
<受賞歴>
2016年 MDS国際学会 Blue Ribbon賞 受賞
2018年 日本神経学会 最優秀口演賞 受賞
2018年 MDS-J学会 最優秀ポスター賞 受賞

<主な臨床・研究フィールド>

神経科学分野の基礎研究や神経変性疾患の病態研究を行っている。患者検体や剖検組織を用いたリバーストランスレシヨナルリサーチにも力を入れている。臨床においてはパーキンソン病診療やトランスサイレチンアミロイドシス診療に力を入れている。

S-03-5 Bioinformaticsで遺伝要因から環境要因まで

○安水 良明^{1,2}¹大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学、²大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を始めとする解析技術の発展により、網羅的に疾患感受性遺伝子を検出することが可能となった。更に、エピゲノムデータなどの統合解析により細胞特異性などの生物学的解釈も可能となってきた。一方で、これらは多因子疾患の遺伝的要因のみの評価にとどまっておらず、環境要因の評価はこれまで困難であった。環境要因としては中でもウイルスによる影響が近年注目されるようになってきたが、その評価は容易ではない。そこで我々はRNA-seqからウイルスを網羅的に検出する解析パイプラインVIRTUSを構築した。これによりバルクやシングルセルRNA-seqを用いた網羅的ウイルス検出が可能となった。そして、これらの手法の紹介に加えて、応用事例として重症筋無力症合併胸腺腫の解析事例を紹介する。

【略歴】

2019年3月 大阪大学 医学部医学科卒業
2019年3月 大阪大学 MD研究者育成プログラム 修了(坂口研)
2019年4月 - 2021年3月大阪大学医学部附属病院 初期研修医
2019年4月 - 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 招聘教員
2020年4月 - 大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門 若手兼任教員
2021年4月 - 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 博士課程

S-03-6 透明化脳で加速するセルオミクス

○三谷 智樹^{1,2,3}¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座、²理化学研究所生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム、³大阪大学大学院医学系研究科 システム生物学講座

2000年前後のゲノムプロジェクトを契機に分子から細胞への階層における生命科学・基礎医学研究が大きく変革した。全ゲノムの参照配列と次世代シーケンサーによるハイスループット化は膨大な数のサンプルを1塩基レベルで比較することを可能にし、データ駆動型研究として注目を集めている。

一方、脳で代表される複雑な臓器は、神経細胞どうしが空間的に接続しあうことではじめて多彩な機能が生まれるように、その生命現象や疾患の全容解明には分子から細胞だけでなく、細胞から個体へのシステム科学的アプローチが必要不可欠である。

我々のグループでは、組織透明化技術と光シート顕微鏡技術と組み合わせることで臓器まるごとの1細胞解像度観察を可能にしている [1,2]。最近では、マウス全脳1億12万98個で構成された全細胞アトラスが確立され、光シート顕微鏡の高速化・高品質化により数時間で全細胞解析が可能となり、ハイスループット化がなされた [3,4]。これらによりゲノミクスにおける全ゲノムの参照配列、次世代シーケンサーに相当するものが揃ったことになる。また、3次元免疫染色 [5] や細胞を3次元上の点で表現し全細胞の情報を整理・解析できるプラットフォーム [6] が確立され、細胞を基本単位として臓器・個体を網羅的に観察し比較するセルオミクスが可能となった。

本研究ではセルオミクスを神経疾患に応用した事例を報告する。マウス全脳における神経細胞・ミクログリアの定量を通じて、古典的病理評価やイメージングではとらえられなかったごく初期の病態進行、部位ごとの症状との関連性など、はるかに詳細な病理評価の実現が期待される。

[文献] [1] *Cell*. 2014;157(3):726-739, [2] *Cell*. 2014;159(4):911-924, [3] *Nat Neurosci*. 2018;21(4):625-637 [4] *Nat Protoc*. 2019;14(12):3506-3537 [5] *Nat Commun*. 2020;11(1):1982 [6] *Cell Reports Methods*. 2021;1(2):2667-2375

【略歴】

2013-2019年 大阪大学医学部医学科
 2013-2015年 大阪大学大学院医学系研究科 神経遺伝子学 MD研究者育成プログラム生
 2015-2019年 理化学研究所 生命システム研究センター 合成生物学研究グループ 研修生
 2019-2021年 大阪大学医学部付属病院 初期研修医
 2019年-現在 理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム 研修生
 2021年-現在 大阪大学大学院医学系研究科 システム生物学講座 博士課程
 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座 招へい教員
 主な研究分野はCellomicsの技術開発。光シート顕微鏡・画像解析技術の開発を通して神経疾患への応用を進めており、神経疾患研究の次世代化を目指している。

BMI技術が可能にする神経疾患治療のパラダイムシフト

座長：三原 雅史 川崎医科大学脳神経内科
 大山 彦光 順天堂大学脳神経内科

〈ねらい〉

近年の機能的脳画像技術および人工知能研究の成果を応用した脳情報デコーディング技術の飛躍的な進歩によって、ヒトの運動の制御機構、外部からの感覚情報の処理機構、あるいはこれらを統合して情報処理を行う認知プロセスなど、これまでブラックボックスであった、「人間の脳が外部とどのようにかかわっているのか」という根本的な疑問が明らかにされようとしている。

これらの新しい技術革新は、脳損傷後の各種症状における病態生理の理解と、それに基づく新たな治療法の開発のみならず、健常者に対しても、今後様々な分野での応用が期待されている。本講演では、Brain-Machine-Interface研究の最新の話題とともに、今後、どのような疾患や病態への応用が期待できるのかなど、将来的な方向性について最先端の研究者をお招きしてご講演いただく

S-04-1 脳活動モデリング・デコーディングによる知覚・認知処理機構の解明



○西本 伸志^{1,2,3}

¹大阪大学大学院生命機能研究科、²大阪大学大学院医学系研究科、³情報通信研究機構 CiNet

ヒトの日常は、視聴覚を代表とした多様な感覚器から得られる膨大な入力処理することで合目的な行動を生成する高度な知覚・認知脳機能の統合によって成立している。近年、機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI) をはじめとした脳活動の大規模同時計測手法の発展、および計測された脳活動を解析する機械学習技術の高度化により、ヒトの多様な知覚・認知体験を司る脳内情報表現の定量的理解やその解読手法の開発が進んでいる。これらの進展は、多様な知覚・認知体験を対象としたブレイン・マシン・インターフェース (BMI) の構築や、認知体験全般を対象とした詳細な脳機能構造の可視化と定量、精神疾患の定量的理解等、様々な医療応用の可能性を持つ。本講演では、ヒト脳内情報表現やその機能構造に関する定量的な理解とその応用を目指す最近の研究について紹介する。

【略歴】

2000年大阪大学基礎工学部生物工学コース飛び級中退、2005年大阪大学大学院基礎工学研究科博士後期課程修了、博士 (理学)。米国カリフォルニア大学バークレー校ヘレン・ウイルス神経科学研究所博士研究員、同アソシエイト・スペシャリスト、情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター主任研究員を経て、2021年より現職。専門分野は神経生理学/システム神経科学。脳内情報表現の定量的理解、およびその応用による脳情報解読等に関する研究に従事。

S-04-2 Brain Machine Interfaceを用いた革新的治療戦略



○柳澤 琢史

大阪大学高等共創研究院

近年、体内埋め込み型脳信号計測装置が多チャンネル化し、膨大な脳信号に深層学習などのAI技術を適用することで、ヒトが念じた文字や音声を読解できるようになった。これにより、侵襲型Brain-Machine Interface (BMI) が重度運動障害患者の意思伝達補助に医療応用されることの実現可能性が高まった。運動野の活動さえ正確に計測できれば、BCIにより身体機能を代替できることが示されたとも言える。しかし、BMIの主な対象疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、運動野に進行性の変性があるため、運動野神経活動を用いたBMIの安定性に懸念がある。そこで我々は、ALS患者でも比較的機能が保たれている後頭葉の皮質脳波を用いて、多次元の情報空間を操作する新たなBMIの開発を目指している。

本研究では、大阪大学、順天堂大学、奈良県立医科大学の3施設共同研究により、多様な意味内容のビデオを60分間視聴した際の皮質脳波計測を、後頭葉・側頭葉を中心に電極を留置された16名の患者に対して行った。ビデオの各場面に対して、文章で意味的アノテーションをつけ、文章中の単語をword2vecにより1000次元のベクトルに変換し、文章中で平均したものを各場面の意味ベクトルとした。各場面提示時刻に対応した皮質脳波についてγ帯域のパワーを計算し、画面提示時刻を中心に1秒間分を平均した値を皮質脳波の特徴量とした。後頭葉・側頭葉の電極について特徴量からridge regressionを用いて意味ベクトルを推定した。提示画像から、顔、風景、文字に関連した画像を50枚ずつ選択し、それらを皮質脳波から識別したところ、約70%の精度で識別ができた(chance level 50%)。さらに、作成したデコーダをオンラインで用いて、推定した意味ベクトルに最も近いベクトルの画像を学習データから選び被験者にフィードバックした。被験者は、フィードバック画像を見ながら、文字、人の顔、風景の3種類の画像を想像することで画面に提示する様に指示された。4名の被験者で課題を行い、全員で統計的に有意に指示された意味に提示画像を近づけられることが示された。画像想起によって、多次元の意味ベクトルを制御し、画像を提示できることを示したことで、運動によらない新たな意思伝達型BMIの可能性が示された。

【略歴】

2000年、早稲田大学大学院理工学専攻修士課程を修了後、大阪大学医学部医学科に編入学し2004年に卒業。初期研修医を経て、2009年に大阪大学大学院医学系研究科で医学博士を取得。大阪大学脳神経外科特任研究員を経て、2012年より大阪大学大学院医学系研究科助教。2016年、大阪大学国際医工情報センター臨床神経工学寄附研究部門講師。2018年4月より現職。

専門分野 脳神経外科認定医、てんかん専門医

表彰歴

2017年10月 バイオインダストリー奨励賞
2017年 9月 BCI award
2017年 2月 中谷医工計測技術振興財団 中谷賞奨励賞
2013年 4月 平成25年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞
2012年11月 日本医師会医学研究奨励賞
2011年11月 29th ICCN Young investigator award
2008年 8月 BIOMAG2008 young investigator award

S-04-3 神経機能ネットワークダイナミクスから見た脳卒中後の機能回復のメカニズム



○服部 憲明

富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科

人の脳では、局所的な機能が結合して形成される大域的な機能的ネットワークが複数存在し、環境の変化に適応して行動し、他者と関わっていくために、絶えず変化している。脳卒中などで、突然、脳に損傷が生じた際、損傷部位の機能が障害されるが、そのため、どのように大域的な機能的ネットワークが変化するかについて、精力的に研究が行われている。

脳卒中後には、損傷側大脳半球と非損傷側大脳半球の半球間、また、それぞれの半球内の機能的結合性が、超急性期から急性期、亜急性期、慢性期という異なる回復のフェーズにより、また、重症度により、ダイナミックに変化し、回復に促進的に、あるいは、抑制的に作用していると考えられている。その変化のパターンには麻痺と失語症などに共通する部分も多い。また、神経症状の回復には、個々の症状に特異的な機能的ネットワークのみならず、前頭葉を中心とする、個々の運動機能や認知機能に関連しない、より一般的なネットワークが、代償的に、あるいは、訓練を通じて、可塑的に変化することで、機能的再編成が進むことを示唆する知見が集まりつつある。

これまで、人の神経機能ネットワークの研究は、主に機能的MRI、特に近年は安静時機能的MRIを用いて行われてきたが、安静時脳波データによるネットワーク解析も注目されている。空間分解能は機能的MRIやMEGに劣るが、計測が容易なこと、頭や体の動きについて、これら程、厳密な制約がなく、将来、実臨床で活用できるバイオマーカーを探索するには、より一般性があるといえる。数分間の10-20法による簡易な脳波計測でも、脳卒中後のADL障害や麻痺、失語症に関連した両側半球にわたる大域的な脳内ネットワークの変化が捉えられ、それらが病態を反映していることが明らかになってきた。

非侵襲的計測による脳情報を用いたニューロフィードバック型のbrain machine interfaceによるニューロモデュレーションの開発には、損傷後の脳内ネットワークの空間的变化、回復のフェーズにおける変化、また、脳内ネットワーク間の相互作用について、さらに研究を進めていく必要がある。

【略歴】

1993年 大阪大学医学部 卒業
2002年 大阪大学大学院 卒業
2003年 米国 National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Human Motor Control Section (Mark Hallett部長) 研究留学
2007年 大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
2017年 大阪大学国際医工情報センター臨床神経工学寄附研究部門、神経内科、附属病院リハビリテーション科
2020年 富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科

S-04-4 脳機能デコーディングを 応用した脳機能回復戦略



○小金丸 聡子

京都大学 医学研究科脳機能総合研究センター 神経機能回復・再生医学講座

脳機能デコーディングとは、計測された脳活動から特定のアルゴリズムを用いて被験者の認知(知覚対象)・運動(意図)を解読するものである。

この脳機能デコーディングを応用し、損傷された脳活動をフィードバックして患者の認知努力により当該脳活動を増加させるニューロフィードバック治療、損傷脳部位の特定の脳活動を検知したときにデバイスが作動して障害された機能を実現するBrain Machine Interfaceがすでに臨床現場でも実施されている。

一般に、脳損傷後多くの脳領域で神経可塑性が誘導され、自然回復に加えリハビリテーション治療により機能回復に必要な脳神経ネットワークが再構成される。しかしながら、機能回復には限界がある。脳機能デコーディングを用いた運動機能回復戦略においては、障害された運動に関わる神経ネットワークの再構成を増強し、機能回復を促通する。すなわち、回復対象とする運動に関わる神経活動を検知し、その運動を末梢において実現するClosed-loopシステムが使用される。

デコーディングされる脳活動は、EEGにより検知される感覚運動リズム (Sensorimotor rhythm, SMR) の脱同期 (運動を想起および実行したときに、7~13Hzの μ 律動が減弱すること) やfNIRSにより検知される血流変化が用いられることが多い。EEGやfNIRSはPortabilityに優れており、臨床現場で応用しやすい。フィードバックを与える機器としてVirtual reality (脳活動が大きいほど麻痺手が大きく動く等)、ロボットアーム、機能的末梢電気刺激が用いられている。これらのシステムを併用することで、通常のリハビリテーション治療単独に比較し有意に回復を促通する。

しかし、現在の脳機能デコーディングは、健常者と患者での応用において解離があると考えられる。健常者においてはすでに視覚認知、言語認識や意図する運動の種類(肘の屈伸など同部位における運動)まで解読できることが多い。一方、患者において、高次脳機能障害(失語症、半側空間無視)における視覚や言語認知、意図される運動種類の脳情報デコーディング、治療応用例は少ない。さらに用いられる脳情報は患者と健常者で大きな差異があると推察される。その差異を可視化し、患者が認知しているものを治療者が理解し、治療に応用し、変化を評価することで脳情報デコーディングの応用をさらに発展できると考える。それら今後の課題についても検討したい。

【略歴】

2005年3月 京都大学医学部医学科 卒業
 2010年3月 兵庫医科大学高次神経制御系リハビリテーション科学専攻
 博士課程 早期修了
 2010年4月 京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター 博士
 研究員
 2013年4月 京都大学大学院医学研究科 学振特別研究員
 2017年1月 北海道大学病院リハビリテーション部 助教
 2019年1月 獨協医科大学医学部生理学講座 准教授
 2021年4月~現在 京都大学医学研究科脳機能総合研究センター 神経機能回復・再生医学講座 特定准教授

注目すべき3つのキーワード — COVID時代のバーンアウト、厚生労働行政参画、治療と仕事の両立支援—

座長：桑原 宏哉 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(脳神経内科)
萩原 悠太 聖マリアンナ医科大学神経内科

〈ねらい〉

脳神経内科領域において「新しい働き方」を考える上で注目すべき3つのキーワードを取り上げる。COVID時代のバーンアウト、厚生労働行政参画、治療と仕事の両立支援を取り上げ、それぞれのテーマにつき、先端的な取り組みをしている2演者に発表していただく。

S-05-1 学会員アンケートを踏まえたバーンアウト対策



○下畑 享良¹、饗場 郁子²、武田 篤³

¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、²国立病院機構東名古屋病院脳神経内科、³国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科

日本神経学会は、医師のバーンアウトに対して先駆的な取り組みを行ってきた。2019年10月、同学会キャリア形成促進委員会は、医師のバーンアウトに関連する要因を明らかにし、今後の対策に活かすためのアンケートを行い、1261名から回答を得た。日本人医師のバーンアウトに対する調査としては最大級のもので、今後のバーンアウト対策において重要な役割を果たすものと考えられた(臨床神経2021; 61: 89-102)。評価尺度として選んだ日本版バーンアウト尺度(JBS)の下位尺度の平均は、情緒的消耗感(情緒的な資源の枯渇)2.86/5点、脱人格化(患者に対する無情で、非人間的な態度)2.21/5点、個人的達成感の低下3.17/5点で、以前からバーンアウト研究の対象となってきた看護師と比較すると、情緒的消耗感は低く、個人的達成感が高いという結果であった。おそらく脳神経内科医は仕事から比較的高い達成感、効力感を得ており、それが消耗感ひいてはバーンアウトの抑止につながっているものと推測された。また注目すべきは、本邦の脳神経内科医のバーンアウトは、労働時間や患者数といった労働負荷ではなく、「自身の仕事を有意義と感じられないことやケアと直接関係のない作業など」と強く関連していたことである。現在、取り組んでいる仕事が有意義であると考えられるよう、個人、病院、学会、国家レベルで対策を立てる必要がある。またバーンアウトにおける男女の相違の理解も重要である。このため上記アンケート結果を男女差に注目して解析したところ、①勤務・生活状況では既婚者のみに有意な差が認められ、労働時間など勤務状況では男性のほうが厳しい条件で勤務していること、家事分担では女性の負担が重いこと、②JBSによる解析では、バーンアウトに性差は認められないこと、③しかしバーンアウトと関連する要因については、男女に共通するものとして「自身の仕事を有意義と感じられないこと」「個人/家族生活のために十分な時間が取れないこと」「事務作業に費やす時間が多いこと」「年齢」がある一方、男性特有のものとして「スタッフの充足」「脳神経内科を選ぶ動機となった活動に十分な時間を費やせないこと」があり、女性特有のものとして「外来患者診察数」が見出された(臨床神経2021; 61: 219-227)。これらの知見を考慮した男女ごとの対策も重要な課題である。

【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 現職

S-05-2 COVID-19 重点医療機関における実態調査を踏まえたバーンアウト対策



○木村百合香

東京都保健医療公社 荏原病院 耳鼻咽喉科

私の勤務する荏原病院は、一般入院患者の受入を大幅に制限し、「コロナ専門病院」としてほぼすべての診療科の医師がコロナ診療に注力してきた。

COVID-19診療の開始にあたって直面したのが、患者さんとの信頼関係の構築である。保健所等からの指示により入院してきた患者さんに対し、医療の逼迫状況次第でDNARとなる可能性の説明も含めて、ゼロから信頼関係を構築せねばならない。若手医師からは、このような形で患者説明を迫られる場面への苦悩の声が多く聞かれた。また、軽症・中等症者の治療は、専門的な知識や技術を要するような場面は多くない。COVID-19診療専従の長期化はモチベーションの維持が難しい。

さらに、コロナ専門病院化により私達が直面した大きなジレンマは、自分たちの専門診療を休止しなければならないことであった。担当患者を途中で転院させる事態は、患者さんとの信頼関係を自ら絶つ大変つらい経験である。さらに、複数の診療科で大学からの専攻医派遣が見合わせとなり、また専門診療が出来る場を求めての退職も複数生じた。このような状況下で危惧されたのが「バーンアウト」である。バーンアウトとは「仕事を通じて、情緒的に力を出し尽くし、消耗してしまった状態である『情緒的消耗感』が生じた結果、クライアントに対する無情で非人間的な対応する『脱人格化』が生じ、最終的には『個人的達成感の低下』につながる」とされる。

我々は、東京都の「コロナ専門病院」3施設(広尾病院・豊島病院・荏原病院)に勤務する医師を対象に、日本版バーンアウト症候群尺度(JBS)を用いた調査を行った。50%の医師が現況を有意義ではないと回答していた。COVID-19流行以前に行われた脳神経内科を対象とした調査と比し、JBSはいずれも高い傾向を示した。特に女性医師に情緒的消耗感が高く、また若い医師ほど、情緒的消耗感・脱人格化・個人的達成感の低下が生じていることが明らかとなった。

コロナ専門病院への転換は、医師も看護師も週単位で複数回の配置転換を迫られ、高度なチーム医療の構築に困難をもたらした。今回の調査対象はいずれも地域医療支援病院として、地域医療の中核を担ってきた病院であり、これらの病院の医療水準の低下は長期的には地域における医療提供体制への悪影響が懸念される。今後も起こりうる新興感染症のパンデミックに備え、感染症治療もそれ以外の一般診療も持続可能な診療体制の構築を提言したい。

【略歴】

職歴:

1998年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業、同医学部附属病院研修医
1999年 東京都立久保病院医師
2003年 東京都老人医療センター耳鼻咽喉科 医師
2009年 東京都健康長寿医療センター耳鼻咽喉科 医師
2015年 昭和大学医学部耳鼻咽喉科 講座准教授
2017年 東京都保健医療公社荏原病院耳鼻咽喉科 医師

資格:

医学博士(東京医科歯科大学、平成20年)
日本耳鼻咽喉科学会専門医、指導医
日本気管食道科学会専門医
がん治療認定医
嚥下相談医
インフェクションコントロールドクター(ICD)

委員等:

日本耳鼻咽喉科学会学術委員会新型コロナウイルス感染症対策WG担当
日本嚥下医学会新型コロナウイルス感染症対策委員長
日本口腔頭頸科学会編集委員長
日本臨床耳鼻咽喉科医学術委員
日本医師会勤務医委員会委員

所属学会:

日本耳鼻咽喉科学会(学術委員)、日本気管食道科学会(評議員)、日本嚥下医学会(評議員)、日本口腔頭頸科学会、日本口腔頭頸科学会(評議員)、日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、他

S-05-3 脳神経内科における両立支援外来の重要性

○山徳 雅人¹、萩原 悠太¹、長谷川大輔¹、
桑島 規夫²、高田 礼子³、山野 嘉久¹

¹聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、²聖マリアンナ医科大学病院 メディカルサポートセンター、³聖マリアンナ医科大学 予防医学教室

政府が進める働き方改革実行計画において、13あるテーマの一つに「病気の治療と仕事の両立」が明記され、現在様々な分野で両立支援への関心が高まっている。

こと神経難病患者においては、就職後に治療と仕事の両立が困難となり、休業手当や貯蓄を切り崩しながら生活・治療を続けることで、就職に焦り、十分な改善のないまま再就職のため、病状が悪化してさらに再就職が困難となるといった悪循環に陥ってしまうことがしばしば見受けられる。春名らの報告では、難病患者における障害の核となることは、「慢性疾患であることにより体調が崩れやすい、疲労しやすい」ことであり、体調管理や日々の治療は欠かせず、症状はなくても定期的な外来通院が必要であり、体調が悪化した場合は可能な限り早めに受診して治療を行う必要があること、特に重要なことは無理のない仕事や職場での配慮を確保することは、社会参加の支援だけでなく、体調を安定させ効果的な治療や療養生活を送る上で必要不可欠であると述べている。

近年パーキンソン病などの患者数が多い疾患においては社会に認知されるようになってきているが、それでも事業所においてその病態や治療内容、予想される経過などから、就労において配慮すべきことを理解して実行していくことは患者本人との話し合いのみでは限界がある。また主治医側も、患者の現在の仕事内容や就労時間、事業所がどこまでの配慮が可能か(休憩時間や通勤時間の調整、仕事内容や人材配置の調整など)といったことが把握できていないと、適切な就労支援指導は行えない。この相互の情報共有を的確に行うことが両立支援において特に重要であるが、日々の外来診療時間でこのような情報を共有し、主治医から事業者へ意見書を作成することは現実的に難しいと思われる。

本邦においては2020年度から療養・就労両立支援指導料の算定対象が脳卒中、指定難病にも拡大され、各医療機関での両立支援への取り組みに追い風となっている。当院では2020年8月から両立支援外来を開院し、主に両立支援指導料の算定を了承いただいた患者を対象に、両立支援コーディネーターを中心としたメディカルサポートセンター所属の両立支援担当者と連携して、3名の両立支援外来担当医師が両立支援指導を行っている。本外来の経験を通じて、脳神経内科における両立支援外来の役割や今後の課題について報告する。

【略歴】

2005年3月 聖マリアンナ医科大学卒業
4月 聖マリアンナ医科大学病院 臨床研修センター
2007年4月 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科入局
2011年9月 虎の門病院分院 リハビリテーション科 出向
2013年4月 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科 助教
2019年4月 同 講師
聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーションセンター 副センター長

S-05-4 神経難病、脳卒中における治療と仕事の両立支援



○橋本洋一郎

熊本市民病院 脳神経内科

厚生労働省は、2016年に「事業場における治療と職業生活の両立支援のためのガイドライン」(通称、両立支援ガイドライン)を公表した。このガイドラインは、事業場が疾病を抱える方々に対して、適切な就業上の措置や治療に対する配慮を行い、治療と職業生活が両立できるようにするため、事業場における取り組みなどをまとめたものである。ガイドラインでは、職場における意識啓発のための研修や治療と職業生活を両立しやすい休暇制度・勤務制度の導入などの環境整備、治療と職業生活の両立支援の進め方がとりまとめられている。当初、がんについての留意事項のみが記載されていた。2016年に脳卒中作業部会が立ち上げられ、3年間委員として活動させて頂いた。脳卒中・肝疾患・難病・糖尿病・心疾患についての留意すべき事項が段階的に追加されることになった。脳卒中を含む脳血管疾患の治療や経過観察などで通院している患者数は118万人と推計されており、うち約14%(17万人)が20~64歳の就労世代である。「患者・家族」と「医師・ソーシャルワーカーなどの医療側」と「産業医・衛生管理者・人事労務管理者などの企業側」の3者間の情報共有のために働く「両立支援コーディネーター」の養成も行っている。

一億総活躍社会の実現ということで「子育てと仕事」、「介護と仕事」の両立が可能となるような政策が考えられたが、第3番目として「治療と仕事」の両立が可能となるような政策が考えられたわけである。労働者健康安全機構は、「脳卒中に罹患した労働者に対する治療と就労の両立支援マニュアル」を作成している。

2020年10月に出された政府の「循環器病対策推進基本計画」でも個別施策の中に「循環器病の後遺症を有する者に対する支援」の次に「治療と仕事の両立支援・就労支援」について現状・課題を挙げ、取り組むべき施策として、かかりつけ医等、会社・産業医及び両立支援コーディネーターによる、患者への「トライアングル型サポート体制」の構築を推進し、相談体制を充実させると記載されている。

日本脳卒中学会は「脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画」で、血栓回収脳卒中センターに脳卒中患者及びその家族に対して、地域におけるリハビリテーション、介護、患者支援、保健福祉などの情報を提供できる「脳卒中相談窓口」を有すること、を記載している。脳卒中療養相談士の育成が始まる。両立支援コーディネーターの講習も是非、受けて欲しい。

【略歴】

1981年 鹿児島大学医学部卒業、熊本大学医学部第一内科
1984年 国立循環器病センター 内科 脳血管部門
1987年 熊本大学医学部 第一内科 助手
1993年 熊本市立熊本市民病院 神経内科 医長
1998年 同上 部長
(1998年9月~12月ドイツのハイデルベルグ大学医学部神経内科に短期留学)
2011年 同上 診療部長
2014年 同上 首席診療部長(脳神経内科 科長)
日本脳卒中学会・日本頭痛学会・日本禁煙学会・日本脳卒中協会・日本頭痛協会の理事。

S-05-5 脳卒中を含む循環器病対策に係る行政参画

○石上 晃子^{1,2}¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²国立循環器病研究センター 研究振興部研究医療課

我が国において、脳卒中を含む循環器病は、悪性新生物に次ぐ主要な死亡原因かつ介護が必要となる主な原因のひとつであり、社会的な影響が大きい疾患群である。また、循環器病は、急性期には発症後早急に適切な治療を開始する必要がある、回復期、維持期にも再発や増悪を来しやすいといった特徴がある。これらから、循環器病には、急性期から慢性期まで通じた一貫性のある対策が必要とされている。

このような背景を踏まえ、厚生労働省健康局では、平成28年~29年に「脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方に関する検討会」、平成31年に「非感染性疾患対策に資する循環器病の診療情報の活用の在り方に関する検討会」において、脳卒中を含む循環器病対策について必要な議論を進めてきた。さらに平成30年12月に、議員立法により、「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」(以下、基本法)が成立し、令和2年10月には、基本法に基づく循環器病対策推進基本計画(以下、基本計画)が策定された。現在、基本計画に基づいた施策が展開されはじめており、引き続き、必要な対策が進められていくことになっている。

今後、基本計画に基づき適切な対策を講ずるにあたっては、医療・介護・福祉の現場と行政が手を携え、同じ目標を見据えて進んでいくことが重要であり、脳卒中の臨床家、研究者も、診療等における課題点を整理し、データの解析に基づく根拠を踏まえた解決策を示す等、行政に対する有用な提言、働きかけに努める必要がある。さらに、行政の中に、脳卒中医療の実際を知る者がいることは、より現実的かつ優先度・重要度を考慮した施策立案の観点から、非常に有益である。医療・介護・福祉の現場にいる者が、脳卒中に係る状況を俯瞰し、行政に対して必要なアプローチを行うことが、脳卒中を含む循環器病対策のより一層の推進につながると思われる。

【略歴】

平成19年 3月 大阪医科大学卒業
平成19年 4月~21年3月 大阪医科大学附属病院初期臨床研修医
平成21年 4月~26年3月 国立循環器病研究センター脳血管内科レジデント・専門修練医
平成26年 4月~28年3月 大阪府済生会中津病院神経内科医師
平成28年 4月~29年9月 厚生労働省健康局がん・疾病対策課課長補佐(脳卒中を含む循環器病対策等に從事)
平成29年10月~31年1月 国立循環器病研究センター脳血管内科医師・政策医療部研究医療課課長代理併任
平成31年 2月~令和2年5月 厚生労働省健康局がん・疾病対策課課長補佐(脳卒中を含む循環器病対策等に從事)
令和 2年 6月~現在 国立循環器病研究センター研究振興部研究医療課課長・脳血管内科医師

S-05-6 厚生労働省における医療分野の研究開発推進に係る行政参画



○桑原 宏哉

東京医科歯科大学病院 脳神経内科／統合イノベーション推進機構

医系技官とは、医師免許や歯科医師免許を有し、保健医療の専門的な知識や経験をもって厚生労働行政に携わる技術系の行政官である。国の審議会の運営、法案や政策案や予算案の立案、政策を決定して実施するまでのあらゆる行政業務に重要な役割を果たしている。医系技官には、正規の採用試験を経て採用されたいわゆるプロパーの技官が約200名と、大学などからの人事交流で勤務する出向者が約100名存在する。総勢約300名の医系技官は、医師全体の約0.1%とわずかを占めるに過ぎない。

私は2018～19年度の2年間、東京医科歯科大学からの出向にて、厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室と同経済課ベンチャー等支援戦略室において、室長補佐として勤務した。前者では、国内の研究開発拠点を整備するAMED事業の運営や予算要求、臨床研究中核病院の制度運用、厚生科学審議会臨床研究部会の運営、臨床研究法に係る業務などに携わった。後者では、ベンチャーや起業を目指す個人を支援する事業、厚生労働省主催のマッチング・イベント、医療系ベンチャー振興推進会議の運営や予算要求などに携わった。講演や意見交換に参加する機会も多く、2年間の出向期間に講演18回、講義8回、パネルディスカッション5回、モデレーターや審査員5回を経験した。

出向のメリットは、様々な方との交流を通して多彩な人間関係を構築できること(私の場合は、大学や病院などのオピニオンリーダーや研究者、他省庁やPMDAやAMEDなどの行政官、大企業からベンチャー企業まで多彩な産業界のメンバーなど)、政策の立案・決定・実施に主体的に関わることができること、研究費の取得や管理のノウハウを学べること、マネジメントやリーダーシップの能力向上、などが挙げられる。他方、デメリットとして、出向期間が研究や臨床のプランクとして捉えられ、出向キャリアが十分評価されにくいことがある。本講演を通じて、脳神経内科医が医系技官として厚生労働省に出向するキャリアの意義を考える一助になれば幸いである。

【略歴】

2002年3月 東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
 2002年4月 虎の門病院 内科研修医
 2004年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
 2005年6月 横須賀共済病院 神経内科医員
 2007年6月 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
 2011年3月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 修了
 2011年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
 2011年6月 東京都立墨東病院 内科(神経内科) 医員
 2013年4月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学特任助教
 2018年4月 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室／経済課ベンチャー等支援戦略室 室長補佐
 2020年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 脳神経内科助教
 2020年8月 東京医科歯科大学医学部附属病院 脳神経内科講師

Huntington病アップデート

座長：長谷川一子 国立病院機構相模原病院臨床研究センター神経難病研究室
 貫名 信行 順天堂大学

〈ねらい〉

Huntington病(HD)は浸透率が高い常染色体優性様式のポリグルタミン病である。現状では画期的な治療法がなく、HDは日産婦倫理審議会が審議中の着床前診断(PGT-M)の対象疾患の一つある。現在、日本神経学会は患者、at riskを含む家族の意思を尊重しつつ、PGT-M実施には慎重な対応を求めている。PGT-Mが現実化しつつある状況に及び、HD治療法の開発は喫緊の事項の一つである。基本的事象を翻ってみると、遺伝子産物huntingtinは系統発生上、非常に古くから保存されている多機能タンパク質であるが、生体内での機能、発生とhuntingtin機能発現の関連、エクソンスプライシングなどについては未解明である。この度、ASO治療が試行されたが、残念な結果となった。中断の要因としてASOの標的部位の問題、機能タンパク質であるhuntingtinの発現低下による機能不全などが想定できる。本シンポジウムの目的は、HD遺伝子(HTT)およびhuntingtin機能の最新の知見を共有し、HDに対する新たな治療戦略を考案していくことにある。

S-06-1 Huntington病の現状に関するオーバービュー



○長谷川一子

相模原病院 脳神経内科

Huntington病(HD)は運動障害のみならず、精神・認知機能も障害される優性遺伝の神経変性疾患である。遺伝子工学の発展により、様々な遺伝子疾患について核酸治療、遺伝子治療が試みられ、一定の効果が得られた疾患も増えてきている。HDについてもASOによるhuntingtinタンパク量の減少による症状改善仮説に基づいた臨床試験が試みられたが、残念な結果に終わった。失敗の要因として、ASOの標的部位に関する問題(exon1が標的ではなかった)、機能タンパクであるhuntingtinの減少に依る神経機能不全がもたらされた、などが想定される。翻ってみると、遺伝子産物huntingtinは系統発生上、非常に古くから保存されている多機能タンパク質であるが、発生とhuntingtin機能発現の関係、生体内での機能、エクソンスプライシングの有無などについては未解明な事項が多い。またhuntingtinの構造解析は数年来進められてきているが、変異huntingtinの構造変化の解析、exon1の発現抑制による構造変化の抑制の可能性などの研究は課題でもある。これらの研究に関する側面のみならず、日産婦が本年4月から解禁とした着床前診断(PGT-M)の問題がある。PGT-Mの対象疾患は、成人に達する前に発症する重篤な疾患であったが、2021年、日産婦倫理審議会の審議により「成人に達する前に」の文言が省かれた。すなわち、HDを含む遺伝性神経変性疾患の多くがPGT-Mの対象疾患となる。遺伝性神経変性疾患の多くは完治をもたらす治療法がない現状にあり、患者・家族の希望によるPGT-Mの実施を妨げる、あるいはPGT-Mを推進する権限は脳神経内科医にはない、しかし、倫理的問題としてPGT-M施行前に発症前診断が推進される可能性、PGT-Mによる生命の選別の問題、PGT-Mと優生思想とに関する問題、などがあること、更にPGT-Mの完全実施となったとしても一定数誕生する遺伝性神経疾患の患者および、保因者の人権や幸福権を如何に考えていくか、など脳神経内科医が考えていくべき問題は山積みである。発症前診断となってしまった未発症者、発症者がよりよい人生を送れるように、寄り添っていくこと、有効な治療法を開発していくことが脳神経内科医の存在価値かも知れない。

【略歴】

1977年 北里大学医学部卒業
 1986年 北里大学医学部講師
 2001年 国立病院機構相模原病院脳神経内科医長

S-06-2 Huntington病の病因遺伝子(HTT)アップデート



○石浦 浩之

東京大学 神経内科学

HTTはハンチントン病の原因遺伝子として同定された。HTTは4番染色体短腕に存在し、エクソン1のCAGリピートの異常伸長がハンチントン病の原因である。ハンチントン病の有病率はアジア人、アフリカ人で低く、ヨーロッパ人多いという地域差がある。CAGリピート長は発症年齢と逆相関を示し、世代とともに特に父方由来で伸長するため、本疾患では表現促進現象を呈する。

本発表では、HTTが同定された経緯、HTT遺伝子の特徴について概説する。臨床的な観点からは、ホモ接合性症例、リピートのinterruptionから、当院で行っている遺伝相談の現状までまとめて報告する。近年注目を集めているmodifier遺伝子などの話題や、治療を目的とした遺伝子サイレンシングの手法についても説明したい。古いけれども新しいHTTの世界をお伝え出来ればと思う。

【略歴】

2002年 (平成14年) 東京大学医学部医学科卒
2002年 東京大学医学部附属病院
2003年 関東中央病院
2004年 東京大学医学部附属病院
2006年 国立国際医療センター
2007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学 入学
2011年 同上 修了 博士(医学)
2011年 日本学術振興会特別研究員
2012年 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2020年 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 講師、入院診療担当副科長

現在に至る

受賞

日本人類遺伝学会travel award(2011年)
日本人類遺伝学会奨励賞(2018年)
日本てんかん学会English presentation awards(2018年)
日本神経学会賞(2021年)

S-06-3 Huntingtinアップデート



○永井 義隆

近畿大学医学部 脳神経内科

ハンチントン病は、原因遺伝子huntingtin内のグルタミンをコードするCAGリピート配列の異常伸長変異(36~180回、正常6~35回)により発症する遺伝性神経変性疾患で、いわゆるポリグルタミン病の一つである。原因遺伝子産物のhuntingtinは3145アミノ酸残基からなる巨大なタンパク質であり、神経細胞を含め、様々な全身の細胞・組織で発現している。ポリグルタミン鎖はhuntingtinのN末端領域に位置し、その直後にプロリンリッチ領域が続く、その他に2つの核外移行シグナル(nuclear export signal: NES)、いくつかのHEATリピートなどの機能ドメインを持つ。Huntingtinノックアウトマウスは胎生致死となることが示されているが、その生理機能は十分には解明されていない。

ハンチントン病では、他のポリグルタミン病と同様に、異常伸長ポリグルタミン鎖を持つ変異タンパク質がミスフォールディング・凝集し、タンパク質分解障害、転写調節障害、軸索輸送障害、ミトコンドリア機能障害、シナプス障害など様々な細胞機能障害が引き起こされるという、機能獲得型(gain of function)のメカニズムにより発症すると考えられている。したがって、変異huntingtin遺伝子の発現を抑制する治療法の研究が盛んに行われている。遺伝子発現抑制方法としては、RNA干渉法(RNA interference)やアンチセンスオリゴヌクレオチド(antisense oligonucleotide: ASO)を用いる方法や、最近ではCRISPR/Cas9システムなどのゲノム編集技術を用いた変異遺伝子の改変方法が研究されている。中でも、Ionis Pharmaceuticals社とRoche社が共同開発したhuntingtin mRNAを標的とした非アレル選択的ASOであるtominersenは、ハンチントン病モデルマウスでの有効性が確認され、引き続くハンチントン病患者に対する治験では第I/IIa相試験にて安全性が確認されたが、第III相試験にて有効性が確認できず、途中で中止となった。

本シンポジウムでは、上記治験の結果を踏まえて、改めてhuntingtinの生理的機能に関するこれまでの知見を概説し、今後の治療法開発の展望について議論したい。

【略歴】

1990年 大阪大学医学部卒業、同大学神経内科入局
1991-1995年 大阪大学大学院医学系研究科(神経内科)・大学院生
1995年 博士号(医学)取得
1995-1997年 大阪府立成人病センター脳神経内科・医員
1997-2000年 米国デューク大学神経内科・博士研究員
2000-2001年 大阪バイオサイエンス研究所第4研究部・学振特別研究員
2001-2007年 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学・助手
2007-2008年 同上・准教授
2008-2015年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部・室長
2016-2020年 大阪大学大学院医学研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座・教授
2021年- 近畿大学医学部 脳神経内科・教授
平成15年度 日本神経化学会最優秀奨励賞
平成28年度 日本認知症学会賞

S-06-4 Huntington病：諸症状に 発現における大脳基底核と 大脳皮質の病態とその制御



○濱田 雅

東京大学医学部附属病院 脳神経内科

ハンチントン病は、常染色体優性遺伝様式の慢性進行性神経変性疾患であり、舞踏病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする。好発年齢は30歳台であるが、小児期から老年期まで様々な年齢での発症が見られる。臨床症状は、舞踏運動を主体とする不随意運動と精神症状がある。舞踏運動は早期には四肢遠位部にみられ、次第に全身性となり、ジストニアなど他の不随意運動が加わってくる。精神症状には人格障害と言刺激性、うつなどの感情障害と認知機能低下を認める。進行期になると立位保持が不能となり臥床状態となる。てんかん発作を合併することもある。近年、経頭蓋磁気刺激を用いて、大脳皮質抑制性回路の検討が行われ、発症前キャリアーと発症後の患者では抑制性回路の脱抑制に差があることが明らかにされ、舞踏症状発現に関する生理学的研究も進んでいる。本講演ではハンチントン病の臨床症状、特に舞踏運動に焦点をあて、大脳基底核機能に基づく病態生理に関して考察を加えたい。

【略歴】

2001年 東北大学医学部卒業
2003年 東京大学神経内科入局(虎の門病院・東大病院で後期研修)
2009年 東京大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2010年 University College London (John Rothwell教授)留学/日本学術振興会 海外特別研究員
2013年 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2018年 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 助教・医局長
2020年～ 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 講師・外来診療担当副科長
2014年～ 日本神経学会 パーキンソン病診療ガイドライン委員会(服部信孝委員長)研究協力者
2020年～ International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)タスクフォースメンバー [Current Landscape of Clinical Neurophysiology in Movement Disorders]
2018年～ International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)スペシャルインタレストグループ(SIG)メンバー [Non-invasive Brain Stimulation (NBS) Techniques]
2019年～ 日本神経学会 代議員
2020年～ 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)評議員
2021年～ 日本臨床神経生理学会 代議員

S-06-5 Huntington病の臨床試験 の現状と展望

○岡澤 均^{1,2}¹東京医科歯科大学 神経病理学分野、²東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター

ハンチントン病は我国においては人口10万人に0.6人程度の希少疾患であり、1993年に遺伝学的解析から発見された、4番染色体短腕上のハンチンチン遺伝子の第1エクソン内CAGリピートの伸長による神経変性疾患である。この結果、凝集性の高い異常ハンチンチンが転写翻訳され、線条体あるいは大脳皮質の神経細胞内に主に核内凝集体を形成する。他の多くの神経変性疾患と同様に低分子による凝集抑制、あるいはオートファジーなどによる凝集体除去、あるいは、異常ハンチンチンの獲得した(gain-of-function)機能を抑制する方法(例えば転写機能低下の改善、miRNA補充など)が、病態修飾薬(Disease Modifying Therapy)開発の過去20年近い研究開発上の主流であったが、現時点では実用化に至っていない。一方、症状改善薬(Symptom improving drug)では、かつての抗精神病薬にかわり、2013年からはモノアミン小胞トランスポータータイプ2 (VMAT2) 選択的阻害薬であるテトラベナジンが不随意運動抑制の効能で承認されている。このような経緯に続いて、近年、核酸医薬(ASO)あるいは遺伝子治療の開発が急速に進み、ゲームチェンジャーになるものと期待されてきた。ASOでは、IONIS-HTTRx (tominersen) がSNPを利用して疾患アレルから発現したmRNAのみを抑制することを目的としている。IONIS-HTTRxはPh1/2から大規模なPh3に進み、期待通り髄液中の変異Htt減少をもたらしたものの、有効性が不明確で脳室拡大などのリスクを上回らず、2021年3月には臨床試験が中止されるに至った。この講演では、今回の失敗の背景、病態仮説検証の必要性、さらには、今後の動向について、議論をしたい。

【略歴】

昭和59年 東京大学医学部卒業
東京大学医学部附属病院内科研修医
昭和61年 東京大学神経内科入局(萬年徹教授)
平成 3年 東京大学医学系研究科(第一生化学教室・村松正実教授)より医学博士学位授与(Oct3/4の発見と発現制御)
ドイツ・マックスプランク研究所、常勤研究員(Yves Alain Barde教授)
平成 6年 東京大学神経内科助手、医局長(金澤一郎教授)
平成13年 東京都神経科学総合研究所(現・東京都医学研究所)分子治療研究部門 部門長
平成15年 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野教授
平成26年より 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター センター長

他学会に学ぶ臨床医会の意義

座長：西山 和利 北里大学医学部脳神経内科学
丹羽 潔 医療法人社団英麗会東京頭痛クリニック

〈ねらい〉

神経学会の専門医の約2割は開業医、6割以上は市中病院勤務医であり、本学会会員の主たるキャリアパスは臨床中心といっても過言ではありません。多くの基本領域分野においては、臨床を中心に活躍する会員の要望を反映し、行政や政府へ働きかける組織として、学術団体である学会の他に臨床医(部)会と呼ばれる組織が存在します。臨床医会は本体の学会と連携してその分野の医師の代弁者として機能しています。日本神経学会でもこうした臨床医会を設置すべきとの気運があり、設置に関する意識調査を実施しました。その結果では臨床医会を設置すべきとの意見が多数を占めました。そこで臨床医部会設置準備委員会では他領域の臨床医会について調査を行いました。様々な領域の臨床医会に関する情報を皆様と共有し、当学会の将来のあり方について議論する場を提供したいと考え、臨床医部会設置準備委員会は本シンポジウム企画を提案申し上げます。

企画：日本神経学会臨床医部会設置準備委員会

S-07-1 臨床医部会設置準備委員会からの活動報告



○西山 和利

北里大学医学部脳神経内科学

日本神経学会(以下、神経学会)に所属する神経専門医のうち約2割は開業医を生業としており、また専門医のうちの6割以上は市中病院の勤務医である。よって本学会会員の主たるキャリアパスは臨床中心といっても過言ではない。臨床系の多くの基本領域分野においては、臨床を中心に活躍する会員の要望を反映し、行政や政府へ働きかける組織として、学術団体である学会の他に臨床医(部)会と呼ばれる組織が存在している。臨床医(部)会は本体の学会と連携してその分野の医師の代弁者として機能し、広く発信している。しかし、神経学会は歴史的にも臨床を重視してきた学会であったにもかかわらず、必ずしも開業医や市中病院の勤務医である会員の声も反映されやすい学会であったとは言えない。また専門医制度の改革の中で当学会の発信力向上をはかる必要度も格段に上昇してきていることから、神経学会という組織は改革が必要な時期に差し掛かっている可能性がある。こうしたことを背景に神経学会でも臨床医(部)会を設置すべきとの気運があり、臨床医部会設置準備委員会(以下、当委員会)が特別委員会として2020年に設置された。当委員会では会員に対して臨床医(部)会の設置に関する意識調査を実施した。その結果は臨床医(部)会を設置すべきとの意見が多数を占めるというものであった。そこで当委員会では他領域の臨床医会について調査を行った。そして様々な領域の臨床医(部)会に関する情報を共有し、当学会の将来のあり方について議論する場を提供したいと考え、当委員会は「他学会に学ぶ臨床医会の意義」と題したシンポジウムを企画した。耳鼻咽喉科領域ならびに整形外科領域の臨床医会から演者を招聘した。こうした他学会の領域における臨床医(部)会の活動内容を紹介していただく前のイントロダクションとして当委員会の委員長である演者からは当委員会のこれまでの活動内容を概説したい。

【略歴】

1962年 兵庫県神戸市 生まれ
1981年 兵庫県私立灘高等学校 卒業
1981年 東京大学理科3類 入学
1983年 東京大学医学部医学科 進学
1987年 東京大学医学部医学科 卒業
1987年~1989年 初期研修(東京大学医学部附属病院、東京警察病院、国立水戸病院)
1989年 東京大学神経内科学教室 入局
1989年~1991年 関連病院勤務(日本赤十字社医療センター、国立療養所東京病院)
1992年 東京大学大学院医学系研究科 入学
1996年 東京大学大学院医学系研究科 修了
1996年~2002年 海外留学(プリティッシュコロンビア大学、ハーバード医科大学、クリーブランドクリニック)
2003年 杏林大学第一内科(神経) 助手
2005年 同上 講師
2010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
2015年~2018年 北里大学東病院 副院長を兼務
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
2021年 北里大学病院内科系部長を兼務
現在に至る

S-07-2 日本臨床耳鼻咽喉科医会 の設立に至る経緯と活動 について



○岩佐 英之

岩佐耳鼻咽喉科

昭和42年の診療報酬改定で、耳鼻咽喉科処置点数が大幅に減点されることになり、日本耳鼻咽喉科学会を始め全国の耳鼻咽喉科医は、保険医総辞退を視野に入れた反対運動を展開しました。それをきっかけに各都道府県に医会が結成され、それらを統合する形で同年中に日本耳鼻咽喉科医会連合会が発足しました。学会と医会は協力して関係各機関と交渉を行い、3年後に点数が復活されました。

その後学会と医会は良好な関係が続いていましたが、昭和60年の診療報酬改定の際、学会、医会間に軋轢が生じ、それ以来両者の関係は悪化の一途を辿ります。それが引き金となり多くの府県医会が日本耳鼻咽喉科医会連合会から脱退したため、医会は全国組織でなくなってしまいました。

学会と医会の没交渉は30年以上続いたため、本来医会が行うべき業務も學術団体である学会が負担することになりましたが十分とはいええず、特に診療報酬、学校保健、地域医療、福祉医療などの分野で他科に比べ後れが目立つようになりました。また耳鼻咽喉科医の半数以上を占める開業医や病院勤務医など実地医家の意見や要望が反映されにくく、様々な課題に対する各都道府県の対応も不統一になりがちでした。

上記の問題を解決すべく、平成29年に、学会内に全国的な医会を再構築させるためのワーキンググループを立ち上げ、4年後の設立を目指しロードマップを作成しました。それに沿って作業を進め、予定通り令和2年4月、一般社団法人日本臨床耳鼻咽喉科医会を発足させることができました。折悪しく新型コロナウイルスが蔓延し始めたため、設立記念式典・祝賀会は中止に追い込まれ、理事会もWeb会議しか開催できない状態が続いていますが、業務は順調に遂行され、着々と成果も上がっています。

今回は、ロードマップの内容、発足以来2年間の活動内容、今後の課題などにつきお話しする予定です。特に以前の苦い経験から、学会と医会の間で二度と軋轢が生じないよう、両組織の役割分担と連携について耳鼻咽喉科独自の対応策をお示しいたします。

【略歴】

1972年 日本医科大学 卒業
同 耳鼻咽喉科学教室 入局
1978年 日本医科大学大学院(耳鼻咽喉科学)卒業
1980年 ペンシルバニア大学耳鼻咽喉科及びフィラデルフィア小児病院に留学
1983年 中央区京橋に岩佐耳鼻咽喉科 開業
2013年 同じ京橋内に診療所を移転し、現在に至る。

役職等

日本耳鼻咽喉科学会広報委員長、日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会副部長、
日本臨床耳鼻咽喉科医会副会長、東京都社会保険診療報酬支払基金主任審査員、
中央区医師会理事などを経て、

現在

日本耳鼻咽喉科学会：認定専門医、参与
日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会：名譽代議員、顧問
日本臨床耳鼻咽喉科医会：監事
東京都耳鼻咽喉科医会：理事

S-07-3 日本臨床整形外科学会 (JCOA) の活動



○藤野 圭司

藤野整形外科医院

日本臨床整形外科学会(JCOA)は昭和49年全国の整形外科開業医100余名の有志により設立され、現在では6000名近い会員数を要する学会に成長した。設立の目的は學術・医業経営・会員間の親睦である。学会には様々な問題に対応するため21の委員会があり活発に活動している。その活動内容については理事長諮問事項として提案され、2ヶ月に1回開催される理事会で活動状況が報告される。年一回開催される學術集会では300近い演題があり2日間にわたり活発な討論が行われる。内容は、疾患治療関係だけでなく、リハビリテーション、自賠責の取り扱い、医業経営、後継者問題など多岐にわたる。JCOA内にはJCOA姉妹組織として、全国ストップザロコモ協議(SLOC)と整形外科医政協議会(整医協)がある。SLOCではロコモティブシンドロームの普及、啓発活動を行なっている。また平成14年の診療報酬改定で整形外科診療所は大打撃を受け、そのまま改定を受け入れれば倒産する診療所も出かねなかった。この改定について学会では事前に全く知らされておらず、まさに寝耳に水であった。今後このようなことのないように日頃より、診療報酬改定についての情報を集め、また厚労省にも我々の意見を述べていく必要を痛感し、整形外科医政協議会(整医協)を設立し、日本医師会、厚労省、厚労関係議員らと意見交換を密に行なっている。

【略歴】

昭和49年3月 新潟大学医学部卒業
昭和49年4月 新潟大学整形外科教室入局
昭和50年2月~51年1月 琉球大学付属病院整形外科助手
昭和51年2月~52年6月 米国ミネソタ大学留学
昭和51年7月~59年5月 新潟大学整形外科手の外科班
昭和59年6月~62年5月 新潟県立六日町病院
昭和62年6月~ 藤野整形外科医院 院長
役職
日本臨床整形外科学会 顧問・名譽会員
全国ストップザロコモ協議会 顧問理事

S-07-4 様々な分野での臨床医会の活動実態と日本神経学会の将来像



○浅沼光太郎

(康生会) 柳馬場武田クリニック

医療を取り巻く諸問題は学術的な議論とは異なる対応が求められる局面も多いと思われる。まさに懸案の「基本領域化」についても学術的というよりはこういう例えをすると語弊があるかもしれないが「姑と同居している嫁が別居を希望」しかし「(最初から絶縁上等であれば話は早いけれども) 仕事の都合や愛着の問題などで絶縁は避けたい」という争点と構図は似ている。つまりお互いに弱味を読み合って政治的妥協点を模索するようなややドロドロした社会的・人間的・経済的な側面の方が強いと思われる。一皮剥けば必ずしも上品でもないアカデミズムとは別世界の課題を解決するためには(つまるどころカスミを食べて生きてるわけではないので) 開業医を含む一線の臨床医の仕事や生活の都合がダイレクトに議論に反映されないと迂遠でズレた対応になることが危惧される。従ってこの種の問題の検討装置として脳神経内科分野で何らかの形で臨床医会を設置するというのは妥当であると考えられる。ここでは眼科医会や神経精神科系の公益団体、それから内科系の臨床医会の活動実態について報告する。

【略歴】

学歴:

平成 6年 3月 京都大学医学部卒業
平成15年 3月 京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系専攻(臨床神経学)終了

職歴:

平成 6年 5月 京都大学医学部附属病院神経内科研修医
平成 7年 4月 静岡県立総合病院神経内科研修医
平成 8年 4月 国立宇野野病院神経内科レジデント
平成10年 5月 福井赤十字病院神経内科医員
平成14年12月 Center for Neuroscience, North Shore University Hospital, North Shore Long Island Jewish Research Institute, New York University ポスドク研究員
平成18年 4月 ヒューマンサイエンス流動研究員(徳島大学大学院バイオサイエンス研究部神経情報医学)
平成19年 4月 徳島大学病院神経内科 診療助教
平成20年 4月 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学・助教
平成21年 8月 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学・講師
平成23年 3月より 柳馬場武田クリニック 所長

神経筋接合部 -基礎から臨床アップデート-

座長：重本 和宏 東京都健康長寿医療センター研究
所老年病態研究チーム
大野 欽司 名古屋大学大学院医学系研究科神
経遺伝情報学

〈ねらい〉

神経筋接合部は重症筋無力症・ランバートイートン筋無力症候群・先天性筋無力症候群をはじめとする多くの病態の標的臓器である。近年、ALSやサルコペニア等の治療標的としても注目されている。本シンポジウムでは神経筋接合部の分子構築研究の最新の成果を紹介し、神経筋接合部病態の理解ならびに治療開発への応用の理解を深めることを目的とする。加えて、基盤的な研究成果の最新のトランスレーショナルリサーチへの展開、ならびに、最新の重症筋無力症診療ガイドラインを紹介する。

S-08-1 先天性筋無力症候群アップデートと神経筋接合部の構築を誘導する新規分泌因子



○大野 欽司

名古屋大学医学系研究科 神経遺伝情報学

本講演では先天性筋無力症候群(CMS)のアップデートに加えて神経筋接合部(NMJ)の構築を誘導する3種類の新規分泌因子について紹介をします。

CMSでは新しい3つの病型が同定されてきました。初めに糖化酵素欠損によるCMSです。骨格筋の管状凝集体形成を伴う肢体型CMSを呈します。次にシナプス小胞のリサイクリングの障害に伴うCMSです。最後に先天性ランバートイートン筋無力症候群でSNARE複合体の分子欠損が原因です。これら新しい病型を紹介いたします。

CMSの原因遺伝子を探る目的でNMJ形成を促進する3つの新規分泌因子を同定してきました。

初めにRspo2です。Rspo2は脊髄前角細胞に高発現しNMJに集積します。Rspo2は筋終板膜のLgr5に結合しWnt存在下にMuSKリン酸化とアセチルコリン受容体(AChR)集積を誘導します。Rspo2欠損マウスのNMJではAChR集積が減少します。加えて脊髄前角細胞特異的なならびに骨格筋特異的なRspo2のレスキュー実験により両組織からのRspo2がNMJ形成に関わることを明らかにしました。

次にFgf18です。Fgf18はマウス脊髄前角細胞とNMJに高発現であることを見出しました。Fgf18欠損マウスの初代培養運動神経細胞の神経突起は短く分岐が少なく、Fgf18欠損マウス横隔神経の分枝長が短く、超微形態では運動神経終末が異常集積した巨大神経終末を作ります。Fgf18欠損マウスの神経筋接合部はAChR集積が低下し、NMJ信号伝達が障害されます。

最後に、Ctgf/Ccn2です。CtgfはNMJに高度に発現します。CtgfのCTドメインは、LRP4の第3βプロペラドメインに結合し、LRP4とMuSKの結合を強化するとともに、LRP4とMuSKのリン酸化を促進し、AChR集積を増強します。Ctgfノックアウトは、神経終末の異常な走行とAChR集積の低下を引き起こすとともに、シナプス小胞密度の低下、アクティブゾーンの減少、神経終末ミトコンドリアの現象引き起こします。結果、微小終板電位(MEPP)の頻度は、著しく減少します。

これら3種類の新規分泌分子はCMSの候補分子ですが、CMSにおける遺伝子バリエーションはまだ同定されていません。

【略歴】

1983年 名古屋大学医学部卒業
1983年~ 5年間 国立名古屋病院研修医、及び、神経内科医
1988年~ 4年間 名古屋大学大学院(神経内科学専攻)
1992年~ 1年間 日本学術振興会特別研究員(名古屋大学医学部第2生物学)
1993年~ 5年間 Research Fellow & Research Associate, Dept of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA (Dr. Andrew G. Engel's laboratory)
1998年~ 6年間 Assistant Professor, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota, USA (Dr. Andrew G. Engel's laboratory)
2004年~現在 名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学 教授
2009年~11年間 名古屋大学大学院医学系研究科 副研究科長
2017年~ 3年間 名古屋大学総長補佐
2020年~現在 名古屋大学副総長

S-08-2 神経筋接合部を標的とする神経筋疾患の新規治療法開発



○山梨 裕司

東京大学医科学研究所 腫瘍抑制分野

神経筋接合部(NMJ: neuromuscular junction)は運動神経と骨格筋を結ぶ唯一のシナプスであり、筋収縮の運動神経支配、ひいては個体の筋力・運動機能制御に必須の役割を担う。我々は独自に単離したDok-7が、骨格筋のNMJ形成シグナルを支配する受容体型チロシンキナーゼMuSKに必須の細胞内活性化因子であることを解明すると共に、ヒトDOK7遺伝子の異常により発症するDOK7型筋無力症を発見し、その本質がDok-7のMuSK活性化能の低下によるNMJ形成不全(NMJ synaptopathy)であることを突き止めた。興味深いことに、このようなNMJ形成不全との関連が、ある種の筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症、加齢性の筋力・運動機能低下などの多様な疾患・病態にも報告されている。そこで、NMJ形成シグナルの増強がNMJ形成不全を伴う多様な神経筋疾患に対する新たな治療戦略となる可能性を考え、その第一歩として、ヒトDOK7遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV: adeno-associated virus)を作出し、DOK7型筋無力症、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、SOD1変異型筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスに対するNMJ形成増強治療の有効性を実証した。さらに、24か月齢の老齢マウスに対するNMJ形成増強治療が加齢による神経脱離を抑制するだけでなく、運動神経の再結合を促進し、筋力・運動機能を向上することも明らかにしている。

以上の経緯を踏まえ、本シンポジウムではNMJ形成シグナルと、多様な神経筋疾患、加齢性の筋力・運動機能低下に対するNMJ標的治療の開発研究について議論する。

【略歴】

昭和59年 東京大学理学部生物化学科卒業
平成元年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了(理学博士)
昭和63年 日本学術振興会、特別研究員
平成2年 東京大学医科学研究所 助手
平成7年 同 休職
平成7年 アメリカ合衆国、マサチューセッツ工科大学、博士研究員(David Baltimore's Lab)
平成10年 東京大学医科学研究所、復職
平成13年 同 助教授
平成13年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
平成20年 東京大学医科学研究所 教授

S-08-3 MuSK抗体陽性重症筋無力症の発症メカニズムとバイオマーカー



○重本 和宏

東京都健康長寿医療センター 老年病態研究チーム

2001年にHoch等により、AChR抗体陰性重症筋無力症患者の血中にMuSK (muscle-specific kinase) に対する自己抗体が存在することが報告され、我々は宇多野病院と協力して抗MuSK抗体の測定法を開発して全国の病院からの依頼を受け無償で検査を行った。MuSKは神経筋シナプスの発生と維持に不可欠であることはわかっていたが、抗MuSK抗体が重症筋無力症の発症原因となるかについて議論が長らく続いていた。我々は、2006年に世界で最初に抗MuSK抗体で重症筋無力症が発症する動物モデルの作成に成功して、さらに発症メカニズムを解明して発表した。神経筋シナプスの病理学的な変化として後膜のシナプス襞の減少や膜の平坦化が顕著だが、補体による組織破壊像は全く観察されなかったが、AChR凝集塊の断片化およびAChRの発現低下が顕著であった。形態異常はシナプス全部にまで及び、神経終末の縮小と神経線維のsprouting (軸索の分枝と進展)が観察された。動物モデルのから取り出した神経筋標本の運動神経線維を電気刺激すると、神経終末から放出されるACh量の減少もしくは代償性のACh放出増加が抑制されていることが明らかとなった。そこで、シナプス前膜からのACh放出を促進する3,4-diaminopyridineをマウスモデルに投与したところ神経伝達を増強することから治療薬として有効である可能性を報告した。さらに、海外では実際に患者に投与して有効性が確認された。

抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の自己抗原はMuSK蛋白であることは証明されたが、他の多くの自己免疫疾患と同様に免疫細胞が自己抗原と出会い感作されるメカニズムについては全くわかっていない。また、近年、他の神経筋病と同様に、早期診断や治療に有用な診断バイオマーカーが求められている。本学会では、我々の最近の取り組みについて報告する。

【略歴】

【学歴】
1982年 山口大学医学部卒業
1986年 千葉大学医学部大学院博士課程修了・医学博士
【職歴】
1986年 東京都老人総合研究所研究員
1989年 国立予防衛生研究所研究員
1992年 London大学Ludwig 癌研究所研究員
1996年 愛媛大学医学部准教授
2007年~ 東京都健康長寿医療センター研究所研究部長
2018年~ 自然科学系副所長兼任

【所属学会】

日本神経学会、アメリカ神経学会、日本サルコペニア・フレイル学会(理事)、日本筋学会(理事)、日本基礎老化学会(評議員)、日本神経科学会、日本老年医学会、日本分子生物学会、北米神経科学会、Fellow of Royal Society of Medicine (UK)。

S-08-4 重症筋無力症の革新的治療開発:Fc融合蛋白を用いた抗AChR抗体中和・選択的病原性B細胞抑制療法



○桑原 聡

千葉大学病院 脳神経内科

【目的】

重症筋無力症(MG)の85%ではアセチルコリン受容体(AChR)抗体が陽性であり、代表的な抗体介在性自己免疫疾患である。病態機序の解明が進んでいるにも関わらず、副腎皮質ステロイドを中心とした既存治療での完全寛解率は10%以下であり、新規治療の開発が強く求められている。我々は疾患の克服を目指してMG病態に特異的・選択的、かつeffect sizeの大きい、全く新しい作用機序を有する分子標的治療として免疫グロブリンFc部と標的抗原(AChR)の融合蛋白による治療開発を行っている。AChRの $\alpha 1$ サブユニットの細胞外ドメイン構造にヒトIgG1のFc部位を結合させた融合蛋白であるAChR-Fcを作成し、その作用を抗AChR抗体、抗体産生B細胞及びMGの動物モデル(EAMG)を用いて検証することを目的とした。

【方法】

(1)融合蛋白AChR-Fcと抗AChR抗体(ハイブリドーマ細胞由来、MG患者由来)の結合試験を行い、融合蛋白の自己抗体中和活性を検討した。(2)2つ目の作用機序として融合蛋白AChR-Fcの自己抗体産生B細胞への結合及び傷害活性をハイブリドーマ細胞、患者由来の抗AChR抗体産生B細胞を用いて検討した。(3)臨床的効果についてEAMGラットに融合蛋白AChR-Fcを投与し重症度の軽減効果を検討した。

【結果】

(1)融合蛋白AChR-Fcは抗AChR抗体と濃度依存的に結合し、デコイとして自己抗体中和活性を示した。(2)融合蛋白AChR-FcはB細胞受容体を介して病原性B細胞と結合し、Fc領域とエフェクター細胞による抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性により、抗AChR抗体産生B細胞を傷害した。(3)EAMGラットに融合蛋白AChR-Fcを投与を行ったところ濃度依存的にMG症状を緩和し、抗AChR抗体価の低下が確認された。

【結論】

融合蛋白AChR-Fcは(1)抗AChR抗体との結合作用による自己抗体中和活性、(2)ADCC活性による病原性B細胞傷害という2つの作用機序を有しMGの革新的治療として有望である。Fc融合蛋白治療のコンセプトは他の抗体介在性免疫疾患にも広く応用できる可能性があり、新たな免疫性疾患の治療の方向性を示すものと考えられる。

【略歴】

【現職】
千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学 教授

【経歴】

1984年 3月 千葉大学医学部卒業
1995年10月 千葉大学医学部神経内科学・助手
1999年 4月 プリンズオブウェールズ神経科学研究所(シドニー)客員研究員(David Burke教授)
2001年 4月 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学・講師
2008年11月 現職(現在に至る)
【専門領域】
脳神経内科学、神経免疫学、臨床神経生理学
【学会活動など】
・日本神経学会(理事)、日本神経治療学会(理事長)、日本神経免疫学会(理事)、日本末梢神経学会(理事)、Peripheral Nerve Society(理事)
・厚生労働省難治性疾患政策事業「神経免疫班」(研究代表者)
・CIDP/MN診療ガイドライン作成委員会委員長、EAN/PNS CIDPガイドライン作成委員
・J Neurology Neurosurg Psychiatry (Deputy Editor)、J Neurol Sci (Editorial board)
・Cochrane-Database Systematic Review (Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome)
h-index=82

S-08-5 重症筋無力症の新規診療ガイドライン



○村井 弘之

国際医療福祉大学医学部 脳神経内科学

重症筋無力症(MG)は神経筋接合部を標的とする自己免疫疾患である。1960年代までは胸腺摘除術と抗コリンエステラーゼ薬しか治療手段がなく致死率が高かったが、アセチルコリンレセプター(AChR)抗体の存在が明らかになってからはステロイド薬が使用されるようになり死亡率は著明に減少した。その後、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体も発見された。しかし、長期にわたるステロイド薬の使用が生活の質(quality of life: QOL)を下げるのが明らかになってきたことから近年で治療法の見直しがなされた。

MG診療ガイドライン2014では治療戦略の基本としてQOLやメンタルヘルスを良好に保つことの重要性が謳われ、「MM(minimal manifestations)以上、かつ経口プレドニゾロン5mg/日以下」が治療目標として提唱された。またこの目標をできるだけ早期に達成するべく、経口ステロイドはできるだけ少量にとどめること、免疫抑制薬は早期から用いること、速効性治療を効果的に用いることなどが推奨された。これが奏効して治療目標を達成する患者の比率は上昇した。

その後補体阻害薬が上梓され、MGにも分子標的薬の波が到来した。これからさらに多くの種類の分子標的薬がMG治療薬として登場する予定である。今回出版されたMG診療ガイドライン2021(正式名称は重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2021)は早期速効性治療を治療の主軸とする時代から分子標的薬が百花繚乱となる時代への橋渡しとなるべきものと認識している。

このガイドライン2021では診療ガイドライン2014を踏襲しつつ、MGの新しい分類、難治性MGの定義、補体阻害薬の使用法などの情報を満載し、読者にわかりやすい記述をこころがけた。この講演ではそのエッセンスを紹介することとする。

【略歴】

1988年 3月 九州大学医学部卒業
1990年 6月 広島赤十字・原爆病院神経内科
1995年 1月 米国ロスウェル・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 脳神経内科学 主任教授、現在に至る

専門分野

脳神経内科学
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

Clinical and pathological heterogeneity in multiple system atrophy

Chairs : Masaki Takao

National Center of Neurology and
Psychiatry (NCNP) National Center Hospital

Yasuo Miki

Department of Neuropathology, Hirosaki
University Graduate school of Medicine

<Objective>

Recent pathological and molecular approaches have pushed out the boundary of multiple system atrophy (MSA). In this symposium, we aim to understand the clinical and pathological variations in MSA. To that end, we focus on several aspects of MSA: i) pathological differences based on disease duration in MSA; ii) clinicopathological heterogeneity caused by concomitant pathologies in MSA; iii) pathological substrate of cognitive impairment in MSA and iv) a new clinical and pathological phenotype of MSA (frontotemporal lobar degeneration α -synuclein).

後援 : 日本神経病理学会

S-09-1 Pathological features of individuals with typical MSA, preclinical MSA, and MSA of long duration



○ Taku Homma

Saitama Medical University International Medical Center,
Japan

Historically, in 1969, Graham and Oppenheimer proposed that "multiple system atrophy (MSA)" was a neurodegenerative disease, comprising striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy, and the Shy-Drager syndrome. Subsequently, oligodendroglial argyrophilic cytoplasmic inclusion was reported as the essential pathological feature by Papp (1989) and Nakazato (1990).

Thereafter, MSA was considered as an adult-onset alpha-synucleinopathy, clinically characterized by Parkinsonism, cerebellar ataxia, and/or autonomic dysfunction, and pathologically characterized by multisystem degeneration involving the striatonigral and olivopontocerebellar systems, with alpha-synuclein-positive oligodendroglial intracytoplasmic inclusions, termed as glial cytoplasmic inclusions (GCIs) that are especially well-known pathological hallmarks of MSA.

Herein, I present the essential macroscopical and histopathological features of typical MSA. Thereafter, the pathological characteristics of preclinical MSA are introduced by literature review. Finally, I have tried to demonstrate the detectable pathological features in longer survivors of MSA, as per our recent experience.

[Curriculum Vitae]

2020-present: Department of Diagnostic Pathology, Saitama Medical University International Medical Center, Saitama, Japan
2006-2020: Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan
2005-2006: Department of Pathology, International Agency Research on Cancer, Lyon, France
1998-2005: Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

5月19日(木) 8:00 ~ 9:30

第03会場 (Bブロック 7F ホールB7 (1))

S-09-2 Clinicopathological features of MSA with concomitant pathologies

○ Shunsuke Koga

Department of Neuroscience, Mayo Clinic, USA

Multiple system atrophy (MSA) is an atypical parkinsonian disorder characterized by a variable combination of autonomic failure, parkinsonism, cerebellar ataxia, and pyramidal signs. Widespread and abundant glial cytoplasmic inclusion composed of pathologic α -synuclein, as well as neurodegenerative changes in striatonigral and olivopontocerebellar systems, are pathognomonic features of MSA.

Like other neurodegenerative diseases, aging is one of the risk factors for MSA; therefore, neuropathological hallmarks of other neurodegenerative diseases sometimes coexist with MSA. The importance of concomitant pathologies has recently received increasing attention because of their potential impact on clinical presentations and the efficacy of disease-modifying therapies. In this presentation, the frequency and its clinical correlates of concomitant pathologies will be reviewed in 305 MSA brains from the Mayo Clinic brain bank. These pathologies include Alzheimer's disease neuropathological changes, cerebral amyloid angiopathy, Lewy body disease, argyrophilic grain disease, aging-related tau astrogliopathy, and TDP-43 proteinopathies. The frequency of these concomitant pathologies will be compared with other neurodegenerative disorders, such as progressive supranuclear palsy.

[Curriculum Vitae]

Shunsuke Koga, M.D., Ph.D., is an Assistant Professor of Neuroscience at Mayo Clinic Florida. Dr. Koga received his BE from Keio University (2006) and his MD from Chiba University School of Medicine (2010). After completing his residency at the Chiba University Hospital, he trained in Neurology at the Chiba University Hospital and Chiba Rosai Hospital. After receiving his Ph.D. from the Chiba University Graduate School of Medicine (2014), Dr. Koga has conducted clinicopathologic studies on tauopathies and α -synucleinopathies with Dr. Dennis W. Dickson at the Mayo Clinic Jacksonville. Dr. Koga also works on the application of machine learning in neuropathology. Using machine learning techniques and digitalized images of histopathological slides from a collection of Mayo Clinic brain bank specimens, Dr. Koga aims to develop machine learning-based diagnostic models for assisting decision-making in neuropathological diagnosis.

S-09-3 Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy

○ Yasuo Miki

Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan

Cognitive impairment has been considered a rare manifestation of multiple system atrophy (MSA), a fatal neurodegenerative disease pathologically characterized by the ectopic deposition of abnormal α -synuclein in oligodendrocytes as well as neurons (NCIs). However, recent clinicopathological studies have shown that up to 37% of patients with autopsy-proven MSA can develop various types of cognitive impairment in life. In this symposium, we first demonstrate an association between the occurrence of memory impairment and the number of NCIs in the hippocampus of patients with MSA. Next, with human MSA cases and an adult-onset MSA mouse model in which inducible human α -synuclein is expressed predominantly in oligodendrocytes, we show how α -synuclein oligomers can affect neuronal functions. Overall, our results provide new insights into the role of α -synuclein oligomers as a possible pathological substrate of memory impairment in MSA.

[Curriculum Vitae]

After graduating from Hirosaki University School of Medicine in 2005, I worked for Yodogawa Christian Hospital as a registrar (2005-2007). I then worked as a clinical fellow at Department of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital (2007-2013). I also read neuropathology working under the supervision of Professor Koichi Wakabayashi, investigating the inclusion formation processes of Lewy body diseases. Completing my PhD in 2011, I continued neuropathological studies on Lewy body diseases (2013-2018) at Department of Neuropathology, Hirosaki University. However, the project focus gradually shifted towards multiple system atrophy (MSA). For this purpose, I moved to Queen Square Brain Bank, University College London from 2018 to 2020 (Professor Janice L. Holton), focusing on clinicopathological studies using patients with MSA. Currently, with human MSA cases and an MSA mouse model, I have been trying to understand how α -synuclein conformers can affect neuronal functions in MSA.

S-09-4 Frontotemporal lobar degeneration α -synuclein - update



○ Gabor G. Kovacs^{1,2}

¹University of Toronto, Canada, ²University Health Network, Toronto, Canada

A subtype of dementia is frontotemporal dementia (FTD), which is associated with degeneration of the frontal and temporal lobes (frontotemporal lobar degeneration, FTL). FTL is characterized by the deposition of pathologically altered proteins in various cell types of the brain. Major proteins include Tau, TDP-43 and FET proteins. Multiple system atrophy (MSA) is clinically characterized by movement disorder and autonomic dysfunction in most of the cases. The predominant pathology comprises oligodendroglial inclusions but neuronal inclusions are also described. The distribution of glial inclusions follows striatonigral or olivopontocerebellar predominance corresponding to the clinical classification of MSA-P (parkinsonism dominant) and MSA-C (cerebellar symptom predominant). Occasional presence of neuronal inclusions in the hippocampus has been described in earlier studies. Following descriptions of MSA with FTL from Japan, in 2015 a study from the USA described clinical and pathologic features of four MSA patients who presented with FTD clinical syndromes, subsequently called as atypical MSA or FTL-synuclein. This was confirmed in a study from Europe that emphasized the relevance of, detecting eosinophilic and alpha-synuclein immunoreactive neuronal inclusions with NFT-, or Pick body-like appearance in the CA1/subiculum and in the dentate gyrus in atypical form of MSA. In addition to FTD, the patients develop clinical features of typical MSA cases and oligodendroglial alpha-synuclein pathology can be seen in brain regions related to the movement disorder. A recent study from Japan confirmed the existence of a subtype of MSA with more prominent hippocampal involvement. A subset of this subtype showed the Pick-body-like inclusions as in FTL-synuclein. Rare involvement of the dentate gyrus with eosinophilic-basophilic inclusions suggests selective vulnerability for certain forms of neurodegenerative disease proteins.

[Curriculum Vitae]

Dr. Kovacs completed his medical training in Hungary where he specialized in Neurology (1998) and Neuropathology (2003) and obtained a PhD in Neuroscience. From 2007 to 2019, he was an Associate Professor at the Medical University of Vienna, Austria. He was the leader of the Hungarian and Austrian Reference Center for Human Prion Diseases. Dr. Kovacs has visited Indiana University (2007) and University of Pennsylvania (2016). His major research interest is the neuropathology of neurodegenerative diseases. He has published more than 300 peer-reviewed papers and edited two books on Neuropathology. He is Professor at the University of Toronto (UofT), Canada, consultant neuropathologist and neurologist at University Health Network and principal investigator at the UofT Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease. He is co-director of the Rossy PSP Program.

Personalized medicine for ultra-rare disease by nucleic acid drug

Chairs : Annemieke Aartsma-rus

Leiden University Medical Center

Takanori Yokota

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

《Objective》

Nucleic acid drugs offer therapeutic potential for patients with neurological and ultra-rare disorders carrying unique gene-abnormalities. Recently, one type of 'N of 1' therapies was possible with the development of 'milasen', a tailor-made antisense oligonucleotide for a patient with Batten disease (NEJM, 2019). This successful milasen-story inspired development of personalized ASO therapies in academic field such as Dutch Center for RNA Therapeutics (DCRT) (Nat Med, 2021), as well as in a field of charitable foundation such as n-Lorem (Nat Biotechnol, 2021). Moreover, these worldwide developments led FDA to publish an initial administrative guidance in 2021 April. In this session, we will discuss this 'N of 1' therapy project which is expected to be developed synergically with Initiative on Rare and Undiagnosed Disorders (IRUD), and this project contributes for achievements of UHC (Universal Health Coverage) in Japan.

後援 : 日本核酸医薬学会

S-10-1 Early forays into individualized genomic medicine with antisense oligonucleotides

○ Tojo Nakayama, Timothy Yu

Harvard Medical School Boston Children's Hospital, Japan

Precision medicine leverages the patient's genome to design therapies that results in improved outcomes. The relatively mature technology behind antisense oligonucleotides (ASOs) allows for truly personalized therapy but requires coordination between families, health care professionals, industry, and regulatory bodies.

Our work began in 2017, when we developed and manufactured a genetically targeted, patient-customized medicine for a young girl with Batten Disease, a fatal neurodegenerative disorder, and began treating her with it, all in just one year's time. This work was published in 2019 and has been the subject of extensive media coverage. Since this initial effort, our team has turned to develop additional genetic medicines for additional rare diseases, several of which are in active clinical investigational use. We have developed or are developing first-of-breed interventions for several genetic disorders: Batten Disease, Ataxia Telangiectasia, *KCNT1* infantile epilepsy, and several others.

In this session, we will discuss early forays in the application of ASOs as individualized medicine. Through these projects, we are pioneering novel approaches to the rapid development of treatments for rare diseases, an area of research that substantially contributes to the welfare throughout the world.

[Curriculum Vitae]

Education

2007-2011 Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
1996-2002 Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

Research Experience

2014-present Research Fellow, Genetics and Genomics
Harvard Medical School Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

Principal Investigator:

Timothy W. Yu, MD, PhD, Ganeshwaran H. Mochida, MD, MMSc
2007-2010 Graduate Student, Brain Science Institute, RIKEN, Saitama, Japan
Principal Investigator: Kazuhiro Yamakawa, PhD

Clinical Appointment

2012-2014 Assistant Professor, Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan
2011-2012 Clinical Fellow, Pediatrics, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan
2005-2007 Resident, Pediatric Neurology, National Center Hospital,
2004-2005 National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan
2002-2004 Resident, Pediatrics, Sendai City Hospital, Sendai, Japan

S-10-2 Development of Antisense Drugs for Rare Neurological Diseases



○ Frank Bennett

Ionis Pharmaceuticals, USA

Antisense oligonucleotides (ASOs) are synthetic, chemical modified nucleic acid analogs designed to bind to RNA by Watson-Crick base pairing and upon binding, modulate the function of the targeted RNA. There are a variety of mechanisms by which ASOs can modulate RNA function dependent on the chemical design of the ASO, the type of RNA and where on the RNA the ASO is designed to bind. These include promoting the degradation of the target RNA and modifying intermediate metabolism such as splicing or polyadenylation. Both protein coding, as well as non-coding RNAs, can be targets of ASO based drugs, significantly broadening therapeutic targets for drug discovery compared to small molecules and protein based therapeutics. The approval of nusinersen (Spinraza™) as a treatment for spinal muscular atrophy (SMA) validates the utility of antisense drugs for the treatment of motor neuron diseases. The application of antisense technology as potential therapy for other neurological diseases and neurodevelopmental disorders will be discussed, including ultra-rare neurological diseases.

[Curriculum Vitae]

Dr. Bennett is the chief scientific officer at Ionis Pharmaceuticals and one of the founding members of the company. He is responsible for continuing to advance antisense technology and expanding Ionis drug discovery platform. Dr. Bennett is also the franchise leader for neurological programs at Ionis. He has been involved in the development of antisense oligonucleotides as therapeutic agents, including research on the therapeutic application of oligonucleotides, oligonucleotide delivery, pharmacokinetics and medicinal chemistry.

Dr. Bennett is a co-recipient of the 2019 Breakthrough Prize in Life Sciences and the 2021 Gabbay Award for his contributions to the discovery and development of SPINRAZA® (nusinersen), the 2018 Hereditary Disease Foundation's (HDF) Leslie Gehry Brenner Prize for Innovation in Science for his leadership and continued commitment to developing antisense therapies for Huntington's disease (HD).

Dr. Bennett has published more than 230 papers in the field of antisense research and development, and he is an inventor on more than 175 issued U.S. patents.

He received his Ph.D. in Pharmacology from Baylor College of Medicine, Houston, Texas and his B.S. degree in Pharmacy from the University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico.

S-10-3 Dutch Center for RNA Therapeutics: a center to develop AON therapies for patients with rare mutations



○ Annemieke Aartsma-rus^{1,4}, Rob Collin^{2,4}, Ype Elgersma^{3,4}, Willeke M. Van Roon-mom^{1,4}

¹Leiden University Medical Center, the Netherlands,

²Radboudumc Nijmegen, ³Erasmus Medical Center

Rotterdam, ⁴Dutch Center for RNA Therapeutics, the Netherlands

Antisense oligonucleotides (AONs) offer the potential to treat patients with genetic diseases. For tissues allowing local injection, such as the eye and central nervous system, high local exposure can be achieved with 3-4 infusions of low amounts of AONs annually. Proof-of-concept has been shown for e.g. spinal muscular atrophy and Leber congenital amaurosis, where pharmaceutical companies have translated work initiated by academic groups. This approach would in theory also benefit patients with private mutations, as was evidenced by the development of a patient-specific AON milasen for a patient with Batten's disease. This underlines the potential to develop AONs as a truly personalized medicine approach quickly and specifically for patients with private mutations with high unmet needs, that are associated with brain or eye phenotypes. However, pharmaceutical companies generally are not interested in development of these approaches, due to the extreme rarity of these mutations.

The Dutch Center of RNA Therapeutics (DCRT) is a collaboration of Dutch academic centers with a track record in AON development that aims to develop therapies for patients with this type of mutations and to offer these therapies in a not-for-profit manner. The DCRT works in alignment with the N-of-1 collaborative (global) and the 1 mutation 1 medicine (1M1M, European) initiatives. In our two years we have identified patients with mutations that are suitable for splice modulation by AONs and have initiated meetings with Dutch and European regulatory and health technology agencies to determine ethical, legal and reimbursement issues. We outline the pre-clinical development of AON-based splice correction for a cryptic splicing mutation underlying Stargardt disease affecting the eye, and Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration (BPAN) affecting the brain. We describe the Dutch roadmap towards clinical implementation, highlighting also the efforts to align developments internationally.

[Curriculum Vitae]

Prof. Dr. Annemieke Aartsma-Rus is a professor of Translational Genetics at the Department of Human Genetics of the Leiden University Medical Center. In 2020 she co-founded the Dutch Center for RNA Therapeutics (DCRT), a non-for-profit academic collaboration aiming to develop clinical treatment with exon skipping therapies for eligible patients with unique mutations. Her work currently focuses on developing antisense-mediated exon skipping as a therapy for Duchenne muscular dystrophy and other rare diseases. She is co-editor in chief of Nucleic Acid Therapeutics, and serves on multiple editorial boards, e.g. Journal of Neuromuscular Diseases (associate editor), Molecular Therapy and Therapeutic Advances in Rare Disease. She has published over 220 peer-reviewed papers, 11 book chapters, 15 patents and has edited a book. She is President of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2019-2021), is vice-chair of COST Action CA17103 (Delivery of antisense RNA therapies), chair of the TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics (TACT) and was Chair of the TREAT-NMD executive committee (2013-2016 and 2019-2020). She is one of the coordinators of the Oligonucleotide Therapeutics Society Taskforce for the development of N-of-1 oligonucleotide treatments and part of the core group of the N-of-1 collaborative and 1 mutation 1 medicine (1M1M) network.

S-10-4 'N of 1' therapy, IRUD
and IRUD Beyond○ Hidehiro Mizusawa^{1,2}¹National Center of Neurology and Psychiatry, Japan,²Tokyo Medical and Dental University, Japan

The Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) is a nationwide project funded by the Agency for Medical and Research Development (AMED) in order to establish a system to make diagnoses for so-far undiagnosed patients using NGS and to construct internationally sharable database. IRUD was launched in 2015, developed steadily and made a great success. IRUD was composed of 3 pillars; diagnostic coordination, analysis consortium and data center.

Diagnostic coordination consists of 39 clinical centers, 13 advanced cooperative hospital, 21 clinical specialty subgroups. In addition, 414 cooperative hospitals participated all over Japan. There are 5 analysis centers and 1 data center. IRUD Coordinating Center managed the entire system through IRUD Promotion Board which is held monthly.

In September 2021, 6739 families (19421 samples) were registered and 5604 families were analyzed with the diagnosis of 2468 families (diagnostic rate 44.1%) which include 25 new pathogenic genes and 20 genes causing new phenotypes or disease entities. The causative genes were 652 with 1718 pathogenic variants including 1113 new mutations. Seventeen genes were relatively common and responsible for 290 families. Each of the 17 genes accounted for more than 10 families and many other genes accounted for only 1 or 2 families. Such information would be very important for implementation of genetic tests for medical care. The ultra-rare diseases caused by these genes appears to be good candidate of 'N of 1' therapy.

There has been IRUD Beyond project including Beyond diagnosis plan which means development of treatment. So far, several researches using iPS cells and gene-editing techniques were funded with substantial achievement. I hope our data from IRUD would further facilitate developing treatment for such rare and ultra-rare diseases.

[Curriculum Vitae]

Prof. Hidehiro Mizusawa is President Emeritus, President Special Adviser of National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) since 2021. He graduated with MD in 1976 from Tokyo University Faculty of Medicine and received PhD in 1983. He moved to Tsukuba University as Assistant Prof. in 1984 and became Associate Prof. of Department of Neurology in 1988. He was Prof. and Chair of Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University (1996 - 2014), where he was Director of Center for Brain Integration Research, Director of School of Medicine, Vice Director of the Medical Hospital and Associate Managing Trustee for Research of the University. He became Director General of NCNP Hospital in 2014 and then President of NCNP in 2016. He has contributed particularly to researches on pathogenesis of ALS, PSP, SCA, mitochondrial neuropathy, distal myopathy and Prion disease. He has been PI of IRUD (2015-2024) and of Promotion of Genomic Medicine of Rare disease (2020 - 2024). He served as President of Japanese Society of Neurology (2010 - 2014) and was President of PRION 2016 in Tokyo, President of WCN 2017 in Kyoto and Vice President of ICN 2018 in Tokyo.

脊髄関連疾患の診断と病態トピックス

座長：山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学内科学・脳神経内科
三須 建郎 東北大学大学院医学系研究科脳神経内科

〈ねらい〉

脊髄症を呈する疾患は多岐にわたり、正しい診断に基づいた治療が求められる。近年、自己抗体関連の脊髄炎が次々と報告されており、その病態も徐々に明らかになっている。本シンポジウムでは、脊髄症を来す疾患を取り上げ、その治療を考える上での免疫病態や鑑別診断のポイント等を解説いただき、明日からの診療に役立つ機会となるよう企画しています。

S-11-1 脊髄炎の鑑別診断



○安藤 哲朗

亀田メディカルセンター 脳神経内科

急性・亜急性の脊髄症は、かつては原因不明の「特発性横断性脊髄炎」とされる症例が多かったが、MRIの進歩と各種抗体の測定が可能になったことから、診断可能な症例が徐々に増えてきた。2009年のSchmalstiegらが170例の急性・亜急性脊髄炎の長期経過をみた報告によると、最終的な原因は、膠原病などの全身性疾患14例、脊髄梗塞25例、視神経脊髄炎10例、傍感染性脊髄炎21例、多発性硬化症46例、その他5例であり、2年以上経過をみても原因不明の症例が49例であった。しかも、約1/3の症例では初期診断と最終診断が異なっていた。現在においても脊髄炎の診断は簡単ではない。

実践的な診断プロセスとしては、病変が脊髄にあるという部位診断から始める。次にMRI画像などにより脊髄圧迫性病変を鑑別する。圧迫性病変でも頸椎症に動的障害が加わった場合や、転移性脊椎腫瘍においては急性の脊髄症を起こすことがある。次いで、脊髄血管障害を鑑別する。動脈性脊髄梗塞は、急性脊髄炎と鑑別が問題となることが少なくない。発症経過が突然であるかどうか重要である。MRIを経時的に撮影して椎体梗塞の存在が判明すれば、動脈性脊髄梗塞と確定できる。脊髄内出血は、上下に長い病変を形成して脊髄炎とMRI T2強調画像の所見が脊髄炎と似ることがある。鑑別にはT2*強調画像が必要である。脊髄硬膜動脈静脈瘻 (dural AVF) は、上下に長い脊髄高信号を呈し、脊髄炎と区別がつかないことがある。経過が脊髄炎よりも緩徐であること、歩行や運動などで症候が変動することが鑑別に重要である。

症候の経過、MRI画像、髄液所見にて脊髄炎の可能性が高い状況では、次に脊髄炎の原因診断をする。様々な原因により脊髄炎が起きることが知られている。大きく分けると感染性、自己免疫性、肉芽腫に分類できる。しばしば原因が特定できない症例があるが、その場合も確定診断の努力と平行して、治療を開始せねばならないことがある。

【略歴】

1983年3月 名古屋大学医学部卒業
1983年4月 名古屋第二赤十字病院にて臨床研修
1985年6月 名古屋第二赤十字病院神経内科
1989年4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科
1993年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科副部長
1998年4月 同 神経内科部長
2004年4月 安城更生病院神経内科部長
2016年4月 同 副院長
2021年4月 亀田総合病院脳神経内科部長

5月19日(木) 8:00 ~ 9:30

第06会場 (Bブロック 5F ホールB5 (2))

S-11-2 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態形成機構

○新谷奈津美¹、荒谷 聡子^{1,2}、八木下尚子¹、
山内 淳司^{1,3}、佐藤 知雄^{1,3}、山野 嘉久^{1,3}¹聖マリアンナ医科大学病院 難病治療研究センター、²株式会社 LSI メディエンス、³聖マリアンナ医科大学 内科学 脳神経内科

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(Human T-cell leukemia virus type I: HTLV-1)感染者の一部に発症するHTLV-1関連脊髄症 (HAM) は、HTLV-1感染細胞に起因した過剰な免疫応答による脊髄の慢性炎症によって引き起こされる神経障害を特徴とする難治性疾患である。HTLV-1の感染は脊髄病変部において浸潤したT細胞のみに確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されないことから、浸潤した感染T細胞を中心とした過剰な免疫応答による慢性炎症病巣の形成・維持が病態の中心であると考えられており、その発生機構を明らかにすることがHAMの病態理解と治療法開発には重要である。

我々は、これまで感染細胞に着目したHAM病態形成機構の研究を進め、感染細胞が炎症性サイトカインを異常産生する細胞に変化・増殖し、HAM脊髄病変部に局在することで、アストロサイトに作用し新たな感染細胞や炎症細胞の遊走を促進するといった炎症の増幅機構を介して、脊髄の慢性炎症を形成していることを明らかとした。しかしながら、HAM患者における神経障害の作用機構は未だ明らかにされていないことから、我々はHAM患者免疫細胞による神経障害機構についてさらに解析を進めた。

その結果、HAM患者由来末梢血単核細胞 (HAM-PBMC) が神経細胞株NB-1を障害する活性を有すること、その作用はHAM-PBMC の細胞成分のみならず培養上清のみの添加でも認められたことから、神経障害活性はHAM-PBMCならびに産生される液性因子の作用であることが示唆された。また、神経炎症反応の中心的な役割を果たし、神経の保護/損傷に深く関わっているアストロサイトやミクログリアに対するHAM-PBMCの作用を検討した結果、HAM-PBMCは各細胞株(アストロサイト細胞株:U251、ミクログリア細胞株:HMC3)に対して神経障害型アストロサイトまたはミクログリアに類似する遺伝子発現変化を誘導し、協調的に神経細胞を障害することを明らかとした。従って、HAM患者免疫細胞による慢性炎症機転は神経細胞障害作用を有しており、脊髄組織の変性とHAM病態の形成に関与し得ることが予想された。

【略歴】

2005年 筑波大学大学院博士課程生命環境科学研究科 修了 博士(学術)
2005年 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 嘱託研究員
2008年 同上 助教 ~現在に至る

S-11-3 抗MOG抗体関連疾患の病態と診断法



○三須 建郎

東北大学病院 脳神経内科

近年、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体が関連する疾患群(MOGAD)の病態が明らかとなり、急性に視神経炎や脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)や皮質性脳炎を来することが知られる。特に視神経炎を来することが多く両側性に高度浮腫を伴う視神経炎が特徴とされる他、長大な脊髄炎を来することも多く、特に成人例においては視神経脊髄炎様の病型をとることが比較的多い。一方、小児においては幼少期にはADEM様に脳症を来す症例が多く比較的単相性の経過をとる症例が多いとされているが、10歳代には比較的再発性のADEMやADEMに視神経炎の再発を来すような症例が多いことが知られ、年齢によって臨床病型の違いがあることもMOGADの特徴であるが、病理学的には比較的血管周囲性脱髄やCD4優位のリンパ球浸潤が急性期の特徴であり、多発性硬化症とは異なる特徴と考えられている。MOG抗体は血清で証明されることが基本とされるが、髄液のみで陽性となる一群もあり、臨床的にMOGADを疑う場合には両者で測定することが推奨され、基本的には臨床症状に合致する画像所見があること、MOG抗体が証明されることが診断の基本であるが、診断基準が国際的委員会において議論されている。

本講演では、近年のMOGADの臨床的特徴や病態を中心にお話します。

【略歴】

1997年3月 弘前大学医学部医学科卒業
1997年4月 東北大学附属病院神経内科研修医
1998年4月 財団法人広南会広南病院神経内科、1998年9月 山形市立病院済生館神経内科
2003年3月 東北大学大学院医学研究科神経内科学修了
2003年4月 東北大学病院医員、2005年10月 東北大学病院・助手
2007年5月- 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・助教
(2010年3月-10月 ウィーン大学 神経免疫学(ラスマン教授)留学)
2017年3月- 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・講師
2019年5月- 東北大学病院脳神経内科・講師

S-11-4 抗GFAP抗体関連疾患の
病態と診断法

○木村 暁夫

岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科

2016年に、Fangらは、16名のステロイド治療に反応する髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎患者の血清および脳脊髄液中より、アストロサイトに豊富に発現する中間径フィラメントの1つであるglial fibrillary acidic protein (GFAP)に対する自己抗体(抗GFAP抗体)を検出し、あらたに、“自己免疫性GFAPアストロサイトパチー”という疾患概念を提唱した。2017年に、Flanaganらは、102名の抗GFAP抗体陽性患者の臨床像を検討し、免疫組織染色とCell based assayによりGFAPのアイソフォームの1つであるGFAP α に対する自己抗体が、脳脊髄液中に確認される患者が、共通する臨床像を有することを報告した。本邦では、2019年に我々のグループが、国内で初めて14名の患者を同定し、その臨床的特徴を報告した。2021年12月末の時点で、当科では109名の脳脊髄液中で抗GFAP抗体を同定している。臨床的には、頭痛・発熱・嘔気などの髄膜炎症状で発症し、亜急性の経過で意識障害、振戦・ミオクローヌスなどの不随意運動、運動失調、対麻痺、排尿障害など脳炎ないし脊髄炎症状を合併する。頭部MRIでは約半数に、側脳室周囲から放射状に広がる、線状血管周囲放射状造影病変をみとめる。脊髄炎を合併した症例では、脊髄MRI T2強調画像において、辺縁不明瞭な3椎体以上に及ぶ長大な脊髄病変をみとめる。Sechiらによる、本疾患と抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎の脊髄MRI画像所見の比較では、本疾患では有意に脊髄円錐部病変、多巣性点状造影効果、中心管造影効果、髄軟膜の造影効果をもとめることが多く、反対に脊髄腫大やリング状造影効果を認めることは少ないと報告している。脊髄18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)では、病変部位に一致して糖代謝亢進を示すFDGの集積をみとめる。一方、本疾患の病態に関しては十分に解明されていない。抗GFAP抗体は、病態を反映したバイオマーカーであるが、GFAPが細胞内抗原であることから、病態に直接的な影響を及ぼしている可能性は乏しいと予想される。患者の脳病理組織所見に関するいくつかの報告では、血管炎を伴わない髄膜や血管周囲を中心とするCD4およびCD8陽性T細胞の脳内の浸潤が報告されている。病変部位ではB細胞や形質細胞、マクロファージの浸潤も確認されている。GFAP抗原特異的CD8陽性T細胞が、本疾患の病態に重要な役割を担っている可能性が推測されている。

【略歴】

1995.3 国立浜松医科大学 医学部医学科卒業
 2001.4 国立精神神経センター国府台病院 レジデント(神経内科)
 2003.5 岐阜大学医学部附属病院 助手(神経内科・老年内科)
 2010.9 岐阜大学大学院医学系研究科 兼任講師(神経内科・老年学)
 2012.4 岐阜大学大学院医学系研究科 准教授(神経内科・老年学)
 2019.4 岐阜大学大学院医学系研究科 准教授(脳神経内科学)現在に至る

脳梗塞再発例に挑む

座長：藤本 茂 自治医科大学脳神経内科
井口 保之 東京慈恵会医科大学 脳神経内科

〈ねらい〉

脳梗塞発症予防には、抗血小板薬、抗凝固薬、CAS・CEA・バイパス手術などの脳神経外科的治療、卵円孔閉鎖・左心耳閉鎖などのデバイス治療などがあるが、再発例に対する最適な治療法についてのエビデンスは十分ではない。さらに、再発の原因が初回と異なる症例も想定され、特に高齢者では複数の原因を有することも少なくない。本セッションでは、抗血小板薬・抗凝固薬など抗血栓薬内服下での再発の際に、1) 次の一手の薬物選択の決め手は何か、2) 長期的な抗血栓薬の組み合わせの是非、および3) 内服治療が困難な症例におけるデバイス治療の適応、など様々な状況における最適な治療法について、最新の知見をもとにエキスパートが議論することにより問題点を明らかにしたい。

S-12-1 抗凝固薬内服下で発症した脳卒中の実態から考える適切な抗凝固療法



○須田 智¹、井口 保之²、藤本 茂³、
八木田佳樹⁴、大久保誠二⁵、阿部 新^{5,6}、
木村 和美¹

¹日本医科大学 脳神経内科、²東京慈恵会医科大学 脳神経内科、³自治医科大学内科学講座 神経内科学部門、⁴川崎医科大学 脳卒中医学教室、⁵NTT 東日本関東病院 脳血管内科、⁶東京都立多摩総合医療センター 神経・脳血管内科

高齢化に伴う心房細動患者の増加や抗凝固療法の啓発もあり、抗凝固療法を行っている患者数は増加している。2011年に上市されたDOAC (direct oral anticoagulant: 直接型経口抗凝固薬) は、ワルファリンと異なり、食事や薬剤の影響を殆ど受けず、定期的なモニタリングが不要でありながら、有効性および安全性が担保されており、この10年で広く普及した。DOACが普及するにつれ、DOAC内服下に発症する脳卒中に遭遇することは、日常臨床の中で決して珍しい事ではなくなっている。しかし、DOAC内服下に発症した脳卒中に関する本邦からの検討は、小規模で後ろ向き検討が殆どで、その実態は明らかではない。

我々は、2016年から2019年まで、抗凝固薬内服中に発症した脳卒中患者の多施設共同前向き登録研究 (Prospective Analysis of Stroke patients Taking Anticoagulants: PASTA 研究) を行い、1043例が登録された。本講演では、PASTA研究および欧米からの報告をもとに、DOAC内服下での脳梗塞発症関連因子や重症度に関わる因子、血行再建療法の安全性および脳出血発症時の抗血小板薬併用が与える影響について概説し、DOAC内服下の脳卒中発症および発症した場合の重症化の抑制について考察したい。

【略歴】

職歴
平成11年 3月 日本医科大学医学部卒業
平成11年 5月～平成13年5月 日本医科大学第二内科
平成19年 4月 自治医科大学神経脳生理学教室 特別研究学生
平成23年 9月 日本医科大学大学院 博士課程修了(医学博士)
平成24年 6月～平成26年7月 テキサス大学ヒューストン校神経内科 ポストドクトラルフェロー
平成26年 8月～平成29年3月 日本医科大学 神経・脳血管内科 病院講師
平成29年 4月～令和 3年9月 日本医科大学 脳神経内科 講師
令和 3年10月～ 日本医科大学 脳神経内科 准教授

学会、資格
日本神経学会神経内科専門医・指導医・代議員
日本脳卒中学会専門医・指導医
日本認知症学会専門医・指導医
日本脳循環代謝学会幹事
総合内科専門医

受賞
令和 2年 STROKE 2020 (第45回日本脳卒中学会学術集会) 一般演題 優秀演題賞
平成28年 日本医科大学医学会 奨学賞
平成27年 日本医科大学同窓会 同窓会賞
平成27年 一般財団法人博慈会老人病研究所 優秀研究論文賞
平成26年 第26回日本脳循環代謝学会最優秀ポスター賞

S-12-2 心房細動を有する脳梗塞の再発~CKD/透析症例~



○藤本 茂

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門

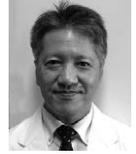
現在の我が国は、未曾有の超高齢社会に突入しており、それに伴い脳梗塞の症例が増加している。高齢者は非弁膜症性心房細動の有病率が高く、その結果心原性脳塞栓症の比率が高くなる。心原性脳塞栓症は死亡や寝たきりの原因となることが少なくなく、非弁膜症性心房細動の早期発見と適切な抗凝固療法が必須である。一方、高齢者には慢性腎臓病を有する者も少なくなく、しばしば心房細動とも合併する。心房細動からの心原性脳塞栓症のリスクは腎機能が低下するほど高くなることが知られているが、同時に大出血、特に脳出血のリスクも高くなる。すなわち、慢性腎臓病と心房細動が合併した症例においては、虚血のリスクと出血のリスクとのバランスに配慮した抗凝固療法が求められる。クレアチニンクリアランスが15ml/min以上で直接阻害型経口抗凝固薬 (DOAC) を使用できる症例ではDOACを用いることが推奨されるが、15ml/min未満で透析患者ではワルファリンしか選択できない。ワルファリンを使用する際にはPT-INRを1.6-2.0と低めに管理するなどの細心の注意が必要である。慢性腎臓病と心房細動が合併した症例において抗凝固薬内服下で再発した際の抗凝固療法の選択には、さらに頭を悩まされる。まずワルファリンを内服下でPT-INRが1.6未満の場合はむしろ過凝固に傾いている可能性があるため、適切な再管理を行う。PT-INRが1.6以上で再発した場合には、若干PT-INRを上昇させるような管理が選択肢となるが、厳格な管理には限界がある。DOACを内服下での再発例に対しては、まず服薬アドヒアランスの確認と用量選択の妥当性について検討する。アドヒアランス不良例においてはまずその是正が必要であり、Under-doseの場合には標準用量への切り替えを行う。適切な低用量での再発の場合は標準用量が使用できるDOACへの切り替えを検討する。Under-doseは大出血を減らす効果は期待できず、むしろ虚血イベントや死亡を増加させることが知られており、我々の検討では発症時の重症化や機能予後不良に関連することが示された。

また、血圧の厳格な管理も忘れてはならない。

【略歴】

出身 九州大学医学部 平成5年卒業 九州大学第二内科入局
職歴
平成 8年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成11年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門専門修練医
平成13年5月 国立病院機構九州医療センター脳血管内科
平成17年4月 現製鉄記念八幡病院 脳血管内科
平成22年4月 同部長
平成26年4月 同脳卒中・神経センター長
平成28年1月 自治医科大学付属病院脳卒中センター教授
平成28年3月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授
平成28年4月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門主任教授
所属学会
American Stroke Association
International Stroke Society
日本脳卒中学会(理事・医療向上社会保険委員会委員長)
日本神経学会(専門医認定委員会専門委員)
日本脳神経超音波学会(理事・保険委員会委員長)
日本心臓脳卒中学会(運営委員, 2024年会長)
日本脳循環代謝学会(幹事)
日本栓子検出と治療学会(理事長, 2021年会長)
日本神経治療学会(評議員)
日本神経感染症学会(評議員)
受賞
第29回日本心臓財団草野賞(第30回日本脳卒中学会にて)
第1回日本脳神経超音波学会優秀論文賞

S-12-3 脳血管狭窄を有する脳梗塞の再発 ~抗血小板薬内服下~



○山上 宏

大阪医療センター 脳卒中内科

頸動脈や頭蓋内動脈の狭窄を原因とするアテローム血栓性脳梗塞は、抗血小板薬を内服していても再発リスクが高いことが知られており、再発時の治療に難渋することは少なくない。ここでは、頸動脈狭窄と頭蓋内動脈狭窄のそれぞれの場合について、最適な治療方法を議論したい。

1) 頸動脈狭窄を有する脳梗塞再発例の治療

症候性の高度内頸動脈狭窄症に対しては、脳梗塞再発予防として頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) や、頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) を行うことが推奨されており、これらの治療後は長期的には抗血小板薬単剤療法 (single antiplatelet therapy: SAPT) が継続される。以前の脳梗塞後にCEAやCASを施行しており、治療側に動脈硬化性の再狭窄が原因と考えられる脳梗塞を再発した症例では、急性期にアスピリンとP2Y12阻害薬による抗血小板薬2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) を開始し、待機的にCASの再治療を行うことが妥当であろう。CAS施行後は3ヵ月程度DAPTを継続してSAPTに減量するが、血圧・脂質の厳格な管理を徹底し、CYP2C19遺伝子多型の影響が少ないプラスグレルを選択してもよいと考える。頸動脈に再狭窄や新規病変を認めない場合には、他の原因、特に潜在性心房細動や悪性腫瘍の検索を行うことが重要である。一方、軽度~中等度の内頸動脈狭窄を有し、以前の脳梗塞発症後にCEAやCASが未施行で再発した場合には、頸動脈プラーク性状評価を行い、高度狭窄でなくとも血行再建術を考慮してもよいであろう。

2) 頭蓋内動脈狭窄を有する脳梗塞再発例の治療

症候性の頭蓋内動脈狭窄症に対しては、厳格な血圧・脂質管理に加えて発症後1~3ヵ月程度のアスピリンとクロピドグレルを用いたDAPTが推奨され、その後はSAPTもしくはシロスタゾールを含むDAPTが行われることが多い。70%以上の高度狭窄を有し、これらの内科治療でも脳梗塞が再発した症例に対しては、頭蓋内ステント留置術を考慮してもよいであろう。一方、血行力学的に問題がない70%未満の頭蓋内狭窄であれば、抗血小板薬の変更、PCSK9阻害薬による積極的脂質低下療法などの内科治療を継続することが望ましいと考える。また、充分なリスク管理や抗血小板療法下でも再発を繰り返す場合は、やはり他の原因検索を行うことが重要である。

【略歴】

平成 5年3月 国立浜松医科大学医学部卒業
平成 5年4月 大阪大学医学部第一内科
平成 5年7月 星ヶ丘厚生年金病院内科医員
平成 9年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成12年4月 大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科学
平成17年4月 神戸市立中央市民病院 神経内科・脳卒中センター副医
長
平成19年4月 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科・脳卒中
センター 医長
平成24年4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長
平成28年9月 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長
令和元年6月より 国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科 科長

S-12-4 卵円孔開存を有する脳梗塞再発



○大木 宏一

東京都済生会中央病院 脳神経内科

本邦でも2019年に経皮的卵円孔開存 (PFO) 閉鎖術が保険収載され、脳卒中治療ガイドライン2021では奇異性脳塞栓症に関する薬物治療及びPFO閉鎖術の推奨グレードの見直しも行われた。そのような中で「PFOを有する患者における脳梗塞再発」に対する対応も整理しておく必要がある。

まず一番重要な点は、再発脳梗塞の病型診断である。PFOを有していてもそれが当該脳梗塞の発症に関与していない場合も多く、再発した脳梗塞がPFOの関与する奇異性脳塞栓症なのかそれ以外の病型であるかを、血管危険因子や心房細動の有無、卵円孔開存自体が機能的・解剖学的ハイリスクであるかを踏まえ診断を行っていく。

次に脳梗塞再発時に施行されていた二次予防治療の種類も重要である。すなわち抗血小板療法、抗凝固療法、PFO閉鎖術後(抗血栓療法継続または中止)のいずれかに応じて、その後の治療戦略が異なる。

PFOを有する患者での脳梗塞の病型診断は時に難しく、治療方針も医師と患者による共有意思決定 (shared decision-making) の過程のもと、さまざまな選択がなされることが考えられる。本講演では、再発脳梗塞の病型と再発前の二次予防治療の種類の違いによるさまざまケースを想定して、個々のケースにおける最善の治療選択について述べていく。

【略歴】

2000年 慶應義塾大学医学部卒業
2000年 慶應義塾大学病院 内科研修医・専修医
2004年 同大学院博士課程 (神経内科) 入学
2008年 同大学院博士課程 (神経内科) 修了
2009年 スウェーデン ルンド大学 Laboratory of Neural Stem Cell Biology and Therapy 留学
2011年 東京都済生会中央病院 神経内科 医員
2013年 慶應義塾大学病院 神経内科 助教
2014年10月 慶應義塾大学病院 神経内科 専任講師
2018年 5月 東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター 医長
現在に至る

所属学会・資格

医学博士
日本内科学会 総合内科専門医
日本神経学会 専門医・指導医・代議員
日本脳卒中学会 専門医・指導医
日本脳循環代謝学会 評議員
日本神経治療学会 評議員
日本ニューロリハビリテーション学会 評議員

脳卒中学会 PFO閉鎖術運営協議委員会委員
脳卒中学会 内科系学会社会保険連合 委員
「脳卒中診療ガイドライン2021」執筆委員
「潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き」 作成委員会委員

S-12-5 癌関連脳梗塞と再発予防治療



○田中 亮太

自治医科大学附属病院脳卒中センター・脳神経内科

ライフスタイルの変化と人口の高齢化に伴い我が国における担癌患者が増加している。担癌患者に合併する脳梗塞症例も増加しており、脳梗塞急性期の約10%前後に癌を合併している。癌に合併する脳梗塞の画像の特徴は多血管支配領域の多発性塞栓を呈することが多く、塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) の原因となる。癌に合併する脳梗塞は進行期に合併し予後不良の印象もあるが、最近では癌の診断前後半年以内の脳梗塞発症が最も多いとする報告がある。実際にESUSの原因検索の過程で、癌が診断されるケースもしばしば経験する。我々の施設に入院した癌合併脳梗塞急性期例では、約43%が癌の診断後6か月以内に脳梗塞を発症し、14%が脳梗塞発症時あるいはその後に癌の診断がされていた。癌関連脳梗塞の病態は癌に伴う凝固能亢進や非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) などが中心だが、その他にも化学療法による血栓誘発や放射線照射による動脈硬化促進・vasculopathyが脳梗塞のリスクを高める。また癌と脳梗塞の共通のリスク因子 (年齢、喫煙、肥満、糖尿病等)検査や出血回避のための抗血栓薬中止等も脳梗塞発症に影響する。

担癌患者の脳梗塞再発率は高く、非担癌患者に比較し約2~3倍再発率が高く、生命予後も不良である。担癌患者の脳梗塞は潜因性脳梗塞やESUSの症例が多く、また癌の進行状況や全身状態によっては抗血栓療法が使用しにくい症例もあり、再発予防のための抗血栓療法の選択に苦慮するケースも多い。実臨床においては、凝固能亢進状態が認められる症例ではヘパリンを用いた抗凝固療法が第一選択となる。ヘパリンを使用する際には血清D-dimer値を指標に予後を予測できる可能性がある。一方でヘパリン使用に伴う出血合併症増加のリスクや皮下注射に伴うアドヒアランス低下等の問題がある。経口薬のXa阻害剤は、ヘパリンに代わる経口抗凝固薬として期待されており、担癌患者の静脈血栓塞栓症 (VTE) に対する再発予防は低分子ヘパリンの皮下注射と同等の効果が示されているが、脳梗塞再発予防の有効性を示した報告はない。担癌患者の脳梗塞は短期予後が不良な症例も多く出血リスクも高いことから、抗凝固療法をいつまで行うのか等課題も多い。本シンポジウムでは癌関連脳梗塞の臨床的特徴と再発予防の現状と課題について今後の展望も踏まえ概説する。

【略歴】

1996年3月 順天堂大学医学部 卒業
1996年4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 入局 (水野美邦 教授)
2000年4月 順天堂大学大学院 (神経学)
2003年3月 学位 博士 (医学) 取得
2003年5月 University of Calgary 細胞生物学・解剖学 博士研究員 (Samuel Weiss教授)
2005年5月 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
2011年4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 准教授
2018年4月 自治医科大学医学部附属病院 脳卒中センター長・教授
自治医科大学医学部内科学講座 神経内科学部門 教授 (兼務)

非侵襲的超音波脳刺激の基礎と応用

座長：宇川 義一 公立大学法人福島県立医科大学ヒト神経生理学講座
小西 清貴 順天堂大学医学部

〈ねらい〉

ヒトの脳を非侵襲的に刺激する方法として、近年low intensity transcranial ultrasound simulation (TUS) が開発されている。従来の刺激法に比べて、刺激局在性の良さ、深部の脳刺激も可能であると言う特徴を有して、今後治療をはじめとした治療応用の可能性も秘めている刺激法である。本シンポジウムでは、本刺激法を日本で最初に取り入れた先生が方に、その作用機序に関する講演、実際に施行する時の施行法・副作用除外の実験計画、実際のヒトでの研究成果について概説いただく。刺激の深さ方向の調節をできる本刺激法の利点、非侵襲的にDBSの効果予測などの使える可能性についても解説いただく。今後臨床の応用が広がると思われる本刺激法の最新情報を会員に提供できると考える。

S-13-1 超音波の定義,なぜ医学に役立つか



○金井 浩

東北大学大学院工学研究科電子工学専攻

超音波の基礎と応用について概観する。

1. 超音波とは

(1) 空間分解能と減衰

(2) 発生と受信。超音波は狭帯域であるため、体内不均一な部分からの反射波の尾が互いに重なり、周波数の僅かに異なる正弦波どうしが干渉し、スペckルが生じる。

(3) 硬さと音速。生体軟組織では、縦波伝播速度と横波伝播速度の比がである。これは、縦波を支配する体積弾性率が水と等しく圧縮されにくい一方、横波を支配する横弾性率は、軟組織のフレームの変形し易さを表すためと言える。

2. 画像構築

(1) X線は直進性が高く、透過した組織の吸収係数の積分として画像を得る。MRIは、強い磁場を印加し、各組織の水素原子核に励起される磁化から放出される核磁気共鳴信号を画像化する。これに対し超音波は、細胞の音響インピーダンスの異なる境界で反射と透過が生じ、組織内が均一であれば反射波は戻らず、境界のみを映し出す。

3. 形態評価。正中神経表面での反射波は大きい。これは神経線維束の周囲の神経間膜や神経上膜の結合組織の音響インピーダンスが、軸索や周囲の軟組織よりも大きいためである。

4. 頸動脈の超音波計測

(1) 壁厚み変化計測による血管弾性算出。血管壁の硬さの断面像が非侵襲的に得られる。

(2) 脈波伝播速度。大動脈閉鎖によって負圧の圧力波が到来し、その伝播速度も決定できる。これら前進波のほかに、頸部からの反射波も計測できる。

(3) 長軸像におけるラテラルな動きを定量化でき、頸動脈の移動量や局所的な短縮・伸長などを計測できる。

5. 超音波治療

(1) 超音波照射の安全基準。

(2) 集束超音波治療。長所は、非侵襲で他の治療に比べ合併症が少ない、装置が低コストであり、繰り返し治療が可能である。

(3) 超音波の生体作用は、加熱作用、非熱的作用(機械作用、化学作用)に大別される。

(4) パーキンソン病などに対する集束超音波。

(5) 超音波による内皮型一酸化窒素合成酵素の亢進。

(6) アルツハイマー型認知症に対する低出力パルス波超音波治療。

6. おわりに

今後の過疎化と自治体の財政難から、小さな自治体の総合病院維持が難しくなり、医療サービスの再構築が必要となる。このとき医療における超音波の意義は、携帯可能、特殊な防護設備が不要、医師以外に臨床検査技師が操作可能、経過観察に利用可の点から、POCUSを含め医療サービスを支える唯一の画像診断と考えられ、ニーズが益々広まると期待できる。

【略歴】

昭56.3 東北大学工学部通信工学科 卒業, 昭61.3 東北大学大学院工学研究科 博士課程修了(工学博士)。

昭61.4 東北大学 助手, 平 2. 3 東北大学工学部 講師, 助教授を経て, 平 13.3 東北大学大学院工学研究科電子工学専攻 教授 現在に至る。平20.4 東北大学大学院工学研究科 兼任 現在に至る。平24.4 東北大学大学院工学研究科長・工学部長・総長補佐。平27.4-30.3 東北大学 副学長(研究力強化・機構改革担当)。

この間、超音波計測工学とその医学応用(特に循環器系疾患)への研究等に従事。超音波による高精度非侵襲的計測法の研究開発により、(1) ヒト心臓壁で微小振動の発生と伝播の生理現象を発見、(2) 1拍内に動脈壁に微小な厚み変化が生じる生理現象を発見し、壁硬さを求め、動脈硬化診断装置の実用化。

石川賞(昭62)、IBM科学賞(平13)、科学計測振興会賞(平15)、文部科学大臣表彰 科学技術賞研究部門(平17)、日本超音波医学会技術賞(平17)、市村学術賞(平19)、日本超音波医学会松尾賞(平20)、中谷賞(平20)、日本超音波医学会・日本音響学会・超音波シンポジウムなど論文賞(平7,8,10,12,19,22,24)。

S-13-2 非侵襲的超音波脳刺激 (TUS) の機序

○寺尾 安生¹、宇川 義一²¹杏林大学医学部病態生理学教室、²福島県立医科大学ヒト神経生理学講座

集束超音波刺激 (TUS) は、高出力TUSが脳基底核を熱凝固する治療としてすでに臨床応用されている一方で、近年低出力TUSがヒトの脳機能を調節する新たな非侵襲的脳刺激法として登場した。TUSのエネルギーが脳に吸収されると熱作用と非熱(機械的)作用の両方が生じるが、高出力TUSはメインに前者、低出力TUSは後者の作用による。後者の正確な作用機序は解明されていないが、ここでは文献とデータからその作用メカニズムを論じる。経頭蓋磁気刺激法(TMS)では生じる誘導電流によりニューロンおよびシナプスが直接活性化され、一発の刺激ごとに安定した潜時の運動誘発反応(MEP)が得られる。これに対しTUSでは、ヒトの運動野を刺激しても一発の刺激ごとに安定した潜時のMEPが誘発されるわけではない。その代わりに刺激された脳領域の機能が調節される。例えば一次感覚野や視床VPL核を標的としたTUS刺激は体性感覚誘発電位の振幅を抑制する。一次運動野(M1)上をTUSで刺激すると皮質内回路の興奮性を変化させることなく、同じくM1からTMSによって誘発されるMEPの振幅を抑制する。TUSの効果は刺激の深さにも依存する結果を得た。TUSプローブをM1に固定すると、ある深さのTUSによってMEPが抑制されたり増大したりするが、刺激をより浅いまたはより深い構造に集中させるとこの効果は消失した。TUSの機序は機械受容器の活性化や、脂質二重膜の変形、振動などによる膜のコンダクタンスの変化などにより神経活動が生じるためとされている。TUSによって誘発される機械的振動がアストロサイトの機械受容体を活性化し、アストロサイトが神経活動を調節する可能性もある。TUSはその新しい作用機序により脳機能の非侵襲的機能調節の新しい手法になると思われる。

【略歴】

平成 元年 3月 東京大学医学部医学科卒業
 平成 元年 6月 東京大学医学部附属病院内科研修
 平成 4年 6月- 東京大学神経内科入局
 平成 6年 4月- 東京大学神経内科医学系大学院(脳神経医学)
 平成11年10月- スウェーデン・ウメオ大学生理学教室留学
 平成13年10月- 東京大学神経内科文部科学技官教務職員
 平成15年 9月- 東京大学神経内科助手(平成19年より助教)
 平成24年 4月- 東京大学神経内科講師
 平成28年 4月- 杏林大学病態生理学教室教授、現在に至る

S-13-3 ヒト大脳皮質および大脳基底核への低出力超音波刺激の実践例



○小西 清貴、長田 貴宏

順天堂大学医学部生理学第一講座

低出力の経頭蓋超音波刺激法 (TUS) は、脳深部を集束超音波により刺激し、可逆的に介入できる画期的な刺激法である。TUSによる刺激部位は比較的限局しており、より詳細な脳機能解析に貢献する可能性が期待される。本講演では、TUSのシーケンスとパラメーター、脳深部刺激時の適切な刺激角度の選択、刺激部位での音響強度および温度上昇のシミュレーションなどの実践例を紹介する。さらに、第一次運動野への超音波刺激によるMEP変化、および大脳基底核への適用例として、反応抑制中の視床下核刺激による行動変化を報告する。

【略歴】

1995年 3月 東京大学医学部医学科卒業
 1995年 5月 医師免許取得
 1999年 3月 東京大学大学院医学系研究科修了
 1999年 8月 米国マサチューセッツ工科大学言語学科留学
 1999年12月 米国ワシントン大学心理学科留学
 2000年 7月 東京大学医学部生理学講座助手
 2004年 4月 同講師
 2006年 1月 同助教授
 2013年 7月 順天堂大学医学部教授

ナルコレプシーの病態と合併症

座長：井上 雄一 東京医科大学睡眠学講座
鈴木 圭輔 獨協医科大学病院脳神経内科

〈ねらい〉

ナルコレプシーは、視床下部のオレキシン細胞変性による、睡眠覚醒の多相化とREM睡眠易発現性を生じる疾患である。本疾患は、自己免疫機序により若年期に発症するケースが大半だが、視床下部近傍に病変を有する神経疾患で二次的に発症するケースも存在する。典型群のナルコレプシーでは、覚醒時情動脱力発作発現時にREM睡眠期と同様の筋緊張消失がみられるが、最近では動物モデルにおいてこれに関わる脳幹部の神経回路が明らかにされている。また、一般人口においてαシヌクレイノバチンの前駆病態として注目されているREM睡眠行動障害が、ナルコレプシーで高頻度に発現することが知られており、その臨床的意義に関心が寄せられている。さらに、本疾患では脳内オレキシン分泌の低下と関連してメタボリック症候群の合併率が上昇することが確認されている。本シンポジウムでは、基礎・臨床の両面から、これらの新知見につきディスカッションする予定である。

S-14-1 ナルコレプシーに合併するRBD：特発性RBDとの比較



○藤田 裕明

獨協医科大学病院 脳神経内科

ナルコレプシーは代表的な中枢性過眠症であり、日中の過度の眠気、カタプレキシー、入眠時幻覚、睡眠麻痺、夜間睡眠の分断の5徴がみられる。有病率は10万人に約30人であり、15歳と35歳に二峰性の発症のピークがある。カタプレキシーを伴い髄液オレキシンAの低下を認めるナルコレプシー1型(NT1)と、髄液オレキシンAが正常な2型(NT2)に分けられる。NT1の病態はオレキシン神経伝達の欠乏と考えられているが、NT2の原因は明らかでない。レム睡眠行動障害(RBD)は反復する夢の行動化を特徴とするREM睡眠期の睡眠随伴症であり、睡眠ポリグラフ検査でREM睡眠中の筋緊張低下の喪失がみられる。ナルコレプシーは二次性RBDの二番目に多い原因疾患であり、NT1の30-60%にRBDが合併する。小児におけるRBDはまれであり、しばしばRBDがナルコレプシーの初発症状となる。ナルコレプシー患者でみられるRBD(N-RBD)は孤発性RBD(iRBD)と比較しより若年でみられ、性差はない。N-RBDエピソードはiRBDと比較し、静かで穏やかであり、暴力的な行動は少ない。睡眠後半に頻度が増えるiRBDとは異なり睡眠前半にも後半にもエピソードがみられる。夢内容ではN-RBDはiRBDのような恐怖的なものは少なく、REM期よりも日中の睡眠開始時REMの際に強い感情を伴うことが多い。iRBDは青斑核/青斑下核のグルタミン作動性神経や延髄の巨大細胞性網様核のGABA/グリシン作動性神経の障害が病態の中心と考えられているが、N-RBDにおいてはこれらの領域に異常はみられない。N-RBDではオレキシンA欠乏に関連した睡眠-覚醒/睡眠段階の不安定性が病態に関わると考えられるが、すべてのNT1患者でRBDがみられるわけではなく、またNT2患者や二次性ナルコレプシー患者でもRBDの報告があることからその病態は完全には解明されていない。本講演ではN-RBDの特徴について解説する。

【略歴】

職歴

2011年 3月	獨協医科大学医学部医学科卒業
2011年 4月-2013年3月	獨協医科大学 臨床研修医
2013年 4月-2017年3月	獨協医科大学 大学院医学研究科 内科学(神経)専攻
2015年 4月-	獨協医科大学内科学(神経) 助教
2016年10月-2017年3月	獨協医科大学日光医療センター 医員
2017年 4月-	獨協医科大学内科学(神経) 助教
2019年 4月-	獨協医科大学内科学(神経) 講師

S-14-2 カタプレキシーを制御する神経回路



○内田俊太郎

理化学研究所 生命機能研究センター 比較コネクトミクス研究チーム

ナルコレプシーは日中の過剰な眠気とカタプレキシー (情動脱力発作) によって特徴づけられる。カタプレキシーは笑いや喜び、驚きなどの強い情動によって全身の抗重力筋の筋緊張が低下する発作であり、行動が中断されるほか、ときに怪我の原因ともなる。さらに患者自らカタプレキシーの発動を回避するために感情表現を抑えようとすることで、日常生活の喜怒哀楽の表現が乏しくなり、生活の質が著しく損なわれる。

カタプレキシーを伴うナルコレプシーはナルコレプシー1型と呼称され、視床下部外側野に局在する神経ペプチド「オレキシン」の変性・脱落が原因と考えられている。また、レム睡眠においても全身の抗重力筋が脱力することから、カタプレキシーは通常では起こりえない覚醒からレム睡眠への病的な移行が生じていると考えられてきた。しかし、オレキシンの欠損によってカタプレキシーが発動する詳細なメカニズムや、カタプレキシーがレム睡眠と同じ神経回路を介すのか、異なる神経回路により制御されるのかといった点は明らかになっていなかった。

近年、齧歯類を用いた研究においてレム睡眠時の筋脱力とカタプレキシーに共通する脳幹から運動ニューロンに至るまでの神経回路が同定された¹²。さらに視床下部のオレキシン作動性ニューロンの下流でカタプレキシーを抑制する神経回路も明らかにされつつある³⁴。本講演では、現在提唱されているカタプレキシーの発動機構を概説する。

1. Torontali ZA et al. The Sublaterodorsal Tegmental Nucleus Functions to Couple Brain State and Motor Activity during REM Sleep and Wakefulness. *Curr Biol*. 2019;29:1-11.
2. Uchida S et al. A discrete glycinergic neuronal population in the ventromedial medulla that induces muscle atonia during REM sleep and cataplexy in mice. *J Neurosci*. 2021;41(7):1582-1596.
3. Hasegawa E et al. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest*. 2014;124(2):604-616.
4. Hasegawa et al. Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(17):E3526-E3535.

【略歴】

博士(医学)・医師
2017年 筑波大学医学群医学類卒業
2021年 筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻卒業
2021年10月より理化学研究所生命機能研究センターにて研究員(現在に至る)

S-14-3 ナルコレプシーにおけるメタボリック症候群関連障害の実態



○井上 雄一

東京医科大学 睡眠学講座 / 公益財団法人神経研究所

ナルコレプシー特にオレキシン分泌低下/情動脱力発作を伴う1型 (NT-1) では、中核症状である過眠/REM関連症状以外に、高頻度にメタボリック症候群関連障害 (MRD; 脂質異常症、高血圧、糖尿病) を合併することが指摘されており、その合併はナルコレプシーでの生命予後の短縮につながると言われている。その中では特に高血圧の合併が多いが、特に夜間の血圧の下降 (dip) が消失している症例は、全体の30%程度に達する。しかしながら、MRDの合併が、オレキシン分泌減少を欠く2型ナルコレプシー (NT-2) と特発性過眠症 (IH) という他のナルコレプシースペクトル障害でも存在するかどうかという点、ならびに各群におけるMRD発現要因は明らかでなかった。

われわれはこれらの問題点を明らかにするため、MRDリスクの上昇する35歳以上の各群患者 (NT1: 94名、NT2: 83名、IH: 57名、性差はみられなかったが、平均年齢がNT1で谷2群より高かった) について、MRDの合併の有無とその関連要因を検討した。なお、NT1では肥満度が他の2群より高く、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) の合併率も高かった。

NT1でのMRD有病率は58.5% (主に高血圧) に達し、他の2群より有意に高かった。また、ロジスティック回帰分析を行った結果、NT1については、MRDの存在は唯一肥満度が有意に関連していた。一方NT2においてはヒト白血球抗原 (HLA) DQB1 * 0602の陽性所見が関連しており、IHでは年齢が関連していた。

NT1における肥満の存在には、基礎代謝と強く関連するオレキシンの分泌欠損に起因していると考えられているが、これが本群患者でのMRD発現にも貢献しているものと考えられ、従来MRD発現促進性と考えられてきたOSAの存在との関連は否定的であった。これとは異なり、NT2群ではHLADQB1 * 0602陽性がMRDに関連していたが、これは明瞭にオレキシン欠損を呈していなくてもナルコレプシーの基本病態がMRDと結びつくことを示していると考えられる。今後、交感神経活動上昇性に働く覚醒促進薬の影響についても検討を加え、ナルコレプシーでのMRD発現予防/治療のための方策を検討する必要があるだろう。

【略歴】

1956年生まれ。1982年東京医科大学卒業・鳥取大学大学院入学。1987年医学博士・鳥取大学医学部神経精神医学助手。1994年同大講師。1999年順天堂大学医学部精神医学講師、2003年代々木睡眠クリニック院長、公益財団法人神経研究所研究員 (現職)、2007年より東京医科大学 精神医学講座教授 (現職)、2008年より東京医科大学睡眠学講座教授 (現職)、2011年より医療法人社団絹和会理事長 (現職)

特任副理事長 (国際担当): 日本睡眠学会

理事: 日本薬物脳波学会

評議員: 日本時間生物学会、日本生物学的精神医学会、等

その他: World Sleep Federation Executive Council: International Program Co-Chair (2011-), World Association of Sleep Medicine (WASM): Associate Secretary (2009-2011), Asian Sleep Research Society: Secretary-General (2013-), World Sleep Society Secretary General (2016-)

S-14-4 本態性・症候性のナルコレプシー・過眠症とその治療戦略



○神林 崇^{1,2}、石戸 秀明¹、筒井 幸³、
千葉 滋^{1,2}、今西 彩⁴、大森 佑貴⁵、
小川 靖裕¹、小野 太輔⁶、根本 剛¹、
入鹿山容子⁷

¹筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構、²茨城県立こころの医療センター、³加藤病院、⁴秋田大学精神科、⁵東京都健康長寿医療センター、⁶金沢医科大学高齢医学科、⁷千葉大学真菌医学研究センター

オレキシン神経の脱落によりナルコレプシーが発症することが2000年に明らかとなった。HLA-DR*1501.DQB1*0602が90%で陽性であり免疫機序が働いていることは間違いないが、自己抗体は見つかっておらず、その脱落の機序は明らかでは無い。本態性ナルコレプシーの病態を探るため症候性と考えられる過眠症の症例においてもオレキシン値の測定を続けて来ている。頻度が高いのは免疫系の関与するAQP4抗体とMOG抗体によるNMOやADEMが筆頭である。原疾患の治療により過眠症も改善する場合が多い。脳腫瘍、遺伝性疾患やパーキンソン症候群などでもオレキシン低値の症例を認める。頻度は低いがMa2抗体やNMDAR抗体(反復性過眠症)による症例も存在する。高齢発症での原因検索にて、Ma2抗体と精巣腫瘍を見いだすことができたが、腫瘍の摘出後に過眠症状の改善はみられなかった。ナルコレプシーの治療中にNMDAR脳炎を発症する症例は散見され、脳炎の治療後には中枢神経刺激薬を用いた過眠症の治療の組み立てが難しい。両疾患の基盤には脳血液関門の脆弱性があるのではと想定している。NMDAR抗体の検討を通して、統合失調症の一部の原因を明らかにすること考えたが、精神科の入院患者では0.5%程度の陽性率であった。一昨年に免疫チェックポイント阻害薬による高齢発症のナルコレプシーを経験した(Natori2020)。2010年のH1N1インフルエンザの世界的な流行時には、ワクチン接種後に北欧で小児のナルコレプシーの大幅な増加が認められた。中国ではワクチンの接種なしに罹患した小児で大幅にナルコレプシーが増加した。日本での増加はなかったが、国産ワクチンでは免疫賦活剤を含まなかったこと、抗インフルエンザ薬の使用等が背景因子の相違と考えられる。100年前に流行したスペイン風邪もH1N1ウイルスであることが明らかになっている(西野2019)。その直後に流行したEconomo嗜眠性脳炎はH1N1ウイルスにより惹起された自己免疫性脳炎と考えられている。視床下部のオレキシン神経障害の症状と考えられるが、情動性脱力発作の報告はなく、総睡眠時間が延長しており病態は幾分異なると考えられている。2010年代からは過眠症と発達障害の併存が非常に多く、H1N1ウイルスによりオレキシン神経を含む視床下部領域の障害(ドーパミン等)の可能性を検討している。免疫性疾患の視点からの睡眠覚醒障害の病態検索は非常に興味深く、今後も検討を継続して行きたいと考えている。

【略歴】

所属：筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IHS)
 役職：教授
 学歴：
 平成2年3月 同 卒業
 平成10年3月 博士(医学)取得(秋田大学)

職歴・研究歴：
 平成2年5月 秋田大学医学部附属病院神経科精神科研修医
 平成3年10月 横手興生病院勤務 医師
 平成4年10月 秋田赤十字病院勤務 嘱託医
 (神経内科6ヶ月、循環器内科6ヶ月、精神科11ヶ月)
 平成6年9月 Stanford University Center for Narcolepsy ポスドク
 平成8年10月 今村病院勤務 医師
 平成12年4月 秋田大学神経科精神科 助手
 平成16年10月 公立米内沢総合病院精神科 医師
 平成17年1月 秋田大学神経科精神科 助手
 平成17年10月 同 講師
 平成18年7月 同 准教授
 平成31年4月 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IHS) 教授

資格等：日本睡眠学会専門医、日本精神神経学会・専門医、指導医、精神保健指定医
 受賞歴：2006年、薮川康夫学術奨励賞、2013年 統合失調症研究会 第7回研究助成優秀賞、
 2013年 日本水頭症脳脊髄液学会 学会賞

脳神経内科医の総合内科診療力：基本領域を目指す脳神経内科に求められること

座長：高橋 良輔 京都大学医学部附属病院脳神経内科
戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学

〈ねらい〉

日本神経学会は専門医制度における基本領域化を目指すことを機関決定したが、その声明においても脳神経内科医が総合内科的診療能力を有することの重要性を強調した。超高齢化社会の中で激増する認知症・脳卒中を代表とする神経疾患の診療に当たる脳神経内科医が、内科的実力を有していることは、国民医療にも役立つ。特に地方では、脳神経内科医が総合内科的実力を備えて地域医療に貢献している実態もある。脳神経内科医の内科的実力は、初期研修をきちんと行い、かつ高齢の神経疾患患者が併発する合併症に真摯に向き合うことで養成できるという考えもある。頭痛・しびれ・めまいなどのcommonな訴えの評価は一般医師には難しい場合も多い。これらのexpertである脳神経内科医は実は地域のプライマリケア医としても適している。脳神経内科医が総合内科的実力を有することは基本領域化とも矛盾しないこと、それを将来にわたって保証する方策などについて論じたい。

企画：日本神経学会神経内科専門医基本領域化推進対策本部

S-15-1 専門医機構の考える総合診療医のあり方



○羽鳥 裕^{1,2}

¹日本医師会 常任理事、²日本専門医機構 総合診療専門医検討委員会委員長

日本における専門医制度の方向性を決めた「専門医の在り方に関する検討会」報告書(厚生労働省、2013年4月)における総合診療医に関する記述では、総合診療医とは「幅広い視野で患者と地域を診る医師」とある。

幅広い視野とは、予防医療(保健)から急性期、回復期、慢性期、終末期という視点、臓器別の疾患から心理社会的問題まで複合的かつ全人的な視点、日常の診療から感染症パンデミック等の非日常の災害医療までの視点、様々な地域で異なるニーズに対応できる視点など、多くの視点が含まれている。実際の現場で総合診療医は常に状況を俯瞰的に捉え、自分が果たすべき役割は何か、連携すべき相手は誰か、働きかけるべきセクターはどこか、などを考えながら患者や住民にとって最善を目指して活動している。

総合診療専門医の育成は、前述の報告書に沿って日本専門医機構が担うことになり、2018年度に第1期生が研修を開始し、2021年度は当機構認定の最初の総合診療専門医が誕生することになった。今後こうした新しい専門医は総合診療を切り開くパイオニアとなり、研修医や専攻医の良きロールモデルとなっていくことが期待されている。

日本専門医機構 総合診療専門医検討委員会は、これからも国民に求められる総合診療専門医の育成に資するよう専門研修プログラムをはじめ生涯教育制度を充実させ、より多くの質の高い総合診療専門医を輩出できるよう努めていきたい。

【略歴】

昭和53年に横浜市立大学医学部卒業、同年6月より横浜市立大学病院第二内科、昭和56年6月神奈川県立成人病センター(現がんセンター)、昭和60年6月横浜市立大学病院第二内科医務吏員、昭和62年6月横浜市立港湾病院(現みなと赤十字病院)を経て、昭和63年12月にはとりにクリニックを開設 医師会活動としては、平成7年4月に川崎市幸区医師会理事、平成13年4月より川崎市医師会理事、平成18年10月より神奈川県医師会理事、平成26年6月に日本医師会常任理事に就任。平成28年6月に日本専門医機構理事にも就任し、現在に至る。

S-15-2 厚生労働省における総合診療に関する施策について



○福田 亮介

厚生労働省医政局医事課医師養成等企画調整室

過去、我が国では、各領域の学会が自律的に専門医制度を設け運営してきたが、認定基準が統一されておらず、国民にとって分かりやすい仕組みになっていない等の指摘を受けてきた。そのため、厚生労働省では医師の質の一層の向上及び医師の偏在是正を図ることを目的として「専門医の在り方に関する検討委員会」を開催した。本検討会における検討を受け、日本専門医機構の成立されることとなったほか、急速な高齢化の中、複数疾患等を有する高齢者に適切に対応する必要等を踏まえ、総合的な診療能力を有する医師(日常的に頻度が高く、幅広い領域の疾病と傷害等について、適切な初期対応と必要に応じた継続医療を全人的に提供)を「総合診療専門医」として19ある基本領域の一つとして位置づけることとなった。この新専門医制度は、平成30年より研修プログラムが開始され、現在に至る。また、卒前教育の総合診療教育の体制整備が不十分、総合診療を専攻することへの支援体制の欠如、総合診療を専攻した場合のキャリアモデルが身近にない等の課題に対応するため、厚生労働省においては「総合的な推進能力を持つ医師養成の推進事業」を実施し、総合診療医センターの設置を通じ、総合的な診療能力を持つ医師の養成を推進しているところである。本講演においては、このような厚生労働省における総合診療に関する施策についてご紹介する。

【略歴】

2011年慶應義塾大学医学部卒。済生会宇都宮病院、慶應義塾大学病院小児科、佐野厚生総合病院小児科を経て2014年4月に厚生労働省入省。厚生労働省入省後は母子保健課(小児慢性特定疾患、新生児マススクリーニング等)、環境省環境保健部石綿健康被害対策室(石綿健康被害救済制度等)、研究開発振興課(臨床研究法施行準備、臨床研究中核病院、研究不適切事案対応)を経て2018-2020年ハーバード公衆衛生大学院留学。公衆衛生学修士、理学修士取得後帰国し、健康局予防接種室(コロナワクチン)をへて、2020年10月より、医政局医事課。2021年1月より医師養成等企画調整室長(現職)。医師の働き方改革、医師の需給、医師養成(専門研修、臨床研修)、オンライン診療などを担当。

S-15-3 脳神経内科基本領域化と脳神経内科医の持つべき総合内科診療力



○園生 雅弘

帝京大学病院 脳神経内科

日本でのneurologyの基本領域としての確立のチャンスは過去2度あった。1度目は1950年代後半、精神神経学会の精神部門と神経部門への分離が討議された時、2度目は2003年専門医制度協議会でI群を目指すか、内科のサブスペであるII群となるかが議論された時である。今回2018年に専門医制度における基本領域化を目指すことを機関決定したのは、3度目の挑戦と位置づけられる。この間に神経学会は大きく成長したが、社会の情勢もまた大きく変化した。それは超高齢化社会の急速な進行と、地域医療の危機的状況によって、総合内科的診療能力を持つ医師を特に地方に増やしたいという国家的要請が前面に出てきたことである。この状況下でそれでも様々な不具合の克服のために神経学会が基本領域を目指したいというなら、この国家的要請にも応える姿勢を積極的に示すべきであり、それを無視してただ専門性を強調しても基本領域化への社会的理解・支援は決して得られない。

元来脳神経内科医は、総合内科的診療能力を持つのに有利な条件をいくつか有している。ひとつは、脳神経内科医は病歴と診察所見から診断を導き出すという過程が身に染み付いており、それはプライマリケアでまさに要求される技能である。また、頭痛・めまい・しびれなどの神経系の訴えは、一般外来や救急外来でもかなりのパーセンテージを占めるが、その評価は一般医師には難しい場合も多い。さらに高齢化社会で地域で問題になる要支援・要介護の疾患のおよそ半数は、脳梗塞・認知症・Parkinson病を代表とする神経難病などの神経疾患であり、脳神経内科医は、地域で在宅を含む医療に従事するにも適している。現に地方では、脳神経内科を専門としつつも総合内科的診療に当たっている脳神経内科医も多くいる。

以上のような観点から、脳神経内科医も内科的なプライマリケア能力を有するべきであり、それは国民医療にも資することとなる。それは初期研修をきちんと行い、かつ高齢の神経疾患患者が併発する合併症に真摯に向き合うことでも十分養成できると考えているが、それをより明確化するために、脳神経内科専門医資格に内科の実力を保証する方策を考えてもよいかもしれない。また、内科専門医とのダブルボードをとりやすくするなどの方策も柔軟に考えて、各方面との交渉を進めたい。

【略歴】

1982年 東京大学医学部卒業
1984年 東京大学医学部脳神経内科入局
1991年より1年間 スウェーデンウプサラ大学臨床神経生理部門Erik Stålberg教授の元に留学(針筋電図定量解析に関する研究)
1992年 帝京大学医学部神経内科講師
2006年 同助教授
2011年 同主任教授
2015年 神経筋電気診断センター センター長(兼任)
2016年 帝京大学医学研究科長(兼任)

主な研究領域:
神経学、神経筋電気診断学(針筋電図、単線維筋電図、神経伝導検査、体性感覚誘発電位、定量的表面筋電図)、神経症候学(機能的神経障害、MMT、筋筋)、ALS、頸椎性筋萎縮症、真の神経性胸郭出口症候群、手根管症候群

主な学会活動:
日本神経学会 専門医、理事、専門医制度運営委員会委員長、神経内科基本領域化推進対策本部副本部長、神経救急セクションチーフ
日本臨床神経生理学会 専門医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)、監事、専門医制度委員会エグゼクティブアドバイザー(予定)
日本神経学会 理事、財務委員長
日本神経救急学会 理事
日本脊髄機能診断学会 理事
"Muscle and Nerve" Editorial Board
"Clinical Neurophysiology Practice" Editorial Board

S-15-4 地域医療における総合診療
医としての脳神経内科医

○大八木保政

愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学講座

本講演では、地方の地域医療における総合診療科としての脳神経内科の役割について論じる。愛媛県は人口比の脳神経内科医数が全国的にも非常に少ない地域である。総合診療科はさらに少なく、地域医療においては専門領域によらず内科全体が総合診療科的な役割を果たしている。地域医療の充実には地方大学共通の課題だが、どこも少子高齢化・人口減少が進んでいる。老年病はさまざまな神経疾患と深く関係しており、神経内科学講座が老年医学教育を兼務している大学も少なくない。当講座は神経内科学と老年医学の両方の学生講義を担当し、少人数の医局ながら脳神経内科医だけでなく循環器専門医も在籍している。当科の医局員は脳神経内科を皮切りに、キャリアパスの中で総合診療科やリハビリ科などの領域にも進んでいる。当科の2名の中堅医師の経歴や最近設置した寄附講座を紹介し、地域医療で求められる総合診療科的な脳神経内科のあり方について考えたい。

ケース1: 卒後12年。初期研修後、愛媛大学地域医療学講座の家庭医療プログラム、愛媛大学総合診療科、町立病院、松山市の総合病院脳神経内科、愛媛大学脳神経内科などに勤務し、神経難病、脳卒中などの神経救急、地域の高齢者医療などに従事した。2022年4月から在宅往診専門クリニックに勤務。脳神経内科の診療能力は高齢者医療全般に非常に役立ち、また神経難病診療には高齢者総合機能評価(CGA)のような老年医学的視点も重要と考えられる。

ケース2: 卒後17年。神経内科専門医取得後、大学院で学位取得。そこまでは一般的だが、さらに他県の大学リハビリ学講座で3年間修練しリハビリ専門医を取得。現在は愛媛県内の回復期リハビリ病院に勤務。同院は若年性認知症の拠点施設でもあり、認知症専門医も今後取得予定。脳神経内科医の立場で見ると、リハビリテーション医学の知識は神経疾患の長期診療・ケアに最大の効果を発揮でき、逆にリハビリ科医の立場で見ると、脳神経内科的な高次脳機能や薬物の知識を有することで高い効果のリハビリを実践できている。

ケース3: 愛媛県の難病ネットワークでは二次医療圏に地域拠点病院を指定している。地域の難病拠点病院支援や高齢者医療充実のために、新居浜市が出資する寄附講座として脳神経内科・循環器内科が共同で「難病・高齢医療学講座」を2022年4月に開設する。地域の総合診療への貢献の一例として紹介する。

【略歴】

1985年 九州大学医学部卒業、九州大学神経内科入局
1988年 国立精神・神経センター神経研究所第6部 研究員
1991年 九州大学医学部附属病院神経内科 医員
1994年 米国オハイオ州ケース・ウェスタン・リザーブ大学 研究員
1995年 米国フロリダ州メイヨークリニック 研究員
1997年 九州大学医学部神経内科 助手
2001年 九州大学病院神経内科 講師
2007年 九州大学大学院医学研究院神経内科学 准教授
2012年 九州大学大学院医学研究院神経治療学寄附講座 教授
2014年 国立病院機構大牟田病院 臨床研究部長
2015年 愛媛大学医学研究科 老年・神経・総合診療内科学 教授
2019年 愛媛大学医学研究科 脳神経内科・老年医学 教授(講座名の変更)
現在に至る

神経内科専門医・指導医、内科学会認定内科医、認知症専門医・指導医

内科学会(評議員・Internal Medicine編集委員)、神経学会(理事・生涯教育小委員会委員長・広報委員など)、老年医学会(代議員)、認知症学会(評議員)、脳卒中学会、神経治療学会(評議員)、神経免疫学会、神経感染症学会(評議員)、自律神経学会(評議員)、Society for Neuroscience(米国)など

S-15-5 総合診療科を運営した脳
神経内科医の経験から：
総合診療医と脳神経内科
医のコアコンピテンシー
について

○山脇 正永

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 臨床医学教育開発学分野

日本専門医機構の総合診療領域専門研修プログラム整備基準には、総合診療の7つのコアコンピテンシー(基本的な資質・能力)として、1. 包括的統合アプローチ、2. 一般的な健康問題に対する診療能力、3. 患者中心の医療・ケア、4. 連携重視のマネジメント、5. 地域包括ケアを含む地域志向アプローチ、6. 公益に資する職業規範、7. 多様な診療の場に対応する能力、が必要とされていることが記載されており、私自身このガイドラインに沿って総合診療医の育成にあたってきた。

これらのコアコンピテンシーは総合診療医の得意とする部分である一方で、医師としての基盤部分であり、特に広い診療領域をカバーする脳神経内科医にとっては、必須の部分となっていると考えられる。1. 2. について、脳神経内科疾患の影響範囲は神経系のみならず筋骨格系、循環器系、呼吸器系等多岐にわたっており、全身管理は必須で総合的・統合的知識が求められる。また、脳神経内科診療において病歴と身体診察(H&P)は最も重視される部分となっている。3. については脳神経疾患の特徴として、ADLやQOLに直接関連する、緩徐進行性疾患への心理的・精神的援助が必要となる、遺伝カウンセリングや家族への配慮など心理社会的背景を考慮する等の患者中心の医療・ケアとなっている。4. 5. について、当方は脳神経疾患の摂食嚥下障害の臨床、研究に携わってきたが、耳鼻科、歯科など他科との連携だけでなく、看護師、言語療法士、栄養士等の多職種連携が必須となっている。当然この多職種連携は入院から在宅へ引き継がれるものであり、地域志向のアプローチも実践しているところである。6. については、難病対策事業、5疾患6事業にも密接に関連しており、また脳科学分野の研究活動も活発である。7. においては、脳神経内科医の診療の場は多彩であり、救急医療から一次医療・在宅医療までの視野が必要となっている。その他、総合診療科は臨床推論能力、医学教育にも親和性が高い。脳神経内科にとっても、臨床推論能力は局在診断も含めてそのニーズが高いものがあり、医学教育については上記1~7及び臨床推論能力について、幅広く学修できる環境にあると思われる。以上のように、総合診療科の診療において必要となるコアコンピテンシーは、脳神経内科医としての資質・能力と重複することが多く、両者が今後とも協力してわが国の医療に貢献できるものと考えられる。

【略歴】

1988年 東京医科歯科大学医学部修了
1988年 国保旭中央病院研修医
1990年 東京医科歯科大学大学院(神経内科学)
1992年 米国バージニア州立大学生化学教室リサーチフェロー
1996年 埼玉県総合リハビリテーションセンター内科
1998年 東京医科歯科大学大学院脳神経機能態学助教
2000年 医科歯科大学医学部講師(神経内科)
2003年 医科歯科大学医学部准教授(臨床教育研修センター、総合診療部)
2011年 京都府立医科大学大学院 総合医療・医学教育学 教授
2020年 東京医科歯科大学大学院 臨床医学教育開発学分野 教授

資格等

医学博士、医療管理政策学修士
日本神経学会神経内科専門医、日本内科学会総合内科専門医、日本摂食・嚥下リハビリテーション学会認定士
所属学会等
日本内科学会 資格認定試験病歴要約評価委員、日本医学教育学会 理事、日本嚥下医学会 副理事長、日本摂食・嚥下リハビリテーション学会 評議員、日本神経筋疾患摂食嚥下栄養学会 理事、日本病院総合医学会 評議員

Frontiers of animal models for neurodegenerative diseases

Chairs : Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental
Medicine, Nagoya University

Atsushi Iwata

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

〈Objective〉

Animal models that faithfully recapitulate disease status is prerequisite for research of neurodegenerative diseases to understand the pathomechanisms, and to develop targeted therapies and biomarkers. Recent progress in technologies of developmental biology has enabled us to generate animal models with sophisticated gene modifications in various species. In addition, innovative technologies to analyze these models have been arisen including novel neuroimaging techniques and high-throughput analyses such as single-cell RNA sequencing. Combination of such new animal models and innovated technologies enables us to elucidate the disease mechanisms more precisely and in more detail. Our aim is to advance research of neurodegenerative diseases by providing the latest information about the animal models and to discussing utility of them.

S-16-1 Development of next-generation tauopathy model mouse



○ Naoto Watamura¹, Martha Foiani²,
Karen Duff², Takaomi Saido¹

¹RIKEN Center for Brain Science, Japan, ²Dementia
Research Institute, University College London, UK

Aim: Tauopathies are a group of pathological disorders characterized by the accumulation of filamentous phosphorylated tau protein in the brain. To study the pathogenesis of the disease and to understand the neurotoxic effects of tau in dementia, we aimed to develop mouse models that reproducibly display specific tau pathology without artifacts because the current tauopathy models depend on the overexpression paradigm.

Methods: Previously we generated human *MAPT* knock-in (hTau-KI) mice, in which the entire *Mapt* gene was humanized. The hTau-KI mice express all six isoforms (Hashimoto et al., 2019; Saito et al., 2019). In this study, several tauopathy-causing mutations were introduced into hTau-KI mice by Base Editor, a new CRISPR/Cas9-based genome editing technology.

Results: We obtained several tauopathy mouse models (hTau-KI^{P301L}, hTau-KI^{P301S}, hTau-KI^{P301V}, hTau-KI^{Intron10+3 G>A}, hTau-KI^{P301L; Intron10+3 G>A}, hTau-KI^{P301S; Intron10+3 G>A}, hTau-KI^{S305N; Intron10+3 G>A}). Immunohistochemical analyses showed phospho-tau positive signals in the entorhinal cortex and other areas in some of these lines. In addition, biochemical analyses demonstrated that the intronic mutation altered the expression patterns of 3 and 4 repeat tau. Finally, we crossbred these mutant hTau-KI mice with *App* knock-in mice and found that amyloid pathology accelerated the tau pathology in the brain.

Conclusions: We successfully introduced tauopathy-causing mutations in hTau-KI mice. Consequently, we identified the effects of these *MAPT* mutations on the pathological and cognitive parameters. We expect these models to contribute to the research community for better understanding the mechanisms of tauopathies.

【Curriculum Vitae】

Education

2013.4-2015.3 Master's Degree in Department of Life science and Medical Bioscience, Graduate School of Advanced Science and engineering, Waseda University in Japan

2015.4-2018.3 Doctor's Degree in Department of Life science and Medical Bioscience, Graduate School of Advanced Science and engineering, Waseda University in Japan (PhD of Science)

Academic appointment

2015.4-2018.3 Junior Research Associate in Laboratory for Proteolytic Neuroscience RIKEN Center for Brain Science.

2018.4- Pos-doc in Laboratory for Proteolytic Neuroscience RIKEN Center for Brain Science.

2018.4- Part-time teacher at Teikyo University of Science

S-16-2 Mutant α -Synuclein transgenic marmoset as a model for Parkinson's disease



○ Reona Kobayashi^{1,2}, Hideyuki Okano^{1,2}

¹RIKEN Center for Brain Science, Japan, ²Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Japan

Parkinson's disease (PD) is an adult-onset intractable neurodegenerative disease characterized by slowly progressive symptoms, including motor, sleep, and olfactory disturbances. Here, we describe transgenic marmoset lines carrying a pathogenic mutation (A30P) in the *alpha-synuclein* gene (*SNCA*) that form a nonhuman primate (NHP) model of PD. The animals exhibited various late-onset PD-like behaviors, including REM sleep disruptions and gait disturbance partially responsive to dopamine replacement. In addition, multiple subcortical regions along with the dopaminergic system exhibited α -synuclein-related pathologies and long-term loss of dopamine transporters. Analysis of several animals at different ages and stages of disease progression indicated that this model animal exhibited hallmark pathological abnormalities at various phases of the disease, such as α -synuclein oligomerization at a subclinical phase and Lewy body-like α -synuclein aggregates in a later stage. This work documents the first transgenic NHP in which α -synuclein anomalies were demonstrated to be associated not only with various late-onset symptoms but also with pathogenesis in the subclinical phase of PD. We also propose that this model will enable the identification of predictive biomarkers and the assessment of preventive and disease-modifying therapies for PD.

[Curriculum Vitae]

-2012 B.S. in Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy
2012-2016 Ph.D. in Medical science, Keio University School of Medicine
2015-2017 JSPS Research Fellow for Young Scientists DC2, PD
2017-2018 Postdoctoral Research Fellow, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
2018- Research Scientist, Laboratory for Marmoset Neural Architecture, RIKEN Center for Brain Science

S-16-3 Generation of animal models of Alzheimer's disease - from mice to non-human primates



○ Hiroki Sasaguri^{1,2}

¹Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Animal models of human diseases that accurately recapitulate clinical pathology are indispensable for understanding molecular mechanisms, establishing therapeutic approaches, and detecting useful biomarkers. Remarkable progress in genome editing technologies such as Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) and clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated proteins (CRISPR/Cas9) have enabled us to generate ever-more-sophisticated animal models in short term. The Alzheimer's disease (AD) research community has used transgenic (Tg) mouse models that overexpress disease-relevant proteins such as amyloid precursor protein (APP) and presenilin (PS) for decades. These mice exhibit AD pathology, but the overexpression paradigm may cause additional phenotypes unrelated to AD. Second-generation mouse models contain humanized sequences and clinical mutations in the endogenous mouse App gene (App knock-in (KI) mice). These mice show A β accumulation without phenotypes related to overexpression. In addition to these App-KI mice, we have recently generated the third-generation AD mouse model that more precisely recapitulates pathology of human AD patients in short term compared to the second-generation models. Furthermore, we have generated non-human primate (NHP) models utilizing novel genome editing technologies. These NHP models will be potent options for studying primate-specific features that arise from brain structures, genetic backgrounds, physiological functions, and cognitive behaviors. We will make the mutant AD animals available to researchers worldwide in the fight against AD in the future.

[Curriculum Vitae]

1993 - 1999 Tokyo Medical and Dental University, Faculty of Medicine
1999 - 2001 Resident, Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital and Yokosuka Kyosai Hospital
2001 - 2002 Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital and Saitama Rehabilitation Center
2002 - 2004 Department of Neurology, Asahi General Hospital
2004 - 2005 Department of Neurology, Kanto Central Hospital
2005 - 2009 Graduate Student, Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University
2009 - 2012 Department of Neurology, Saitama Rehabilitation Center
2012 - 2014 Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville (Prof. Petrucelli)
2014 - 2016 Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital
2016 - 2019 Research Scientist, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science
2019 Dec - present Deputy Team Leader, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science

S-16-4 Animal model of Parkinson's disease: For unveiling the pathogenesis and the development of DMT



○ Hodaka Yamakado

Department of Neurology Kyoto University Hospital, Japan

The prodromal stage of Parkinson's disease (PD) provides an excellent opportunity for investigating the early pathomechanisms and for the development of disease-modifying therapies (DMTs). Animal models for prodromal PD are urgently needed, and we have two strategies to make prodromal PD models; one is based on the genetic factors involved in the PD development and the other is based on the prion hypothesis. Alpha synuclein (aS) BAC transgenic mice exhibited multiple prodromal PD symptoms including RBD, but do not exhibit motor symptoms. In contrast, some aS propagation model exhibit robust aS pathology and motor symptoms, but have some criticism for the artificial initiation of the disease. Moreover, propagation of aS has not been proven in the aS overexpression models; that is, these mice models are not necessarily continuous. In this symposium the advantages and disadvantages of these mice model, which are created based on the two major hypothesis of the PD pathogenesis, will be discussed.

[Curriculum Vitae]

- 2000 M.D. Kyoto University School of Medicine
- 2000-4 Resident in Internal Medicine, Toranomon Hospital, Tokyo
- 2003-4 Clinical Fellow, Dept. of Neurology, Kyoto University, Kyoto
- 2005-4 Graduate student, Kyoto University Graduate School of Medicine
- 2009-4 Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto University, Kyoto
- 2010-9 Clinical Fellow, Dept. of Neurology, Takeda General Hospital
- 2011-4 Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto University (2015.7-2017.1) Visiting Scholar, Dept. of Neurosciences, University of California, San Diego
- 2019-4 Research Associate Professor, Kyoto University Hospital

S-16-5 Revisiting TDP-43-based mouse models for ALS and FTD



○ Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan

Abnormal accumulation of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), a DNA/RNA binding protein, is a pathological signature of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTD). Missense mutations in the *TARDBP* gene are also found in inherited and sporadic ALS, indicating that dysfunction in TDP-43 is causative for ALS. To model TDP-43-linked ALS in rodents, a number of transgenic and knockout mouse models for TDP-43 have been developed. However, unlike with SOD1-ALS models, TDP-43 based mouse models were unable to demonstrate mutant-specific motor neuron degeneration, partly due to the high toxicity of wild-type TDP-43 overexpression. To overcome such problems, several groups including us have attempted to generate TDP-43 knock-in mice with inherited ALS patient-derived TDP-43 mutation. Our homozygous TDP-43^{M337V} mice developed normally without exhibiting detectable motor dysfunction and neurodegeneration. However, splicing of mRNAs regulated by TDP-43 was deregulated in the spinal cords of TDP-43^{M337V} mice. Together with the recently reported several TDP-43 knock-in mice with ALS-linked mutations, our finding indicates that ALS patient-derived mutations in the *TARDBP* gene at a carboxyl-terminal domain of TDP-43 may cause a gain of splicing function by TDP-43, however, were insufficient to induce robust neurodegeneration in mice. In this talk, I will provide the overview of TDP-43-based mouse models for ALS and FTD and try to discuss the future direction.

[Curriculum Vitae]

- 1992 MD, Faculty of Medicine, Kyoto University
- 1992-1996 Medical Residency (Kyoto University Hospital and others)
- 2000 PhD., Graduate School of Medicine, Kyoto University
- 2001-2006 Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego, USA
- 2006-2009 Unit Leader (Principal Investigator), RIKEN Brain Science Institute
- 2009-2014 Laboratory head, RIKEN Brain Science Institute
- 2013- present Professor, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University
- 2014-2016 Vice Director, RIEM, Nagoya University
- 2016-2020 Director, RIEM, Nagoya University

Honors:

- 2004 Carrier Developmental Award, Muscular Dystrophy Association, USA
- 2013 Year 2013 Award, Japanese Society of Neurology

Editorship:

- Associate Editor: Science Advances, FEBS Open Bio, Clinical Experimental Neuroimmunology
- Section Editor: Neuroscience Research
- Editorial Board: Molecular Brain

Integrated understanding of physiology and imaging based on the genetic dystonia

Chairs : Nagako Murase

National Hospital Organization Nara Medical Center

Yuishin Izumi

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

《Objective》

This symposium aims to integrate the information from physiological, genetic and imaging studies of genetic dystonia. We focused on DYT1 (early-onset generalized dystonia), 5 (dopa-responsive dystonia), and 10 (exercise-induced dystonia) which are the representative monogenic dystonias. In the first half, Dr. Yokoi from Florida University explains, using the DYT1 knock-out/in mouse, the abnormal striatum function and LTP as well as the relationship with cerebellum. Dr. Fujita shows the abnormal network hub including the cerebellum during the visual motion perception in DYT1 dystonia. In the second half, Dr. Yoshino discloses the characteristics of different phenotypes of dystonia and Parkinson's disease in DYT5. Dr. Kimura elucidates the different patterns of sensory-motor integration between the subtypes of DYT5 patients. Finally Dr. Azuma introduce their Japanese genetic studies of DYT10 and various phenotypes.

S-17-1 Biochemical, Electrophysiological and Behavioral Studies using Genetic Mouse Models of DYT1 Dystonia



○ Fumiaki Yokoi^{1,2,3}, Yuqing Li^{1,2,3}

¹Norman Fixel Institute for Neurological Diseases, USA, ²McKnight Brain Institute, USA, ³Department of Neurology, College of Medicine, University of Florida, USA

DYT1 early-onset generalized dystonia is an inherited movement disorder characterized by sustained muscle contractions causing repetitive movements and abnormal postures. Most patients have a trinucleotide GAG deletion (Δ GAG) in *DYT1/TOR1A*, coding for torsinA. *Dyt1* Δ GAG heterozygous knock-in (KI) mice have the corresponding deletion. TorsinA is reduced in both DYT1 dystonia patient fibroblasts and the striatum in KI mice. Reduced dopamine receptor 2 (D2R) in the striatal cholinergic interneurons causes high acetylcholine tone, which induces corticostriatal long-term depression deficits, abnormal muscle contraction, and beam-walking deficits. These deficits in KI mice are rescued by trihexyphenidyl, which is a muscarinic acetylcholine receptor blocker often used for dystonia patients. *Dyt1* heterozygous knock-out (KO), *Dyt1* knock-down, cerebral cortex-specific *Dyt1* conditional KO, striatal medium spiny neuron-specific *Dyt1* conditional KO (sKO), D2R-expressing-cell-specific *Dyt1* conditional KO (d2KO), and ChAT-expressing-cell-specific *Dyt1* conditional KO mice also show beam-walking deficits. The cerebellar Purkinje cell-specific *Dyt1* conditional KO and dopamine receptor 1 (D1R)-expressing-cell-specific *Dyt1* conditional KO (d1KO) mice show better performance in beam-walking. *Dyt1* Δ GAG homozygous KI and *Dyt1* homozygous KO mice show neonatal lethality. The mutant mice with a combination of neuron- and glia-cell-specific *Dyt1* conditional KO and heterozygous KO show growth retardation and infant lethality, which can be rescued by enhanced care. KI mice show striatal D1R and D2R reductions. *Dyt1* sKO and *Dyt1* d2KO mice show striatal D2R reduction and *Dyt1* d1KO mice show striatal D1R maturation deficits, suggesting that the D1R and D2R reductions are intrinsic cellular properties. Since *Dyt1* mutation affects different receptors on multiple neuron types and exhibits motor deficits, various drugs targeting the defected pathways may attenuate the dystonia symptoms.

【Curriculum Vitae】

Fumiaki Yokoi, Ass. Prof., Dep. Neurol., Coll. Med., Univ. Florida EMAIL: fumiaki.yokoi@neurology.ufl.edu EDUCATION: Dep. Biochemistry, Fac. Science, Saitama Univ.; Dep. Biology, Grad. Sch. Science, Nagoya Univ. SCHOLARSHIP: Japan Scholarship Foundation; Japan Society for the Promotion of Science EMPLOYMENT: Dep. Biochemistry, Saga Med. Sch.; Dep. Mol. Integ. Physiol., Coll. Lib. Arts Sci. Univ. Illinois Urbana-Champaign; Dep. Neurol., Sch. Med., Univ. Alabama Birmingham MEMBERSHIP: Society for Neuroscience; Japanese Biochemical Society; Molecular Biology Society of Japan GRANTS (5): Discovery Award, Dep. Defense, USA, etc. INVENTION (1): US Patent: TF05059/A06421 PUBLICATIONS (54): <https://scholar.google.com/citations?user=-rpQT54AAAAJ&hl=en&oi=ao> INVITED TALKS (11): Tyler's Hope for Dystonia Cure, etc. CONFERENCES (108): SfN Neurosci. Ann. Meeting, etc. DEP./UNIV. SERVICE (8): Fac. Search Comm., etc. GRANT REVIEWER (2): Med. Res. Council, UK JOURNAL REVIEWER (25): Mov. Disord., etc.

S-17-2 Disruption of network for visual perception of natural motion in DYT1 dystonia



○ Koji Fujita

Department of Neurology, Tokushima University, Japan

In healthy subjects, brain activation in motor regions is greater during the visual perception of "natural" target motion, which complies with the two-thirds power law, than of "unnatural" motion, which does not. It is unknown whether motion perception is normally mediated by a specific network that can be altered in the setting of disease. We used block-design functional magnetic resonance imaging and covariance analysis to identify normal network topographies activated in response to "natural" versus "unnatural" motion. A visual motion perception-related pattern (VPRP) was identified in 12 healthy subjects, characterized by covarying activation responses in the inferior parietal lobule, frontal operculum, lateral occipitotemporal cortex, amygdala, and cerebellum (Crus I). Selective VPRP activation during "natural" motion was confirmed in 12 testing scans from healthy subjects. Consistent network activation was not seen, however, in patients with DYT1 dystonia, a neurodevelopmental disorder in which motion perception pathways may be involved. Using diffusion tractography, we evaluated the integrity of anatomical connections between the major VPRP nodes. Indeed, fiber counts in these pathways were substantially reduced in the DYT1 dystonia subjects. In aggregate, the findings associate normal motion perception with a discrete brain network which can be disrupted under pathological conditions.

[Curriculum Vitae]

Dr. Fujita graduated from Tokushima University Faculty of Medicine in 2002. After completing residency at Tokushima University Hospital and National Center of Neurology and Psychiatry, Kohnodai Hospital, he joined Department of Neurology at Tokushima University Hospital. He received PhD from Tokushima University Graduate School of Medical Sciences in 2011 and studied as a postdoc at Center for Neurosciences, The Feinstein Institutes for Medical Research in 2014-2018. He has worked at Department of Neurology, Tokushima University Hospital since 2018. He is a member of the Japanese Society of Internal Medicine, the Japanese Society of Neurology, the Japan Stroke Society, Japan Society for Dementia Research, Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, Asian Pacific Society of Prion Research, Japanese Society of Magnetic Resonance in Medicine, and American Academy of Neurology.

S-17-3 GCH1 variants in dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease



○ Hiroyo Yoshino¹, Kensuke Daida²,
Kenya Nishioka², Nobutaka Hattori^{1,2,3}

¹Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan,

²Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ³Laboratory of Genomic Medicine, Center for Genomic and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Dopa-response dystonia (DRD) commonly manifests as childhood-onset diurnally fluctuating dystonia with excellent response to levodopa. Segawa disease, the most common form of DRD, is caused by autosomal-dominant deficiency of the guanosine triphosphate (GTP) cyclohydrolase I, encoded by GTP-cyclohydrolase I (*GCHI*). GTP cyclohydrolase I is a biosynthetic enzyme of tetrahydrobiopterin which is the essential cofactor for the activity of tyrosine hydroxylase. DRD is classified into three types: (i) classic DRD, (ii) DRD with parkinsonism, and (iii) early-onset atypical DRD. The manifestations of patients with *GCHI* variants are clinically and genetically heterogeneous. Mencacci et al. reported that pathogenic *GCHI* variants are one of the risk factors for developing Parkinson's disease (PD), even in the absence of a family history of DRD. There are some reports that describe patients with DRD who have a family history of PD in the same family. *GCHI* variants may be related to a part of the common pathological cascade of dopamine metabolism in DRD and PD. We reported 15 patients harboring *GCHI* variants presented two distinctive phenotypes of PD or DRD, which clinically and radiologically shared characteristic features. Moreover, we performed deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) operation in two patients, one with DRD and the other with young-onset PD. Both patients showed decreased uptake in dopamine transporter SPECT. After the operation, their daily levodopa equivalent dose decreased and their motor fluctuation was improved. Indication of STN-DBS might be expanded to patients with *GCHI* variants. In this symposium, we will talk about the clinical features of patients harboring *GCHI* variants and the effect of STN-DBS.

[Curriculum Vitae]

Apr 1982 - Mar 1986 Kyoritsu College of Pharmacy (present Keio University Faculty of Pharmacy)
Feb 1988 - Mar 2001 Research Assistant, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
Apr 2001 - present Assistant Professor, Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University

S-17-4 Pre-movement gating of somatosensory evoked potentials in two types of DYT5, Segawa disease



○ Kazue Kimura

Segawa Memorial Neurological Clinic for Children, Japan

Introduction: DYT5, Segawa disease (SD) is an autosomal dominant, dopa-responsive dystonia with marked diurnal fluctuations, is clinically classified into two types: postural dystonia (SD-P) and action dystonia (SD-A). SD-P has an earlier onset and is characterized by postural dystonia, while in SD-A, dystonic movements appear in late childhood in addition to postural dystonia. To evaluate the differences between these two types of SD, we examined the pre-movement gating of somatosensory evoked potentials (SEPs). This tool has been helpful to explore sensorimotor integration and detect thalamocortical involvement.

Methods: Seventeen patients with SD (SD-P: 10; SD-A: 7; 11-63 years) and 19 age-matched healthy subjects (9-51 years) were studied. We assessed the pre-movement gating of SEPs using median nerve stimulation at the wrist. For pre-movement, subjects were given a warning sound followed 1 s later by an electric stimulus, an imperative signal to extend the thumb and, elicited SEPs before the movement. We compared the amplitudes of the frontal N30 (FrN30) between the pre-movement and the resting state and obtained the ratio (pre-movement /rest). The larger the gating ratio, the less the gating.

Results: We found the attenuation of the pre-movement amplitude of FrN30 in healthy controls and the majority of both SD types. However, the gating ratio in patients with SD-A was significantly larger than in patients with SD-P and the healthy controls regardless of age ($p < 0.001$). There were no significant differences in the gating between SD-P and healthy subjects.

Conclusion: The preservation of the gating in SD-P and impairment in SD-A

indicate a physiological difference between the two. Specifically, we believe that sensorimotor integration of the basal ganglia-thalamocortical circuits may be intact in SD-P but are affected in SD-A. Our results support that SD-P develops through the reticulospinal tract from the descending pathway of the basal ganglia.

[Curriculum Vitae]

Education
1975: Graduation from Kagoshima University, School of Medicine

Training
1975-1977: Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine: M.D.

1980-1981: Segawa Neurological Clinic for Children

Work Experience
1977-1979: Clinical fellow: Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

1979-1980: Clinical fellow: Clinical Lab. of Electroencephalography, same above

1981-1983: Lab. Chief: same as above: Ph.D.

1983- Present: Clinical fellow: Segawa Neurological Clinic for Children, Neurological Clinic for Children, Segawa Memorial Neurological Clinic for Children

Awards
2014: The Japanese Society of Child Neurology

S-17-5 PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia



○ Yoshiteru Azuma

Department of Pediatrics, Aichi Medical University, Japan

PRRT2 gene encodes proline-rich transmembrane protein 2, which is expressed in the central nerve system and interacts with components of the neurotransmitter release machinery. Pathogenic *PRRT2* mutations cause mainly two phenotypes of neurological disease, benign infantile epilepsy (BIE) and paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), with autosomal inheritance pattern. BIE is characterized by onset in infancy, seizure cluster, short seizure duration and normal inter-ictal EEG. Seizure of BIE always disappears before two years of life. PKD usually develops from childhood or adolescence. PKD is characterized by brief attacks of involuntary movement or posture triggered by sudden and rapid voluntary movement. The same mutation in a family can show various phenotypes of each patient, BIE or PKD or BIE with PKD. Antiepileptic drugs such as lacosamide and carbamazepine are effective for these attacks. It is considered that family history and genetic test are useful for accurate diagnosis. We previously reported 104 Japanese patients with *PRRT2* mutation in 135 patients with BIE and/or PKD (Seizure, 2019). The c.649dupC mutation was the most frequent in our Japanese cohort as similar as that of reports in other countries. We started investigating other genetic causes in *PRRT2* negative patients by whole-exome sequencing.

[Curriculum Vitae]

Work history
2001-2003 Junior resident, Okazaki City Hospital
2003- Working as pediatrician at hospitals
2011-2015 Assistant professor, Pediatric intensive care, Nagoya University
2015-2018 Visiting researcher, Newcastle University, UK
2018-2020 Collaborative researcher, Department of Human Genetics, Yokohama City University
2020- Lecturer, Department of Pediatrics, Aichi Medical University

Education
1995-2001 Bachelor-Master Course of Nagoya University Graduate School of Medicine
2006-2010 Doctoral Course of Nagoya University Graduate School of Medicine
2014 Doctor of Philosophy (Medical Science, Nagoya University)

ICTを活用した神経難病診療とリハビリテーション

座長：市川 忠 埼玉県総合リハビリテーションセンター脳神経内科
中馬 孝容 滋賀県立総合病院リハビリテーション科

〈ねらい〉

COVID-19パンデミックよりICTを活用する遠隔診療が開発、実用化されつつある。リハビリテーション領域でもパンデミックの影響を受けサービス提供方法の検討が必要である。遠隔地、交通弱者に対するサービス提供にも有効なICTを活用して神経リハビリテーションの可能性を検討する。

S-18-1 神経難病診療におけるICT, AIなど新技術



○大山 彦光

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

神経難病は診断や治療の多くは進行性の身体機能障害を呈し、病気の進行とともに遠方の専門医への通院が困難になる。また、症状に日内変動が生じる場合があり、適切なマネジメントのためには外来通院時の症状のみでなく在宅での症状の変動を的確に把握する必要がある。しかし、現状では症状を客観的に把握する手段が少ない。これらの問題を解決する方法として、医療における情報通信技術 (ICT) の応用およびデジタルトランスフォーメーション (DX) の重要性が認識されつつある。

専門医へのアクセスを改善するための手段の一つとして遠隔医療技術がある。新型コロナウイルスの感染拡大とともに、本邦でもオンライン診療が徐々に広がりつつある。拡張現実 (AR) や仮想現実 (VR) 技術によって遠隔医療技術の発展が期待でき、遠隔リハビリテーションなどへの応用が期待される。客観的に患者の状態を把握する方法の一つとして、ウェアラブルデバイスがある。ウェアラブルデバイスによって24時間モニタリングを行うことで、診察時以外の在宅での状態を客観的かつ連続的に評価をすることができる。また、ウェアラブルデバイスによるモニタリングによって得られた膨大なビッグデータから、人工知能 (AI) を用いた解析により、デジタルバイオマーカーの発見や診断・治療補助プログラムの開発につながる可能性がある。

本講演では、神経難病のICTおよびDXの研究の現状と未来について概説する。

【略歴】

2002年 3月	埼玉医科大学医学部医学科卒業
2002年 5月	順天堂大学 脳神経内科 レジデント/チーフレジデント
2006年 4月	順天堂大学 大学院医学研究科 神経学講座 大学院生
2009年 7月	フロリダ大学 Movement Disorder Center リサーチフェロー
2011年 7月	順天堂大学 脳神経内科 助教
2014年 4月	順天堂大学 脳神経内科 准教授
2015年 3月	フロリダ大学 神経内科 客員准教授 (併任)
2018年 12月	順天堂大学大学院医学研究科 神経変性・認知症疾患共同研究講座 准教授 (併任)
2019年 10月	順天堂大学大学院医学研究科 ICT制御に基づく在宅医療開発講座 准教授 (併任)
2020年 4月	順天堂大学大学院医学研究科 パーキンソン病治療薬開発講座 准教授 (併任)
2021年 4月	順天堂大学大学院医学研究科 神経疾患におけるPROIに基づく統合データ解析講座 准教授 (併任)
2021年 4月	順天堂大学大学院医学研究科 運動障害疾患病態治療開発講座 准教授 (併任)
2021年 8月	順天堂大学大学院医学研究科 デジタル指標運動機能研究講座 准教授 (併任)

S-18-2 遠隔リハビリテーションの可能性と限界 -PD遠隔リハ研究会活動から-



○市川 忠

埼玉県総合リハビリテーションセンター 脳神経内科

COVID-19パンデミックにて遠隔診療の有用性について医療機関のみならず一般市民にも広く知られることとなった。本邦パーキンソン病(PD)診療においても多くの医療機関において、ビデオ通話システムを用いた遠隔診療や電話診療による診察や投薬が行われてきた。リハビリテーション(以下リハビリ)については、海外においてビデオ通話システムを用いたリハビリ支援やビデオ教材を活用したリハビリを遠隔で行う取り組みが先行している。

リハビリや運動はPD患者を支える上で重要な手段であり、COVID-19パンデミック中に運動や外出などの機会損失によりPD患者の運動症状、非運動症状が悪化したことが示されている。診察、投薬と同様に遠隔で行うリハビリや運動指導によりPD患者の状態を維持改善できるかを検証することが、パンデミックを経験し、今後ICT活用を図る上で重要と考え、PD遠隔リハビリテーション研究会をじしゅてきに立ち上げた。

第1回では、1. 遠隔診療に用いるデバイス、2. PDでの遠隔リハビリでの安全性、3. PD遠隔リハビリのアウトカム指標についてディスカッションを行った。

第2回では、PDリハビリでも遠隔でできること・できないことについて理学療法、作業療法、言語聴覚療法の各分野から現状と課題を提起した。

第3回では、PD遠隔リハビリを行うため基礎となる、在宅や外来でのリハビリメニューですについて具体的に理学療法、作業療法、言語聴覚療法から提案する企画を進めている(R4年1月現在)。

遠隔リハビリは交通弱者である高齢者、医療機関過疎地域や雪など天候での移動が困難となる地域の住民にとっても有用な手段と考えられる。一方で遠隔リハビリの普及には、現行の対面でのリハビリに対する非劣性を示す必要がある。このためPDリハビリの標準的メニューの作成により、遠隔と現行対面での有効性比較できるようになることがPD遠隔リハビリ研究会の目標と考えている。

【略歴】

1986年3月 東京医科歯科大学医学部卒業
同年5月 東京医科歯科大学神経内科入局
同年7月 国保旭中央病院内科系研修
1988年1月 東京医科歯科大学付属病院神経内科
1989年4月 NTT関東通信病院神経内科
1991年3月 埼玉県障害者リハビリテーションセンター内科
1994年3月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科神経内科専攻卒業
1994年4月 埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科医長
2007年4月 同診療部長
2013年4月 同医療局長
2018年4月 同副センター長
2021年4月 同副センター長 兼 病院長
資格：
医学博士、日本神経学会指導医・専門医、日本認知症学会指導医・専門医
所属学会：
日本神経学会(代議員)、日本パーキンソン病運動障害疾患学会(理事)日本認知症学会、日本リハビリテーション医学会、日本臨床神経生理学会、日本高次脳機能障害学会(代議員)、日本神経治療学会

S-18-3 パーキンソン病センターでの遠隔リハビリテーションの取り組み



○土居 充

国立病院機構鳥取医療センター 脳神経内科

2020年以降COVID-19パンデミックにより医療体制は大きく変貌した。遠隔医療が推進され、学会や医療者間の交流にZoomなどの利用が一般化した。コロナ禍で患者の活動量は低下し、リハビリテーションを行う機会が乏しくなる状況があり、リハビリテーション分野にも遠隔医療が浸透することが期待されている。

パーキンソン病の治療は主にリハビリテーション治療と薬物治療が行われる。薬物療法は患者の症状に対して、医師が薬物を処方することで行われる。一方、医療施設でのリハビリテーションの実施は医師の処方のもと患者がリハビリスタッフ(PT・OT・ST)と行い、その形態は外来でのリハビリテーションと入院でのリハビリテーションがある。リハビリテーションは柔軟性・筋力・バランス・心肺機能の各要素を組み合わせ、運動症状と非運動症状の改善、QOLの低下を軽減しよりよい臨床経過を期待して実施され、パーキンソン病に対する必須の治療として広く認知されてきている。リハビリテーション治療の肝要な点は、運動感覚のミスマッチを修正し意識的な動きを促すこと、及び継続することである。リハビリテーションスタッフと一対一で行う意義は前者にあり、外来リハビリテーションの役割の一部は後者にある。最も重要な点は、自宅等で自主的なリハビリテーションをいかに継続するかである。リハビリテーションは患者本人だけでも取り組むことができ、自ら取り組むことができる治療手段である。患者が自宅環境で行っているリハビリテーションを遠隔で確認できる意義は極めて大きい。

当院では2020年12月にパーキンソン病センターを設立し、多職種で患者支援にあたってきた。我々の施設では県外の遠方からのリハビリテーション入院を経験した患者に対して遠隔リハビリテーション介入を実施している。COVID-19の感染拡大に伴い、県外からの入院に制限がかかることとなり、遠隔リハビリテーションの対象者は制限されている。その中で、対面でのリハビリテーションの代替アプローチとして、当院ではWebexを利用した患者と非接触のリハビリテーションを提供しており、実際の運用について紹介し、コロナ後の実行可能で有望な個別化医療の手法となることを期待するとともに今後の課題について考えてみたい。

【略歴】

1993年 鳥取大学医学部医学科 卒業
1993年 鳥取大学医学部附属病院 研修医
1997年 鳥取大学大学院医学研究科博士課程 修了
1998年 国立病院機構西鳥取病院神経内科
2001年 鳥取県立中央病院神経内科
2006年 国立病院機構鳥取医療センター神経内科
2016年 国立病院機構鳥取医療センター 医長
2019年 国立病院機構鳥取医療センター 診療部長
2020年 国立病院機構鳥取医療センター パーキンソン病センター長
2021年 国立病院機構鳥取医療センター 統括診療部長

S-18-4 神経疾患の摂食嚥下障害 へのオンラインリハビリ テーション



○野崎 園子

わかくさ竜間リハビリテーション病院

「オンライン診療」は、ICTを通して患者の診察及び診断をおこない診断結果の伝達や処方等の診療行為を「リアルタイム」によりおこなう行為と定義されており(厚生労働省)、「オンラインリハビリテーション(オンラインリハ)」はそのひとつである。

神経疾患患者の在宅摂食嚥下リハビリテーションにおいては、摂食嚥下機能評価に基づいた、摂食環境整備や訓練を多面的に実施するため、かかりつけ医療機関と訪問スタッフとの長期的かつ良好な連携が鍵となる。

厚生労働省は2018年に「オンライン診療の適切な実施に関する指針(指針)」を示し、その中で、医師-患者間において、円滑なコミュニケーションを支援する者「オンライン診療支援者」が定義されているが、摂食嚥下オンラインリハでは訪問スタッフがこの役割を担い、細やかな病診連携をささえている。

われわれはオンライン診療支援者との連携のもと、少数例ながら延べ100回以上の摂食嚥下オンラインリハを実施してきた。実際の食事場面を視覚的に共有し、リアルタイムに食形態や姿勢、嚥下訓練などを指導することができ、外来診療では得られない情報共有や実技指導もおこなっている。厚生労働省の「指針」では、①患者の日常生活の情報も得ることによる医療の質のさらなる向上 ②医療を必要とする患者に対して医療へのアクセシビリティを確保 ③患者の治療への能動的に参画による治療の効果の最大化 をオンライン診療の基本理念としている。

われわれの実施している摂食嚥下オンラインリハにおいては以下の成果を得ている。すなわち ①摂食嚥下機能が改善し、重症化イベント(肺炎・窒息)が減少、②患者側・訪問スタッフと医療機関が食事場面を視覚的に共有し、リアルタイムでの摂食嚥下指導を実施、③患者・家人のリハビリテーション医療への積極的な取り組み、である。

オンライン診療は、患者側の通院時間・交通費の負担軽減、専門性の高い医療へのアクセスなど、先行している海外の報告においても高い評価を得ている。一方で、オンライン実施時間の調整、ネット環境やデバイス設定などがやや煩雑であり、診療報酬は、現状では(2021年12月現在)訪問スタッフの(撮影者など)マンパワーに見合った加算などは設定されていない。

摂食嚥下オンラインリハはオンライン医療に適していると考えられ、今後その効果についてエビデンスを積み重ね、安定した医療を目指す必要があると考える。

【略歴】

1980年 大阪大学医学部卒業
 1980年 天理よろづ相談所病院レジデント
 1982年 市立豊中病院内科
 1983年 大阪大学医学部第二内科
 1989年 国立病院機構 刀根山病院 神経内科
 1992年 同 神経内科医長
 2004年 国立病院機構 徳島病院 臨床研究部長
 2008年 兵庫医療大学 リハビリテーション学部 教授
 2011年 兵庫医療大学大学院 医療科学研究科長 兼任
 2016年 関西労災病院 神経内科部長
 2017年 同 リハビリテーション科部長 兼任
 2020年 わかくさ竜間リハビリテーション病院 診療部長 現在に至る
 <学会活動>
 日本神経摂食嚥下・栄養学会(JSDNNM) 代表理事
 日本神経学会 専門医・指導医
 日本リハビリテーション医学会 専門医・指導医
 日本内科学会 認定医
 日本摂食嚥下リハビリテーション学会 認定士
 日本嚥下医学会認定嚥下相談医

Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease and dementia

Chairs : Tatsuro Mutoh

Fujita Health University Hospital

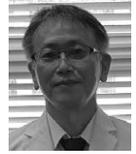
Tadanori Hamano

Department of Neurology, University of Fukui

《Objective》

Accumulation of Amyloid β protein ($A\beta$) and highly phosphorylated tau is pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD). Autophagy is the process of the self-digestion of cell. Its swallows own cytoplasmic contents and wraps it to form vesicles, then fuse with lysosomes. Autophagy can selectively degrade misfolded proteins, including $A\beta$ or tau. Autophagy dysfunction is one of the main causes of neurodegeneration disorders, including AD, Parkinson's disease and Amyotrophic lateral sclerosis, and skeletal myopathies. In the degenerating neurites, accumulation of autophagic vacuoles was observed. $A\beta$ or tau accumulation can be the cause of autophagy and mitophagy dysfunction. Autophagy dysfunction can also be the cause of $A\beta$ or tau accumulation. The aim of this symposium is to discuss the implication of autophagy in AD and dementia, and therapeutic approach via autophagy modulation.

S-19-1 Autophagy dysfunction and accumulation of amyloid beta protein and tau protein



○ Tadanori Hamano

Department of Neurology, University of Fukui, Japan

The pathogenic mechanisms of Alzheimer's Disease (AD) involve the deposition of abnormally misfolded proteins, amyloid β protein ($A\beta$) and tau protein. $A\beta$ comprises senile plaques (SPs), and tau aggregates form neurofibrillary tangles (NFTs), both of which are hallmarks of AD. In the AD brain, swollen neurites and dystrophic neurites surround the SPs. In the dystrophic neurites, many autophagic vacuoles were found. This implies that autophagy is disturbed in AD brain. Autophagy is the main conserved pathway for the degeneration of aggregated proteins, $A\beta$, tau and dysfunctional organelles, including disturbed mitochondria. Many animal model studies have demonstrated that autophagy normally functions as the protective factor against AD progression associated with intracytoplasmic toxic $A\beta$ and tau aggregates. An improved understanding of the signaling pathways that regulate autophagy is critical to developing AD treatments. The cellular and molecular machineries of autophagy, their function in the pathogenesis of AD, and current drug discovery strategies will be discussed.

【Curriculum Vitae】

2020-	Clinical Professor, Department of Neurology, University of Fukui, Fukui, Japan
2013-	Associate Professor, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan Neurologist in Chief, Division of Neurology, University of Fukui Hospital, Fukui, Japan
2006-	Senior Assistant professor, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan
2004-2006	Visiting Scientist in Mayo Clinic Jacksonville, FL, USA. Supervisor Prof. Shu-Hui Yen
2000-	Assistant Professor, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan
1993-1997	Graduate Student, Second Department of Internal Medicine, University of Fukui, Fukui, Japan. Supervisor Prof. Masaru Kuriyama, and Prof. Yasuo Ihara
1992	Resident in the Department of Neurology, Meitetsu Hospital, Nagoya, Japan
1990	Resident in Second Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Fukui, Japan

5月20日 (金) 8:00 ~ 9:30

第03会場 (Bブロック 7F ホールB7 (1))

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-19-2 Tau propagation and autophagy dysfunction - relationship to strain hypothesis and treatment**○ Yumiko Motoi^{1,2,3}, Nasir Usin⁴,
Tetsuo Hayashi^{1,2}, Shotaro Shimonaka^{2,5},
Nobutaka Hattori¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ²Department of Diagnosis, Prevention, and Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Japan, ³Juntendo University, Juntendo hospital Medical Center for Dementia, Japan, ⁴Genome and Regenerative Medicine Center, Graduate School of Medicine, Juntendo University, ⁵Research Institute for Diseases of Old Age, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Accumulation of aggregated tau protein is the major neuropathological hallmark of several neurodegenerative tauopathies, including Alzheimer's disease (AD), corticobasal degeneration (CBD), and progressive supranuclear palsy (PSP). Each Tau filament has distinct cellular and neuroanatomical distributions with morphological and biochemical differences, suggesting the ability to adopt disease-specific clinical phenotype (strain hypothesis). Recent cryo-EM analyses revealed that high-resolution structures of AD tau filaments are different from those of CBD. Using cellular tau aggregation assays, we reported that Asn-368 mutation suppressed tau aggregation triggered by an AD tau seed, but not using PSP or CBD seeds (Shimonaka et al. J Biol Chem 2020).

Tau aggregates and phosphorylated forms of Tau are thought to be degraded by the autophagy lysosome pathway rather than the ubiquitin proteasome system. We hypothesized that distinct strains are degraded in a different manner. We assessed the effects of lithium-induced autophagy on tau aggregates using AD, PSP and CBD seeds induction. Lithium treatment was found to reduce the amount of insoluble tau and p62, and increase LC3-II levels along with the number of autophagic vacuoles in AD and PSP-seeded cells, however these effects were lower in CBD seeds. An inhibitor of myo-inositol monophosphatase also demonstrated similar effects (Uddin et al. Biochem Biophys Res Commun 2021). We conclude that different structures of tau aggregation may exhibit the strain-specific autophagic degradation as well as the distinct capacity for propagation.

Aside from lithium, several drugs or molecules were shown to reduce tau aggregates associated with autophagy; these include Trehalose, Rapamycin, Pimozide, Nitazoxamide, Fisetin, Berberine, Cerium oxide nanoparticles, Bis (ethylmaltolato) oxidovanadium (IV) (BEOV), and Metformin. In this presentation, we will further discuss the mechanism and possible clinical use of these modulators.

[Curriculum Vitae]

1989	Graduated from Sapporo Medical College
1989-1991	Junior resident in Sapporo Medical College
1992-1995	Senior resident in Juntendo University School of Medicine
2012	Associate Professor in the Department of prevention, diagnosis, treatment of Dementia, Juntendo University School of Medicine
2018	A specially Appointed Professor in the Department of prevention, diagnosis, treatment of Dementia, Juntendo University School of Medicine
2019	Director of Tokyo Medical Center for Dementia

S-19-3 Dysfunction of the autophagy-endolysosomal system in ALS and FTD

○ Shinji Hadano

Department of Molecular Life Sciences, Tokai University School of Medicine, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a heterogeneous group of neurodegenerative disease characterized by progressive motor disturbance due to a selective loss of upper and lower motor neurons in the brain and spinal cord. Frontotemporal dementia (FTD) is the second most common form of pre-senile dementia after Alzheimer's disease and characterized by changes in social behavior, personality and loss of language skills due to progressive damage to the frontal and/or temporal lobes. Although these disorders have been previously regarded to be distinct from one another, recent studies have uncovered that they are the genetically, pathologically and clinically related spectrum disease, sharing an increasing number of causative and/or associated genes, such as *C9orf72*, *TBKI*, *SQSTM1*, *TARDBP* and *OPTN*. A complex interplay of multiple toxicity pathways, including oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, neural inflammation, protein misfolding and aggregation, dysfunctional intracellular trafficking, and abnormal RNA processing, is implicated in the ALS-FTD spectrum. Among such intricate molecular and cellular mechanisms, the disturbance of homeostatic protein turnover and degradation in conjunction with dysregulated intracellular trafficking have recently been highlighted. They are exclusively mediated by the evolutionarily conserved proteolytic systems: the ubiquitin-proteasome system (UPS) and autophagy-endolysosomal system (APELS). The UPS plays major roles in the selective degradation of ubiquitinated proteins by the proteasome, while the APELS is responsible for the lysosome-mediated elimination of damaged protein aggregates and organelles in cells. In this symposium, I will give a comprehensive view on the APELS as well intraneuronal vesicle trafficking and implication of their dysfunction to the pathogenesis of ALS-FTD spectrum.

[Curriculum Vitae]

Dr. Shinji Hadano completed his doctorate in Biochemistry and Molecular Biology at University of Tsukuba in 1992. He joined to the Japan-Canada NeuroGenes International Cooperative Research Project (JST) between 1996 and 1999 as a Senior Scientist at University of British Columbia, Canada. He has been appointed as a director of Research Center for Brain and Nervous Diseases at Tokai University Graduate School of Medicine since 2010, and a Professor of Department of Molecular Life Sciences at Tokai University School of Medicine since 2012. Dr. Hadano pioneered the research area related to the autophagy-endolysosomal membrane dynamics in pathogenesis of ALS/motor neuron diseases through a series of his seminal studies on the identification and characterization of the ALS2 gene and its gene product since 2001. He also received Nature Genetics Poster Prize HGM 2000 (Second Place Award) and Matsumae Shigeyoshi Academic Award in 2015.

S-19-4 Autophagy dysfunction in skeletal myopathies: Inclusion body myositis and Danon disease



○ Kazuma Sugie

Department of Neurology, Nara Medical University, Japan

Autophagic vacuolar myopathy is a subgroup of muscle diseases defined as a condition in which autophagic vacuoles are present as a muscle pathological feature and is caused by abnormality of autophagy in skeletal muscles. Of these, clinicopathological studies in Pompe disease is historically most advanced. As such, the causes of autophagic vacuolar myopathies, except for Pompe disease, lacked clarity until relatively recently.

Two novel categories have since been recognized: 1) Rimmed vacuolar myopathy that inclusion body myositis (IBM) is classified into as a representative disease, 2) AVSF myopathy that Danon disease is classified into as a representative disease: This subtype is characterized by the presence of unique autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF).

First, IBM is the most common idiopathic inflammatory myopathy (IIM) among older persons aged 50 and above. The patients show refractory slowly progressive muscular weakness in the extremities. While IBM is classified into IIM, it shares aspects of muscle "degenerative diseases". In fact, many autophagic vacuoles called rimmed vacuoles are present in muscle cells in IBM. Rimmed vacuoles had deposition of Alzheimer's disease (AD)-related proteins such as amyloid beta and phosphorylated tau, suggesting homology between IBM and AD.

Next, Danon disease shows X-linked dominant inheritance associated with primary deficiency of lysosomal-associated membrane protein 2. Danon disease demonstrates lethal hypertrophic cardiomyopathy, myopathy, and mental retardation in males, whereas cardiomyopathy in females. Autophagic vacuoles observed in Danon disease (AVSF) were considerably specific, because almost all sarcolemmal proteins including dystrophin and AChE activities are observed in the vacuolar membrane. The pathomechanism of Danon disease is considered to be caused by abnormality of autophagy resulting from primary lysosomal dysfunction.

[Curriculum Vitae]

Education
 1995 MD, Nara Medical University
 1997-2001 PhD, Graduate School of Medicine, Nara Medical University
 Professional experiences
 1995-1997 Resident, Dept of Neurology, Nara Medical University
 2001-2003 Research fellow, Dept of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry
 2003-2004 Assistant Head Physician, Dept of Neurology, Rinku General Medical Center
 2004-2005 Assistant Professor, Dept of Neurology, Nara Medical University
 2006-2014 Lecturer, Dept of Neurology, Nara Medical University
 2014-2017 Associate Professor, Dept of Neurology, Nara Medical University
 2017-Present Professor and Chair, Dept of Neurology, Nara Medical University
 Vice Director, Stroke Center, Nara Medical University

Awards
 2007 Kanae Foundation for the Promotion of Medical Science
 2015 World Muscle Society Congress Fellowship
 2019 SENSHIN Medical Research Foundation
 2019 Bristol-Myers Squibb Grant

Innovation of non-invasive brain stimulation

Chairs : Yasuo Terao

Department of Medical Physiology, Kyorin University

Masashi Hamada

the University of Tokyo Hospital

<Objective>

Many types of non-invasive brain stimulation (NIBS) are able to alter the functioning of the brain beyond the time of stimulation, offering potential for therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. This symposium focuses on recent advance and innovation of NIBS techniques. These include a brand-new technique, such as temporal interference stimulation and transcranial ultrasound stimulation, as well as clinical application on NIBS in Parkinson disease, depression, and stroke.

後援 : 日本臨床神経生理学学会

S-20-1 Non-invasive temporal interference electrical deep brain stimulation



○ Nir Grossman^{1,2,3}

¹Imperial College London, UK, ²UK Dementia Research Institute, UK, ³Massachusetts Institute of Technology, UK

Temporal interference (TI) is a strategy for non-invasive steerable stimulation of neurons deep in the brain using multiple kHz-range electric fields with a difference frequency within the range of neural activity. We first validated the TI stimulation in mice using electrophysiological recording and c-Fos imaging. We demonstrated that TI stimulation could selectively mediate activation in deep neural structures of the mice, i.e., the hippocampus, without the overlying cortical neurons. We then validated the TI stimulation in a healthy human cohort using functional magnetic resonance imaging (fMRI). We demonstrated that TI stimulation could non-invasively and focally modulate the human hippocampal activity underpinning the encoding of memories. Given the importance of the hippocampus in a myriad of brain functions (including learning and memory, and emotional behaviour) and its central role in the most common brain disorders (including Alzheimer's disease, depression, epilepsy, and schizophrenia), the prospective translational impacts of this work are substantial.

[Curriculum Vitae]

Current Position:

Lecturer (Assistant Professor)

Oct 2017- present

Imperial College London (ICL), UK

Massachusetts Institute of Technology's (MIT), USA (affiliation)

Founding Fellow, UK Dementia Research Institute (UK-DRI)

Oct 2017- present

Education:

PhD Neuroscience 2006 - 2010 ICL, UK

MSc Electromagnetic Engineering

2004 - 2005 Hamburg University of Technology, Germany

BSc Physics 2000 - 2003 Israel Institute of Technology (Technion), Israel

Postdoc training:

Wellcome Trust Fellow

Christopher Toumazou, ICL, UK 2015 - 2017 John Rothwell, University College London Hospital, UK

Ed Boyden, MIT, USA 2012 - 2015 Alvaro Pascual-Leone, Harvard University, USA

Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) Enterprise Fellow

2010 - 2012 ICL, UK

Key publications

S. R. Schreglmann, ..., N. Grossman. "Non-invasive Suppression of Essential Tremor via Phase-Locked Disruption of its Temporal Coherence." *Nature Communications*, 12.1 (2021): 1-15.

N. Grossman "Modulation without surgical intervention." *Science* 361.6401 (2018): 461-462.

N. Grossman, et al., "Noninvasive deep brain stimulation via delivery of temporally interfering electric fields." *Cell* 169.6 (2017): 1029-1041.

N. Grossman, et al., "Multi-site optical excitation using Chr2 and micro-LED array." *J. Neural Eng.* 7 (2010): 16004.

S-20-2 Transcranial ultrasound stimulation (TUS) and its clinical application



○ Yoshikazu Ugawa

Department of Human Neurophysiology, Japan

Transcranial ultrasound stimulation (TUS) is a newly developed non-invasive brain stimulation method in humans. Its effect is not the same as TMS (immediate activation of neurons) but may be mainly small modulation of neuronal activities. In this presentation, I will describe a few characters of TUS separately.

Mechanism of action: One plausible mechanism is as follows; Mechanical oscillation induced by TUS activates mechano-receptor which activates astrocytes, and astrocytes modulate neuronal activities. The onset of its effect is in the order of second, not ms. It can modulate some deep brain structures in contrast to TMS which activates only superficial structures.

Safety issue: The temperature increment simulation during stimulation should be done using an individual neuroimages to escape neuronal damages due to very high temperature.

Several examples in human experiment: TUS over primary motor cortex (M1) suppressed MEPs elicited by TMS over the same M1 without any changes in SICI and ICF. During TUS of the thalamus, the median nerve SPEs was modulated as compared with the baseline SEPs. In Parkinson disease (PD) model monkeys, TUS of the basal ganglia (BG) improved motor symptoms in association with normalization of the BG oscillations. Theta burst TUS bidirectionally modulated M1 like the theta burst TMS.

Our experiments: The effects of TUS depend on the stimulation depth. Even the TUS probe was fixed over M1, the effect elicited by TUS at some depth was gone when the stimulation was targeted to the shallower or deeper structures. We should be carefully set the depth of stimulation in TUS experiments.

[Curriculum Vitae]

BRIEF CHRONOLOGY OF EMPLOYMENT:

2007 - 2018 Professor and Director Department of Neurology, Fukushima Medical University
2018 - 2020 Professor and Director Department of Neuro-Regeneration, Fukushima Medical University
2020 - present Professor and Director Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University

MAIN SOCIETY MEMBERSHIPS:

Internal Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) 1983 - present
International Movement Disorder Society, 1994 - present
World Federation of Neurology 1980 - present
Japanese Society of Neurology 1980 - present
Japanese Society of Clinical Neurophysiology, 1995 - present

RESEARCH INTERESTS:

Human motor control and its disorders
Voluntary movement and involuntary movement
Applications of clinical neurophysiology (including EMG, MEG, EEG, evoked potentials, and transcranial magnetic stimulation) and neuroimaging (including PET and fMRI) in clinical neurology.

S-20-3 Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for depression in Parkinson's disease



○ Shinsuke Kito^{1,2}

¹National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Jikei University School of Medicine, Japan

Parkinson's disease (PD) is considered a movement disorder but includes motor and non-motor symptoms such as depression, anxiety, psychosis, and cognitive impairment, disabling long-term motor symptoms. Depression is the most common condition in PD and likely results from a complex interaction of bio-psycho-social factors. Biologically, depressed PD may be related to dysfunction in the prefrontal-striatal-thalamic-limbic networks similar to major depressive disorder. To date, there are antidepressant medication, cognitive-behavioral therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and electroconvulsive therapy for the treatment of depression in PD. This symposium is focused on rTMS. Articles were searched on the PubMed database from 2017 to 2021 (recent 5 years). The following keywords were used: Parkinson's disease, depression, and repetitive transcranial magnetic stimulation. A total of 43 publications were identified through the database. Six of these publications were a meta-analysis of effectiveness of rTMS in patients with depression in PD. Four meta-analyses of them indicated that rTMS might have a significant positive effect on depression in PD, but two studies reported no significant therapeutic effects. These inconsistent results may come from the heterogeneity of studies, small sample size, and different rTMS protocols. However, several meta-analyses showed that high-frequency rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was effective in patients with depressed PD, suggesting that high-frequency and DLPFC may be optimal. In neuropsychiatric disorders, rTMS has been approved for the treatment of major depressive disorder and its parameters are much higher in stimulation intensity and the number of pulses/treatment days than those of depressed PD. Therefore, to test whether rTMS over the left DLPFC is effective and safe in the treatment of depression in PD, further well-designed studies with the optimal rTMS protocols are needed.

[Curriculum Vitae]

Shinsuke Kito, M.D., Ph.D., a psychiatrist, is a Director of Psychiatry and also a Director of Clinical Psychology at National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) in Japan. He graduated from Iwate Medical University where he received an M.D. in 1999, and obtained a Ph.D. from Kyorin University School of Medicine in 2007. He became an Associate Professor of Psychiatry, Jikei University School of Medicine in 2017. He has served as a Director of Neuromodulation Therapy and Research Center at National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, and a Visiting Professor of Psychiatry, Jikei University School of Medicine since 2021.

His research has primarily been focused on neuromodulation therapy such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), theta burst stimulation (TBS), and magnetic seizure therapy (MST).

S-20-4 Neo-rehabilitation for Stroke: Gait Reconstruction using Closed-Loop Stimulation



○ Tatsuya Mima

The Graduate School of Core Ethics and Frontier Sciences, Ritsumeikan University, Japan

We are currently working on the research and development of novel rehabilitation methods (neo-rehabilitation) using non-invasive brain stimulation (NIBS), targeting gait disorders caused by central nervous system disorders such as stroke.

A characteristic feature of stroke-induced gait disorder is that hip and knee flexion and ankle dorsiflexion of the affected lower limb are decreased during the swing phase of gait. Previous studies using electroencephalography (EEG) and near infrared spectroscopy (NIRS) have suggested that this pattern of impairment is related to impaired cortical gait control.

In this study, we focused on the Central Pattern Generator (CPG) of gait, and developed a closed-loop method to synchronize the CPG with the NIBS. Since it is clinically difficult to accurately detect the gait-related brain activity during natural walking, we measured the rhythm of walking itself as a proxy index using a foot switch. Using this temporal information, we designed a system in which a peak of the anodal stimulation of the transcranial direct current stimulator (tDCS) with a sinusoidal waveform matched to the start of the swing phase of the gait cycle of the affected leg. This method successfully improved the walking performance, especially the walking speed, of chronic stroke patients.

In this presentation, we will introduce the current status of this research and discuss its tentative physiological mechanism.

*Kitatani R, Koganemaru S, Maeda A, Mikami Y, Matsuhashi M, Mima T, Yamada S. (2020) Gait-synchronized oscillatory brain stimulation modulates common neural drives to ankle muscles in patients after stroke: a pilot study. *Neurosci Res* 156 : 256-264. doi: 10.1016/j.neures.2019.11.001.

*Koganemaru S, Kitatani R, Fukushima-Maeda A, Mikami Y, Okita Y, Matsuhashi M, Ohata K, Kansaku K, Mima T. (2019) Gait-synchronized rhythmic brain stimulation improves post-stroke gait disturbance: a pilot study. *Stroke* 50 (11):3205-12. doi: /10.1161/STROKEAHA.119.025354.

[Curriculum Vitae]

Tatsuya Mima, M.D., Ph.D. is a neuroscientist, sociologist and qualified neurologist.

He graduated from Kyoto University School of Medicine in 1990 and received PhD (Brain Pathophysiology) from Kyoto University Graduate School of Medicine in 1997. After several years of research under Prof. Mark Hallett in NINDS, National Institutes of Health, USA, he served as Associate Professor of Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine and currently (from 2015) Professor in The Graduate School of Core Ethics and Frontier Sciences, Ritsumeikan University, leading multidisciplinary research. He also has clinical appointments in Kyoto University Hospital and Murata Hospital.

His publication lists can be found at researchmap.
<http://researchmap.jp/tatsuyamima/?lang=english>

神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療への取り組み：小児診療科医師と成人診療科医師との連携

座長：望月 葉子 東京都立北療育医療センター内
科・脳神経内科
尾方 克久 独立行政法人国立病院機構東埼玉
病院神経内科／臨床研究部

〈ねらい〉

小児神経疾患への治療の向上や社会的支援体制の整備に伴い、多くの神経疾患患者が成人を迎えることが可能となり、小児期から成人期に至る生涯医療が求められる時代となった。2020年7月に日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会が発足し、小児神経学会からの委員も交えて取り組んでいる。移行医療支援センターの拡充や多職種の間わりは重要であるが、小児神経科医と脳神経内科医との連携の必要性が課題の一つと言える。本シンポジウムでは、小児診療科と成人診療科との連携の現状と課題を明らかにする。小児診療科と成人診療科が協働して移行医療へ取り組んでいる施設からの発表を受け、小児神経科医と脳神経内科医が協働して移行医療へ取り組むための方法・課題について検討し、より良い移行医療の提供に資したい。(このシンポジウムは日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会により企画した。)

後援：日本小児神経学会

企画：日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会

S-21-1 患者・家族、小児科、成人診療科の関係者が安心できる成人科移行期支援体制を目指して



○真下 秀明¹、熊田 聡子¹、田中亜梨沙³、
稲田るり子³、工藤芽衣子³、長谷川幸恵⁴、
大原 智子¹、柏井 洋文¹、星野 愛¹、
漆葉 章典²、岡部 典子³、福田 光成¹、
菅谷 慶三²、川田 明広²

¹東京都立神経病院神経小児科、²東京都立神経病院脳神経内科、³東京都立神経病院看護科、⁴東京都立神経病院患者支援センター医療福祉・看護相談室

【成人科移行期医療とは】

小児科の先輩方は幼い命を救い、後遺症を負った命も小児から成人まで見届けるという強い志を持って患者・家族と向き合ってきました。その多大な努力により小児医療は素晴らしい進歩を遂げ、多くの患者が救われ、疾患を抱えながらも思春期・成人期を迎えられる患者が増えました。それと共に、患者に合併する生活習慣病や痛などの成人疾患の治療の必要性や、福祉支援などの変化が生じ、小児医療から成人医療へのシフトチェンジが必要となっています。

「移行期支援」という言葉のなかった時代には、準備が不十分なまま成人科へ紹介がされたため、患者・家族の移行に関する意識づけ・理解が乏しく、小児科と成人科間での情報共有も不足しており、円滑な移行が妨げられていました。この反省に基づき、近年では小児科と成人科間にてどのように移行(トランジション)をするのがよいかという議論が活発化しています。特に神経疾患では自己決定や自立の難しい患者が多いため、移行期支援は重要です。

【神経専門病院としての取り組み】

当院では脳神経内科医師、神経小児科医師、病棟看護師、退院調整看護師、地域療養支援室保健師(在宅診療担当)、医療ソーシャルワーカーらで構成する「成人移行期医療支援チーム」を発足しました。従来は小児科主治医が症例毎に移行会議を主導していましたが、多職種の連携により移行後の治療方針の確認やの療養支援体制の確認・助言などを多角的に行えるようになっていきます。また、小児科が主治医の成人患者が潜在的にどの程度存在するのか、「移行期検討患者リスト」を作成し、原疾患や気道・栄養管理などの医療的処置、在宅医の有無なども一目でわかるように作成し、それをもとに2か月に1回会議を行い、患者の相談や意見交換を行っております。チーム以外の院内関係者に対しては、各科医師、病棟看護師に移行医療に関する意識調査を行っております。

また、患者に対しては移行チェックリストを作成し、自立に向けた支援や、意思決定が困難な患者に対しては、保護者に現在の包括的な療養体制、緊急時体制等についての調査を行っています。これらの取り組みにより、病院としての成人科移行期医療支援に対する姿勢が明確化し、従来は主治医の努力次第であった移行期支援が組織化され、脳神経内科との協議が活発化し、患者・家族および小児科医、また脳神経内科医の不安軽減につながっています。

【略歴】

2011年 筑波大学医学専門学群医学類 卒業
2013年 東京大学医学部附属病院小児科
2014年 青梅市立総合病院小児科
2016年 東京都立神経病院神経小児科 医師

S-21-2 大学病院小児神経外来に
おける移行期医療

○大戸 達之

筑波大学医学医療系 小児科

小児科から成人診療科への移行は、診療内容、地域特性、病院・施設に応じて、様々な考え方や形がとられてよい。当科は成人となった患者様の入院ベッド確保が難しいことが多く、そのため積極的に成人科移行を進めてきたが、小児科医師だけで重症心身障害児・者や重度の精神障害を持つ患者様の移行を行うことは困難であった。当院は茨城県難病診療連携拠点病院の指定を受け、難病医療センターの一事業として2018年に移行期医療試行小委員会が発足した。当委員会は主に小児科、総合診療科、他の成人診療科、医療連携相談センター等から構成されており、この委員会により小児科から成人診療科への診療移行が前進した経緯について紹介する。2018年に筑波大学附属病院小児神経外来に通っていた16歳以上の患者は77例(男:女=36:41、16~34歳)。障害と医療的ケアは重症心身障害児・者が22例、呼吸管理10例、経管栄養(胃瘻)12例。主な疾患名は、てんかん55例、神経発達症群32例、脳性麻痺9例、その他の症候群7例、神経・筋疾患4例、結節性硬化症4例、神経変性疾患4例、染色体異常3例、脳症後2例。合併症は脳腫瘍4例、先天性心疾患3例。2020年10月の段階で、移行がなされた患者は60例、移行していない患者は13例、重症心身障害者施設への入所が3例、死亡が1例であった。移行していない患者は全例で重症心身障害を有していた。一方で移行できた重症心身障害児・者も9例あり、移行先は当院でんかん外来、重症心身障害児施設、在宅診療、総合診療科、他院神経内科であった。小児科では専門診療と一般総合診療の垣根が低く行われてきた経緯があり、成人診療科への移行を妨げる一因となっている。大学病院の機能を損なうことなく成人診療科へ繋ぐためには、一般総合診療を地域医療へ委ねることが必須であったが、小児科同士の診療ネットワークでは困難であった。今回移行できた患者の多くに、当委員会から地域毎の成人診療に関する細かい情報提供があり、「大学での専門診療+地域での一般総合診療」という移行が可能となった。しかし当委員会の活動も始まったばかりで、もともと医療資源に乏しい県であることや、小児科医もふくめ移行期医療の考え方が一様でないこと等、問題点も多い。移行期医療は過渡期であると考え、現時点での移行困難例に無理な移行は進めず、今後十数年を見据えて活動している。

【略歴】

1992年 筑波大学附属病院 小児科委員
1998年 筑波大学大学院 博士課程 (2002年3月 博士(医学))
2002年 筑波大学臨床医学系 助手
2004年 国立精神・神経センター武蔵病院 小児神経科レジデント
2006年 筑波大学大学院人間総合科学研究科(現・医学医療系) 講師
2020年 筑波大学医学医療系 准教授

学会活動等:

日本小児科学会 専門医・指導医・代議員・関東地区資格認定委員
日本小児神経学会 専門医・指導医・評議員
災害時小児呼吸器地域ネットワーク茨城代表・災害時小児周産期リエゾン
茨城小児科学会 代議員

S-21-3 地域基幹病院脳神経内科
における移行医療受入の
現状と課題

○崎山 快夫、堤内 路子

自治医科大学附属さいたま医療センター 脳神経内科

医療の進歩により、近年では小児期発症疾患を有する患者の約9割が成人期を迎えるようになった。患者の加齢に伴い原疾患の病態が変化し動脈硬化性疾患や悪性腫瘍などの合併症が発生した場合、小児診療科のみでは十分対応できない可能性があること、また、保護・代諾的な医療から患者の自律性を尊重した医療への移行を計画的に支援するために成人診療科への移行医療が必要である。難病法でも、小児慢性特定疾病児童等に対して、成人後も必要な医療等を切れ目なく提供する体制を目指すことが唱われている。

我々の施設は高度急性期病床を有する地域中核病院で、県の難病診療連携拠点病院にも指定されている。近隣の小児医療センター移転に伴い脳神経内科で多くの移行症例を引き受けた。てんかんを有する患者が大半で4割が脳性麻痺や先天代謝異常・ミトコンドリア病などの重症心身障害児(者)である。てんかん患者では精神遅滞の合併が多く、重症心身障害児(者)では気道管理・経管栄養などの医療処置を要する症例が多く、救急搬送への対応力と脳神経内科の専門医療の観点から移行患者選定がされていると思われる。

てんかん患者では怠薬により頻回の発作を起こす例があり、患者自律・教育に課題があった。小児てんかん症候群のコントロールが移行してから不安定化し不慣れた薬剤調整を行うこととなったケースもあり、新たな学びの機会となった。重症心身障害児(者)では気道感染症による入院が多く、環境整備や地域医療と連携面で複雑な対応を要することが多かった。移行後にADL低下に伴う気管切開や胃瘻造設や、看取りの経験もあり、家族・医療者間でのAdvanced Care Planningにおける認識の違いを痛感することとなった。

当科で実施したアンケート調査では、当施設への移行症例の7割は療育手帳を有し、自律困難と考えられ、6割以上が転医に不安を抱いていた。

脳神経内科領域の移行医療では、自律困難な移行困難例が多いのが現状と思われる。しかし、移行のための準備期間を設け段階的移行を行っていくことで認識のギャップを埋めていくのが現実的と思われた。

【略歴】

1998年 東京大学医学部卒業、初期研修(東大医科研病院、東大病院、日赤医療センター)を経て東京大学神経内科に入局。後期研修(横浜労災病院、都健康長寿医療センター、虎の門病院)を経て2004年 東京大学大学院入学。東京都老人総合研究所にて高齢者ブレインバンクの一員として神経病理を学ぶ。
2008年 3月 同卒業 学位取得(医学博士)
2008年 4月より 自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科 助教
2014年10月より 同講師・診療科長
2019年 4月より 脳神経内科に科名変更
現在に至る

S-21-4 成人診療科における小児期発症慢性神経・筋疾患患者診療の現状と課題



○齊藤 利雄

国立病院機構大阪刀根山医療センター 神経内科・小児神経内科

小児期発症慢性疾患に対する治療法の向上に伴い、多くの慢性疾患患者が成人を迎えることが可能となり、小児期から成人期に至る生涯を支える医療体制、そのためのスムーズな移行医療の確立が求められている。これまで、移行医療に関する取り組みは、主に小児科が主体となって進められ、日本小児科学会や移行医療実績のある医療機関・学会で、先天性心疾患、先天性腎奇形、内分泌疾患などの疾患に対して移行期支援のモデルが構築された。神経・筋疾患領域では、学会レベルでの取り組みはなされていなかったが、日本神経学会は、2020年7月に、日本小児神経学会と連携し、小児神経科からの神経・筋疾患患者診療のスムーズな移行に取り組むため、小児-成人移行医療対策特別委員会を設置した。日本神経学会会員のみならず、日本小児神経学会会員からも委員を招き、一方向ではない両方向性の情報交換を図る。

神経内科は小児神経科のカウンターパートに位置づけられる。小児神経科、神経内科いずれも神経・筋疾患を取り扱う診療科であるが、両診療科が対象とする疾患に共通するものは少ないものの、両者はかなり性格が違う診療科である。小児期発症神経・筋疾患を診療の対象とする神経内科医師は、筋ジストロフィーなど神経・筋疾患などを専門領域とするとごく一部の神経内科医師であり、大半の神経内科医師は中年期以降の患者が主な診療対象である。

専門医制度の整備が進んだ現在、日本神経学会専門医資格保持には日本内科学会認定内科医であることが、日本小児神経学会専門医資格保持には日本小児科学会専門医あるいはリハビリテーション科専門医であることが求められる。以前ほど、小児神経科医師が日本神経学会学術大会に出席したり、神経内科医師が日本小児神経学会学術集会に出席する機会は多くなく、意見交換、情報交換の場は限られている。小児神経科医師と神経内科医師のお互いが、カウンターパートの相手が誰だかよくわからない状況が生じうることは想像に難くない。

医療機関間の体制の構築や移行医療にかかる診療報酬など解決すべき課題は多いが、スムーズな移行医療で行うべきは、まずはお互いを知ること、人と人とのコミュニケーションの確立ではないかと思われる。

【略歴】

1988年 3月 九州大学理学部物理学科 卒業
 1993年 3月 大阪大学医学部医学科 卒業
 1993年 4月～ 大阪大学医学部附属病院 神経内科
 1993年 12月～ 大阪府立成人病センター 第2内科
 1995年 6月～ 淀川キリスト教病院 小児科
 1996年 6月～ 国立療養所刀根山病院 神経内科
 (2004年4月～ 独立行政法人国立病院機構刀根山病院)
 (2019年4月～ 独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センターに改称)

現職

独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター
 小児神経内科部長
 臨床研究部 神経筋研究室室長

S-21-5 神経系疾患における小児-成人移行医療の展望：日本神経学会 小児-成人移行医療特別委員会報告



○尾方 克久^{1,2}

¹国立病院機構東埼玉病院 神経内科/臨床研究部、²日本神経学会 小児-成人移行医療特別委員会

小児の神経系疾患に対する治療の向上や社会的支援体制の整備に伴い、その患者の多くが成人を迎えられるようになり、小児期から成人期に至る生涯を支える医療体制が求められるようになった。小児-成人移行医療については、2014年に日本小児科学会から「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が示された後、心疾患や腎疾患、リウマチ性疾患といった分野で小児科・成人診療科合同での移行医療に関する提言・ガイドが発表された。神経系疾患領域では、小児神経専門医と神経内科専門医の養成課程や資格要件が分断されたことを一因として、お互いを学ぶ機会も学会間の交流も乏しくなり、小児-成人移行医療に対する体系的な取り組みが行われていなかった。そこで日本神経学会では、2020年7月に「小児-成人移行医療対策特別委員会」を設置し、日本小児神経学会から推薦された委員の参加も得て活動を開始した。その現状と課題について委員会で討議し、小児神経科医と脳神経内科医の双方がより良い小児-成人移行医療を構築するための問題意識を持っているものの、医療体制には改善すべき課題があることが認識された。委員会として、①神経系疾患における小児-成人移行医療の体制整備と啓発活動、②診療報酬上の評価に向けた働き掛け、③診療や教育における小児神経と脳神経内科との交流・協働の促進、といった課題に取り組むこととし、その一環として「神経系疾患を対象とする小児-成人移行医療についての展望：現状と課題」と題した委員会報告を学会誌「臨床神経学」に投稿した。多くの日本神経学会会員の先生方に小児-成人移行医療をご認識いただき、小児期発症神経系疾患へのより良い医療と福祉の提供に幅広いご支援を賜れるよう、引き続き委員会活動を進める。

【略歴】

1993年 東京大学医学部卒業、東京大学医学部附属病院
 1994年 横浜労災病院
 1995年 国立療養所下志津病院
 1996年 国立国際医療センター病院
 1997年 虎の門病院
 2002年 東京大学大学院修了
 2002年 国立精神・神経センター武蔵病院
 2005年 国立病院機構東埼玉病院
 現在に至る

多発性硬化症の個別化医療を考える

座長：森 雅裕 千葉大学医学部脳神経内科
野原千洋子 東京都保健医療公社荏原病院神経内科

〈ねらい〉

MSの疾患活動性や障害進行は多様である。本邦でもMS再発予防として近年7種8剤の疾患修飾薬が使用可能となったが、どの薬剤を選択するかは効果のみでなく多くのlife eventを考慮し将来まで見据えて行わなくてはならない。今回のシンポジウムはMSの個別化医療を考慮するにあたり必要な知識を各側面から総合的に学ぶことを目的とした。

S-22-1 個別化医療に役立つ「免疫学的機序からみたrelapsing MSとprogressive MSの病態」最新情報

○河内 泉^{1,2}

¹新潟大学医歯学総合病院脳神経内科、²新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター

神経学の父Jean-Martin Charcot (1825-1893) は未来を予見した言葉を残している。

"We should think of arthritis as a tree whose main branches are gout, rheumatism, certain migraines, skin rashes, etc. On the other hand, the neurological tree has for its branches neurasthenia, hysteria, epilepsy, all the types of mental conditions, progressive paralysis, gait ataxia, etc. The two trees live side by side; they communicate through their roots and they interrelate so closely that one may wonder if the two are not the same tree. If you understand this concept, you will appreciate what occurs in most neurological conditions; without this understanding, you will be lost." (Charcot, 6 Dec. 1887. Goetz CG. Charcot the clinician: the Tuesday lessons. New York: Raven 1987.)

多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMOSD) は代表的な中枢神経系の自己免疫性疾患である。2004年、2005年、aquaporin-4 (AQP4) 抗体の発見により、NMOSDを正確に診断することが可能となり、MSとNMOSDの病態理解は大いに進んだ。本邦ではMSで8種類の疾患修飾薬、NMOSDで3種類の疾患修飾薬が利用可能である。

MSは髄鞘が障害されるオリゴデンドロサイトパチーであり、NMOSDはAQP4を豊富に発現するアストロサイトが障害されるアストロサイトパチー (AQP4-opathy) である。両者を炎症性グリア病として包括し、さらに比較検討することで、両疾患の炎症病態と神経変性・障害病態を明らかにすることができる。一部を除き、MSとNMOSDで効果が証明されている疾患修飾薬はmode of actionが異なる薬剤であるため、MSとNMOSDの病態には多様な免疫軸が関与していることは確実である。どのような免疫病態がprogressive MSの進展に重要であるか、現在、世界で精力的な研究が進んでいる。

近年、家族性ALSの原因遺伝子としてC9orf72やTBK binding kinase 1など、自然免疫やautophagyに関与する分子が同定されている。なぜ自然免疫に関連した分子異常が運動ニューロンを障害するのであろうか？ 未だ詳細な病態が明らかでないprogressive MSの病態を考える時、この間は大きな助けになる。

Charcotによる「神経システムと免疫システムの相互関係から神経疾患を理解する」というコンセプトは、150年の時を経て、その輝きは増すばかりである。

【略歴】

1993年 新潟大学医学部卒業
1995年 同 脳研究所神経内科入局
2002年 同 大学院医学研究科博士課程修了
2003年 米国ワシントン大学医学部免疫学分野Marco Colonna教授研究室留学
2006年 新潟大学脳研究所神経内科医員
2007年 同 医歯学総合病院助教
2010年 同 病院講師
2015年 同 講師
2019年 同 大学院医歯学総合研究科医学教育センター・脳神経内科准教授
<所属学会>
アメリカ神経学会、アメリカ免疫学会、日本神経学会 (代議員、専門医、指導医、MS/NMO診療ガイドライン作成委員)、日本神経免疫学会 (評議員、MS治療支援グループ委員会)、日本神経治療学会 (評議員)、日本内科学会 (認定医、専門医)、日本神経病理学会 (評議員)、日本シミュレーション医療教育学会 (評議員)
<近況> MSをはじめとした免疫性神経疾患の専門診療と研究を行っております。ワシントン大学Colonna教授との共同研究から、「脳」における「免疫システムと神経システム」の包括的解明を目指しております (代表的な論文: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145, Annals of Neurology 2016;79 (4):605-624, Ann Neurol 2013;73:65, Brain 2014;137:520, Neurology 2009;73:1628)。

S-22-2 多発性硬化症の個別化医療—予後不良因子と疾患バイオマーカー—



○中原 仁

慶應義塾大学医学部 神経内科

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、空間的・時間的多発性を特徴とする、原因不明の中枢神経系脱髄疾患である。その多くが再発寛解型 (relapse-remitting; RR) MSで発症し、無治療では10年後には約半数が、全経過では約8割が再発とは無関係に生じる進行 (progression independent of relapse activities; PIRA) を認める二次性進行型 (secondary progressive; SP) MSへ移行し、多くは40歳代で歩行困難、50歳代で杖依存、60歳代で車椅子生活となり、生命予後も約10年短縮すると報告されている。原因不明を前提とする疾患定義や診断基準から、個々人のMS病態には多様性があると推定され、MSの本質的病因に直結し汎用性のあるバイオマーカーはこれまで特定されていない。しかるに、包括的にMSの進行を抑えることが提唱され、1)再発がないこと、2)身体障害の悪化がないこと、3)MRIの活動性が認められないことの全てを満たす、no evidence of disease activities (NEDA) が治療ゴールとして設けられるに至ったが、当該ゴールの達成率は概して低く、現実的でないと意見も散見される。あるいはまた、再発回数やMRI上の「脱髄病巣」なるT2高信号病巣数は必ずしも長期予後と相関性が高くないことも報告されている。病態修飾薬 (disease-modifying drugs; DMDs) の選択肢が広がる一方で、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) に代表される治療合併症も認められ、MS治療はリスクベネフィットを最適化するべく個別化を求められるフェーズにある。本講演では、MS治療の個別化を達成するために有用な予後不良因子や疾患バイオマーカーについて最近の知見を概説する。

【略歴】

2003年 慶應義塾大学医学部 卒業
 2003年 慶應義塾大学病院内科 臨床研修医
 2003年 慶應義塾大学 COE研究員(生命科学)
 2004年 独立行政法人日本学術振興会 特別研究員(DC1)
 2007年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程 修了
 2007年 独立行政法人日本学術振興会 特別研究員(PD)
 2008年 慶應義塾大学 特任講師(医学部総合医科学研究センター)
 2013年 慶應義塾大学 助教(医学部内科学(神経))
 2018年 慶應義塾大学 教授(医学部内科学(神経))
 2018年 慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート 副所長(兼務)
 2020年 慶應義塾大学病院脳卒中センター センター長(兼務)

【学会活動等】

日本医学会(総務委員会委員)、日本内科学会(評議員、「日本内科学会雑誌」編集委員)、日本神経学会(関東甲信越支部代表、代議員、将来構想委員会委員、英文誌編集委員会幹事)、日本神経免疫学会(理事、認定医制度準備委員会委員長、MS/NMOSD委員会委員、国際対応委員会委員)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本微小循環学会(評議員、学術企画委員会委員)、環アジア多発性硬化症治療研究会(中央委員会委員)、他

S-22-3 再発予防治療を選択する際考慮すべきLife eventや社会環境



○清水 優子

東京女子医科大学病院 脳神経内科

本邦において、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の治療はここ数年で目覚ましい進歩を遂げている。従来の再発予防効果のある5種 (IFN β (2剤)、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル、ナタリズマブ)、急性期視神経炎に免疫グロブリン静脈内大量療法 (IVIg) が保険適用になり、さらに身体障害進行抑制効果をきたすシポニモド、再発予防と身体障害進行抑制を併せ持つオファツムマブが認可された。疾患修飾薬、生物学的製剤、血液製剤と治療選択が増えたことは大きな福音である。MSの初発から再発寛解期 (time window for treatment) の治療は長期予後を左右する重要な時期である。したがって、患者各々のライフイベントや社会環境を考慮し、最適な再発予防の治療選択をshared decision makingを行い、見極めなくてはならない。その治療選択方法として、①MSの予後不良因子の有無を考慮した治療選択、②妊娠可能な年齢の女性MS患者には妊娠・出産・育児は大きなライフイベントであるため、育児希望の有無に関わらず、将来の家族計画のためのプレコンセプションケアを行い、母胎の安全性を考慮した治療選択、③就学、就労、社会生活、家庭生活、経済面など社会環境 (パンデミックを含む) を考慮した治療選択、が挙げられる。

本講演では、患者個々のLife eventや社会環境を考慮したMS再発予防治療薬の選択について、再発予防薬の特徴と選択する際のコツを自験例を紹介し、解説したいと思います。明日からの先生方の日常臨床にお役にたてることができれば幸いです。

【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
 1991年6月 同 神経内科 助手
 1992年2~1993年12月
 Cornell大学医学部アレギーリウマチ科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
 東京女子医科大学 神経内科 講師
 2007年8月
 2012年5月 同 准教授
 2013年4月 上智大学大学院外国語学科学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
 学会関係
 2008年 日本神経学会 多発性硬化症 治療 ガイドライン改訂委員会委員
 2010年 神経治療学会標準的神経治療 NMO メンバー
 MSガイドライン追加情報担当委員
 2014年~日本神経学会 MS・NMO 診療 ガイドライン委員
 評議員・代議員
 日本神経学会(関東甲信越)代議員、日本神経免疫学会 理事、日本神経治療学会 評議員、日本頭痛学会 評議員
 資格・認定
 日本内科学会認定医、日本神経学会認定神経内科専門医、日本内科学会総合内科専門医、日本頭痛学会専門医、日本母性内科学会プロバイダ

S-22-4 病態と社会的背景を考慮したMS再発予防治療



○宮崎 雄生

国立病院機構北海道医療センター 脳神経内科

本邦では現在8種の多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 疾患修飾薬が使用可能となった。これらを使い分けることで多くの患者の予後が改善すると期待されているが、治療薬の選択は病態、副作用のリスク、社会的背景や価値観など様々な要素を考慮に入れて患者個別に決めるべきことは言うまでもない。

一方、近年大規模レジストリ研究などにおいて、発症早期から再発抑制効果の強い治療薬を使用することが長期予後の改善につながることを示され、全ての患者において早期から強力な治療をすべきという論調が強くなっている。このような画一的早期強力治療の背景にはMSの予後を正確に予測する方法が確立しておらず、また神経学的予備能という中枢神経系の特性のために疾患活動性を正確に評価してタイムリーに治療薬を変更することが困難であることが存在する。すなわち、予後や疾患活動性に関する不確かな情報を元に治療薬を選択するよりも、全ての患者に早期から強力な治療を施す方が患者の予後が改善する確率が高いという考えである。この考えには納得できる点も多いが、個別化医療の考えとは相反する部分も存在する。

このように我々は個別化医療と画一的早期強力治療という一部相反する2つの治療アルゴリズムに折り合いをつけて日常診療を行わなくてはならない。本講演では病態や社会的背景を考慮したMSの個別化医療と画一的早期強力治療を対比させ、現時点で最適と思える両者のバランスについて議論する。

【略歴】

現職：

国立病院機構 北海道医療センター 脳神経内科 医長

経歴：

1998年 3月 北海道大学医学部卒業
 2007年 6月 北海道大学大学院医学研究科修了 医学博士
 2007年10月 国立精神・神経医療研究センター免疫研究部 博士研究員
 2010年 9月 マギル大学モンリオール神経学研究所 博士研究員
 2012年 7月 国立病院機構 北海道医療センター 神経内科
 2019年 4月 現職

専門領域：

MS, NMOSDの臨床

加入学会：

日本神経学会, 日本神経免疫学会 (評議員), 日本臨床免疫学会 (評議員), 日本神経治療学会, 日本免疫学会, 日本メディカルAI学会, 日本内科学会, 日本認知症学会, 日本頭痛学会, 日本禁煙学会, American Academy of Neurology, Federation of Clinical Immunology Societies, International Society of Neuroimmunology

AIを用いた神経筋疾患の診断と遺伝子治療への応用

座長：西野 一三 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第一部
青木 吉嗣 独)国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 遺伝子疾患治療
研究部

〈ねらい〉

機械学習および深層学習技術の発展にともない、医療AIを活用した医療データの収集と活用、医療の質の向上、さらには新規医薬品開発や診断への応用に大きな期待が集まっている。本シンポジウムでは、基礎研究領域のフロントランナーから神経筋疾患領域への医療AI応用の現状と課題について解説すると共に、脳神経内科領域における医療AI活用の可能性について神経内科学会員との議論を深めたい。

後援：日本筋学会

S-23-1 AIを用いた筋病理診断アルゴリズム



○西野 一三

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

筋疾患の多くは伝統的に病理学的所見によって分類・定義が成されている。従って、遺伝学的診断が当たり前となった現代においても、筋病理学は筋疾患診断において依然として主要な役割を果たしている。筋病理診断には特殊な専門的知識が必要となることから、筋病理専門医が必要となる。しかし、筋疾患は希少であることから、専門医の数は極めて限定される。特に発展途上国においては、筋疾患専門医が皆無であることも珍しくない。そこで我々は、世界中どこからでもアクセスでき、筋病理写真をアップロードすれば簡易診断を行えるシステムを構築すべく、深層学習を使った筋病理診断支援システムの開発を目指した。1981年～2019年までに国立精神・神経医療研究センターで筋病理診断が行われた症例のうち、炎症性筋疾患（免疫介在性壊死性ミオパチー、皮膚筋炎、抗合成酵素症候群、封入体筋炎）、筋ジストロフィー（ジストロフィノパチー、福山型、Ullrich型、LGMD2A、LGMD2B）、先天性ミオパチー、GNEミオパチー、神経原性疾患の何れかと診断が確定している1400例を対象に、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色筋病理標本から4041枚の画像を取得した。まず炎症性筋疾患を分別すべく、無作為に抽出した96例をテスト用に、残りの1304例をトレーニング・セットとして使用し5層の畳み込みニューラルネットワーク（CNN）の訓練を行った。炎症性筋疾患の分別能はarea under the receiver operating characteristic curve（AUC）0.996であった。正答率の平均は96.9%で、これは筋病理診断医の最高正答率93.8%を上回っていた。さらに、炎症性筋疾患のサブタイプ分別能は平均AUC 0.958、非炎症性筋疾患のサブタイプ分別能は平均AUC 0.936と高い値を示した。HE染色のみの評価であること、代表的な筋疾患しか含まれていないこと、正常例が含まれていないこと、一施設の染色標本及び撮影装置を用いていることなど限定的な条件ではあるものの、将来的に、この深層学習モデルが筋病理診断に応用できる可能性を示唆している。

【略歴】

京都市出身。1989年京都大学医学部卒。和歌山赤十字病院、東京都立神経病院等で神経内科臨床研修。1994年国立精神・神経センター神経研究所微細構造部・流動研究員。以後、一貫して筋疾患研究。1998年～2000年米国コロンビア大学神経内科・博士後研究員。2000年国立精神・神経センター（現・国立精神・神経医療研究センター）神経研究所微細構造部・室長、2001年疾病研究第一部・部長（現職）。2015年MGCゲノム診療開発部および臨床ゲノム解析部部長（併任・現職）。山梨大学医学部、マヒドン大学医学部 シリラート病院（タイ）、高雄醫學大學（台湾）、北京大学第一医院（中国）の客員教授を兼任（ともに現職）。

S-23-2 eSkip-Finder: 神経・筋疾患を対象にしたアンチセンス核酸配列の機械学習モデルに基づいた予測システム



○青木 吉嗣

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

難治性のデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、X連鎖性の遺伝形式をとり、責任遺伝子であるDMDのフレームシフト変異等により、筋細胞膜の裏打ちタンパク質であるジストロフィンが欠損して発症する。多くの場合、DMDはスプライシング異常症であり、アンチセンス核酸を用いてRNAスプライシングを制御するエクソン・スキップは、有望な治療モダリティであることが、疾患モデル動物を対象にした非臨床研究により明らかになっている。こうした成果を受け、本邦初のDMD治療剤であるエクソン53スキップ薬 (一般名: ビルトラルセン) は、2020年3月に厚生労働省より条件付早期承認を受けた。国内では更に、DMDを対象にエクソン44や45を標的としたエクソン・スキップ薬の開発が進んでいる。次の課題は、様々なDMD遺伝子変異パターンあるいはDMD以外の神経・筋疾患を対象に、エクソン・スキップ薬を開発することである。この課題克服には、最適化したアンチセンス核酸の塩基配列デザインを予測できるシステムの開発が必要不可欠であるが、核酸合成に用いる化合物の種類や、アンチセンス核酸の長さや設計部位等の複数のパラメータが関係するため、実現できていなかった。そこで、演者らはDMDを含めた複数の神経・筋疾患などを対象に、公知の実験データをマニュアルキュレーションによって収集し、世界最大のアンチセンス核酸データベースであるeSkip-Finderを構築し、インターネット上で公開した (論文・特許: 約200件、エントリー数: 約12,000を掲載)。こうした膨大なデータをもとに、演者らは、治療薬の材料として用いられるモルフォリノ核酸または2'OMethyl核酸化合物からなる、アンチセンス塩基配列情報から、エクソン・スキップ効率を予測する機械学習モデルを構築してeSkip-Finderに搭載し、世界で初めて公開した (<https://eskip-finder.org/cgi-bin/input.cgi>)。本研究により、DMDに加えて、複数の神経・筋疾患を対象に、治療効果が期待できるアンチセンス核酸医薬の塩基配列を迅速にデザインすることが可能になる。神経・筋疾患を対象にした、N-of-1試験における最適なアンチセンス核酸医薬デザインへの応用を含め、先端プレジジョン医療研究が加速することが期待される。

【略歴】

2001年 東北大学医学部 医学科 卒業
2011年 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科修了 (医学)
2012年 オックスフォード大学生理・解剖・遺伝学部、上原記念生命科学財団博士研究員
2014年 オックスフォード大学、Faculty of Physiological Sciences, 上席研究員
2015年 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 室長
2019年 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長 (現職)

S-23-3 脳波・脳磁図に適用したディープ・ラーニングによる神経疾患の自動診断



○福岡 良平

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科

近年のディープ・ラーニング技術の発展は神経生理学的データからの疾患の自動診断を可能にしつつある。興味深いことに、ディープ・ラーニングは大量のデータから診断に必要な特徴量を自動で学習できることが知られている。種々の神経学的データのうち、脳磁図 (MEG) や頭皮脳波 (EEG) は非侵襲的に計測できるため、(1)患者への負担の少ない検査、(2)ディープ・ラーニングに必要な大量のデータの取得、が可能である。我々は脳磁図・頭皮脳波の波形を入力とするディープ・ラーニングモデル-MNetを開発し神経疾患の弁別を試みた。健常者 (n=67) とてんかん患者 (n=140) の安静時脳磁図を用いたところ、各被験者のてんかんの有無を88.7%で弁別することが出来た。同様の弁別をSupport vector machineとパワー特徴量 (δ : 1-4 Hz; θ : 4-8 Hz; low- α : 8-10 Hz; high- α : 10-13 Hz; β : 13-30 Hz; low- γ : 30-50 Hz) を用いたところ弁別精度は83.6%であり、MNetの方が有意に高い精度 ($p=0.042$) で弁別可能であることが示された。また、MNetを健常者 (HV; n=55)、アルツハイマー症の患者 (AD; n=101)、レビー小体型認知症の患者 (DLB; n=75)、特発性正常圧水頭症の患者 (DLB; n=75) の安静時頭皮脳波に適用した。結果、HVとAD、DLB、iNPHを81-94%の精度で弁別可能であった。これらの結果は、非侵襲で計測できる神経学的データが患者のスクリーニングに用いることが出来ることを示唆している。また、最後に、近年我々が取り組んでいるディープ・ラーニングモデルの学習した特徴量を解釈する方法について示す。

【略歴】

2015年04月~2019年03月
大阪大学大学院医学系研究科医学専攻 特任研究員
2019年04月~継続中
大阪大学大学院医学系研究科医学専攻 特任助教

S-23-4 正確・安全な遺伝子治療 を目指した、立体構造に 基づく新規ゲノム編集 ツールの開発



○ 瀨木 理

東京大学大学院理学系研究科

近年CRISPR-Casを用いたゲノム編集による遺伝子治療が脚光を浴びている。しかし、Cas本来の問題に加えてデリバリーやノックイン効率の問題が立ちだかっており、対象疾患は未だ限定的である。特にCRISPR-Casには、1.分子量が大きくウイルスベクターに載せることが困難で細胞導入効率が低い、2.CRISPR-Casは標的配列の下流にある2~7塩基からなるPAM配列を(バクテリアが自己と非自己を識別するために)厳密に認識しており、Casをゲノム編集に用いる適用制限となっている、3.非特異的切断によるOff targetの問題など、現時点では医療応用に用いることは事実上不可能である。我々は、5生物のCas9と4生物種のCas12に関して、ガイドRNA、ターゲットDNAとの複合体の構造解析に成功している。さらに、立体構造に基づき、小型で単純化したPAM配列を認識する変異体の創出にも成功した。本講演のでは、最新のゲノム編集技術開発も含めて概説したい。

【略歴】

【学歴】

1984年(昭和59年)3月 私立武蔵高校卒業
 1984年(昭和59年)4月 東京大学教養学部理科II類入学
 1988年(昭和63年)3月 東京大学理学部生物化学科卒業
 1990年(平成 2年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了
 1990年~1991年 フランス ルイ・パスツール大学HFSP研究員
 1991年~1993年 蛋白質工学研究所(森川博士に師事)
 1993年(平成 5年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了 博士(理学)(東京大学)取得

【職歴】

1992年(平成 4年)4月 日本学術振興会特別研究員DC2
 1993年(平成 5年)4月 日本学術振興会特別研究員PD(蛋白質工学研究所)
 1994年(平成 6年)4月 理化学研究所基礎科学特別研究員
 1995年(平成 7年)3月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 助手
 2002年(平成14年)4月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 助教授
 2003年(平成15年)5月 東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻 教授
 2008年(平成20年)4月 東京大学医科学研究所基礎医科学部門 教授
 2010年(平成22年)4月 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授
 現在に至る

Frontiers of Gene and Cell Therapy

Chairs : Shin-ichi Muramatsu

Jichi Medical University

Yohei Okada

Aichi Medical University, Department of
Neurology

《Objective》

Gene therapy and cell therapy are expected to be disease-modifying therapy for intractable neurological diseases. In this symposium, we will focus on Parkinson's disease, for which there is a long history of research and clinical studies of these novel therapies that have been already started. In gene therapy, we will introduce recent advances on adeno-associated viral vectors and clinical studies in Japan and the US. We will discuss the benefits and potential risks of gene delivery into the putamen. In cell therapy, we will report the basic research on disease modeling, and drug development using iPS cells and the latest status on the clinical study of cell transplantation for advanced Parkinson's disease.

S-24-1 Safety and clinical outcomes from the PD 1101 trial of AADC gene therapy for Parkinson's disease


○ Chadwick Christine¹, Mark Richardson², Amber Van Larr³, Grace Liang⁴, Andreas Meier⁵, Krystof Bankiewicz⁶, Paul Larson⁷

¹University of California San Francisco, USA,

²Massachusetts General Hospital, ³University of Pittsburgh Medical Center, ⁴Neurocrine Biosciences, ⁵Voyager Therapeutics, ⁶Ohio State University, ⁷University of Arizona

Objective: To present 3-year data from the PD-1101 trial of VY-AADC01 for advanced Parkinson's disease (PD) with motor fluctuations. In this phase 1b open-label trial, we investigated targeted putaminal delivery of this AAV2 gene therapy encoding human aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). **Methods:** Fifteen participants (3 cohorts of 5) received VY-AADC01 bilaterally co-administered with gadoteridol to the putamen using intra-operative MRI-guidance to visualize the anatomic spread of the infusate. Cohort 1 received $\leq 7.5 \times 10^{11}$ vg; cohort 2 received $\leq 1.5 \times 10^{12}$ vg, and cohort 3 received $\leq 4.7 \times 10^{12}$ vg. ¹⁸F-Dopa brain PET at baseline and 6 months post-procedure assessed enzyme activity. Standard assessments measured clinical outcomes, changes, from baseline to are reported.

Results: No serious adverse events attributed to VY-AADC01 were reported. All 4 non-drug-related SAEs (atrial fibrillation and pulmonary embolism in one participant and two small intestinal obstructions in another participant) resolved. Cohorts 1, 2 and 3, showed corresponding PET increases in enzyme activity of 13%, 56%, and 79% at 6 months. At 3 years, requirements for PD medications were reduced in cohorts 2 and 3 by 21% and 30%, respectively. Standard measures of motor function (PD diary and Unified Parkinson's disease rating scale off and on medication scores) as well as global impressions of improvement and quality of life were stable or improved compared with baseline at 12, 24 and 36 months after gene therapy.

Conclusion: In this phase 1 study in advanced PD, the administration of AADC gene therapy was well tolerated and PET imaging showed dose dependent increases in gene expression. Three years after administration, participants in all cohorts showed stable or improved motor function and quality of life. These findings are encouraging and support further investigation of this treatment.

[Curriculum Vitae]

Dr Chad Christine completed his medical degree with honors in research at Cornell Medical College in 1991. He completed Neurology Residency at the University of California, San Francisco (UCSF) in 1995 and then conducted a research fellowship in synaptic plasticity until 1999.

Since then, as a neurology faculty member at UCSF, he has developed far ranging interests in Parkinson's disease (PD). His research interests include: 1) discovery of the risk factors for PD 2) identification of factors that affect PD progression, and 3) improving PD treatments.

Dr. Christine's research has included participation in both medical and surgical treatment studies. Since 2004, has been a site investigator in a several phase 1 and one phase 2 studies of gene therapy study for advanced Parkinson's disease which utilized the gene for amino acid decarboxylase, the enzyme which converts levodopa into dopamine.

S-24-2 Recent advances in AAV gene therapy○ Shin-ichi Muramatsu^{1,2}

¹Division of Neurological Gene Therapy, Center for Open Innovation, Jichi Medical University, Japan, ²Center for Gene and Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan

Adeno-associated virus (AAV) vectors transduce neurons efficiently and express therapeutic genes for the long term. The application of AAV vectors has led to the rapid development of gene therapy for neurological diseases. Beneficial results have been reported in Parkinson's disease and aromatic L-amino acid deficiency by stereotaxic infusion of the vectors into the brain. An AAV9 vector, which can cross the blood-brain barrier and deliver a therapeutic gene to spinal motor neurons, has been approved in Japan, the U.S., and Europe as a gene therapy product for the treatment of pediatric spinal muscular atrophy type 1. We are planning clinical trials for sporadic amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and spinocerebellar ataxia type 1. Research on the development of gene therapy for Alzheimer's disease and epilepsy is progressing. Novel AAV vectors are being created by the bioengineering process including rational design of the viral capsids and directed evolution.

[Curriculum Vitae]

Dr. Shin-ichi Muramatsu is currently a Professor of Neurological Gene Therapy at Jichi Medical University (JMU) in Japan. He is also a Visiting Professor of Center for Gene & Cell Therapy at The Institute of Medical Science, The University of Tokyo. He received his M.D. and Ph.D. from JMU. He was a visiting associate at the NIH in the USA from 1995 to 1997. His research interest is gene and cell therapies for neurological diseases. Using adeno-associated virus (AAV) vectors, his group has been developing gene therapies for Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, spinocerebellar ataxia, and epilepsy. His expertise has contributed to a clinical trial of gene therapy for AADC deficiency in both Taiwan and Japan. He received the Award for Excellent Research (2001) and the TAKARA Bio Award (2011) from the Japan Society of Gene Therapy. He is one of the founding members of Gene Therapy Research Institution Co., Ltd.

S-24-3 Disease modeling and drug development for Parkinson's disease using iPS cells

○ Wado Akamatsu

Center for Genomic and Regenerative Medicine, Juntendo University, Japan

iPS cells are a helpful tool for the analysis of neurodegenerative diseases. We have built and analyzed a library of iPS cells derived from hundreds of patients with sporadic and familial Parkinson's disease. We have also established a method to detect phenotypes in dopaminergic neurons on a small scale. Using this method, we have identified several drugs that can correct cellular dysfunctions and restore cellular vulnerability in familial Parkinson's disease PARK2 with abnormal mitochondrial clearance. As these drugs improved the Drosophila model's phenotype and improved the pathological phenotype of some of the iPS cells from sporadic cases, these results suggest that some of the sporadic cases may develop Parkinson's disease by a similar mechanism as the familial cases. Drug discovery using iPS cells derived from familial cases may lead to novel therapeutic agents for sporadic cases. Furthermore, we have confirmed that there is diversity in cell phenotype in iPS cells as well as the clinical course of each case. In this session, I would like to present some of these results.

[Curriculum Vitae]

Education:
1988-1994 Keio University, School of Medicine (M.D.)
1994-1998 Keio University, School of Medicine (Ph.D.)

Research Appointment:
2001-2003 Research Associate, Keio University, School of Medicine
2004-2007 Post-doctoral researcher, University of Toronto
2007-2010 Research Associate, Keio University, School of Medicine
2010-2014 Assistant Professor, Keio University, School of Medicine
2014-2019 Project Professor, Juntendo University
2019-Current Professor, Juntendo University

S-24-4 iPS cell-based therapy for Parkinson's disease



○ Jun Takahashi

Kyoto University, Center for iPS Cell Research and Application, 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 fragments 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 the 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.

Furthermore, regarding safety, cells sorted by CORIN did not form any tumors in the brains for at least two years. Based on these results, we have started a clinical trial to treat PD patients at Kyoto University Hospital in Kyoto, Japan, in 2018. The trial evaluates the safety and efficacy of transplanting human iPS cell-derived DA progenitors into PD patients' putamen. We implant approximately 5 million cells into every 7 patients and observe for 2 years. By showing the outline of our trial, I will discuss the next steps to treat Parkinson's disease.

[Curriculum Vitae]

Jun Takahashi is a professor and director of the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto, Japan. 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. After returning to Kyoto University Hospital, he conducted functional neurosurgery including deep brain stimulation and also research work on stem cell therapy for Parkinson's disease. In 2012, he became a full professor at CiRA, pursuing stem cell therapies for Parkinson's disease patients. As a physician-scientist, he has laid the groundwork for the clinical application of iPS cells and started the world's first clinical trial for Parkinson's disease using iPS cells in 2018.

周回遅れからの脱出

座長：林 由起子 東京医科大学病態生理学分野
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〉

現在、「日本」「周回遅れ」とキーワードを入力すると非常に多くの領域がヒットしてくる。新型コロナウイルス対策やワクチン開発、働き方、SDGs、ジェンダーギャップ、IT、AIやDX、イノベーションなど様々な分野・領域での危機感が叫ばれているのがわかる。本シンポジウムでは、医療や社会保障、脳科学、ダイバーシティ、など幅広い分野について、演者の先生方の視点からご講演いただき、我が国の現状と問題点、そして今後の課題解決に向けたヒントを得る機会とした。私たち一人ひとりの意識改革によって、より良い未来の医療を構築していく機会とできれば幸いである。

S-25-1 周回遅れからの脱出：我が国の現状を踏まえて



○林 由起子

東京医科大学 病態生理学分野

世界に先駆けて超少子高齢化社会を迎える我が国は、すでに多くの待ったなしの課題を抱えており、課題解決のためには、あらゆる分野において従来とは異なる視点と創造性、思考の柔軟性、迅速な行動力が求められている。しかしながら、ジェンダーギャップ指数のみならず、さまざまな分野において、我が国は世界から「周回遅れ」の状態に取り残されてきているように見受けられる。

本シンポジウムでは、私たちに関わりの深い医療や社会保障、脳科学、ダイバーシティなどのテーマについての講演を通じて、我が国の現状と問題点を共有し、一人ひとりが課題解決に向けて前向きに考える機会としたい。

【略歴】

1986年 東京医科大学 医学部医学科 卒業
1986年 順天堂大学 脳神経内科 医員
1991年 同 助手
1991年 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部
1999年 同 室長
2013年 東京医科大学 病態生理学分野 主任教授
2018年 同 学長

S-25-2 コロナ禍が浮き彫りにした日本の社会保障の脆弱性と今後の課題



○飯野奈津子

山梨大学客員教授

2020年に入ってからの日本での新型コロナウイルスの感染拡大は、国民生活に大きな影響を及ぼし、私たちの暮らしを守ってくれるはずの社会保障、雇用・労働のセーフティーネットの脆弱性を浮き彫りにした。

感染者が急増した地域では、医療提供体制がひっ迫し、入院できずに自宅や施設で待機していた患者が死亡するケースが相次いだほか、人手不足に拍車がかかった介護現場では、サービスを十分提供できない事態にも直面した。また経済活動が低迷する中で、非正規で働く人やフリーランス、ひとり親世帯など、コロナ以前から生活困難を抱えていた人たちが、仕事を失うなどしてさらに厳しい生活に追い込まれた。中でも女性が深刻な打撃を受け、自殺者が増加するという事態にも陥っている。これまでの社会保障の枠組みでは、十分支援が届かなかった社会的に弱いところを、新型コロナが直撃した形だ。

日本の社会保障制度は、経済も人口も右肩上がりの高度経済成長期に制度設計された国民皆保険・皆年金を中核とする。その後急速に進む少子高齢化に対応しようと様々見直しが行われてきたが、医療や介護現場の疲弊、ワーキングプアや社会的孤立、格差の拡大といった問題が顕在化した。長く続いた社会保障の抑制路線は、財政的な意味での持続可能性を高めたが、国民の暮らしの安心を守るという点では、十分機能しているとは言い難い。

今の社会保障制度のどこに問題があり、今後どう改革を進めるべきなのか。家族・地域社会の機能の低下や格差や貧困が拡大する中で、社会から排除される人をなくし、誰もが安心して暮らせるようにするには、何が必要なのか。日本が直面している人口減少への処方箋も含めて考えてみたい。

【略歴】

1983年 国際基督教大学卒業
NHK入局 福岡局 記者
1985年 報道局社会部 記者
1999年 解説委員室 解説委員(社会保障、女性・家族問題担当)
2009年 報道局生活情報部 部長
2012年 解説委員室 副委員長
2014年 甲府放送局 局長
2017年 解説委員室 解説主幹
2020年 NHK退職 フリージャーナリスト
山梨大学客員教授
国立がん研究センター 理事
日本専門医機構 理事

S-25-3 日本の医療分野における情報化：DxとAI



○花川 隆

京都大学医学研究科 脳統合イメージング分野

「情報を制するものは戦いを制す。」この格言は、かつてないほどの現実感を伴って私たちの日常生活につきまとい続けている。もっとも、情報産業そのものに関わっているわけではないわれわれ医師(特に紙カルテを知っている世代)が普通に生活していると、デジタル機器や通信環境の普及、そしてeコマース等の発達により、病院勤務や日常が便利になったと感じるだけかもしれない。しかし、さまざまなデジタル情報を世界中から集約できる現代においては、米国の情報産業のように、その情報の価値を理解しているものだけが世界的な覇権を握っている現実がある。日本の医療分野に目を向けると電子カルテ化は普及している。電子カルテのデジタル情報が適切に匿名化され、医療機関を超えて自在に活用できる状態になっていれば、その特性を活かして大規模に情報を集約できるはずである。しかしそうではない。このような体制ができていれば、記憶に新しい例で言えばCOVID-19の症例数の把握にFAXを使う必要はなかっただろう。電子カルテの開発が各施設や各メーカーにより独自に行われてきたため、医療用語や疾病等のコードが標準化されておらず、その情報を集約するセンターもないことが大きな問題である。レセプト等の情報についてはNDBとしてデータ化されているが、COVID-19のような日々のデータ収集には寄与しなかった。今後、医療データ通信の国際標準規格であるDigital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) が使用されているために比較的標準化しやすい画像をモデルとして医療情報データベース化を進め、データベースに基づいた人工知能技術(AI)やデジタルトランスフォーメーション(Dx)による日本の医療情報環境の改革を提案する。

【略歴】

徳島県出身。医師、医学博士、神経内科専門医・指導医、総合内科専門医。1991年に京都大学医学部を卒業。1996年まで神経内科を中心に臨床研修。1999年、パーキンソン病逆説歩行の病態解明により、京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系博士課程を特例早期修了。NIH Intramural Competitive Fellowship Awardの支援を受け、米国国立保健研究所臨床研究員として運動想像と実行の神経基盤を研究。2002年より京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター助教、2005年11月より国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部第一研究室長。2008年に日本神経科学会奨励賞、同年より科学技術振興機構さきがけ脳情報の解読と制御研究者併任。2011年7月より脳病態統合イメージングセンター・部長。2019.10より京都大学医学研究科脳統合イメージング分野教授。現在の主な研究テーマは、BMI開発を含む多次元神経情報計測技術、学習を支える神経可塑性メカニズムの解明、画像データベースによる精神・神経疾患の病態解明。

S-25-4 アカデミアにおけるジェンダーギャップ解消への道筋



○村田 晶子

早稲田大学文学学術院

世界各地で多くの取り組みが積み重ねられてきたものの、未だ、女性と女兒は依然として、差別と暴力に苦しんでいる。日本も例外ではない。世界経済フォーラムが毎年発表するジェンダーギャップ指数では、2021年154の国と地域の中で120位であった。先進国中最下位で、特に経済と政治の領域において低い。コロナ禍で女性の貧困、暴力、経済格差さらには自殺者の増加等、女性差別がもたらした諸課題は深刻さを増している。

こうした現状に対して、国連の持続可能な開発目標(SDGs)の中で、ジェンダー平等を達成しすべての女性と女兒のエンパワーメントを図ることが重要な目標として位置づけられている。

では、アカデミアが果たす役割・使命はどうあるべきか。

具体例としては、「一般社団法人男女共同参画学協会連絡会」があげられる。日本は、人文科学・社会科学・自然科学を含む全ての研究分野において女性研究者比率が、諸外国に比べ非常に低く、とりわけSTEM分野と称される科学・技術・工学・数学分野において低迷しており、その改善のために2002年に同会は発足した。そこでは、ジェンダーギャップ解消、意識改革のため「無意識のバイアス - Unconscious Bias - を知っていますか？」*というリーフレットを作成して、広く問題提起をおこなっている。

論者は次のような視点でジェンダー平等への改革に取り組むことが肝要であり、とりわけ学会は、その問題提起の立場に立つべきであると考えている。

1. 研究組織や学会運営等の場に常にジェンダーバランス、多様性の視点を持つこと。
2. 生涯にわたる教育(再教育・研修、技能向上等)の機会を保障すること。
3. ハラスメント防止等、職場環境を整備すること、等。

資料参照:

男女共同参画学協会連絡会<https://djrenrakukai.org/>

*男女共同参画学協会連絡会著(2017)「無意識のバイアス - Unconscious Bias - を知っていますか？」

HP: https://www.djrenrakukai.org/doc_pdf/2019/UnconsciousBias_leaflet.pdf

【略歴】

村田晶子 早稲田大学文学学術院教授、博士(文学)、早稲田大学ジェンダー研究所所長、専門:教育学、社会教育学、ジェンダーと教育、成人教育職員・対人援助職の専門職養成と研修。主な編著書:『おとなの女』の自己教育思想—国立市公民館女性問題学習・保育室活動を中心に—(社会評論社、2021)、『なぜ、ジェンダー教育を大学でおこなうのか—日本と海外の比較から考える』(共編著、青弓社、2017)、『ジェンダー研究/教育の深化のために—早稲田からの発信』(共編著、彩流社、2016)、『復興に女性たちの声を—「3・11」とジェンダー』(早稲田大学ブックレット「震災後」に考える23)(編著、早稲田大学出版部、2012)、『女性問題学習の研究』(未来社、2006)、『省察的実践者の教育—プロフェッショナル・スクールの実践と理論—』(共監訳、鳳書房、2017)

21世紀における脳神経内科と精神科の関係を考える

座長：柏原 健一 岡山脳神経内科クリニック
柴山 秀博 亀田メディカルセンター神経内科

〈ねらい〉

西洋の歴史を見ると精神医学が医学の一専門領域として形成されたのは19世紀初頭、シャルコーらの臨床病理解剖学的な努力によって脳神経内科が構築されたのはその約60年後である。ともに脳の状態を見ていると考えられるにもかかわらず二つの専門領域が存在する理由は、病変が目で見えるかどうかによって異なる。今世紀に入って脳の可視化の技術が進んで脳のさまざまな状態が目で見えるようになるとともに両者の違いがあいまいになっている。一方で脳に問題を抱える患者さんがどちらの科を受診するかは伝統的な社会規範によって異なる。この状況においては脳神経内科、精神科とも患者さんにどのようなサービスを提供できるか考え直す必要がある。そのためには従来の病変が目で見えるかどうかに基づく疾患認識を改めることも考慮に入れなければならない。本シンポジウムでは患者さんのニーズによりよく対応していくための脳神経内科と精神科の関係の改善の可能性を考える。

後援：日本精神神経学会

S-26-1 西洋の歴史に見る脳神経内科と精神科との関係



○柴山 秀博

亀田総合病院 神経内科

古代からfolie, manie, frénésie, furieux, hystérie, incensé, mélancolie, délire, aliénéなどと様々に記載されてきた理解しがたい人、普通ではない人を医学的に扱おうという過程で西洋では19世紀初めに精神医学が形成され、その中から剖検等により中枢神経系に病変の確認される病態がおよそ50年後にシャルコーらによって確立された脳神経内科の管理に移行していった。確認可能な病変の捉え方によってヒステリーはしばらくの間脳神経内科の疾患とされた。催眠術を用いたヒステリーの症状の分析から無意識の存在が明らかにされ、フロイトによる精神分析への道を開いた。第二次世界大戦終了までは精神疾患とされた患者は主として入院施設で管理されていて、その症状の分析からクレペリンによる躁うつ精神病と早発性痴呆への二分、プロイラーによる精神分裂病(統合失調症)概念の提唱などがなされた。脳神経内科が脳の機能局や神経細胞間の線維連絡を明らかにしていったのに対し、精神科は精神分析をはじめ精神症状の説明に有効な理論を作れず、1950年代に開発された向精神薬も統合失調症の陽性症状のコントロールに有効なものの薬剤性パーキンソニズムや不整脈による突然死などの副作用が明らかにされて1960年代には反精神医学の動きが活発化した。そのような中で1980年代以降多くの精神科医が生物学的なアプローチへと転換していった。アメリカ精神医学会が保険会社と製薬会社の要請を受けて1952年に作成した「精神障害の診断と統計のマニュアル (DSM)」(現在2013年の第5版が最新)に見られるように精神科診療は社会の状況や政策の影響を受けることが大きい。DSMでは診断の枠組みからヒステリーをはじめとした神経症が除かれ、各病態が疾患ではなく障害として記載されている。この事実は精神科は障害を見るところであって、シデナムが定義したような一定の症状(症候群)が予想された経過をたどったときに一つの疾患と呼ぶという意味での疾患を見る場所ではないことをそれとなく示している。現在では様々な方法で脳の状態が可視化され、従来からの病変が目に見えるか否かに基づいていた脳神経内科と精神科の区別があいまいになっている。様々な画像を前に脳神経内科では一定の経過をたどる疾患を持った患者を見ているという認識があるが、精神科ではDSMが疾患という言葉は排除しているように脳の一時的な状態のみを見ているのではないかと危惧される。

【略歴】

1983年 3月 東京大学医学部医学科卒業
1983年 5月 第75回医師国家試験合格、医療法人財団法人健和会柳原病院、みさと健和病院にて初期研修
1986年 4月 東京大学大学院医学研究科第一基礎医学課程入学
1990年10月 同卒業、医学博士
1990年11月 医療法人財団法人健和会みさと健和病院内科
1994年 1月 医療法人鉄蕉会亀田総合病院神経内科、現在部長代理

S-26-2 精神科医として役立つ 脳神経内科の知識、脳神経 内科医として役立つ精 神科の知識：一臨床医の声



○柏原 健一

岡山脳神経内科クリニック

私が精神科医を目指して入局した岡山大学神経精神医学教室は精神科、脳神経内科両領域の研修、診療を行っていた。結果的に経歴最初の14年間で精神科+脳神経内科医、大学に神経内科学教室が新設されて移籍以後の29年間は脳神経内科医として診療している。3年前に脳神経内科を標榜するクリニックを開業したが、頭痛、パーキンソン病、認知症など、両領域の知識が役立つ疾患を診る機会は多い。これら診療経験をともに、主に脳神経内科医の視点から両知識の有用性、両領域連携の意義について考える。

脳神経科医にとって精神科知識が役立つのは先述のとおりである。レビー小体病では運動障害への治療が精神症状を悪化させ、精神症状への治療が運動症状を悪化させるため、微妙な調整には両領域の知識が役立つ。頭痛の一因となり、神経疾患への合併頻度も高いうつ状態の背景はうつ病、双極性障害、心理的ストレス、人格障害、発達障害など様々である。パーキンソン病、認知症、脳卒中後のアパシーや混乱が"うつ"に見えることもある。適確な対応には鑑別を含め、精神科知識が望まれる。また、精神科での共感、受容、支持的な対応姿勢、家族の不安を軽減し治療に協力いただく対応は、ALSはもちろん他の慢性神経疾患でも参考になる。精神科医にとっては、心因性疾患の鑑別に脳神経内科医の神経所見や画像診断が力を発揮する。抗NMDA受容体抗体による精神的不調には早期診断、治療が望まれるが、鑑別診断や呼吸障害、痙攣重積に脳神経内科医の検査・治療構造が必要となる。また、レビー小体病の精神症状対応で長期に過鎮静を生じてしまうことがあるが、運動、認知機能維持、在院日数短縮に心を砕く脳神経内科の対応を加味したい。心因性の感覚、運動、意識障害(転換性、解離性障害)は脳神経内科医が最も対応したくない領域であるが、症状評価は脳神経内科医が慣れており、その真摯な対応で回復が早まる症例がある。心因を機能的に言い換えると治療し易い。

両科とも脳の器質、機能的障害疾患を扱っており、主な症状が身体か、精神かの相違に過ぎない面がある。両領域の知識があることが、良い診療につながる。特に、精神科のない小規模クリニックの脳神経内科医には幅広い対応が求められる。しかし、二刀流である必要はない。最低限、精神的問題が症状に関与する可能性を指摘できること、必要に応じて連携できる体制が準備出来ていることが重要と考える。

【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修了 医学博士
1985.4 岡山大学付属病院神経科精神科
1985.5 高知県立中央病院 神経内科
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
2019.6 岡山脳神経内科クリニック 院長

<主な資格>

日本神経学会(専門医)
日本脳卒中学会(専門医)
日本てんかん学会(専門医)
日本神経精神学会(専門医)
精神保健指定医

<著書>

寛せい前精神病(共著:金剛出版)
みんなてんかんパーキンソン病(共著:南江堂)
パーキンソン病のことがよくわかる本(調談社)
パーキンソン病治療薬をどう使いこなすか?(共著:南江堂)

S-26-3 運動疾患における精神症状と 精神疾患における運動症状



○西尾 慶之

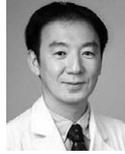
都立松沢病院 精神科・神経内科

従来運動疾患に分類されてきた神経変性疾患に、高い頻度で認知障害や精神症状が認められることが知られるようになった。例えばパーキンソン病では、大多数の患者の経過中にうつやサイコーシスなどの精神症状が出現する。他方、内因性精神疾患においてもカタトニアや微細神経学的症状と呼ばれる運動症状が高い頻度で認められる。近年の研究は、初老期・老年期の双極性障害において健常者の2-5.6倍の頻度でパーキンソン病が認められること、老年期うつ病の2割の患者においてレビー小体病理が認められることを示している。精神疾患と神経疾患の二分法は乗り越えられるべき時期に来ているといえるだろう。本発表では、運動疾患(神経疾患)の精神症状と精神疾患の運動症状を概観し、脳神経内科と精神科が互いに連続し重なり合う領域であることを確認する。

【略歴】

医学博士、日本神経学会(脳神経内科)専門医、日本認知症学会専門医
日本神経心理学会理事、日本高次脳機能障害学会代議員
1998年 慈恵医大卒業
慈恵医大と(旧)兵庫県立高齢者脳機能研究センターで初期研修と神経内科レジデント
2004-2007年 東北大学医学系研究科高次脳機能障害学分野博士課程
2007年 同 助教
2010年 同 講師
2016年 同 准教授
(2013-2014年 ニューヨーク大学てんかんセンター 客員研究員)
2018年 東京都立松沢病院 精神科医長

S-26-4 運動障害と認知機能障害から考える脳神経内科と精神科の関係



○高橋 英彦

東京医科歯科大学

精神科が脳神経内科にコンサルトさせていただく理由は、様々ではあるが、頻度の高いものとしては①パーキンソン病や不随意運動の鑑別や②急激な進行や意識障害を伴う認知機能の低下というのがあげられる。この両者には精神症状を伴う場合もあれば伴わない場合もある。①の背景には神経変性疾患②の背景には脳炎等の存在が疑われるからである。しかし、ベッドサイドで実施できる検査では明確な器質因が指摘できず、いわゆる非器質性精神障害と考えられてきた統合失調症を代表とする精神病やうつ病を代表とする気分障害においても脳炎や変性疾患が本態であるような一群が次第に明らかになってきている。反対に脳神経内科から精神科にご相談いただくのは、当然、精神症状のためであるが、明らかな幻覚や妄想はともかく、うつ状態・アパシー・疲労などは鑑別が必ずしも容易でなく、またそれらが運動症状と関連していると考えられる場合もある。他にも緊張病は以前は統合失調症の一亜型という考え方が主流であったが、DSM5では器質・身体疾患を背景とするものも少なくないことから緊張病症候群という考え方に至っており、診断基準にも運動症状も含まれる。また、米国National Institute of Mental HealthのResearch domain criteriaにおいても当初の情動・認知・社会性など機能に加えて、運動機能が追加になった。それは精神疾患や精神症状を理解する上でも運動機能も無視できないという態度の現れであるが、運動機能が軽視されてきたことの裏返しとも言える。このように考えると一見、脳神経内科と精神科の境界は曖昧になっているようにも映る。しかし、基本的に精神科は運動機能に関連する症状をとっても目に見えにくいものを対象にしていると考えられる。症状にとどまらず、見えにくい患者や家族の困りごとや生活の質も整理するのも精神科に求められる仕事であろう。

【略歴】

<職歴>

1997-1998 東京医科歯科大学医学部附属病院
1998-1999 東芝林間病院 精神神経科
1999-2005 浅井病院 精神科
2005-2005 University of Melbourne, Visiting Fellow
2005-2006 放射線医学総合研究所 博士研究員
2006-2010 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 主任研究員
2008-2012 科学技術振興機構 さきがけ研究員(兼任)
2008-2009 California Institute of Technology, Visiting Associate
2010-2011 京都大学大学院医学研究科 精神医学教室 講師
2011-2019 同 准教授
2019- 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 精神行動医科学 主任教授

<学歴>

1997 東京医科歯科大学医学部医学科卒
2005 東京医科歯科大学 医学博士

<受賞歴>

2019 日本アルコール・アディクション医学会賞
2013 日本学術振興会賞
2012 日本神経科学会奨励賞
2010 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2010 日本生物学的精神医学会学術賞
2009 ベルツ賞一等賞(共同受賞)

<学会活動>

日本精神神経学会 理事、日本生物学的精神医学会 理事
Psychiatry Clinical Neurosci vice editor in chief, Neurosci Res associate editor

DMT時代の認知症診療に求められる次世代画像診断とその背景

座長：渡辺 宏久 藤田医科大学医学部脳神経内科学
島田 斉 新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野

〈ねらい〉

2021年に認知症領域における初めての疾患修飾薬が米国FDAに認可された。これをもって認知症診療の問題すべてが解決したわけではなく、むしろ問題は依然山積しているともいえるが、認知症診療がこれまでとは異なる新たなステージを迎えようとしていることは確かである。『根本治療』がないことが、精緻な鑑別診断を行わないことの免罪符とされる時代はもう終わった。治療の適否に個別の判断が求められることに異論はないが、要時に適切な診断・治療を行う確かな知識が、これからの認知症診療を行う全ての医師に求められる要件となる。さらに適切かつ安全な認知症DMTを実現するために、画像診断が果たす役割はますます大きなものになっていくと考えられる。本シンポジウムでは、DMTが治療戦略の一つとなる次世代認知症診療において求められる画像診断とその可能性について、包括的な理解を得ることを目的とする。

S-27-1 アルツハイマー病に対するDMTの開発状況と臨床実用化



○岩坪 威

東京大学医学系研究科神経病理学

アルツハイマー病(AD)の脳病理変化を構成するアミロイドβ(Aβ)、タウなどの病因的意義が遺伝学、臨床病理学的研究により解明された結果、これらを標的とする疾患修飾療法(disease-modifying therapies; DMT: 疾患メカニズムに即した治療法)の臨床開発が進み始めた。DMTが治療効果を発揮するためには、病理学的変化が進行して認知症症状が完成する以前の、臨床症状・認知機能障害が軽度な時期を対象とすることが必要となる。そこで、画像・バイオマーカーなどの客観的評価法を駆使して、軽度認知障害(MCI)期など早期段階でのDMT治験を実現することを目標に、AD早期段階を対象とする大規模臨床観察研究AD Neuroimaging Initiative (ADNI)が米国で開始され、本邦でもJ-ADNIを実施し、MCIを中心に537例が登録・追跡された。J-ADNIの完遂によりアミロイドPETなどの評価体制が確立され、アミロイド陽性MCI(プロドローマルAD)における認知機能変化の日米での高い類似性などの重要な知見が得られた。こうして本邦におけるDMT治験の基盤が確立され、2021年にはプロドローマルADを包含する早期ADを対象に、日本を含む世界各国でグローバル治験の行われた抗Aβ抗体医薬の1つであるアデュカヌマブが、米国ではじめて迅速承認されるに至った。これを追うレカネマブ、ドナネマブ、ガントネルマブなどのアミロイド除去性抗体医薬の第3相治験も進んでいる。今後のDMT治験はさらに早期段階の無症候期(プレクリニカルAD)を対象として、A4試験、AHEAD試験などの官民パートナーシップ型国際治験を先駆けに展開しようとしている。その成功にはADNIのような観察研究を通じたバイオマーカーの開発が鍵となるが、DMT治験の本格化とともに、治療薬治験へのリクルートの制約、またアカデミア研究との間での被験者の競合も生じ始め、効率的な参加者リクルートが懸案となっている。これを解決するため、DMT治験参加に適切な条件を満たす参加者からなる「トライアル・レディ・コホート(trial ready cohort)」の構築が世界で始まり、本邦でもJ-TRC研究が開始された。インターネットを介したJ-TRCウェブスタディで募集された参加者はJ-TRCオンサイト研究に招聘され、PACC等の認知機能検査、アミロイドPET、血漿バイオマーカー評価が行われる。ADの分子病態メカニズム研究に端を発した治療薬開発の流れを概観しつつ、認知症DMT治療の課題、将来像について考察を試みたい。

【略歴】

1984年東京大学医学部卒業。86年同大学医学部附属病院神経内科入局。98年同大学大学院薬学系研究科臨床薬学教授を経て2007年東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授、J-ADNI主任研究者 2020年国立精神・神経医療研究センター神経研究所長兼務、日本認知症学会理事長 2012年米国神経学会ポタムキン賞、2021年日本医師会医学賞などを受賞

S-27-2 軽度認知障害の背景病理
と臨床的特徴

○高尾 昌樹

国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床検査部

軽度認知障害 (MCI) の病理学的背景は、正常認知機能 (NC) から認知症という流れの中、脳に生じる変化として捉えられ、アルツハイマー病 (AD) を代表とする神経変性疾患が念頭におかれている。しかし、ほかの病理変化もMCIを呈し、すべてが進行性ではなく、MCIのレベルで停止することもあり得る。また、treatable dementiaを来す疾患は、MCIレベルで受診されることもあり、適切な治療により正常へ回復することはしばしば経験している。Amnesic-MCI (aMCI) の多くは、進行すればADになる前駆状態とする考えに大きな異論はない。実際、aMCIでは老人斑のneuritic plaques (NPs) が、新皮質や扁桃体においてNCより多く、新皮質や内側側頭葉における神経原線維変化もNCより多いとされている。また、嗅内野や海馬CA1において、神経細胞の減少が始まっているとする報告もある。下側頭回の電子顕微鏡による検討で、NC、MCI、ADの順でシナプスの減少も指摘されている。アセチルコリンの観点から、無名質の体積はNCとMCIとでは変わらないが、海馬と上側頭回において、choline acetyltransferaseのレベルがMCIで増加し、ADになるとNCレベルまで復することから代償機能が示唆されている。AD病理以外では、嗜銀顆粒、脳血管疾患がよくみられる。それほど頻度は高くないが、高齢者における海馬硬化も重要な病態である。脳血管疾患は多く、大きな病変だけでなく、顕微鏡的な小梗塞や小出血も、部位によっては認知機能障害に関連する。パーキンソン病に伴うMCI (PD-MCI) も注目されている。Lewy小体の拡がり様で、AD神経病理変化、脳アミロイド血管症、脳血管疾患を合併しうる。一方、naMCIの場合は、様々な病理学的背景が考えられ、年齢や進行をふまえて多くの疾患やいくつかの疾患が重なった状態 (multiple brain pathology) を考慮しなければならない。たとえば、小動脈硬化、PART、あるいはTDP-43の病理変化も重要である。脳血管疾患そのものだけでなく、脳血管疾患と神経変性疾患との関連も指摘されていることにも注意を払う必要がある。

【略歴】

1990年 慶應義塾大学医学部卒業
1990年 慶應義塾大学医学部研修医(内科)
1992年 水戸赤十字病院内科
1994年 慶應義塾大学医学部助手(専修医)(内科学)(神経内科)
1999年 米国インディアナ大学リサーチフェロー
2002年 慶應義塾大学助手(医学部内科学)
2005年 財団法人脳血管研究所美原記念病院 部長(神経内科)
2005年 慶應義塾大学専任講師(医学部内科学)
2006年 慶應義塾大学専任講師(法医学教室)
2007年 財団法人脳血管研究所講師
2010年 東京都健康長寿医療センター・専門研究部長
2013年 東京都健康長寿医療センター・研究部長
2014年 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
2015年 同神経内科・脳卒中内科 教授・診療部長
2020年 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 病院臨床検査部長
2021年 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 病院臨床検査部・総合内科部長

S-27-3 DMT 時代における認知
症画像診断領域へのAI の
適応課題と将来展望

○青山 裕紀

株式会社 Splink

アミロイドβ標的薬Aducanumab が昨年6月に米国FDAに条件付き承認された。現在も複数の疾患修飾薬の臨床試験が行われており、本邦でも疾患修飾療法 (DMT) 実現への期待感が急速に高まっている。実臨床でDMTを施行するためには、背景病態の評価に基づく精緻な診断を可能とするシステムの確立が必須である。これまで国内外で実臨床における脳病態評価法に関する研究開発が行われてきたが、中でも頭部MRIはその低い侵襲性と汎用性から、特に世界有数のMRI保有国である我が国において認知症早期病態診断に関する多くの臨床研究が行われてきた。近年、MRIなどの画像診断技術に人工知能 (AI) 技術を融合することで、背景病態推定を行う診断支援技術の開発に関する研究が萌芽しつつある。AI技術を応用したMRI診断支援医療機器プログラムは、現存する医療資源の最大活用と、それによる臨床医の診断技術の向上および精緻な病態診断実現に資する技術となる事が期待される。本講演では実臨床におけるDMT実現のための問題点を整理した上で、課題解決の一助となり得る認知症画像診断におけるAI活用の国内外動向を概説し、その可能性と課題を俯瞰しつつ将来の展望を考察する。

【略歴】

慶應義塾大学法学部卒業後、株式会社キーエンス入社。同社史上最年少でトップセールス、北米ビジネスにおける事業開発、ブラジル法人設立、メキシコ法人マネジメント等に従事。家族の脳疾患との闘病という原体験を元に、その課題解決を決意し同社を退社。その後、アメリカに戻りシリコンバレーにてEiR (Entrepreneur in Residence) を経て、2017年1月に株式会社Splinkを設立。代表取締役役に就任。ダートマス大学経営大学院 (MBA) 修了。2019年より理化学研究所生命機能科学研究所の客員研究員に就任。

2005年 慶應義塾大学法学部 卒業 株式会社キーエンス 入社
2010年 Keyence Corporation of Americaに異動
2015年 株式会社キーエンス 退職、北米に帰還
2016年 米国VCでEiR (Entrepreneur in Residence) として創業準備開始
2017年 米国ダートマス大学経営大学院修了 (MBA) 株式会社Splink設立、代表取締役役に就任
2017年 総務省 ICTイノベーション創チャレンジプログラム (I-Challenge !)
2019年 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)、研究開発型スタートアップ支援事業 (STS)
2020年 厚生労働省 医療系ベンチャー・トータルサポート事業 (MEDISO)

S-27-4 DTM時代の診療における
アミロイドPETの展望

○石井 賢二

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

従来の臨床症状に基づくアルツハイマー病診断は、死後病理診断と比較すると30%内外の解離があることが報告されている。初期の抗アミロイド疾患修飾薬候補の治験では、当初臨床診断による組み入れがなされたが、バイオマーカーによる検証で、やはり30%程度のアミロイド陰性の本来対象とすべきではない症例が組み込まれていたことがわかった。このため、最近の抗アミロイド抗体薬による治験では、アミロイドPETまたは髄液バイオマーカーで脳アミロイド病理の存在を確認した被験者のみが組み入れられている。このような治療薬を実臨床で使用する場合には、適切な治療対象者を選択するために、アミロイド病理の確認が必須となる。

アミロイドPETは主として研究目的で利用されており、診療レベルで広く普及利用するためには、製剤(院内製造の場合)、撮像、読影のそれぞれの段階で適正化を図る必要があり、アミロイドPET適正使用ガイドラインによって、施設や診断者の資格要件が設定されている。また検査依頼や結果適用に係る認知症専門医師の教育も必要である。治療対象者が将来更に軽症者や無症候者に広がれば、結果開示に関わる諸問題の整理も必要となる。現在のガイドラインは、疾患修飾薬上市前の臨床使用を前提としており、軽度認知障害は適応外である。軽度認知障害を対象とした治療薬が承認されることになれば、アミロイドPETの効能効果の一部変更(軽度認知障害を適応に含める)とガイドラインの改定が必要となる。

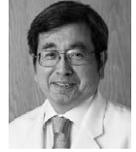
Aducanumabは臨床的有用性(認知機能障害の進行抑制)の更なる検証が必要とされたが、アミロイドPETで評価される脳内アミロイド蓄積を減少させるという疾患修飾効果については認められた。脳内アミロイド蓄積の減少を客観的に確認できる方法は現在アミロイドPETに限られているが、治療効果の判定はアミロイドPET検査の効能効果の適用外である。DMTにおける治療効果をどのように評価するのか、ストラテジーの構築が必要である。

脳アミロイド病理の存在推定や治療効果判定を効率よく行うために、髄液バイオマーカーや、近年急ピッチで開発が進められている血液バイオマーカーも含めた診断フローを、実用性や医療経済を考慮して構築する必要がある。適時適切な治療対象者の選定を進める上でADバイオマーカー診断体系(ATN分類)の更なる検証が望まれる。

【略歴】

1985年 京都大学医学部卒業。京都大学神経内科勤務
1986年 東京都老人医療センター内科・神経内科勤務
1990年 東京都老人総合研究所ボジトロン医学研究施設勤務
その間 1997-1999年 米国立衛生研究所NINDS客員科学者
2004年 東京都老人総合研究所 附属診療所長・研究副部長
2009年より現職

PETを用いて、脳の加齢研究や様々な神経疾患の病態研究、診断法の開発に携わる。J-ADNI/J-ADNI2/AMEDプレクリニカル研究/DIAN-Japan/J-TRC・PAD-TRACK研究アミロイドPETコア、H19-25年度厚生労働省アミロイドイメージング研究班長。アミロイドイメージング適正使用ガイドラインワーキンググループ座長。

S-27-5 DMT開始後に留意すべき
画像所見とその対応

○冨本 秀和

三重大学病院 脳神経内科

抗アミロイドβ(Aβ)抗体による疾患修飾療法(DMT)ではアミロイド関連画像異常(amyloid-related imaging abnormalities; ARIA)が比較的高率に発現することが課題である。Crenezumabの第1b相試験ではARIA-E発現率は観察期まで含めて9.9%であった。Bapineuzumabの第3相臨床試験では患者の10%で観察され、ARIA-E発現はアミロイドPETでのアミロイドの顕著な減少、髄液タウの減少、海馬萎縮と相関していた。ARIA-EはApo Eε4陽性、高用量、投与開始初期に発生しやすいと報告されている。

2021年6月、FDAはaducanumabのアルツハイマー病に対する2つの臨床試験(Engage, Emerge)の成績をもとに米国での保険適用を承認した。両試験のARIA-Eの発現率は10 mg/Kg投与群で35%であり、その多くが無症状あるいは軽微にとどまるとしても課題が残る。抗Aβ抗体が関与する類似の病態として脳アミロイド血管症(CAA)関連炎症が知られている。CAA関連炎症はCAAの患者で自然に産生される自己抗体が病態に関与するが、臨床症状、画像所見がARIAと共通し、Apo Eε4陽性者に多いなどの類似点がある。患者剖検脳では老人斑の消失とCAAの増悪が観察されており、Aβが脳外へ排泄される過程で血管、血管周囲腔に沈着する機序が推定されている。ARIAについても、その頻度がアミロイドPETでのアミロイド減少程度と関連することから、類似の発症機序が推定される。

ARIAにはARIA-E(edema)とARIA-H(hemorrhage)があり、それぞれ浮腫(脳実質; parenchymal- または脳溝内高信号病変; sulcal hyperintensity)と出血(microbleeds, MBs; cortical superficial siderosis; cSS)を反映している。ARIAはCAAの分布を反映して脳葉領域中心に生じること、ARIA-HはARIA-Eに随伴する機会が多いことに留意する。ARIA-Eの多くは無症状であるが、時に頭痛、昏迷、めまい、視覚異常、嘔気などの原因となる。中等症以上のARIAでは早期発見して薬剤を中止すること、ステロイドなどの免疫治療を早期に行うことが重要である。

【略歴】

昭和56年 3月 京都大学医学部卒業
昭和56年 6月 京都大学医学部付属病院神経内科(亀山正邦教授)
昭和57年 6月 静岡県島田市民病院内科医員
昭和59年 4月 京都大学医学部大学院博士課程内科系専攻
昭和62年11月 米国メイヨー・クリニック留学(脳血管障害研究室)
平成 2年11月 康生会武田病院神経内科医員
平成 3年 4月 京都大学医学部付属病院神経内科医員
平成 7年 4月 康生会武田病院神経内科医長
平成12年 7月 京都大学大学院医学研究科・臨床神経学・助手
平成19年 1月 京都大学大学院医学研究科・臨床神経学・講師
平成20年 5月 三重大学大学院医学研究科・神経病態内科学・教授
平成22年 4月 同上・認知症医療学講座・教授(兼任;平成29年12月まで)
平成23年 4月 三重大学医学部附属病院・副病院長(兼任;平成25年9月まで)
平成24年 4月 三重大学認知症疾患医療センター(基幹型)・センター長(兼任)
平成31年 4月 三重大学副学長(兼任;令和3年3月まで)
令和 3年 4月 三重大学評議員(兼任)

The future of neuromuscular disease registries-The advent of disease-modifying therapy and patient involvement

Chairs : Eri Hirasawa

Department of Neurology Graduate School of Medicine, Juntendo University

Masanori Takahashi

Osaka University Graduate School of Medicine

《Objective》

Disease registries that accumulate clinical information on patients play an essential role in the therapeutic development for rare diseases, including neuromuscular diseases. Disease registries have played an indispensable role in facilitating patient recruitment for clinical trials, accelerating research of new therapies, and providing such information to patients. In recent years, disease-modifying therapy has been developed for several neuromuscular diseases, including Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Some have received an accelerated approval with conditional authorization, necessitating a measure to collect accurate clinical data. At the same time, active patients involvement is also needed to ensure that the research or therapy is beneficial to the patients themselves. In this symposium, we would like to discuss the future of rare disease registries in the current changing context.

S-28-1 Clinical innovation network and registry of muscular dystrophy (REMUDY)



○ Harumasa Nakamura

Department of Clinical Research Support Clinical Research & Education Promotion Division, National Center Hospital National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Real-world evidence is derived from Real-world data (RWD), and can inform drug/device development, research on outcomes and health care systems, safety surveillance, well-controlled effectiveness studies, and patient care. As for drug development, ICH proposed "GCP Renovation", which includes modernization of E8 Guideline (General Consideration for Clinical Trials) and subsequent renovation of E6 Guideline (Good Clinical Practice). It covers pragmatic clinical trials, randomized controlled trials using patient registry data, and even observational studies using real world data.

In Japan, Clinical Innovation Network (CIN) plan was announced. CIN is new concept supported by Ministry of Health, Labour and Welfare Japan to improve the environment of the clinical development that enables efficient clinical trial by utilizing patient registry that is a primary key source of RWD.

In 2009, we developed a national registry of Japanese DMD/BMD patients (REgistry of MUscular DYstrophy; Remudy) in collaboration with TREAT-NMD. We demonstrate how Remudy can enhance the readiness for clinical trials in Japan, and how new registry (Remudy-DMD) can be used to promote CIN by usage of RWE for drug development in the area of rare diseases.

【Curriculum Vitae】

2019-	Director of Clinical Research Support Office, Translational Medical Center, NCNP
2014-2019	Chief of Clinical Research Support Office, Translational Medical Center, NCNP
2012-2014	Deputy Director in Office of New Drug 3 in PMDA
2011-2012	Visiting researcher in Division of Genetic Medicine, Newcastle University, UK
2008-2011	Medical Staff in Division of Neurology, NCNP
2005-2008	Medical Reviewer in Office of New Drug 3 in Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)
2002-2005	Resident in Division of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)
2000-2002	Resident physician in Internal Medicine and Neurology, Hamamatsu Rosai Hospital, Hamamatsu
1999-2000	Junior Resident in Internal Medicine, Kyoto University Hospital
Education:	
2018	Ph.D. Yamanashi University
1999	M.D. Kyoto Prefectural University of Medicine

S-28-2

A nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan: 10 years of experience

一般演題
から採用



○ Madoka Mori-Yoshimura¹,
Wakako Yoshioka², Yuji Takahashi¹,
Ichizo Nishino^{2,3}, Harumasa Nakamura^{4,5}

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Clinical Research Support Office, Translational Medical Center Chief of Clinical Research/Trial Promotion Section, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁵Clinical Research/Trial Promotion Section, Department of Clinical Research Promotion, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Background: GNE myopathy is a rare autosomal recessive adult-onset distal myopathy. We established a Japanese nationwide patient registry (Japanese Registry of Neuromuscular diseases: Remudy) for GNE myopathy in 2012 to clarify the natural history and complications of the disease and promote patient inclusion in clinical trials.

Objective: This study aimed to verify the effectiveness of the patient registry in promoting the elucidation of disease progression and complications, as well as patient recruitment for clinical trials.

Methods: We reviewed studies based on the REMUDY for GNE myopathy and compared them with retrospective medical record-based studies or those using international registries. We also reviewed registry activities to promote patient recruitment.

Results: At the time of the study, 221 patients had been registered with REMUDY for GNE myopathy through collaboration among 145 institutes and 237 physicians. Mean age of onset was 28.0 ± 10.0 years, and 15.4% (34/221) were ambulant. Registered patients had been informed of and considered candidates for phase I clinical trials of GNE myopathy, phase II/III clinical trials for evaluating the safety and efficacy of aceneuramic acid extended-release tablets, and an efficacy confirmation study of NPC-09. Registry activities included publication of newsletters about clinical information useful for GNE patients.

Conclusion: The REMUDY for GNE myopathy has been useful for establishing the natural history of the disease and promoting patient recommendation and recruitment for clinical trials.

[Curriculum Vitae]

Madoka Mori-Yoshimura is a neuromuscular specialist. She graduated from School of Medicine of Shinsyu University in 1995 and completed her residency at Tokyo University. She started PhD studies on gene therapy and animal models for muscular dystrophy at the Department of Gene Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry in 2001, finishing her thesis in 2004, and graduated from the Graduate School of Tokyo University. Madoka works with patients with various neuromuscular diseases and has been engaged in clinical practice and clinical research in the area of neuromuscular diseases at the the Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry since 2006.

S-28-3

A longitudinal cohort study of adults with spinal muscular atrophy



○ Kentaro Sahashi¹, Masahisa Katsuno²

¹Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Spinal muscular atrophy or SMA, the leading genetic cause of infant mortality, is characterized by skeletal muscle weakness due to progressive loss of lower motor neurons. The recent development of disease-modifying drugs such as nusinersen, splicing-correcting antisense oligonucleotides, and risdiplam, a small-molecule compound as a selective splicing modifier, along with advanced clinical care and rehabilitation have enabled to dramatically improve the prognosis of SMA and thus pediatric patients are increasingly surviving into adulthood; however, yet limited data are available on the clinical course of treated adult patients in Japan.

The central goal of this multicenter registry study of 5q-SMA adults, is generating comprehensive real-world datasets of Japanese SMA to provide evidence for clear indication of SMA therapy during the adult phases. This observational study, which we dubbed jREACT-SMA (for Japan REgistry for Adult subjeCTs of SMA), has been recruiting patients aged 18 years and older, and will prospectively collect patient clinical data for 60 months, as well as retrospectively over a period from initial diagnosis to enrollment.

Longitudinal analyses of the collected data, including patient characteristics, relevant genetic information, disease-modifying treatments, clinical findings, motor function, activities of daily living (ADLs), patient-reported outcomes (PROs), and quality of life (QOL) will allow filling the current gaps in our knowledge of SMA natural course during adult life and the therapeutic efficacy for patients during this stage. Furthermore, a parallel study using the newly established repository of the patient specimens aims to explore prognostic and drug-response biomarkers and aid in a better understanding of the pathophysiology of SMA, which will hopefully overcome some of the potential therapeutic limitations, especially for long-term chronic progressors.

[Curriculum Vitae]

1999 M.D. in Medicine, Nagoya University School of Medicine
2008 Ph.D. in Cell Information Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

1999-01 Internship, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
2001-04 Residency, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
2004-08 Graduate course, Nagoya University Graduate School of Medicine

2007-08 Staff, Suzuka National Hospital
2008-13 Postdoctoral fellow in Cold Spring Harbor Laboratory
2013-16 Staff, Nagoya University Hospital
2016-20 Assistant professor, Nagoya University Hospital
2020- Associate professor, Nagoya University Hospital

S-28-4 Active patient involvement in rare disease research



○ Kazuto Kato¹, Masanori P Takahashi², Tomoya Kubota², Beverley Anne Yamamoto³, Atsushi Kogetsu¹, Moeko Isono¹, Tatsuki Aikyo¹

¹Department of Biomedical Ethics and Public Policy, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan, ²Department of Clinical Laboratory and Biomedical Sciences, Division of Health Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, ³Graduate School of Human Sciences, Osaka University

The role of patients and the public in medical research has been changing dramatically in many countries. Particularly in Europe and North America, patients are no longer just "participants" of research, but are actively involved in many aspects of medical research including designing, steering and dissemination of research results. In Japan, a similar trend has begun to attract more attention recently, but whether active involvement can be widely implemented remains unknown.

To investigate whether active involvement of patients in medical research can be put into practice, we launched an online interactive rare disease research project, called RUDY (the Rare and Undiagnosed Disease Study) JAPAN, based on a similar project that is conducted in the UK (Hamakawa, Kogetsu *et al.* 2021). In this project, we can collect patient reported data using questionnaires about QOL and symptoms of diseases, as well as work together with patients for the design and steering of the project. The target diseases of the RUDY JAPAN include skeletal muscle channelopathies and two other rare diseases.

The active involvement of patients in the project includes following activities:

- 1) the Steering Committee, where patients and researchers meet regularly online to discuss and make decisions about the project
- 2) the co-creation of a new questionnaire for recording symptoms and effects of treatments
- 3) the Patient Network Forum, where patients and physicians can connect and communicate about broad topics including quality of life issues

Through these activities, we could demonstrate feasibility of active patient involvement in Japan.

In this talk, we will report the experiences of our RUDY JAPAN project and discuss reflections on them as well as future challenges.

[Curriculum Vitae]

1984-1989, Graduate student, Laboratory of Developmental Biology, Department of Biophysics, Kyoto University, Japan. (Ph.D. in 1989)
 1990-1993, Postdoctoral Research Associate, University of Cambridge, UK. (Prof. Sir John Gurdon)
 1993-1997, Researcher, Department of Science Communication and Production, JT Biohistory Research Hall, Japan.
 1997-2001, Associate Director of the Department of Science Communication and Production, JT Biohistory Research Hall, Japan.
 2001-2012, Associate Professor, Institute for Research in Humanities, Kyoto University, Japan.
 2004-2012, Associate Professor, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Japan. (concurrent position)
 2007-2012, Associate Professor, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Japan. (concurrent position)
 2012-present, Professor and Chair, Department of Biomedical Ethics and Public Policy, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan.

S-28-5 The TREAT-NMD Global Registry Network



○ Volker Straub¹, Ben Porter², Helen Walker², TGDOC Subgroup Leads and Patient Representatives⁵, Michela Guglieri¹, Craig Campbell³, Anna Ambrosini⁴

¹John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University, UK, ²TREAT-NMD Services Ltd., ³Department of Paediatrics, Western University, ⁴Fondazione Telethon, ⁵Global TREAT-NMD Alliance

Background: TREAT-NMD is an international network of excellence facilitating collaborative research in neuromuscular disease (NMD). One of the key infrastructures, the TREAT-NMD Global Registry Network, has been active for over a decade and brings together neuromuscular patient registries around the world in a harmonised, accessible data collection effort. Collection of the TREAT-NMD Core Datasets allows standardisation of data across a variety of registries from consenting individuals. The TREAT-NMD Global Registries Network has received endorsement from the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC).

Objectives: Global Registry Enquiries aim to support stakeholders with data provision or information distribution to facilitate clinical trial planning or recruitment, and to further academic research. Aggregated data reports and other information can be requested securely through the Global Registry Enquiries process.

Method: Global Registry Enquiries are reviewed by the TREAT-NMD Global Data systems Oversight Committee (TGDOC) Executive Board, who govern the Global Registry Network. Enquiries are also approved by disease experts and patient representatives.

Results: Since 2009, there have been approximately 86 initial enquiries made from academics, clinicians, industry, contract research organisations, regulatory agencies and patient organisations as part of the Global Registry Enquiries process. Of these, 41 (48%) have resulted in successful registry enquiries that have been conducted. The majority (78%) of which have supported data or recruitment enquiries specifically for industry.

Conclusion: In preparation for the monitoring of approved or conditionally approved therapies in the future, TREAT-NMD continues to strive to unite stakeholders and is providing an improved registry infrastructure, revised and expanded datasets, software solutions to pool data, and new data sharing agreements to help achieve this across various neuromuscular diseases.

[Curriculum Vitae]

Professor of Neuromuscular Genetics
 Harold Macmillan Professor of Medicine

Director, John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Deputy Dean, Institute of Translational and Clinical Research, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Volker was trained as a paediatric neurologist at the University of Düsseldorf and Essen in Germany. He wrote his PhD thesis on Duchenne muscular dystrophy (DMD) and worked as a postdoctoral research fellow in Dr Kevin Campbell's laboratory at the Howard Hughes Medical Institute at the University of Iowa, USA. Volker has a long-standing interest in the pathogenesis of genetic muscle diseases. One of his main interests is around translational research. He was the co-founder of the EU FP6 funded network of excellence for genetic neuromuscular diseases, TREAT-NMD (www.treat-nmd.eu). He is the CI/PI for a number of natural history and interventional trials in DMD, LGMD, Pompe disease, spinal muscular atrophy and other NMDs. He is currently the president of the World Muscle Society and an author on >400 peer-reviewed publications.

新型コロナウイルスCOVID-19感染症とワクチンに関連した神経疾患

座長：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 (神経内科)

佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野 (脳神経内科学専攻)

〈ねらい〉

2019年に出現したCOVID-19は2020年に世界的な流行となり、各国の医療体制は大きく変化した。わが国においては、ワクチン接種率が増え、感染者数が増加し続け、長期にわたって感染のリスクが持続した。COVID-19感染は呼吸器症状のみならず、意識障害、筋障害、嗅覚・味覚障害などの神経症状を伴うことが多く、脳梗塞、血栓症、脳炎・脳症、自己免疫疾患などの神経合併症が多いことも明らかとなった。さらには、ワクチン接種後に、末梢神経障害やADEMや静脈血栓などの副作用が報告されている。本シンポジウムではCOVID-19、およびワクチン接種後にみられる神経症候や神経合併症に関して総括し、感染時・感染後の脳神経内科の診療やワクチン接種後の注意点について広く議論する。

S-29-1 SARS-CoV-2 ウイルス特性とCOVID-19による神経系感染症



○三條 伸夫

東京医科歯科大学病院 神経内科

2019年に出現したCOVID-19は2020年に世界的な流行となり、各国の医療体制は大きく変化した。わが国においては、ワクチン接種率が増えた後、やや時間差はあったものの感染者数が減少したが、世界的には感染力が高くなった新たなオミクロン変異株の出現があり、2022年1月になってからオミクロン株を主体とした第6波に入った。新型コロナウイルス感染症は、筋肉痛、頭痛、めまい、嗅覚・味覚障害のみならず、脳血管障害、さらにはギラン・バレー症候群 (GBS)、ミラー・フィッシャー症候群 (MFS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) などの神経免疫疾患を合併したり、多発性硬化症などの既存の神経免疫疾患やその疾患修飾薬に対する対応が問題となることがある。また、最近では、新型コロナウイルス感染症から回復した後の睡眠障害、精神症状、慢性頭痛などの症状で悩む症例が出現し、long COVID (post acute-COVID-19 syndrome、Chronic COVID-19 syndromeなど) と呼ばれる神経・精神症状も大きな問題となっている。また、2021年になりワクチン接種率が増えるに従い、ワクチンによる重篤な有害事象の発現やその対策も問題となった。本シンポジウムでは、これらのCOVID-19感染に関わる問題に対し、それぞれの専門家の先生にご講演をいただき、議論を通じて、より多くの先生の理解が深まることを願っております。

【略歴】

1990年 3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
 1990年 6月 旭中央病院
 2002年 4月~2004年 カナダ トロント大学 神経変性疾患研究センター
 2004年11月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 助手(現 助教)
 2011年 2月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 講師
 2016年 4月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 准教授
 2016年 8月~現在 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 特任教授
 2021年 4月~現在 九段坂病院脳神経内科部長(兼任:クロスアポイントメント)

S-29-2 COVID-19 感染と神経免疫疾患



○奥野 龍禎

大阪大学 神経内科

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の世界的な蔓延下において、神経免疫領域における専門的な知識が必要とされている。これはSARS-CoV-2感染に起因する宿主免疫応答の変化と神経免疫疾患病態のクロストーク、さらにはmRNAワクチンを軸とした細胞性免疫および液性免疫がダイナミックに変化することを反映したものである。特に新型コロナウイルス感染に伴い発症する免疫介在性ニューロパチーや中枢性脱髄疾患の報告が世界的に見られている。ギランバレー症候群 (GBS) はSARS-CoV-2感染を契機に発症する代表的な末梢神経障害であるが、その発症機構は解明されていない。中枢性脱髄疾患では急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) および劇症型AHLEの報告が複数なされている。さらには、COVID-19に対するワクチン接種に期待が寄せられる一方で、神経免疫疾患に対する安全性および有効性についてのエビデンス蓄積が切望される。ワクチン接種後に発症したADEMも少数例報告されているが、その全容は未知の部分が多い。これら新型コロナウイルスを取り巻く環境下における多発性硬化症診療においては様々な疾患修飾薬の特性、そしてCOVID-19の重症化リスクに対する知識が必要となる。国際的にはMS international federationから高齢、高度障害、進行性型が多発性硬化症のCOVID-19の重症化リスクとして示されている。疾患修飾薬 (DMD) と重症化リスクについては、抗CD20抗体使用により入院リスクが高くなるという報告もある。新型コロナウイルス蔓延下においても多発性硬化症の病勢増悪を防ぐため各種DMDの継続が必要であるが、COVID-19ワクチン接種においてDMDの免疫的な特性を理解することが重要である。リンパ球の血中への移出を抑制するS1P受容体調整薬、そしてB細胞標的薬では抗体反応が低下する可能性がある。本シンポジウムではCOVID-19感染により発症する神経免疫疾患をオーバービューすると共に、多発性硬化症をはじめとする神経免疫疾患を治療する際にワクチン接種や治療薬をどのようにマネジメントしていくのが良いか考えたい。

【略歴】

1996年大阪大学医学部卒業。2006年同大学神経内科学にて学位取得。2007年より大阪大学微生物病研究所感染病態分野研究員、2010年4月より同助教、5月より大阪大学神経内科学助教、2021年1月より同准教授となり現在に至る。多発性硬化症、視神経脊髄炎、重症筋無力症などの神経免疫疾患の診療と病態研究を通じてバイオマーカーの開発と新規治療ターゲットの発見を目指している。

S-29-3 COVID-19 神経合併症：脳卒中

○石橋 哲^{1,2}¹いしばし脳神経内科クリニック、²東京医科歯科大学脳神経病態学非常勤講師

脳卒中は本邦の死因第4位の疾患で、寝たきりの最大の原因となっている国民病である。一方で、特に脳梗塞では、血栓溶解療法や機械的血栓回収療法による超急性期再開通療法の発展により、治療可能な時代になっている。

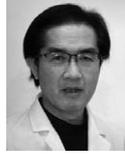
また、基礎研究の積み重ねや神経画像の発達により急性期脳卒中発症後の病態も解明されてきている。リンパ球やマイクログリアなどによる脳卒中後の脳内炎症、神経血管ユニット (NVU: neurovascular unit) によって制御される脳神経細胞やグリア系細胞の損傷、脳血管内皮細胞の炎症と凝固能の亢進など、前臨床研究として、多くの有望な治療ターゲットが報告されている。

COVID-19は脳卒中診療において受診数減少、受診遅延など医療体制への影響に加え、まさに脳卒中の病態に直接的あるいは間接的に関わり、脳卒中発症リスクを増大させ、発症後の予後を悪化させることがわかってきた。脳卒中はCOVID-19による神経合併症で最大のものであり、脳血管内皮細胞障害、凝固能亢進、血管炎、脳内炎症の悪化など、様々な脳卒中病態を修飾している。流行性感染症において、COVID-19ほど脳卒中病態を悪化させる病原体はない。病態を解明することで、COVID-19関連脳卒中への特異的治療法のみならず、COVID-19関連血栓症全体への革新的な治療法が開発され大幅な生命予後の改善に繋がる可能性を秘めており、本シンポジウムでは最新の知見をまとめ報告させていただく。感染予防として本邦ではCOVID-19 mRNAワクチン接種が積極的に行われており、脳卒中発症リスクが低減できると期待できる。実用化された初のmRNAワクチンは高い予防効果を発揮しているが、神経系への副反応も多く報告されている。特に、ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症 (VITT: vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) では、脳卒中リスクの増加が知られており、VITT発症リスク因子や病態の解明、対処法の確立が待たれる。

【略歴】

1996年 群馬大学医学部卒業
1996年 東京医科歯科大学、横須賀共済病院、旭中央病院で内科及び脳神経内科研修
2000年 東京医科歯科大学 脳神経病態学 医員
2005年 東京医科歯科大学脳神経病態学 大学院博士課程修了
2006年 日本学術振興会特別研究員PD及び、東京医科歯科大学 脳神経病態学 助教
2006年 米国立衛生研究所 (NIH) 客員研究員
2008年 東京医科歯科大学 脳神経病態学 助教
2015年 東京医科歯科大学 脳神経病態学 講師
2018年 東京医科歯科大学 脳神経病態学 准教授
2020年 深谷赤十字病院内科 副部長
2021年 いしばし脳神経内科クリニック

S-29-4 COVID-19 罹患後症状・Long COVIDにおける神経症状



○中嶋 秀人

日本大学板橋病院 内科学系神経内科学分野

COVID-19罹患後症状・Long COVIDは、これまで新型コロナ後遺症、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)急性感染後症候群とも呼ばれ、COVID-19罹患後に感染性は消失したにもかかわらず、急性期から持続する症状や経過途中から新たに生じて持続する症状全般を指す。WHOはLong COVIDを、「SARS-CoV-2に罹患した人に見られ、COVID-19の発症から通常3カ月後に、症状が少なくとも2カ月間続き、他の診断では説明できない状態」と定義し、代表的な症状として、①全身症状:倦怠感、関節痛、筋肉痛、②呼吸器症状:咳、喀痰、息切れ、胸痛、③精神・神経症状:記憶障害、集中力低下、不眠、頭痛、抑うつ、④その他:嗅覚障害、味覚障害、動悸、下痢、腹痛があげられる。中国のCOVID-19退院患者1733例の解析では、退院6ヶ月時点で倦怠感・筋力低下63%、睡眠障害26%、不安・うつ22%、脱毛22%、嗅覚障害11%あり(Huang C, et al. Lancet. 2021)。Long COVIDのシステマティック・レビューでは呼吸器・循環器症状のほか神経症状としてうつ、不安、睡眠障害、認知機能障害、記憶障害が各20~25%あることが示されている(Nasserie T, et al. JAMA Netw Open. 2021)。国立国際医療研究センター病院のCOVID-19患者457人(軽症84.4%、中等症12.7%、重症2.9%)のアンケート調査では、急性期から遷延する症状として、倦怠感、味覚障害、嗅覚障害、咳嗽、呼吸困難、また回復後に出現する症状として、脱毛、集中力低下、記憶力障害、うつがあり、急性期からの遷延症状は発症1年後にほとんど改善しているのに対し、回復後に出現する集中力低下、記憶力低下、うつの神経症状は6ヶ月後では約10%、12ヶ月後も数%の患者に残存した(medRxiv)。この調査では、女性に倦怠感、味覚・嗅覚障害、脱毛が出現しやすく、抗ウイルス薬やステロイドなどの急性期治療の有無とLong COVIDの出現には関連がないことが示されている。コロナワクチンは発症予防や重症化予防だけでなく、COVID-19罹患後に症状が28日間以上遷延しにくいことが報告されている(Antonelli M, et al. Lancet Infect Dis. 2021)。Long COVIDはCOVID-19による中枢神経障害の後遺症、集中治療後症候群、COVID-19に伴う慢性炎症反応、自律神経障害などの複合的要因によるものと考えられるが、その病態機序は不明点が多い。Long COVIDの症状は多岐であり、多分野におけるアプローチ・フォローアップが必要と考えられる。

【略歴】

1988年 大阪医科大学卒業
 1996年 大阪医科大学大学院博士課程修了(医学博士)
 1998年 テキサス大学ガルベスタン校(UTMB)内科感染症部門留学
 2006年 医療法人清恵会病院 内科部長・副院長
 2017年 大阪医科大学 内科学Ⅳ 診療准教授
 2018年 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 准教授
 2019年 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 教授 現在に至る

S-29-5 COVID-19 ワクチンの種類と特徴



○森内 浩幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学講座

COVID-19パンデミックの発生後、驚異的なスピードでワクチンが開発され、特に以下の新しいタイプのワクチンは非常に高い有効性を示している。

mRNAワクチン

スパイク蛋白の設計図となるmRNAを細胞内に導入し、あたかも感染細胞のようにスパイク蛋白を作らせるため、生ワクチンと同等の免疫応答(抗体産生[液性免疫]のみならず細胞性免疫も誘導)が起こる。

mRNAの成分の一部を化学的に修飾して異物として認識されにくくすると共に蛋白合成を促進させ、非常に不安定なmRNAの活性を保ったまま細胞内に導入するために脂質ナノ粒子に包み込んだ処が画期的である。一旦このプラットフォームが出来ると、新たなワクチンを作るのは非常にスピーディーである。ただしmRNAは不安定なので、超低温保管や融解後の振動回避など管理の上で注意を要する。

重篤な副反応は稀だが、局所・全身の炎症反応が起こりやすい。アナフィラキシーは特に若い女性に起こりやすい。心筋炎・心膜炎が若年男性に起こるが、殆どは軽症・一過性である。

ウイルスベクターワクチン

スパイク蛋白の遺伝情報となるDNAをベクター(運び屋)ウイルスのゲノムに組み込み、これに感染した細胞の中でスパイク蛋白を作らせ、液性免疫と細胞性免疫を早期に誘導できる。ベクターウイルスは遺伝子改変により増殖できなくなっているため、生ワクチンとは一線を画する。ワクチンへ応用されているアデノウイルスは、レトロウイルスと異なりヒトゲノムに組み込まれる恐れがない。

このワクチンの難点は、ベクターウイルスに対する免疫応答も確立すると、その感染がブロックされて反復投与の有効性が減る事である。

今後の課題:免疫減衰と免疫逃避

ワクチンの効果は時とともに減衰し、中和抗体がある一定のレベルを下回るとブレイクスルー感染が起こるが、ウイルス侵入の刺激で抗体産生細胞が増殖し抗体増産体制に入ると、発病や重症化を防ぐ効果は期待できる。しかし、免疫応答が弱い高齢者ではブレイクスルー感染で重症化する人も出てくるために、ブースター接種が必要となる。

現行のワクチンは中国武漢のウイルス株を基にして作られているが、ウイルスが変異を繰り返すうちに徐々に有効性が落ちて来ている。オミクロン株に対しては中和活性が約1/40にまで減少しているため、感染予防効果は著しく損なわれているが、3回目の接種によって発症や重症化を防ぐ効果は回復する。

【略歴】

現職:
 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 および 熱帯医学・グローバルヘルス研究科教授
 職歴:

1984年 長崎大学医学部卒業、同大小児科入局
 1988年 国立仙台病院 臨床研究部 レジデント
 1990~99年 NIAID 研究員(Visiting Fellow, Associate, Staff Scientist)
 (1994~99年 NIH Clinical Center 臨床スタッフ併任)
 1999年 長崎大学医学部小児科学教室 主任教授
 2002年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授併任
 2015年 長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 教授併任
 所属学会:

American Academy of Pediatrics, American Society for Microbiology (ASM), Asian Society for Pediatric Research, Asian Society for Pediatric Infectious Diseases (President, ACPID 2018; Standing Committee member), 日本小児科学会(理事)、日本小児保健協会(理事、第62回学術集會会頭)、日本小児感染症学会(理事長)、日本ウイルス学会(理事)、日本臨床ウイルス学会(幹事、第58回学術集會会頭)、他

主な受賞:

ASM Young Investigator Award (1996), NIAID Special Recognition Award (1997), NIAID Staff Recognition Award (1999)など

S-29-6 COVID-19 ワクチン後の
神経系AEs

○八木 洋輔

東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(脳神経内科)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対して急ピッチにワクチンが開発され、パンデミックに対する強力な効果が期待されている。メッセンジャーRNA(mRNA)ワクチンあるいはアデノウイルスベクターワクチンが多数の国で使用されており、本邦でも抄録作成の2022年1月時点で2種類のmRNAワクチンと1種類のアデノウイルスベクターワクチンが薬事承認され、予防接種法に基づいて接種可能となっている。

ワクチンが大規模に使用されるようになり、ワクチン接種後に種々の神経症状が生じ得ることが報告されるようになった。一般に、ワクチン接種後の神経系Adverse Event(AEs)は頭痛のように軽度で一過性の場合が多いと考えられているが、脳静脈洞血栓症、脳血管障害、ギラン・バレー症候群、顔面神経麻痺、中枢神経系の脱髄性疾患、脊髄炎、脳炎、筋無力症といった事象が生じ得ることも報告されている。ただし、それらの事象はまれと考えられている。また、ワクチン接種との因果関係についてはいまだ不明確な部分も多い。

脳静脈洞血栓症については、主としてアデノウイルスベクターワクチン接種後に血小板減少と血栓症を伴う、vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia(VITT)あるいはthrombosis with thrombocytopenia syndrome(TTS)と呼ばれる病態が注目されている。この病態は血小板第4因子(PF4)を認識する抗体により惹起されるもので、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)に類似するものの、ヘパリン非依存性に発症する。報告当初は致死率の高い病態とされていたが、病態や治療アルゴリズムの理解が進むにつれ、治療成績は改善しているとの報告もある。脳静脈洞血栓症の発症はmRNAワクチン接種後にも報告されているが、この場合は血小板減少を伴わないことが多い傾向にあるようである。

英国のデータベースを用いた研究では、一部の神経系合併症についてはワクチン接種後にリスクの上昇を認めるものの、SARS-CoV-2感染に関連して同様の神経系合併症を起こすリスクの方がより高い傾向が示され、ワクチン接種の有益性が強調されている。また、米国での大規模な検討ではmRNAワクチン接種後に重篤な神経系合併症の有意なリスク上昇は見られなかったとの報告もなされている。

本講演では、COVID-19ワクチン後の神経系AEsについて最新の知見をレビューする。

【略歴】

2007年3月東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
 2007年4月-2009年3月
 東京医科歯科大学 医学部附属病院
 2009年4月-2010年3月
 東京医療生活協同組合 中野総合病院 神経内科
 2010年4月-2011年3月
 東京医科歯科大学 医学部附属病院 神経内科
 2011年4月-2014年3月
 武蔵野赤十字病院 神経内科・リハビリテーション科
 2017年3月東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 修了
 2017年4月-
 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(脳神経内科) 助教

所属学会：

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本頭痛学会、日本神経免疫学会、日本臨床神経生理学会、日本神経病理学会、日本認知症学会

脳神経内科医による医師主導治験の最前線

座長：望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

小野寺 理 新潟大学脳研究所臨床神経学部門
神経内科学分野

〈ねらい〉

近年、神経筋疾患を含む様々な難治性疾患に対して治療法の開発が進められており、その多くはアカデミア発のプロジェクトである。それらの開発研究においては、日本神経学会の会員が、臨床をしながら医師主導治験を主導し、新薬の開発を進めている。本企画ではその最前線を紹介する。医薬品開発を実際に行っている脳神経内科医が、その学術的魅力や研究遂行における苦勞も含めて解説する。

企画：日本神経学会将来構想委員会

S-30-1 難治性CIDPに対する医師主導治験と患者申出療養制度による臨床研究



○飯島 正博

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部

【背景】CIDPはIVIg、ステロイド、血漿浄化療法の有効性がこれまで確立しているが、いずれの治療にも反応しない難治例が存在する。近年、傍絞輪部に発現する分子を標的とする自己抗体が確認され、これらの陽性例は既存治療への治療抵抗性を示すことが報告されている。【目的】傍絞輪部への自己抗体陽性例を含む、既存治療に抵抗性を示す難治性CIDPに対し、国内多施設共同プラセボ対照無作為化部分盲検並行群間比較試験(Ⅱ相)を実施し、リツキシマブ(抗CD20モノクローナル抗体)の有効性と安全性を評価した。

【対象・方法】被験者は、スクリーニング時に自己抗体(NF155、CNTN1)の有無をELISA法で確認したCIDP 25例。15例の自己抗体陽性例のうち、実薬(リツキシマブ)群10例とプラセボ群5例にランダムに割付け、二重盲検下で治験薬を投与(1回/週、連続4回)した。一方、10例の自己抗体陰性例には非盲検下で実薬を投与した。なお、治験期間(投与4週間、観察期間52週間)中は、既存治療の継続を許容する一方で増量を制限するとともに、新たな免疫療法の開始も制限した。主要評価項目は、投与から26週後、38週後、52週後の各ポイントのいずれかにおけるadjusted INCAT Disability Scaleがベースラインから1以上改善した被験者の割合とした。副次評価項目には握力、R-ODS、MRC Sum Score、運動神経の神経伝導検査所見、髄液蛋白濃度、血清自己抗体価等を設定、また探索的項目として血清ニューロフィラメント軽鎖等を設定した。

【結果】2019年3月に1例目を登録、2020年6月に全例の組入れ、2021年5月に全例の評価を完了した。自己抗体陽性例のすべてがIgG4サブクラス優位の抗NF155抗体であった。主要評価項目であるINCATで1以上の改善を認めた被験者(適格例)は、実薬66.7%、プラセボ20.0%であった。副次評価項目の多くで実薬群が改善を示す一方、プラセボ群における改善例は認められなかった。また、自己抗体陰性例の主要評価項目における改善を認めた被験者(適格例)の割合は66.7%。なお、安全性に関して治験継続に影響する重篤な有害事象は認められなかった。【結論】IgG4サブクラス自己抗体陽性例を含む難治性CIDPに対するリツキシマブによる新規治療ストラテジーの意義が示された。既存治療以外の新規治療のランダム化比較試験は国内外ともに初めての試みであり、引き続き国内11件目となる患者申出療養による臨床試験を開始した。

【略歴】

平成 8年 3月 名古屋大学医学部卒業
平成 8年 4月 名古屋第二赤十字病院(神経内科)
平成13年 4月 名古屋大学大学院(神経内科)
平成17年 4月 名古屋大学神経内科 医員
平成20年12月 名古屋大学医学部 グローバルCOE特任助教
平成25年 4月 名古屋大学医学部 特任助教(神経内科)
平成25年11月 名古屋大学医学部 難治性神経疾患治療学 寄附講座講師
平成30年11月 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 特任講師
平成31年 4月 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 特任准教授

S-30-2 パーキンソン病の治験に向けて



○木村 康義

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患で、国内で20万人以上が罹患していると推定されており、指定難病の中で受給者証所有者が約13.5人(令和元年)と最多の疾患となっている。現在の治療法はドパミン補充療法を中心とする薬物療法、デバイス補助療法、脳外科手術及び集束超音波、リハビリテーション・運動による対症療法であり、疾患の進行を抑制ないし停止させる疾患修飾療法は存在しない。運動症状に加えて多彩な非運動症状や認知機能障害、精神症状をきたす進行性の神経難病で患者の生命予後や健康寿命を制限し、介護者の負担や社会的な負担、さらに医療経済を圧迫するため、根本的な治療法の確立は喫緊の課題となっている。

そのため、世界中で精力的な研究や治験が実施されている。PD患者の中樞神経および末梢で凝集・蓄積し伝播するタンパク質である α シヌクレインは、主要な病因タンパク質と考えられており、 α シヌクレインを標的とした抗体医薬、核酸医薬、凝集阻害剤が疾患修飾療法として研究されている。また、LRRK2を抑制する治療法、GBA1の作用経路を標的とする治療法、神経保護やグリア活性化を標的とする治療法、オートファジー誘導、抗酸化療法、ヒト多能性幹細胞の活用を含む細胞移植療法や遺伝子治療などの研究が推進されている。

本講演では、PDの治療法開発研究について概説するとともに、我々の教室で研究を進めている治療シーズの開発や橋渡し研究を紹介したい。また、医師主導治験へ向けた準備や体制構築についても紹介し経験を共有したい。

【略歴】

2008年 大阪大学医学部 卒業
 2008年 大阪府立総合病院にて研修(初期研修, 神経内科)
 2012年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程(神経内科学・幹細胞病理学), 医員
 2016年 大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞病理学 特任助教
 2017年 米国ジョージア・ホプキンス大学に留学(research postdoctoral fellow)
 2019年 市立東大阪医療センター 神経内科 主任医長
 2020年 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 特任助教
 2021年 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教

S-30-3 筋疾患に対する遺伝子治療～福山型先天性筋ジストロフィーの医師主導治験～



○藤野 悟央

東京大学医学部附属病院 脳神経内科

遺伝的要因が発症に大きく関与する神経筋疾患の多くは、原因となる疾患責任遺伝子が明らかになっても、有効な治療法がなく対症療法に頼らざるを得ないのが現状である。近年、創薬技術の進歩により、アンチセンス核酸(ASO)やsmall interfering RNA(siRNA)で代表される核酸医薬をはじめ、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた遺伝子治療薬といった、新たな創薬モダリティが臨床で実用化され、神経筋疾患に対する治療は大きな転換期を迎えている。核酸医薬や遺伝子治療薬は、病態に関与する疾患関連タンパク質の発現を制御することや、機能的なタンパク質を発現させ機能欠損を代償することなどが可能であり、これまで治療法がなかった神経筋疾患の根本治療に迫るものとして期待されている。代表例として、脊髄性筋萎縮症に対するnusinersen(ASO)、onasemnogene abeparvovec(AAVベクター遺伝子治療薬)、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)に対するeteplirsen, golodirsen, viltolarsen, casimersen(いずれもASO)などが挙げられ、他の神経筋疾患に対しても治療薬の開発が進められている。

当研究室では福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)に対する治療薬の開発を進めている。FCMDは、骨格筋、脳、眼が主に障害され、筋力低下や関節拘縮の進行により20歳代で死亡する、常染色体劣性遺伝性の先天性筋疾患である。本疾患は小児筋ジストロフィーの中でDMDに次いで患者数が多く、予後不良であるにもかかわらず有効な治療法が無いため、治療薬の開発は極めて重要な課題であった。戸田らは本疾患の疾患責任遺伝子としてフクチン遺伝子を同定し、その遺伝子産物であるフクチンは α ジストログリカンの糖鎖修飾酵素として機能することを明らかにした。また、フクチン遺伝子の3'非翻訳領域にSVA型レトロトランスポゾンの挿入変異が生じることにより、異常なスプライシングをきたし、不完全なフクチンが産生されることが、本疾患の病態であることを明らかにした。これらの研究で得られた知見に基づき、患者のフクチン遺伝子から転写されるpre-mRNAに作用することで異常スプライシングを是正し、正常なフクチン蛋白質を発現することが可能なアンチセンス核酸NS-035を見出すことに成功した。非臨床試験を終了し、当研究室では薬事承認を目指し、FCMD患者を対象としたアンチセンス核酸治療薬NS-035の多施設共同第I相試験を医師主導治験として開始した。

【略歴】

2003年 東京大学薬学部薬学科 卒業
 2008年 東京大学大学院薬学系研究科生命薬学専攻博士課程 修了 博士(薬学)取得
 2012年 名古屋大学医学部医学科 卒業
 2012年 東京大学医学部附属病院 卒後臨床研修
 2014年 東京大学医学部附属病院神経内科 入局
 2015年 NTT東日本関東病院神経内科
 2016年 自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科
 2017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学医学博士課程 入学
 2021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学医学博士課程 修了 博士(医学)取得
 2021年 東京大学医学部附属病院脳神経内科 特任研究員

S-30-4 医師主導治験：ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の第Ⅱ相試験



○石原 智彦¹、金光 祥臣²、他田 正義^{1,3}、
池田 健介⁴、高橋 祐二⁵、横田 隆徳⁶、
石川 欽也⁷、平野 牧人⁸、永井 義隆⁸、
小野寺 理¹

¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学 医歯学総合病院 臨床研究推進センター、³新潟市民病院 脳神経内科、⁴大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学、⁵国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科診療部、⁶東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科認知行動医学講座 脳神経病態学分野、⁷国立大学法人東京医科歯科大学 東京医科歯科大学病院 長寿・健康人生推進センター、⁸近畿大学 医学部 脳神経内科

【背景・目的】実施中の医師主導治験：ポリグルタミン病に対するL-アルギニンの有効性と安全性を評価する第Ⅱ相治験(AJA030-002)について報告する。ポリグルタミン病は、原因遺伝子中のCAGリピート異常伸長由来のポリグルタミン鎖により引き起こされる。同蛋白質は単量体から構造変化を起こし、不溶性の重合体を形成する。この蛋白質の構造変化に影響を与え、ネイティブ構造の蛋白質を安定させる低分子を化学シャペロンとよぶ。我々はアッセイ系による網羅的なスクリーニングおよび動物実験を通じて、化学シャペロン作用による治療候補薬としてL-アルギニンを見出した(Minakawa EN. et al. Brain. 2020)。令和2年度AMED難治性疾患実用化研究事業の採択をうけ、令和2年度より本治験を開始している。

【対象・方法】治験デザインはプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験(医師主導治験)であり、新潟大学、大阪大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センター、近畿大学の5施設で実施している。対象は症例数の確保が比較的容易、かつ患者ごとの症状の変動の少ない脊髄小脳失調症6型(SCA6)の成人例とした。また参加基準としてSARA合計スコア10点以上、歩行可能な症例とした。治験薬実薬は製薬会社より購入した。症例数は医師主導治験で実施可能な範囲で有効性評価を検討するため、被験薬群20例、対照薬群20例とした。投与量は実薬群でL-アルギニンとして0.38 g/kg/日で、投与期間は48週間(観察期間52週)である。主要評価項目は48週後のSARA合計スコアのベースラインからの変化量である。

【結果】2020年9月9日から2021年9月30日を症例登録期間とした。予定期間内に40例のエントリーが終了し、うち8例については2021年12月時点で観察期間終了となっている。

【考察・結論】治験実施期間中に全症例の観察期間を終了し、統計解析を進める予定である。本プログラムでは医師主導治験の計画、実施についての経験を含め報告する。

【略歴】

2002年3月 新潟大学医学部卒業
2002年4月 新潟大学医歯学総合病院にて初期研修開始
2004年5月 新潟大学 脳研究所 脳神経内科 入局
2007年4月 新潟大学 大学院 博士課程 入学
2011年3月 同 卒業

2011年5月~2013年3月
新潟大学 脳研究所 臨床神経科学部門, 助教

2013年4月~2019年7月
新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター, 助教

2019年8月~継続中
新潟大学 医歯学総合病院 脳神経内科, 講師

代謝性・遺伝性末梢神経障害治療の最前線

座長：小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経内科
 橋口 昭大 鹿児島大学病院 脳・神経センター脳神経内科

〈ねらい〉

末梢神経障害(ニューロパチー)の原因は様々だが、その病態に基づいた治療が可能である場合が多い。近年、代謝性・遺伝性末梢神経障害の病態に基づく治療薬も少しずつ増えてきている。代謝性・遺伝性末梢神経障害治療の最前線と題して、脊髄性筋萎縮症、糖尿病ニューロパチー、家族性アミロイドポリニューロパチーのエキスパートに現在治療とこれからの治療を含めて講演していただく。また、これら末梢神経障害に対するロボットスーツ型リハビリテーション(HAL®)の効果についてもエキスパートに講演していただく。

S-31-1 脊髄性筋萎縮症治療の最前線

○岸田 日帯¹、田中 章景²

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜市立大学医学部 神経内科・脳卒中医学

脊髄性筋萎縮症(Spinal Muscular Atrophy; SMA)は、脊髄前角の運動ニューロンの変性により緩徐進行性の筋萎縮・筋力低下をきたす常染色体劣性の遺伝性神経筋疾患であり、SMN1遺伝子の欠失・変異によるSMN蛋白の不足に起因する。SMA患者では、SMN1の代わりにSMN2遺伝子から少量の完全長SMN蛋白が産生されている。よって、SMN2遺伝子のコピー数が多ければ、疾患の発症が遅くなり、軽症で緩徐な経過をとる。本疾患の自然経過は各病型により大きく異なっている。

発症年齢および運動マイルストーンの達成度により、I~IV型に分類される。I型は乳児型、Werdnig-Hoffman病と呼ばれ、最重症である。0~6か月で発症後は運動発達が停止し、筋緊張や筋力の低下した「フロッピーインファント」となり、予定は不能、生涯支えなしには座位保持不能で、呼吸ケアのない場合には予後は2歳未満である。II型は7~18か月で発症し、自力で座位保持が可能となるが、自力歩行は不能である。側彎を合併することが多く、約70%が成人早期まで生存する。III型はKugelberg-Welander病と呼ばれ、18か月以降に発症し歩行可能であるが、次第に歩行不能になり、その時期は様々で個人差が大きい。IV型は成人期に発症し、全SMAの1%程度と頻度も少なく、進行も非常に緩徐である。

近年、本疾患に対する疾患修飾治療が次々に開発され、論文数も急増し、薬剤の有効性が報告されている。ヌシネルセンNaはSMN2 mRNA前駆体を標的として、完全長の機能性SMN蛋白の産生を増加させるアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、2017年に本邦初のSMA治療薬として販売承認された髄注薬である。同薬の臨床効果については長期経過も報告されているほか、遺伝的にSMAと診断された未発症の小児例への投与により約9割の患者で自立歩行が達成されている。オナセムノゲンアベバルボベクはSMN1遺伝子の機能欠損を補う遺伝子治療用ベクター製品で、2歳未満に単回静注投与する薬剤である。これにより生後18か月で達成できていなかった機能性自立座位を約6割で達成し、人工呼吸器装着率を大幅に減少させている。2021年6月に承認された初めての経口薬であるリスジプラムは、成人を含むすべてのタイプに対して適応がある。現在、これらの疾患修飾薬によってSMAの自然史が書き換えられようとしており、治療による新たな自然史を明らかにしていくことが重要である。

【略歴】

1998年3月 横浜市立大学医学部卒業
 1998年4月~2000年3月 横浜市立大学附属病院研修医
 2000年4月~2004年3月 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程(黒岩義之教授)
 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第7部(金子清俊部長)に国内留学
 2004年4月~2005年3月 藤沢市民病院 神経内科医員
 2005年4月~2007年3月 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学講座 助手
 2007年4月~横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学講座 助教
 2011年4月~横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科 講師

所属学会・専門医

日本神経学会(神経内科専門医・指導医)、日本内科学会(総合内科専門医・内科認定医)、日本神経感染症学会(評議員)、日本脳卒中学会(脳卒中専門医)、日本認知症学会(認知症専門医・指導医)日本神経免疫学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)、Asian Pacific Society of Prion Research member

S-31-2 糖尿病ニューロパチー治療の最前線



○出口 尚寿

鹿児島大学病院 総合臨床研修センター

糖尿病ニューロパチーの主要病型である糖尿病性多発ニューロパチー(DPN)は、遠位対称性多発ニューロパチー(DSPN)と糖尿病性自律神経障害(DAN)を含む糖尿病細小血管症である。DPNは進行性の神経線維脱落を病理学的基盤とし、症候学的に感覚、自律、運動神経障害へと進展する。慢性高血糖に起因する種々の代謝異常が神経栄養血管壁肥厚と閉塞を生じ、軸索は遠位より対称性に変性する。

DPNの治療とケアは、臨床病期を念頭に行う。耐糖能障害(IGT)の時期から小径神経線維障害がみられ、生活習慣への介入により改善することから、無症候~無症状期は、HbA1c値のみならず、血糖変動(GV)や体重、脂質や血圧にも配慮した厳格な管理が重要となる。近年の糖尿病治療薬の進歩は目覚ましく、インクレチン関連薬やSGLT2阻害薬は、低血糖や体重増加なしに血糖コントロールを改善させる。最新の経口薬であるイメグリミンはミトコンドリア機能改善が作用機序であるが、膵β細胞のみならず、DPNへの効果も期待される。DPNの成因に対する治療薬の開発にあたっては、多くの薬剤が頓挫した。唯一の治療薬エパルレスタットの投与する際は、DPNの臨床病期を念頭におく。

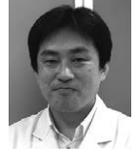
症状期における疼痛対症療法的第一選択薬として、プレガバリン、ミロガバリン、デュロキセチン、アミトリプチリンが保険適用となっているが、具体的な選択や併用療法にはガイドラインでも言及されていない。疼痛治療は、DPNの病態改善に資する治療ではないため、疼痛治療を契機に糖尿病治療に対する患者の行動変容に繋げることが大切である。症状期中~後期では、DANの重症化と足病変が問題となる。患者のQOLは著しく低下し、突然死のリスクも上昇するため、ハイリスク患者の抽出、予防的フットケア、多職種連携、集学的治療が必要となる。DANは無自覚・潜行性に発症進展するため、重症化して初めて診断されることも少なくない。早期は血糖コントロールにより改善するが、進行すると不可逆となり、無自覚低血糖、無痛性心筋虚血や致死性不整脈など生命予後にも関わる。

DPN以外の病型は必ずしも血糖コントロールと相関せず、自然寛解するものも少なくない。ただ、多巣性神経障害(いわゆる糖尿病性筋萎縮)には血管炎が関与しており、免疫療法の有効性が報告されている。エビデンスが不足しており、自然史の解明と治療指針の確立が必要である。

【略歴】

1991年 鹿児島大学医学部 卒業、同第三内科入局
 1992年 沖縄県立中部病院研修医
 1994年 鹿児島市医師会病院神経内科
 1996年 滋賀医科大学第三内科(国内留学)
 1997年 鹿児島市立病院内科
 2000年 鹿児島大学病院第三内科
 2010年 鹿児島大学病院 神経内科 助教
 2012年 鹿児島大学病院 糖尿病・内分泌内科(新設) 助教
 2015年 鹿児島大学大学院 糖尿病・内分泌内科学 助教
 2020年 鹿児島大学大学院 糖尿病・内分泌内科学 特任講師
 2022年 鹿児島大学病院 総合臨床研修センター 特任准教授
 現在に至る
 日本内科学会 総合内科専門医、指導医
 日本糖尿病学会 専門医、指導医、学術評議員
 日本神経学会 専門医、指導医
 日本病態栄養学会 学術評議員

S-31-3 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス治療の最前線



○植田 光晴

熊本大学 脳神経内科

遺伝性トランスサイレチン(ATTR)アミロイドーシスは、トランスサイレチン(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TTR変異型が報告されており、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ATTRアミロイドーシスを生じる。

遺伝性ATTRアミロイドーシスに対する治療として肝移植療法が実施されてきた。近年は、TTR四量体安定化剤、核酸医薬によるTTR gene silencing療法が新たな疾患修飾療法として臨床応用され良好な治療効果が確認されている。さらに、本症に対してCRISPR-Cas9を活用したTTR gene editing療法も開発され、すでに海外で第I相試験が終了している。また、組織に沈着したアミロイドを標的とした抗体治療も第I相試験が終了し、第II/III相試験が計画されている。

これらの治療法は病初期に高い効果が期待できるため、早期診断、早期治療がますます重要となっている。熊本大学アミロイドーシス診療センターでは、全国から依頼を受け、免疫染色、遺伝子解析、質量分析法などを活用した本症の診断サポートを提供している。また、早期診断や病態評価に有用な各種バイオマーカーの研究を行っている。

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
 2007年 熊本大学大学院医学教育部(臨床医学専攻)修了(医学博士)
 2007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 神経内科 講師
 2020年 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 教授 現在に至る

S-31-4 末梢(および中枢)神経障害に対するHALを利用したサイバニクス治療の最前線



○中島 孝

国立病院機構新潟病院 脳神経内科

約100年前、Ramón y Cajalは動物モデルで末梢および中枢での神経再生実験を行い、末梢神経系では可能だが、中枢においては最終的に失敗する所見を見だし、それにより傷害された中枢神経組織は治すことはできず他の機能を使い、代償(compensation)させる以外不可能と考えられるようになった。中枢の障害でなく末梢神経障害であっても、重症ギラン・バレー症候群の機能回復訓練は困難であり、シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)に対する運動療法など神経系の機能回復には課題が多く、過用(overload)による疾患悪化の懸念も議論されてきた。一方で、最近の知見で、抗体医薬、核酸医薬、遺伝子治療などを含む原因療法だけでは、運動機能回復が困難であることも同時に分かってきた。一方、Hospらは、人は新生児から多くの動作を学習しながら成長発達し、成人になっても、多様な運動学習をおこない、老化過程においても一生涯続ける存在であり、神経系の傷害においても運動系はそれ自身を再構成し、機能を部分的または完全に回復させる能力があると考えた。つまり、人の末梢および中枢神経系は、成長発達後であっても、条件さえ整えれば神経可塑性(neuroplasticity)がおきると考えられる。

HAL医療用下肢タイプ(CYBERDYNE社製)は山海嘉之が独自のサイバニクス理論に基づき発明した機器で、interactive Biofeedbackにより、安全で効率的な運動学習が可能と考えられ、我々は、運動単位の傷害される神経筋8疾患(SMA, SBMA, ALS, CMT, 筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎)を対象としてNCY-3001試験(2013年~2014年)と運動単位より上位の傷害による痙性対麻痺(HTLV-1関連脊髄症、遺伝性痙性対麻痺症等)に対してNCY-2001試験(2014年~2018年)を実施した。NCY-3001試験の結果に基づき、日本および米国などでHALは承認された。痙性対麻痺については現在適応拡大審査中である。HAL医療用下肢タイプは末梢神経障害のCMTに対して承認・保険適用されており、代表的な症例に対して紹介する。また、ギラン・バレー症候群に関してはHAL自立支援用下肢タイプが使用可能であり実際の症例を提示し、今後の末梢神経障害の機能回復に関する戦略を展望したい。

【略歴】

1983年 新潟大学医学部卒 脳研神経内科入局、1985年~1991年新潟大学大学院医学博士課程(医学博士) 1987年~1989年Fogarty Fellow, NIMH, National Institutes of Health (USA)、1991年~2003年国立療養所犀潟病院 神経内科医長、放射線科医長、臨床研究部病態生理研究室長、2001年~厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員 2004年~医薬品医療機器総合機構(PMDA) 専門委員、2004年~2017年国立病院機構新潟病院 副院長、2017年4月~国立病院機構新潟病院 院長

学会活動: 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)、日本遺伝カウンセリング学会(臨床遺伝専門医)、日本在宅医療連合学会(評議員、特任理事)、ヘルスデータサイエンティスト協会(理事、日本語版SEIQoL事務局(<http://seiql.jp>))など
最近の論文: Nakajima T et al. Orphanet J Rare Dis 16:304,2021. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01928-9>

神経遺伝学の最前線~ロングリード、AIから疾患まで~

座長：高嶋 博 鹿児島大学病院脳神経内科
石浦 浩之 東京大学医学部附属病院脳神経内科

〈ねらい〉

神経遺伝学を語る上で、ロングリードシーケンシングの技術革新と機械学習・AIの応用が現在の最前線の一つであると言える。ロングリードシーケンシングの原理、応用、並びに機械学習・AIの神経遺伝学への応用例について、初学者にもわかるように概説頂く。また、遺伝性神経疾患の中から遺伝性痙性対麻痺、パーキンソン病を例に挙げ、updateについて最前線の研究者から概説頂く。この企画を通して、最先端の技術がどのように様々な神経疾患に応用されるのか、考えていきたい。

S-32-1 個人ゲノム内に潜むモザイク型リピート伸長



○森下 真一

東京大学大学院新領域創成科学研究科

脳疾患に関連する数百~数千塩基のリピート伸長が近年報告されている。リピートは異なる単位が混ざったモザイク状を呈する場合も多い。このモザイクパターンをどのように文法化して、検出すればよいのだろうか？ またゲノム全体の中でどのぐらい数の領域で存在するのだろうか？ 集団の中ではどの程度の頻度で存在するのだろうか？

これらの疑問に答えるには高精度のロングリード(たとえば PacBio HiFi reads, 塩基精度>99.5%, 長さ >10Kb)が役に立ちそうだが、単純に解決できないことが分かってきた。この問題を数学的に定義し、正確に検出するアルゴリズムを紹介する。

本手法を日本人集団に適用したところ、リピート伸長に関わる特徴量について理解が進んだので紹介する。またリピート伸長を、連鎖不平衡領域から推定することの難しさについても議論する。

【略歴】

1983年 東大理学部情報科学科卒業
IBM, Stanford大学, 東大医科研, 理学部情報科学科を経て2003年より東大新領域および東大理学部教授

S-32-2 ロングリードシーケンシングを用いた疾患ゲノム解析



○松本 直通

横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学教室

ロングリードシーケンシング機器のシーケンススループットの向上によって、ヒト疾患ゲノム解析が可能になった。我々の研究室ではPacBio社Sequel (2015年)、Sequel II (2019年)、ONT社PromethION (2018年)、GridION (2021年)を用いて様々な疾患ゲノム解析を展開している。ロングリード技術は、一分子シーケンス技術で基本ゲノムDNAの増幅等は不要でGCリッチな領域も特にバイアスなく解読できるが、1リードの正確性は~85%程度であり正確性の点で難点があった。しかし近年のHiFiシーケンス法の開発(PacBio社)やシーケンスコーラーやバイオナノポアの改良(ONT社)を得て、シーケンスの正確性は98~99.9%程度まで向上している。ロングリードが有する>10 kb以上のリード長は、ヒトゲノムの約半分を占める繰り返し配列領域の解析を可能とした。この領域は従来型のショートリードの250 bp以下のリード長では、全くの解析対象外であった。また50種類以上知られているヒトタンデムリピート病は、主としてタンデムリピートの異常伸長が原因であるが、ロングリードシーケンスの1リード内に多くのリピート病の異常伸長リピートは包含でき、その全長サイズやリピートプロファイルの全貌を明らかにすることができる。ONT社のセレクトティブシーケンス法を用いれば全既知リピート病のスクリーニングを効率的に行うことが可能である。既知リピート病に該当しない症例群中に新規リピート病が存在する可能性がある。さらに既知リピート病であっても、リピート異常領域の完全シーケンス情報が新たな疾患病態解明の端緒となる可能性がある。加えて5メチルシトシンなど塩基修飾も検出が可能で、リピート異常に関連するゲノム修飾状態も観察が可能である。本講演では我々が進めるロングリードシーケンス解析の取り組みについて紹介する。

【略歴】

1. 生年月日
昭和36年 8月 3日
2. 学歴(学部卒業年月)
昭和61年 3月 九州大学医学部医学科 卒業
平成 9年 3月 長崎大学大学院医学研究科 修了(新川詔夫教授に師事)
3. 主な職歴、研究歴
昭和61年 5月-平成 5年 3月 九州大学医学部産科学婦人科学教室大学及び関連病院医師
平成 5年 4月-平成 9年 3月 長崎大学大学院医学研究科大学院生
平成 9年 4月-平成12年 3月 シカゴ大学人類遺伝学教室リサーチアソシエート
平成12年 4月-平成15年 9月 長崎大学大学院歯薬学総合研究科分子医療部門助教授
平成15年10月-現在 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学教授
4. 学位
平成 9年 3月博士(医学)(長崎大学)
5. 受賞
平成15年 日本人類遺伝学会奨励賞
平成18年 横浜市立大学理事長表彰
平成23年 日本人類遺伝学会賞
平成31年 文部科学大臣表彰科学技術賞研究部門
令和 元年 横浜市立大学学長表彰
6. 所属学会
日本人類遺伝学会(理事)、日本分子生物学会、ヨーロッパ人類遺伝学会、アメリカ人類遺伝学会

S-32-3 機械学習とAIの遺伝学研究への応用

○内藤 龍彦^{1,2,3}¹大阪大学 遺伝統計学、²東京大学 神経内科学、³理化学研究所 システム遺伝学

近年のゲノム配列解読技術の発展や需要の拡大により、データ駆動型研究や大規模予測など遺伝学的研究の新たな潮流が生まれている。遺伝学的研究には、ゲノム配列決定・バリエーション検出、疾患の発症に関連するバリエーションの解明、バリエーションの機能解析、臨床応用など様々な段階があるが、各段階のデータ解析において人工知能(AI)の応用が進んでる。AIとは、人間が行う知的な振る舞いを模倣するコンピュータシステムのことであるが、その中でも特に機械学習法の一つである深層学習(ディープラーニング)の技術発展を皮切りに、近年さらに注目されるようになった。

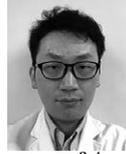
各段階の応用例としては、例えばバリエーション検出においては、次世代シーケンサーのアライメントデータを深層学習で画像のように認識してバリエーションを検出するDeepVariantは既に実用の域に達している。SNPアレイに搭載されていない高密度のジェノタイプ情報について参照データを用いて推定することをimputation法というが、imputation法においても機械学習が用いられている。バリエーションの機能解析においては、蓄積した実験データを深層学習で用いて学習することで、未知のバリエーションの機能的影響を実験せずとも高い精度で予測することができるようになった。遺伝子発現量を予測するExpecto、mRNAスプライシングを予測するSpliceAI、長大な入力領域を利用しゲノムの様々なアノテーションを予測するEnformerなどが有名であり、それらの高い性能を疾患研究にどのように役立てるかが重要である。臨床応用では、ある疾患について個人が持つ集約的な遺伝的リスクを算出するポリジェニックリスクスコアを個別化医療に役立てる動きがあり、その流れの中でも機械学習の応用が試みられている。

本講演では、AIや機械学習とはなにかからはじめ、遺伝学的研究の各段階におけるAIの最新の応用例を概説するとともに、演者自身が開発した深層学習を用いたHLA imputation法 Deep*HLA、さらにParkinson病の遺伝学的研究への応用の事例も紹介する。最後に、AIを用いた遺伝学的研究のピットフォール、現状の課題、今後の展望について議論したい。

【略歴】

- | | |
|----------|----------------------------------|
| 2013年 3月 | 東京大学医学部医学科 卒業 |
| 2013年 4月 | 国立国際医療研究センター病院 初期臨床研修医 |
| 2015年 4月 | 東京大学医学部附属病院 神経内科 |
| 2016年10月 | 東京共済病院 神経内科 |
| 2017年 4月 | 虎の門病院 神経内科 |
| 2018年 4月 | 東京逓信病院 神経内科 |
| 2018年 4月 | 東京大学大学院医学系研究科博士課程 脳神経医学専攻 入学 |
| 2022年 3月 | 同上 修了 |
| 2020年 4月 | 日本学術振興会 特別研究員(DC2) |
| 2022年 4月 | 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 助教 |
| 2022年 4月 | 理化学研究所生命医学科学研究センター システム遺伝学 特別研究員 |

S-32-4 遺伝性痙性対麻痺の遺伝学-update

○高 紀信¹、石浦 浩之²、辻 省次^{3,4}、
瀧山 嘉久¹、JASPAC⁵¹山梨大学病院 神経内科学講座、²東京大学神経内科学講座、
³東京大学分子神経学講座、⁴国際医療福祉大学ゲノム医学研究所、
⁵Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary spastic paraplegia: HSP) は緩徐進行性の下肢痙縮と筋力低下を主徴とする神経変性疾患群である。HSPは遺伝子または遺伝子座が同定された順に番号が付与されている。現在までにSPG1-84が報告されており、遺伝学的に多様であることが分かっている。本邦では、2006年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「運動失調症に関する調査研究班」において、HSPの全国調査とゲノム解析をリンクさせた多施設共同研究であるJASPACが設立されたが、2018年には「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018」においてJASPACについての記載がなされている。JASPACの目的は、全国的なゲノムリソースの収集を行い、大規模ゲノム解析により遺伝子診断サービスを提供するとともに、本邦HSPの分子疫学と自然歴を明らかにし、HSPの病態機序の解明と治療法の開発を目指すことである。

JASPACではこれまでに591家系の網羅的遺伝子解析を行っており、現在までに既知の遺伝子変異を抽出できたのは368例である。ただし、家系調査による原因遺伝子の同定がすべてにおいて行われているわけではなく、一部には多型が混じっている可能性がある。病型頻度としてはSPG4が158例と最も多く、家系図からは兄弟発症や孤発とされている症例もあり、浸透率や症状の多様性を示唆しているものと考えられた。そのほか優性遺伝性ではSPG3Aが23例、SPG31が17例、SPG10が13例の順であった。一方、劣性遺伝性ではSPG11が23例で最多であり、次にSPG15が9例であった。

JASPACでは、最近報告されたHSPについてもSPG80やSPG83などを同定している。現在もJASPACでは、病態解析のためにも既知の遺伝子診断がつかない症例のゲノム解析データを用いて原因遺伝子の同定にも取り組み、新規のHSP原因遺伝子候補を抽出している。HSPは遺伝学的にも臨床学的にも多様な疾患であり、今後も分子疫学の解明、自然歴、分子病態機序の解明、根治療法の開発に向けた研究が必要である。

【略歴】

2009年 山梨大学医学部卒業、山梨大学医学部附属病院臨床研修医
2011年 山梨大学神経内科学講座 医員
2015年 山梨大学大学院医学工学総合研究部卒業
2016年 山梨大学医学部神経内科学講座 診療助教
2018年 山梨大学医学部神経内科学講座 臨床助教

S-32-5 パーキンソン病の遺伝学 update

○船山 学^{1,2}、服部 信孝^{1,2}¹順天堂大学大学院医学研究科老人性疾患病態・治療研究センター、
²順天堂大学医学部神経学講座

パーキンソン病(以下PD)は無動を主体とした運動症状に、自律神経症状、認知障害、精神症状などの非運動症状を合併する神経変性疾患である。PDは人口10万人あたり80~200人と有病率の高い難病で、加齢が最大の危険因子であり年齢と共に高い有病率となることから、超高齢社会を迎えた我が国ではPDの爆発的増加が起こることが予想される。一方、PD発症には遺伝的素因も大きく関与しており、例えば、GBA遺伝子variantsはPD発症のオッズ比5.43であり、日本人に限ればオッズ比は20を超える。したがって、PDは加齢、環境因子、遺伝的素因が相互作用して発症する複合遺伝性神経変性疾患であるといえる。

PDのほとんどは孤発性であるが、5-10%は家系内発症者を認める家族性PDである。まれな家族性PDの多くはメンデル遺伝性と考えられゲノム解析が精力的に行われてきた。その結果、現在では30を超える遺伝子や遺伝子座が発見され、PDの病態理解や治療法開発に寄与している。先に述べたGBA遺伝子も元々は家系調査から見いだされた遺伝子であり、家族性PDのゲノム研究はまれなメンデル遺伝家系の原因を明らかにするにとどまらず、典型的な孤発性PDの病態理解にも大いに寄与している。

昨今のゲノム解析技術の進歩によって、PDに関わる遺伝子は飛躍的にその数を増加させている。例えば孤発性PDを対象としたゲノムワイド関連解析で同定された座位は2009年が3だったのに対し、10年後の2019年は90と30倍に増加している。一方、家族性PDにおいても、次世代シーケンサーを使ったエクソーム解析などによって原因遺伝子が次々に発見されている。

本講演では、家族性および孤発性PDの遺伝学研究の現状と課題について議論したい。

【略歴】

現所属
順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 先任准教授
順天堂大学 医学部 神経学講座 准教授(併任)
順天堂大学 ゲノム・再生医療センター ゲノム医学研究室 室長補佐(併任)
順天堂大学 国際共同研究機構 順天堂大学-米国提携大学国際共同研究センター 副センター長(併任)
順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター センター長補佐(併任)

学歴

2004年 北里大学 大学院医療系研究科 博士課程 修了、博士(医学)

職歴

2004-2005年 北里大学 医療衛生学部 一般研究員
2005-2008年 財団法人 精神神経科学振興財団 リサーチレジデント
2008-2009年 順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター 博士研究員
2009-2011年 同 助教
2011-2019年 同 准教授
2016-2017年 オーストラリア シドニー大学 コーリング研究所 Visiting Scientist
2019年-現在 順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター 先任准教授

受賞歴

2005年 Parkinson's Disease Forum 2005 ベストポスター賞
2016年 日本神経学会賞 学術研究部門「パーキンソン病の分子遺伝学研究」

所属学会

日本神経学会
日本人類遺伝学会
日本ミトコンドリア学会
日本神経科学会
日本分子生物学会
日本生化学会

難病医療提供体制と地域共生～難病法の見直しを見据えて～

座長：宮地 隆史 国立病院機構柳井医療センター脳神経内科
阿部 達哉 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

＜ねらい＞

難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)が2015年1月に施行された。難病法は5年ごとに見直しされることとなっており疾病対策部会難病対策委員会で審議がなされている。良質かつ適切な医療の充実および療養生活支援の強化を行うために制度は常に変化していく。本シンポジウムでは将来に向けて難病対策を実践するために厚生労働省難病対策課から難病法の見直しと今後の方向性を提示いただく。また難病医療提供体制と地域共生について特に神経・筋領域で多く指定されている難病診療連携分野別拠点病院からの取り組みや神経難病在宅医療等における難病看護について、そして難病医療をチームとして協働していくための多職種人材育成について講演していただき議論を深めることで難病医療の中心を担う脳神経内科にとって有意義なものになると考える。

S-33-1 難病対策の現状と今後について

○高橋友香里

厚生労働省健康局難病対策課

平成27年1月に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。)が施行された。難病法の附則第2条に基づいて、制度の見直しに向けた検討が行われてきた。令和3年7月に厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会及び社会保障審議会児童部会慢性疾患児への支援の在り方に関する専門委員会の合同委員会(以下「合同委員会」という。)において「難病・小慢対策の見直しに関する意見書(以下「意見書」という。)」がとりまとめられたところである。

合同委員会の下に設置された「難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキンググループ」、「難病・小児慢性特定疾病地域共生ワーキンググループ」において、「医療費助成制度、医療提供体制及び調査・研究のあり方」及び「難病患者及び小児慢性特定疾病児童等の療養生活の環境整備、福祉支援、就労支援並びに小児慢性特定疾病 児童等自立支援事業」についての検討が行われた。

本講演では、昭和47年の難病対策要綱の策定から難病法の制定までの経緯、難病法制定後の施策及び今後の難病対策及び関連する施策について紹介する。

【略歴】

平成26年 高知大学医学部卒
平成26年 高知大学医学部附属病院
令和 元年 岡山県庁
令和 3年 岡山県新型コロナウイルス感染症対策室
令和 4年 厚生労働省健康局難病対策課

S-33-2 神経難病領域の難病診療
分野別拠点病院の役割

○駒井 清暢

医王病院 脳神経内科

2015年1月から「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)が施行され、国は地域の実情に応じて新たな難病医療体制構築および推進を図っている。その中のひとつとして、各都道府県は難病診療連携拠点病院(連携拠点)や難病診療分野別拠点病院(分野別拠点)、難病医療協力病院の指定を進めているところである。2021年12月の時点で21道府県が連携拠点だけでなく分野別拠点(49病院)を指定しており、当院のある石川県は金沢大学と金沢医科大学のふたつの大学病院を連携拠点に、当院を神経難病の分野別拠点に指定し、地域の特性に応じた医療提供体制が構築されつつある。

当院は、現行の難病法施行前から神経筋難病の早期診断からレスパイトケアや在宅看取りを含む長期療養体制構築を地域の医療資源と連携を図りながら行ってきた。神経難病の特性上、疾患進行やADL低下に伴って必要とされる介護介助は量的に増えるだけでなく、導入される医療機器などによって質的にも大きく変化しうる。当院のように神経難病分野に特化することで可能になる神経難病に対する栄養管理、呼吸ケア、緩和ケア、災害・感染症流行時の備えや対策等の経験や教育機会提供も重要な役割と捉えている。

また長期にわたる神経難病療養生活の中で介護者の負担軽減対策は避けて通ることができない。特に県内でも医療介護資源に地域偏在のある現状では、重度の障害を持つ難病患者の在宅療養の要望があっても、必ずしも応えられるわけではない。しかし地域で神経難病患者が生活するためには、かかりつけ医や他医療機関との診療連携や、包括的な神経難病患者支援のための地域の医療介護保健機関との連携は必須で、地方の少ない資源のなかでどのように体制をつくり、柔軟に運用するかは常に大きな課題である。

【略歴】

1982年 金沢大学医学部卒
1993年 Forbes Norris ALS Research Center研究員
1996年 金沢大学附属病院神経内科助手
1998年 金沢大学医学部神経内科講師
1999年 金沢大学医学部神経内科助教授
2001年 金沢大学改組に伴い金沢大学大学院助教授(脳医学専攻脳老化・神経病態学)
2006年 国立病院機構医王病院特命副院長
2010年 国立病院機構医王病院副院長
2016年 国立病院機構医王病院院長

S-33-3 神経難病患者の看護 地域
での生活を支えるために

○中山 優季

東京都医学総合研究所 社会健康医学研究センター難病ケア看護ユニット

神経難病患者の地域生活を支えるために欠かせない訪問看護に直接関係のある難病対策として、「在宅人工呼吸器使用患者支援事業」がある。この事業は、平成10年に「在宅人工呼吸器使用特定疾患患者訪問看護治療研究事業」として創設され、年間260回を限度に診療報酬外の訪問看護の提供が可能となるもので、難病法を機に現在の名称となり、療養環境整備事業に位置付けられた。

今回、制度創設当初および難病法施行前後における実績報告の経年比較と近年の事業利用有無による訪問看護の提供実態の比較をもとに、地域生活を支える看護について考えてみたい。

制度創設当初、難病法前後での実績報告書の経年比較では、1)利用者数は増加し、ほぼ神経筋疾患での利用(96%)、2)総利用回数・時間には大きな変動はない(平均月12回、月11時間)、3)一人当たりの利用回数・時間には大きな幅があることが確認された。このことから、利用者の状況や個性に応じて柔軟な利用ができること、事業利用により提供できた看護があり、長期療養に欠かせない役割を果たしていることがいえた。その一方で、この制度が普及しているか、については疑念を抱かざるを得ない。2018年度の実績報告では、各都道府県における利用者実数は1~84名であった。同年の各都道府県における人工呼吸器等装着者の区分該当数から求めた利用者率は平均5.0%(0.8~25%)であった。事業実施訪問看護事業所率は平均2.1%(0.5~12.2%)であり、利用者は限られるといえた。

制度利用有無による違いを比較するために、2018年に実績報告が提出された19道府県にある訪問看護事業所への全数調査を行い、1,783か所から回答を得た(回収率24.2%)。人工呼吸器使用難病患者ありは526ヶ所(29.5%)、うち事業利用ありは178件(33.8%)であった。事業利用のない理由として、「事業について知らなかった」16.9%、「人工呼吸器使用患者に対応できる体制がない」12.7%で、その他に「人材不足」7.3%、「事業を利用しても頻回訪問は経営上負担が多い」5.3%など訪問看護ステーションの体制や負担があった。

神経難病患者の地域での生活を支えるためには、難病対策が実施されているか否かが影響を受ける。今回示した事業は一つの例にすぎないが、利用状況の地域差を解消し、必要な人に届く制度になることが求められる。(本報告は難治性疾患政策研究事業の成果による。)

【略歴】

1996年 東京女子医科大学看護短期大学卒業
1998年 東京医科歯科大学医学部保健衛生学看護学専攻卒業
1998~2002年 東京女子医科大学病院脳神経センター勤務
2002~2007年 東京都立保健科学大学大学院修士課程、博士課程修了
2002~2006年 NPO法人SRアカデミージャパン(呼吸療法講座企画・運営)
2007年~ 財団法人東京都神経科学総合研究所(現、公益財団法人東京都医学総合研究所)勤務
2015年 同、難病ケア看護プロジェクトリーダー、
2020年 同、難病ケア看護ユニットリーダー、現在に至る

S-33-4 インターネットを活用した多職種の人材育成



○今井 富裕

国立病院機構箱根病院

これまで難治性疾患政策研究事業の一環として、難病にかかわる従事者(以下、難病従事者)の研修に用いるe-learningの制作を試みてきた。当初、制作するコンテンツの基本コンセプトの確立や作業プロセスの明確化が進められ、基本の雛形となるサンプル動画が制作されたが、性質の異なるコンテンツを共通のコンセプトで制作することは難しく、e-learningを制作する上での様々な問題点が明らかになった。特に、コンテンツの題材を決定するために、現場の難病従事者はどのような知識・技術が不足していると感じているのかを明らかにする必要があった。そこで、難病従事者を対象として、スマートフォンを活用したインターネット調査を行なった。はじめに10000サンプルのスクリーニング調査(看護師5790名、PT1614名、OT618名、歯科衛生士581名、ケアマネージャー803名、ホームヘルパー253名等を含む)から5000サンプルを抽出し、その5000名を対象として本調査を行なった。その結果、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、呼吸ケア、栄養ケア、意志伝達支援、日常生活指導、新規患者を受けもった時の多職種連携の難しさ、医療費用に関する制度、就労支援に対する低い意識、強い悲嘆や希死念慮への対応、災害発生前に準備しておくべく対策が優先的なe-learningコンテンツの題材として抽出された。現時点でのe-learning構想に関する研究成果は、1)ウェブサイトのワイヤーフレーム(フロント画面、ログイン画面、動画一覧画面)の考案、2)インターネット調査の結果から優先順位が高いと思われるコンテンツの動画サンプルの制作、3)各コンテンツ視聴後に内容理解度を判断する設問画面の設置、4)一定以上の正答率で合格とし、ウェブサイトから受講証が発行されるシステムの採用の4点にまとめることができる。インターネットを活用した研修体制は、全国の難病従事者が提供する業務の質をより効率的に向上させ、かつ均質化するために有用と思われる。我々が構築するe-learningシステムは、日本難病医療ネットワーク学会や日本難病看護学会等の研修に活用できる可能性があり、多職種の研修に活用する共通のプラットフォームとして、内容理解度を判断する設問画面、受講証・修了証の発行方法などに改良が必要である。

【略歴】

職歴：
 1986年3月 札幌医科大学医学部卒業
 1986年4月～1988年6月 札幌医科大学医学部研究生[リハビリテーション科]
 1988年7月～1990年6月 国立療養所八雲病院医員[小児科・神経内科]
 1990年7月～1992年3月 札幌医科大学医学部助手[生理学第2(現:神経科学)]
 1992年4月～1998年3月 札幌医科大学医学部助手[神経内科]
 1998年4月～2013年3月 札幌医科大学医学部講師[神経内科]
 2013年4月～2021年3月 札幌医科大学保健医療学部(大学院末梢神経障害学)教授
 2021年4月～2022年3月 国立病院機構箱根病院特命副院長
 2022年4月～ 現職
 専門：神経内科学、臨床神経生理学
 専門医：日本神経学会専門医、日本内科学会総合内科専門医、日本臨床神経生理学会専門医
 評議員(代議員)：日本神経学会、日本神経治療学会、日本臨床神経生理学会、日本末梢神経学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患研究会(MDJS)
 学会委員・役員：日本臨床神経生理学会理事長
 日本神経学会 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員
 受賞：2018年 日本神経学会excellent teacher賞

歴史セッション

こんなにも面白い神経学の歴史

座長：山脇 健盛 広島通信病院内科
福武 敏夫 亀田メディカルセンター脳神経内科

〈ねらい〉

第61回学術大会で、「こんなにも面白い神経学の歴史」というタイトルで教育コースに応募したところ、シンポジウムの一つとして「歴史セッション」という形で行わせていただきました。ハイブリッド開催で狭めの会場とは言え、満席となり、大変好評のうちに終えることができました。

第62回学術大会では、公募シンポジウムで応募したところ、「歴史セッション」として採択いただき、ハイブリッド開催で実参加人数が少ない中で大変多くの方に参加いただくことができ、多くの脳神経内科医が歴史に興味を持っていることを再認識できました。「また来年も大変楽しみにしています」と多くの方からの賛同もいただきました。引き続き「歴史セッション」として行わせていただきたく、ここに応募いたします。

これを機会にさらに1人でも多くの脳神経内科医が神経学の歴史に興味をもってもらえれば、存外の喜びであります。

HS-1 Dejerineの師と先輩



○岩田 誠

メディカルクリニック柿の木坂

Jules Dejerineは、Cajalのニューロン説を早くから取り入れた臨床神経学者であるが、その彼を学生時代から指導したのは、Alfred Vulpianであった。Vulpianは、J-M Charcotと共に、サルベトリエール病院で神経疾患の患者の臨床病理対応研究をすすめ、臨床神経学の基礎を築いたが、わが国ではCharcotほど有名ではない。しかし彼は、パリ大学医学部長を務め、Charcotより遥かにはやく、国立医学アカデミー会員になっている。また後にDejerineの妻となる、初の女性エクステルヌAugusta Klumpkeを指導して、後にKlumpke麻痺と呼ばれるようになった下部腕神経叢損傷の論文作成を指導したのもVulpianである。一方、Dejerineの先輩医師であったLouis Landouzyは、Landouzy-Dejerine型と呼ばれるFSH型筋ジストロフィーに名を残しているが、彼もまた、Vulpian同様、医学部長を務め、国立医学アカデミー会員になった。Landouzyは、Dejerine夫妻の結婚式で立会人を務め、Dejerine一家と常に親しかった。今回の講演では、Dejerineに多くの影響を与えたVulpianとLandouzyにつき、紹介していきたいと思う。

【略歴】

1967年東京大学卒。サルベトリエール病院、モンテフィオーレ病院に留学。1982年東京大学神経内科助教授。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年東京女子医科大学名誉教授。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。日本神経学会名誉会員。日本自律神経学会名誉会員。日本神経心理学会名誉会員。米国神経学会外国人フェロー。フランス国立医学アカデミー外国人連絡会員。

5月21日(土) 8:00~10:00

第06会場(Bブロック 5F ホールB5(2))

HS-2 連合野概念の成立と展開



○河村 満

奥沢病院 脳神経内科

連合野概念の成立連合野概念の成立に最も貢献した神経学者は、いずれも神経解剖学者・精神科医であったマイネルトとフレクシヒである。神経解剖学者としてマイネルトは大脳白質に特別な関心を持ち、連合線維と投射線維とを区別し、「連合」概念を生み出した。フレクシヒはマイネルト同様大脳白質を神経解剖学的に精査し、これらを2つの種類に分類した。すなわち、前熟部(感覚中枢)と後熟部(連合中枢)である。二人とも精神科医として、連合野と高次の大脳機能との関連に着目した。連合野概念の発展:1800年代後半から1900年代前半にかけて、これら神経解剖学的な知識を基底にして、大脳病変によって生ずる症候と剖検による病巣との対比がなされ、例えば失語症についてはウェルニッケ・リヒトハイムの図式など大脳機能の「連合」を示す重要モデルが生まれた。失行ではリープマンの水平垂直図式が有名であり、失認においてはリッサウエルの連合型視覚性失認の症候概念の提唱が重要である。連合野概念の発展に特に貢献したのは、ウェルニッケを中心とするプレスロー学派と呼ばれたドイツ語圏の主として精神科の医師たちであった。

連合野概念の衰退:1900年代前半に一時プレスロー学派の主張は影をひそめることになる。その理由は大脳機能の考え方について、全体論が大きな影響力を發揮したからである。

連合野概念の復活:1965年のゲシュヴィンドによる離断症候群の提唱は大脳機能に関する神経学に大きな影響を与えた。連合野病変によっておこる多くの症候が、大脳白質の離断によって生ずることが改めて、分かりやすく説明されたからである。さらに、従来の剖検例の検討に加えて、1970年代以降のX線CT、MRIをはじめとする画像診断法の発展が離断症候群流行を強力に後押しした。

機能画像研究の登場とその影響:その後さらに、機能画像研究が登場し、発展する。医学以外の多彩な領域の研究者の参加によって、脳研究の守備範囲は大いに拡大した。その結果、default mode networkをはじめとした新しい大脳回路の存在が確認され、脳機能の考え方をえ、"連合"の概念も拡大しつつある。例えば時間認知機能は、従来の臨床神経学の中で扱われることはほとんどなかったが、現在ではその症候学的アプローチの端緒が生れている。

まとめ:これらの歴史を知り、多方面からの新しい神経学創生のニーズを意識して、新規の神経学誕生に向けての試行錯誤が必要である。

【略歴】

1977年3月 横浜市立大学医学部 卒業
2001年6月 昭和大学医学部神経内科 教授
2017年4月 奥沢病院 名誉院長
2020年6月 昭和大学 名誉教授

HS-3 歴史の中のパーキンソニズム. A.Hitlerの病跡



○小長谷 正明

鈴鹿病院

20世紀の歴史に最も深い影響を与えたAdolf Hitlerの晩年は、神経疾患に苛まされていた。

1889年生まれで、第一世界大戦従軍中は、過敏性大腸炎や下肢湿疹に罹患、また頭痛、複視、目眩、耳鳴りを訴えていた。その後も、不眠や抑うつ、パニック障害、目の炎症などを繰り返していた。

1923年、ミュンヘン一揆の際には、左手の震戦が出現し、翌々年の口述筆記時も見られている。Liebermanによる映画フィルムの解析では、1932年以前には話す時に両方の手を動かしていたが、ナチス政権獲得の1933頃からは左手の動きが減少した。が、颯爽とした姿勢と力強い口調でドイツ国民を魅了し、1939年には第二次世界大戦に踏み切った。

しかし、戦争中にはあまり国民の前に出なくなった。1943年、占領下のパリでドイツのニュース映画を見た日本人商社マンは、「ヒトラーがスクリーンに映し出されて驚いた。猫背で足を引きずって歩く老人の姿は廃人だ」と書いている。戦時中のニュースフィルムをからHitlerの動作障害をスコア化したGibbelsによれば、1941年からは左側の動きが減少し、次いで右側も減少し、戦争末期にはHoen-Yahe2度の障害であり、震戦は4Hzであったという。1944年7月のHitler 暗殺未遂事件直後には、震戦は消失し、動作障害も見られなくなり、周囲のナチスや軍人達を安心させたが、遅くとも9月には元の状態に戻っている。強い情動による一過性の改善と考えられる。戦争末期には、伝い歩きや仮面様顔貌、小字症などが観察されている。

1943年、昼にロシア戦線司令部到着直後のHitlerは、首を垂れて顎を震わせ、くたびれ果てた病人の姿であったが、主治医が来た後には、以前のようにヴァイタリティあふれていたという。主治医T. Morellは泌尿器科であり、神経疾患の知識はほとんどなかったが、彼が注射していた覚せい剤のメタンフェタミンは、構造式がL-dopaに類似しているため、結果的に錐体外路系に効果があったと考えられる。

1945年4月15日、ベルリン大学精神科のde Crinis教授がHitlerにパーキンソン病の診断を下し、MAO抑制剤のHarminと抗コリン剤のHomburug 680が投与されたが、2週間後に自殺しており、効果は不明である。

政治指導者の神経疾患は、カリスマ性の喪失、判断力の低下・異常、周囲の人間の跳梁跋扈などをもたらすが、覚醒剤も使用されたHitlerのパーキンソン病は第二次世界大戦の悲劇をより深刻化させたと考えられる。

【略歴】

1949年 千葉県銚子市生まれ
1975年 名古屋大学医学部卒業
1979年 名古屋大学大学院医学専攻科博士課程修了
1981年 奈良県立医科大学神経内科助手
1982年 奈良県立医科大学神経内科講師
1985-87年 University of Maryland, Department of Neurology, Visiting Assistant Professor
1990年 国立療養所鈴鹿病院神経内科医長
2002年 国立療養所鈴鹿病院院長
2004年 独立行政法人化に伴い、国立病院機構鈴鹿病院院長。
2017年 国立病院機構鈴鹿病名誉院長

その間、変性疾患、ミオパチ-などの研究を行ったが、元来、歴史・雑学が趣味だったので、病院長としての管理・運営業務の気晴らしに神経学や医学と歴史に関する執筆活動を行った。

岩波新書「神経内科」『医学探偵の歴史事件簿』他
岩波科学ライブラリー「難病にいちどむ遺伝子治療」
中公新書「ヒトラーの震え毛沢東の揺り足」他
幻冬舎新書「世界史を変えたパンデミック」『世界史を動かした脳の病氣』など

HS-4 大脳機能局在論の歴史



○廣瀬源二郎

浅ノ川総合病院 脳神経内科

大脳皮質が機能的に全く異なる領域により区分・構成されているとする脳機能局在論が如何に確立され、臨床神経学に応用されたかを知ることは我々神経学に携わるものとして必須であろう。古代ギリシャ時代のヒポクラテスはすでに感覚器が脳と繋がっていることから大脳が種々の感覚を通して我々の感情、思考や判断と関係していると考えていた。しかしその後のローマ時代の展開は意識・精神の基となる霊気(pneuma, spirit)が脳室に蓄えられ、神経を介して機能するガレヌス説となり、その後も長くキリスト教信条の一部となり留まっていた。17世紀半ばになり英国医師トーマス・ウィリスは解剖学で脳と神経に興味をもって研究し"Cerebri Anatome"を出版、皮質の境界である脳回を認知してヒトの想像、判断・記憶機能が脳実質、特に皮質内に局在し霊気に依存して機能すると伝統的ガレヌス説と新説にバランスをとった解釈をした。因みに彼は用語"神経学Neurology"を初めてギリシャ語から導入した人でもある。18世紀になりSwedenborgが脳皮質機能の局在を予告し、GallとSpurzheimが骨相学から脳機能局在を広く唱導したことから、仏国Bouillaud, Auburtinが臨床例をもとに前頭葉言語野説を唱えた。偶々言語野に興味を持ったBrocaは構音障害があり"tan, tan"のみを発する患者Ms. Tanの剖検脳を得て左前頭葉に運動性言語野局在を同定したことは昨年当セッションで講演した。これらの研究発表に刺激を受け独国生理学者Fritz & Hitzigはイヌ運動野、英国Ferrierはサルを用いた電気刺激実験から種々の皮質機能のマッピングを作成した。一方かかる局在論隆盛に異を唱える独国Goltzの全体論Holismもあったが、1881年ロンドンで3,000人余の出席者を得て行われた第7回International Medical Congressの生理学セッションにおいてGoltz-Ferrier大論争により皮質機能局在論に圧倒的な軍配が上がったことで大脳機能局在論はほぼ確立された。以降英国Horsley, 米国Cushing, 独国Foerster, 米・加国Penfieldらの優れた脳神経外科医の臨床例報告をもとに今日の臨床神経学は発達してきたと言えよう。近年機能的MRI研究などによる神経機能ネットワーク理論が論ぜられてはいるが、大脳機能局在論は今後も臨床神経学の基盤となるものである。

【略歴】

昭和41年 3月 京都府立医科大学卒業
 昭和41年 4月 米国空軍病院(立川)内科インターン
 昭和42年 4月 米国空軍病院(立川)内科レジデント
 昭和43年 7月 ヴァージニア大学医学部神経学レジデント
 昭和45年 7月 同上チーフレジデント
 昭和46年 7月 ハーバード大学医学部神経学研究員
 昭和48年10月 金沢医科大学講師、内科学(神経内科)
 昭和49年 9月 金沢医科大学助教授、内科学(神経内科主任)
 昭和61年 4月 金沢医科大学教授、神経内科学
 平成17年 3月 金沢医科大学教授定年退職
 平成17年 6月 金沢医科大学名誉教授
 平成17年 4月 医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院脳神経センター常勤顧問、脳神経センター
 長兼てんかんセンター長

資格:

日本神経学会・てんかん学会・脳卒中学会認定専門医
 Fellow of the American Neurological Association (FANA) (10-18-1993)

主要研究領域:

臨床神経学(特にてんかん、パーキンソン病、脳血管障害
 末梢神経疾患、傍腫瘍性症候群など)、神経眼科・耳科学

新ガイドライン

頭痛の診療ガイドライン2021

座長：柴田 護 東京歯科大学市川総合病院神経内科
辰元 宗人 獨協医科大学病院医療安全推進センター

〈ねらい〉

頭痛は神経疾患の中で最も一般的な疾患であり、全ての脳神経内科医が適切な診断と治療ができるスキルを身につける必要がある。一言に頭痛といっても原因は多岐にわたるため、それぞれの原因に基づいた治療をすることが重要である。1988年に国際頭痛学会が発表した国際頭痛分類が世界のスタンダードとなり、本邦においても神経学会監修のもと2002年にガイドラインが発表され、頭痛診療の標準化に貢献してきた。2013年に「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」として改定されたが、2018年には国際頭痛分類の第三版が発表され、2021年にはCGRP関連抗体薬が新規に利用可能となり片頭痛治療の選択肢が広がった。そのためガイドラインを刷新する必要があり、委員会を発足し改定作業を進め、この度、新規ガイドラインを発表した。また、今回のガイドラインには二次性頭痛も含めた。本シンポジウムでは明日からの標準的な頭痛診療に役立てるように、新規ガイドラインにおける重要なポイントを解説する。

G-01-1 新ガイドライン 01「頭痛の診療ガイドライン2021」今回のガイドラインの特徴



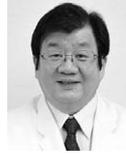
○荒木 信夫

よみうりランド慶友病院

頭痛は神経疾患の中で最も一般的な疾患であり、全ての脳神経内科医が適切な診断と治療ができるスキルを身につける必要がある。一言に頭痛といっても原因は多岐にわたるため、それぞれの原因に基づいた治療をすることが重要である。1988年に国際頭痛学会が発表した国際頭痛分類が世界のスタンダードとなり、本邦においても神経学会監修のもと2002年にガイドラインが発表され、頭痛診療の標準化に貢献してきた。2013年に「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」として改定されたが、2018年には国際頭痛分類の第三版が発表され、2021年にはCGRP関連抗体薬が新規に利用可能となり片頭痛治療の選択肢が広がった。そのためガイドラインを刷新する必要があり、委員会を発足し改定作業を進め、この度、新規ガイドラインを発表した。また、今回のガイドラインには二次性頭痛も含めた点が大きな変化である。本シンポジウムでは明日からの標準的な頭痛診療に役立てるように、新規ガイドラインにおける重要なポイントを解説する。

【略歴】

昭和53年 3月31日 慶應義塾大学医学部卒業
昭和57年 3月31日 慶應義塾大学 医学部大学院医学研究科修了
昭和57年 4月 1日 慶應義塾大学内科学教室(神経内科)助手
昭和63年 7月 1日 米国ペンシルバニア大学脳血管研究所留学 (Research Associateとして)
平成 2年 9月 1日 慶應義塾大学内科学教室助手に復帰
平成 6年 7月 1日 日本鋼管病院内科医長
平成10年11月 1日 埼玉医科大学 神経内科講師
平成11年12月 1日 埼玉医科大学 神経内科助教授
平成16年 1月 1日 埼玉医科大学 神経内科教授
平成20年 4月 1日 埼玉医科大学 学生部長 (~23.3.31)
平成23年 4月 1日 埼玉医科大学 教育センター長 (~28.3.31)
平成24年 4月 1日 埼玉医科大学 副医学部長 (~28.3.31)
平成26年 4月 1日 埼玉医科大学 図書館長を兼任 (~30.3.31)
平成31年 3月31日 埼玉医科大学 定年退職 名誉教授
平成31年 4月 1日 よみうりランド慶友病院 副院長
令和 3年10月 1日 よみうりランド慶友病院 院長

G-01-2 頭痛一般、緊張型頭痛、
その他の一次性頭痛

○竹島多賀夫

富永病院 脳神経内科・頭痛センター

I章「頭痛一般」は「頭痛はどのように分類し診断するか」に始まり27のClinical Question (CQ) がとりあげられている。慢性頭痛の診療ガイドライン2013は国際頭痛分類第2版に準拠して記載されていたが、頭痛の診療ガイドライン2021では国際頭痛分類第3版に準拠して改訂されている。今回改訂で「頭痛診療における画像診断はどのように行うか」、「頭痛診療において遠隔医療は有用か」が新たなCQとして追加された。一次性頭痛の診断は問診によるところが大きく、画像検査は二次性頭痛の除外が重要な目的である。一次性頭痛として典型的でない点がある症例や三叉神経・自律神経性頭痛では画像検査の実施が推奨されている。また、通常CTよりもMRIを実施することが推奨されている。一次性頭痛と考えられる患者における画像検査の異常の検出率は高くないが、確実に二次性頭痛を否定することで治療効果に好ましい影響を与える可能性も言及された。2020年4月の診療報酬改訂により慢性頭痛がオンライン診療の対象疾患として追加されたが、オンライン診療に関する情報がコンパクトに解説されている。また、遺伝子関連のCQが本章にまとめて記載されている。

III章「緊張型頭痛」は8個のCQで分類、診断、有病率、病態、急性期治療、予防療法、非薬物療法などが最近のエビデンスを追加して改訂されている。

V章では「その他の一次性頭痛」に該当する頭痛性疾患の分類、診断治療を中心に7個のCQが記載されている。

本講演では、I章「頭痛一般」、III章「緊張型頭痛」、V章「その他の一次性頭痛」の改訂された部分を中心にポイントを絞って解説する。

【略歴】

1984年 鳥取大学医学部 卒業、1988年 鳥取大学医学部大学院博士課程(内科系) 修了・医学博士。鳥取大学医学部附属病院・脳神経内科 助手、講師、准教授、をへて2010年 富永病院 脳神経内科部長、頭痛センター長、2011年同、副院長。2021年 富永クリニック 院長(兼務)。

1991年 米国・衛生研究所-NIH/NINDS 留学

役職: 京都大学医学部 臨床教授、奈良県立医科大学 臨床教授、近畿大学医学部 非常勤講師、兵庫医科大学 臨床教育教授

学会活動: 日本神経学会(理事、専門医、指導医、診療向上委員、頭痛セクションチーフ)、日本頭痛学会(副代表理事、専門医、指導医、診療向上委員長、専門医委員長、国際頭痛分類委員長、他)、日本内科学会(総合内科専門医、近畿地方会評議員)、国際頭痛学会(International Headache Society) 他

G-01-3 片頭痛の急性期治療および薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛; MOH)



○五十嵐久佳

富士通クリニック 内科(頭痛外来)

片頭痛の急性期治療について今回のガイドラインの特徴は、トリプタンにはノンレスポンスの存在があること、合併症のため禁忌となる症例があることから、今後の治療薬として、選択的5-HT_{1F}受容体作動薬(ditan)やCGRP受容体拮抗薬(gepant)についても言及している点である。さらに、片頭痛の急性期治療薬のゴールを副作用・副反応なく片頭痛発作を確実に速やかに消失させ、患者の機能を回復させることとし、そのための実践的な治療戦略が示されている。またもう一つの大きな特徴として「CQII-2-3 片頭痛の急性期治療薬として、トリプタンは非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)よりも有用か」というCQをGRADE方式を用いて作成した。医師、薬剤師、看護師、患者代表が参加しパネル会議で検討した結果、①片頭痛急性期への有効性(9点)、②片頭痛の悪心・嘔吐への有効性(8点)、③薬剤の有害事象(8点)、④24時間以内の再発(8点)、⑤24時間以内のレスキュー薬の使用(7点)を重大なアウトカム、片頭痛の光過敏・音過敏への有効性(6点)を重要なアウトカムとして選定した。推奨決定のために、アウトカム全般に関するエビデンスの確実性(質)はどうか、利益と不利益のバランスはどうか、患者の価値観や意向はどうか、正味の利益とコストや資源のバランスはどうか、の4要素を用いた。その結果、トリプタンはNSAIDsと比較して、有意に投与2時間後の頭痛消失率が高く、24時間以内の再発率が低いことが示された。逆に有害事象はトリプタンのほうが多かったが、重篤なものではなく、トリプタンは有効性、安全性の高い薬剤であり、トリプタンを使用できない症例を適切に除外することで、利益が不利益を上回るが、患者の価値観や意向は患者によってばらつきが大きく、またNSAIDsとトリプタンとの価格の差を考えると、推奨の強さは「弱い」とするのが妥当と考えられた。MOHに関しては、MOHの分類・診断はICHD-3に準拠して行うこととなった。慢性片頭痛で薬物乱用状態にある患者の治療として新たにCGRP関連抗体薬の有効性が示され、今後、MOHの治療において必ずしも原因薬物の中止が必要でなくなる可能性も示唆される。

【略歴】

1979年 北里大学医学部卒業、北里大学神経内科入局
1989年 英国The City of London Migraine Clinicにて研修
1990年 北里大学医学部内科(神経内科)講師
1994年 宮内庁病院 内科医長
2000年 (株)富士通南多摩工場健康推進センター長
2005年 神奈川歯科大学附属横浜研修センター 内科学講座 助教授
2006年 同、教授
2012年 富士通勤務。富士通クリニック頭痛外来、富士通本社産業医
2014年 北里大学医学部脳神経内科学客員教授

所属学会
国際頭痛学会
米国頭痛学会
日本神経学会(専門医、指導医)
日本頭痛学会(理事、専門医、指導医)
日本脳卒中学会(専門医)
日本内科学会(認定医)
日本神経治療学会
日本産業衛生学会
日本老年医学会(専門医)

G-01-4 片頭痛予防療法



○清水 利彦

荏原製作所

CGRP (calcitonin gene-related peptide; カルシトニン遺伝子関連ペプチド) 関連薬剤の開発は片頭痛治療に画期的な進歩をもたらした。特にCGRPおよびCGRP受容体を標的にしたモノクローナル抗体は臨床試験において片頭痛発作予防の効果が示されており、海外に続きわが国においても片頭痛発作予防に保険適応が認められた。すでに多くの片頭痛患者に投与されて有効性が示されている。慢性頭痛の診療ガイドライン2013では片頭痛予防療法について14のclinical question (CQ) が作られていた。それらは、「CQ-II-3-1. どのような患者に予防療法が必要か」、「CQ-II-3-2. 予防療法にはどのような薬剤があるか」、「CQ-II-3-3. 複数の予防療法をどのように使い分けるか」、「CQ-II-3-4. 予防療法はいつまで続ける必要があるのか」、「CQ-II-3-5. β 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か」、「CQ-II-3-6. Ca拮抗薬(ロメリジン)は片頭痛の予防に有効か」、「CQ-II-3-7. ACE阻害薬, ARBは片頭痛の予防に有効か」、「CQ-II-3-8. 抗てんかん薬(バルプロ酸)は片頭痛の予防に有効か」、「CQ-II-3-9-1. 抗うつ薬は片頭痛の予防に有用か」、「CQ-II-3-9-2. 抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は安全か」、「CQ-II-3-10. マグネシウム, ビタミンB₂, feverfew, 鎮痛薬は片頭痛の予防に有効か」、「CQ-II-3-11. 片頭痛のその他の予防療法は有効か」、「CQ-II-3-12. ボツリヌス毒素は片頭痛の予防に有効か」、「CQ-II-3-13. 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものはどのように診断し治療するか」および「CQ-II-3-14. 慢性片頭痛はどのように治療するか」である。頭痛診療ガイドライン2021ではこれらのCQについて内容の一部を更新するとともに、投与が開始されているCGRPおよびCGRP受容体の抗体製剤について新しいCQ「CGRP関連薬剤(CGRP拮抗薬, 抗CGRP抗体, 抗CGRP受容体抗体)はどのように評価されているのか」を作成した。さらに「片頭痛治療においてニューロモデュレーションは有用か」のCQを追加した。本シンポジウムではこれら片頭痛予防に関するCQの改訂点や変更点について概説する。

【略歴】

平成 2年 3月:慶應義塾大学医学部卒業
慶應義塾大学医学部内科学(神経内科)大学院、助手を経て
平成11年10月からオーストラリア、アデレード、フリンダース大学留学
平成14年11月に帰国後、慶應義塾大学助手(医学部内科学)、
平成17年 4月から国立病院機構東京医療センター神経内科 医員
を経て、平成18年8月慶應義塾大学医学部神経内科専任講師
平成30年11月より慶應義塾大学医学部神経内科非常勤講師、
荏原製作所藤沢事業所 産業医 現在に至る。

所属学会、専門医
日本内科学会(日本内科学会総合内科専門医;日本内科学会認定内科医)
日本神経学会(日本神経学会認定医・指導医)
日本脳卒中学会(日本脳卒中学会専門医)
日本頭痛学会(日本頭痛学会認定頭痛専門医・指導医)
日本認知症学会(日本認知症学会専門医・指導医)
国際頭痛学会(International Headache Society)
米頭痛学会(American Headache Society)

G-01-5 三叉神経・自律神経性頭痛



○菊井 祥二、團野 大介、竹島多賀夫

富永病院 脳神経内科・頭痛センター

頭痛の診療ガイドライン2021では、三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgias;TACs)についてはIV章において、群発頭痛を中心に11個のclinical question (CQ) が作成されている。そのうち、「CQ1.三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)にはどのような分類・病型があるか」、「CQ2.三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)はどのように診断するか」、「CQ3.群発頭痛にはどの程度の患者が存在するか。危険因子、増悪因子にはどのようなものが存在し、患者の予後はどうか」、「CQ4.群発頭痛の病態はどのように理解されているか」、「CQ5.群発頭痛患者の健康寿命の阻害、QOLの阻害はどの程度か」、「CQ6.群発頭痛急性期(発作期)治療薬にはどのような種類があり、どの程度有効か」、「CQ8.群発頭痛発作期の予防療法にはどのような薬剤があり、どの程度有効か」、「CQ9.発作性片側頭痛治療薬にはどのような種類があり、どの程度有効か」、「CQ10.短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNHA)(SUNCTおよびSUNA)の治療薬にはどのような種類があり、どの程度有効か」の9個のCQは、前回の慢性頭痛のガイドライン2013から踏襲され、新たな知見に基づいて内容がアップデートされている。「CQ11.持続性片側頭痛はどのような診断し、治療するか」は前ガイドラインでは、その他の一次性頭痛の章に含まれていたが、今回からIV章に移動した。2018年4月から群発頭痛の在宅酸素療法の保険適応が認められ、群発頭痛の在宅酸素療法ガイドライン(暫定版)が作成され、日本頭痛学会のホームページに掲載されていたが、今回の改訂にあわせ、「CQ7.群発頭痛の在宅酸素療法はどのように実施するか」に移動した。本稿では、頭痛の診療ガイドライン2021におけるTACsの改訂点や変更点などを概説する。

【略歴】

1994年 奈良県立医科大学医学部 卒業
1994年 奈良県立医科大学 神経内科 入局
1995年 奈良県立奈良病院(現 奈良県総合医療センター) 神経内科 医員
1999年 奈良県立医科大学 神経内科 医員
2001年 奈良公園中央病院(現 奈良西部病院) 神経内科 医長
2003年 奈良県立五條病院 神経内科 医長
2005年 奈良県立奈良病院(現 奈良県総合医療センター) 神経内科 医長
2011年 富永病院 神経内科(現 脳神経内科) 医員、脳卒中副センター長兼務
2012年 同上 副部長
2018年 パーキンソン病治療センター長兼務、現在に至る

G-01-6 二次性頭痛



○古和 久典

国立病院機構松江医療センター 脳神経内科

『慢性頭痛の診療ガイドライン2013』では二次性頭痛に関して、薬物乱用頭痛(改め、薬剤の使用過多による頭痛)の章と、頭痛一般の章で、一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別診断、くも膜下出血、解離性脳動脈瘤、特発性低髄液圧性頭痛に関するCQが掲載されていた。

この度改訂された『頭痛の診療ガイドライン2021』では、薬剤の使用過多による頭痛の章に加えて、二次性頭痛の章が新設され、二次性頭痛一般、頭部外傷後、虚血性脳卒中、非外傷性頭蓋内出血(くも膜下出血を含む)、脳動脈解離、脳静脈血栓症、可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)、動脈炎、遺伝性血管異常症、下垂体卒中、頭蓋内圧亢進、特発性低髄液圧、脳腫瘍、感染症、「高山性頭痛と潜水時頭痛」、睡眠時無呼吸、高血圧、「眼疾患、耳疾患、鼻・副鼻腔疾患、歯・顎・頸部構成組織の障害」、精神疾患などによる頭痛のCQが設定され、国際頭痛分類第3版(ICHD-3)と多くで相補的な関係が成り立つようになっている。また、CQ「頭痛診療における画像診断はどのように行うか」も頭痛一般の章に新設されている。

CQ「一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか」で紹介されているように、①発熱を含む全身症状、②新生物の既往、③意識レベルの低下を含む神経脱落症状または機能不全、④急または突然に発症する頭痛、⑤50歳以降に発症する頭痛、⑥頭痛パターンの変化または最近発症した新しい頭痛、⑦姿勢によって変化する頭痛、⑧くしゃみ、咳、または運動により誘発される頭痛、⑨乳頭浮腫、⑩痛みや症状が進行する頭痛、非典型的な頭痛、⑪妊娠中または産褥期、⑫自律神経症状を伴う眼痛、⑬外傷後に発症した頭痛、⑭HIVなどの免疫系病態を有する患者、⑮鎮痛薬使用過多もしくは薬剤新規使用に伴う頭痛、の場合には、二次性頭痛を疑って積極的な検索が必要である。その際には、「一次性頭痛か、二次性頭痛か、またはその両方か」という観点が頭痛診療を行う上で常に重要である。

本講演では、二次性頭痛のガイドラインについて概説する。

【略歴】

1989年 鳥取大学医学部医学科卒業
 1993年 鳥取大学大学院医学研究科博士課程修了、松江赤十字病院神経内科
 1996年 鳥取大学医学部附属病院助手
 2000年 文部省在外研究員(ライデン大学医学部メディカルセンター)
 2005年 鳥取大学講師医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門
 2009年 鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野講師
 2010年 鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野准教授
 2017年 国立病院機構松江医療センター統括診療部診療部長(脳神経内科)
 2020年 国立病院機構松江医療センター副院長
 現在に至る

新しいMG/LEMS診療ガイドライン

座長：村井 弘之 国際医療福祉大学成田病院脳神経内科学
鈴木 重明 慶應義塾大学医学部神経内科

〈ねらい〉

このたび、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2021が刊行された。このガイドラインはわが国における重症筋無力症の診療レベルを世界最先端に導いた診療ガイドライン2014をアップデートし、さらにレベルアップしたものである。ランバート・イートン筋無力症候群を加えたことも特筆される。本シンポジウムではこのガイドラインを詳細に報告し、多くの会員に周知することを目的とする。

G-02-1 MG/LEMS診療ガイドライン—基本的な考え方



○ 榎澤 公明

総合花巻病院 神経内科

全身型重症筋無力症(MG)の治療では、1970年代以降、漸増・漸減法による高用量経口ステロイド療法が普及し、重症例、死亡例が減少した経緯がある。長年にわたり、これと胸腺摘除が順調な成果をあげていると漠然と信じられていた。当時、このような治療により病態が沈静化し、患者の多くが寛解に向かうと考える医師も少なくなかった。MGには易疲労生や日内変動という特徴があり、患者の活動量によっても重症度が変化するため、病状を把握することは実は難しい。患者の病状や不満が主治医には十分把握できていないことも少なくなかったのである。

2010年以降、繰り返し行われた調査・解析の結果、成人MGの寛解率は変わらず低いままであり、患者集団の追跡においても増加しないことが示された。MGは長期寛解の得難い疾患であり、経口ステロイドはしばしば減量不十分なまま長期化し患者の生活クオリティー(QOL)やmental healthを阻害する重大な独立要因となっていた。

議論を経て、「重症筋無力症診療ガイドライン2014」が作成された。このガイドラインは、患者のQOL改善を基本理念とし、経口ステロイドと胸腺摘除を過度に重視する古い治療からの方向転換を図った。以降、「症状改善と経口ステロイド抑制の両立により良好なQOLを早期達成すること」がMG治療の基本方針となっている。患者QOLと臨床パラメータとの関連解析結果から、治療目標として「経口プレドニゾロン5mg/日以下で軽微症状(minimal manifestations: MM)レベル以上(MM-5mg)」が設定され、「早期速効性治療戦略」の方向性が示された。また抗体陰性MGにおけるunderdiagnosis改善を目指し、診断基準も見直された。

2021年、このガイドラインが改定された。上述の基本理念、方針は変わらず維持され、2014年以降の論文をもとに推奨の方向性はより明快となった。今後、予想される分子標的薬時代を見据えて難治性MGの定義を行なった。病態と臨床像をよりの確に反映するように病型分類を改訂した。また、これまでガイドラインで取り上げられてこなかったランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)を含めた。

本講演では、今回の「MG/LEMS診療ガイドライン2021」における基本的な考え方を中心に紹介したい。

【略歴】

1988年 弘前大学医学部卒業
岩手医科大学神経内科入局
1992-1998年 岩手医科大学神経内科 助手
1998-2006年 同上 講師
2006- 現職

専門領域：免疫性神経疾患、脳の老化
学会など：

日本神経学会(専門医、指導医)、日本内科学会(認定医)
日本神経免疫学会(評議員)、日本神経治療学会(評議員)
2014年1月まで厚生労働省 免疫性神経疾患調査研究班(研究協力者)
重症筋無力症診療ガイドライン作成委員(副委員長)
MGFA(米国MG財団)医科学アドバイザー委員
Japan MG registry研究会 代表

G-02-2 成人MGの診療方針



○鶴沢 顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) は神経筋接合部のシナプス後膜に存在する蛋白に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患で、自己抗体の存在により神経筋伝導が障害される。約80-85%の症例で、アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体が検出され、約3-5%でmuscle-specific tyrosine kinase (MuSK) 抗体が検出される。2018年の全国調査では推定患者数は約2.9万人とされ、神経免疫疾患の中で最大の疾患と考えられる。MGに対する治療としては、ステロイド剤や免疫抑制剤が中心に行われることが多いが、大量・長期の経口ステロイドは副作用やQuality of Life (QOL) の低下につながる事が明らかとなり、少量のステロイドでの治療法が主流になりつつある。重症筋無力症診療ガイドライン2014では治療目標として「経口プレドニゾロン5mg/日以下で軽微症状 (minimal manifestations: MM) レベル以上 (MM-5mg)」が提唱され、早期速効性治療戦略により大量の経口ステロイド投与を避ける治療法が提起された。しかしながら既存の治療のみでは寛解状態を継続して得ることは難しく、MM-5mgの達成率も50-60%程度と決して高いとは言えない状態で新規治療の開発が求められている。現在MGにおける新規治療開発は非常に盛んにおこなわれており、2017年にエクリズマブが保険適用となったのを皮切りに多くの薬剤の治験が進行中で、将来的に多くの治療選択が可能になると思われる。

新診療ガイドラインでも2014年版と基本コンセプトは変わらず、長期にわたり患者QOLを良好に保つという治療の基本信念が軸となっている。また分子標的薬の開発が進んでいることを背景に難治性MGの定義についても記載された。近年、治療法の多様化、発症年齢の高齢化などに伴い、MGを取り巻く状況は大きく変化しているが、MG治療においては良好なQOL、MM-5mgを目指したエビデンスレベルの高い治療戦略を立てるのが重要である。本講演では新ガイドラインにおける成人MGの診療方針について紹介する。

【略歴】

【現職】
千葉大学医学部附属病院 脳神経内科 診療講師

【経歴】
2003年 4月 千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員(研修医)
2005年 4月 千葉市立青葉病院 内科
2006年 4月 千葉労災病院神経内科
2007年10月 松戸市立病院 神経内科
2008年10月 千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員
2012年 4月 千葉大学医学部附属病院 脳神経内科 助教
2021年 9月~ 現職

【専門領域】
臨床神経学
神経免疫学 (MG、MS、NMO)

【加入学会(役職名)等】
日本神経学会(専門医・指導医・代議員)
日本内科学会(認定医・専門医・指導医)
日本脳卒中学会(専門医・指導医)
日本神経免疫学会(評議員・MG委員会委員)
日本神経治療学会(評議員)
日本てんかん学会

【その他】
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

G-02-3 小児期発症重症筋無力症の診療方針



○石垣 景子

東京女子医科大学小児科

重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) は、神経筋接合部における信号伝達に関わる蛋白に対し自己抗体が産生され、神経筋の刺激伝達が障害を受ける自己免疫性疾患であり、小児期発症は一般的に18歳未満を指す。小児期発症MGの主な標的抗原はシナプス後膜上のニコチン性アセチルコリン受容体であり、成人と異なり、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体は限られる。小児例の治療の難しさは、希少疾病のためエビデンスが限られることにあり、成人例において治療の主力である免疫抑制薬も小児の安全性は確立していない。このため、治療の大まかな方針はガイドラインで示せたとしても、治療薬の選択や決定のタイミングは施設、症例により異なり統一しにくい。成人例とは異なる自然歴、治療反応性に起因する治療の難しさもある。まず、成人例は全身型が6~7割であるのに対し、小児例では2割に過ぎず、眼筋型が主体であることがあげられる。呼吸障害や嚥下障害など重篤な症状を生じうる全身型に対する治療選択は、免疫抑制薬、終末補体阻害薬、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法、胸腺摘除術など幅広いが、眼筋型はエビデンスが少なく、保険適用も限られ選択肢が少ない。加えて、小児例には、臨床的に眼筋症状のみのMGFA分類I型だが、電気生理学的に四肢筋罹患を認める「潜在性全身型」という特有の病型概念があり、小児例の50%を占める。潜在性全身型は、純粋眼筋型と比較して抗コリンエステラーゼ薬では寛解困難であり、全身型に準じ積極的にステロイド薬を使用する治療が推奨されている。さらに、成人例においては、完全寛解は少なく、「軽微症状」を治療目標とするのに対し、小児期発症例は寛解率が高く、多くが適切で十分な治療により完全寛解に至り、中には無治療でも自然寛解する場合もある。このため、治療のステップアップにおいて、ステロイド薬や免疫抑制薬による治療強化に伴う副作用のデメリットと、自然治癒の可能性との間でジレンマがあり、タイミングの見極めが非常に難しい。また、小児期にはステロイド薬による成長障害や廃用性弱視という発達段階特有、かつ不可逆な問題が生じうるため、成人とは異なる注意が必要である。ここでは、今回改訂されたガイドラインにおける、小児期発症のMGの診療方針を提示する。

【略歴】

1998年3月 東京女子医科大学医学部卒業
同年4月 東京女子医科大学医学部大学院博士課程入学、同大学小児科入局
2000~2001年 仏Universite Paris VI, INSERM, Institut de Myologieへ留学
2002年3月 東京女子医科大学医学部大学院博士課程修了、学位取得
同年4月 東京女子医科大学医学部小児科 助手(助教)
2010年 英University College London, Dubowitz Neuromuscular Center
仏Universite Paris VI, INSERM, Institut de Myologieへ留学
2011年2月 東京女子医科大学医学部小児科 講師
2019年4月 同 准教授
現在に至る

G-02-4 ランバート・イートン筋無力症候群の治療アルゴリズム

○本村 政勝^{1,2}¹長崎総合科学大学 工学部工学科医療工学コース、²LEMSの治療アルゴリズム

LEMS (Lambert-Eaton myasthenic syndrome) 治療の基本原則は「小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma:SCLC) の検索とその根治的治療」である。LEMS患者の予後は、悪性腫瘍、特にSCLCを合併するかどうかによって大きく異なる。SCLCなどの原発性腫瘍検索が陰性である場合、数か月ごとに画像検索と腫瘍マーカー検査を、LEMS発症2年間は繰り返すべきである。LEMS発症時早期にSCLCが発見された症例で、SCLCに対する治療が奏功した場合には、生命予後だけでなくLEMS症状も顕著に改善する。一方、SCLCの治療がうまくいかない場合、生命予後は数年以内に限定される。この臨床的事実を踏まえて、1998年、オックスフォード大学のNewsom-DavisがLEMS治療アルゴリズムを提唱した。彼は、その論文のなかでLEMS患者を、1) 小細胞肺癌を合併する群 (SCLC-LEMS)、2) SCLC合併が疑われる群 (Non cancer detected:NCD)、及び、3) 癌を合併しない群 (Non-cancer-LEMS: NC-LEMS) の3群に分けた。その後、2011年Titulaerら、2014年Evoliらによって改定されているが、基本原則はそのままである。LEMS治療の第一選択は3,4-ジアミノピリジン (3,4-diaminopyridine, 3,4-DAP) 内服による対症療法である。3,4-DAPは、癌の有無に関わらず、LEMS患者に投与すべき薬理的治療であり、重症筋無力症 (MG) のコリンエステラーゼ阻害剤に相当する。残念ながら、本邦では試薬としてしか入手できず、実際の使用には倫理委員会の承認が必要である。現在、その治験が開始されているが、近い将来に保険取載されることが期待される。SCLC-LEMSに対する治療は、LEMSは傍腫瘍性症候群であり、悪性腫瘍が確認された場合はその治療が最優先となる。癌合併LEMSで免疫抑制治療を行うと癌の進展を促進する可能性が高くなる。一方、LEMS合併SCLC患者はLEMS非合併SCLC患者に比して有意に生存期間が長いことがすでに知られており、その理由は、LEMSという自己免疫疾患自体が、SCLCの予後を改善させていることが報告されている。NC-LEMS患者に対しては、MGの免疫治療に準じて、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの内服治療が行われ、重症例では血液浄化療法と免疫グロブリン大量静注療法、及び、難治例にはリツキサンなどの生物製剤が選択される。これらの免疫治療のなかで、本邦で保険適応のある治療は無い。2011年コクランレビューでは、3,4-DAPとIVIgがエビデンスのある治療として取り上げられている。

【略歴】

1982年 5月 長崎大学医学部卒業
 1991年12月 長崎大学医学博士
 1993年 9月 英国オックスフォード大学 (Newsom-Davis教授) 留学
 2000年 4月 長崎大学医学部附属病院第一内科、助手
 2003年 1月 長崎大学院医歯薬学総合研究科・長崎大学病院、講師
 2013年 6月 長崎総合科学大学 工学部 医療工学コース 教授
 専門分野：
 神経内科学、神経免疫学
 加入学会：
 日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、英国神経学会
 研究テーマ：
 重症筋無力症 (MG) や Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) の臨床を行ないながら、①神経筋接合部から新しい標的抗原を発見すること、②画期的な治療法を開発することを目標としている。留学中にご指導を受けたオックスフォード大学の Vincent 教授と本邦の神経内科医の御協力を得ながら、Lrp4抗体、及び、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性MG患者や傍腫瘍性小脳変性症を合併したLEMSの臨床像を報告してきた。今回は、LEMSの治療方針を発表する。

レクチャーマラソン

LM-01-1

自己免疫性脳炎診療の最前線

○中嶋 秀人

日本大学板橋病院 内科学系神経内科学分野



急性脳炎の原因として単純ヘルペスウイルスは全体の約20%を占め最も多い。アシクロビルは単純ヘルペス脳炎のタイムクリティカルな救急治療であり、急性脳炎の診療においてはアシクロビル早期治療の重要性が認識されている。一方、N-methyl-D-aspartate型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む神経細胞表面抗原に対する自己抗体が関与する自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムが解明されるにつれ、自己免疫性脳炎の診断機会が著しく増加しており、急性脳炎診療における診断を含めた初期対応が大きく変化している。自己免疫性脳炎の中には抗NMDA受容体脳炎や抗LGI1抗体陽性辺縁系脳炎のように特徴的な臨床症状や経過を示すものもあるが、新規の神経細胞表面抗体が同定されるとともに様々な疾患や病態があきらかになり、自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムも広がっている。一般的に自己免疫性脳炎は免疫療法に良好な反応性を示すため、早期の抗体診断に基づく免疫療法の導入が推奨される。そのため自己免疫性脳炎の診断アルゴリズムも提唱されている (Graus F, et al. Lancet Neurol.2016)。自己免疫性脳炎の診断として、抗NMDA受容体抗体など個々の神経細胞表面抗体の同定にはcell-based assay (CBA) が有用であるが、自己免疫性脳炎の幅広い臨床スペクトラムにおいては既知のCBAが陰性のことも少なくないため、CBAの相補的検査であるラット脳凍結切片を用いた免疫染色 (tissue-based assay: TBA) と初代海馬培養細胞による抗体診断を併用した神経抗体スクリーニングを含む診断アルゴリズムの構築が求められる。実際の臨床の現場においては、TBAを含む抗体スクリーニングで陽性を確認したのちCBAの結果を待たず速やかに免疫療法を導入する治療アルゴリズムが適用できる可能性がある (Hara M, Nakajima H, et al. Neurol Clin Neurosci. 2021)。

近年、単純ヘルペス脳炎後の脳炎の再発として自己免疫性脳炎が生じることが報告されているが、スペインにおける単純ヘルペス脳炎コホートを対象とした前向き追跡調査では、単純ヘルペス脳炎後27%に自己免疫性脳炎が持続し、全例で神経細胞表面抗体が陽性 (抗NMDA受容体抗体64%、未知の神経抗体36%) であることが確認されている (Armangue T, et al. Lancet Neurol.2018)。単純ヘルペス脳炎を含めた神経感染症と自己免疫性脳炎の双方を理解したうえで、自己免疫性脳炎の新しい診療アルゴリズムについて考察する。

【略歴】

1988年 大阪医科大学卒業
 1996年 大阪医科大学大学院博士課程修了(医学博士)
 1998年 テキサス大学ガルベトン校(UTMB)内科感染症部門留学
 2006年 医療法人清恵会病院 内科部長・副院長
 2017年 大阪医科大学 内科学Ⅳ 診療准教授
 2018年 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 准教授
 2019年 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 教授
 現在に至る

LM-02-1

グリアは何をやっている？脳卒中におけるグリアの役割

○宮元 伸和、服部 信孝

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科



脳における白質の構成成分としてグリア細胞は様々な役割を担っており、主にマイクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイト系細胞で成り立っている。近年、脳組織における細胞間相互作用の重要性が示されてきており、組織の中で機能不全に至った細胞と、正常な機能を保っている細胞との間において'help-me signal'を介した相互作用が生じることが着目されている。

脳卒中におけるグリア細胞はもともと炎症を惹起するものという悪玉と考えられてきた。しかし、近年の研究においては神経保護因子のみならず、栄養因子等も放出していることが示されてきている。議論の余地はまだあるものの、マイクログリア系細胞にはM1型；炎症惹起型、M2型；保護型にわけられ、アストロサイトにおいてもA1型；細胞障害型、A2型；保護型に分別されることが近年示されてきた。またオリゴデンドロサイトにおいても遊走型などの型があることが近年判明し、ただ単にミエリンを作成している細胞というわけではなく、細胞障害性に働く型や、遊走する型もあることが判明してきた。

脳梗塞急性期において、グリア細胞はたしかに炎症を惹起する素因を放出するが、亜急性期においては神経、軸索保護的な栄養因子を放出し、また慢性期においては神経回復、軸索再生につながる因子を放出している。そこに細胞間相互作用やsecretomeが重要な役割を担っている。脳血管性認知症における慢性虚血状態においても同様に、炎症を惹起する因子を放出するが、細胞間相互作用やsecretomeにより炎症性の細胞から、保護的細胞に変化し、白質保護、髄鞘再生に作用することが示唆されている。さらには血管内皮細胞からのsecretomeも重要な役割を示すことがわかってきた。

基礎実験系において前述したM1、M2マイクログリア、A1、A2アストロサイトを制御することで、脳卒中亜急性期から慢性期にかけた機能回復、軸索再生を促し機能回復につなげることが示唆されており、慢性虚血状態においてもA1、A2アストロサイトを制御することで脳血管性認知症の進展抑制に繋がることを示唆されている。

本レクチャーにおいてはcell-cell interactionやsecretomeを中心に脳血管障害におけるグリア細胞の役割を既報告や、現在のわれわれの試みを交えて紹介していきたい。

【略歴】

2001年3月 順天堂大学医学部卒業
 2001年5月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科入局
 順天堂医院、順天堂浦安病院(現；浦安病院)、順天堂伊豆長岡病院(現；静岡病院)にて臨床研修を行う。
 2005年4月 順天堂大学大学院 神経学講座 博士課程
 2009年4月 順天堂医院脳神経内科 助教 就任
 2011年5月 マサチューセッツ総合病院/ハーバード医科大学(Neuroprotection laboratory Eng H Lo教授)留学
 2013年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 助教 就任
 2016年4月 順天堂大学医学部附属 順天堂医院 脳神経内科 准教授 就任
 所属学会；
 日本神経学会 専門医、指導医
 日本内科学会 総合内科専門医
 脳卒中学会 脳卒中専門医 指導医 評議員
 日本脳循環代謝学会 評議員
 日本神経感染症学会 評議員

LM-03-1

明日から使える臨床薬理学からみたL-dopa血中濃度とパーキンソン病のbest medication



○西川 典子

順天堂大学医学部附属順天堂医院 神経学講座

パーキンソン病(PD)治療の基本はドパミン補充療法である。ドパミン補充療法の大黒柱はL-dopaである。L-dopaのパーキンソン病に対する治療は約50年前に始まった。それ以後、多数の抗PD薬が開発されたが、L-dopaに勝る治療効果を示す薬剤はまだない。L-dopa効果は画期的で、PD症状の多くを軽減するが、吸収が不安定で半減期が短い。この薬理特性とドパミン神経の変性脱落が進行することでウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症が出現する。

PDの早期では、PD症状を十分に改善させ、且つこれらの運動合併症をできるだけ抑制するためのドパミン補充療法を行う。進行期になると、運動合併症を適切にコントロールして、薬効のあるオン時間を保持し、日常生活動作のレベルや生活の質を維持することが治療の目標となる。

L-dopaの薬効には、投与後すぐに症状を改善する薬効(SDR: Short Duration Response)と、持続的に安定的に投与することで得られる薬効(LDR: Long Duration Response)がある。SDRはL-dopaの血中濃度と密接に関連するが、LDRは、L-dopaの開始後、蓄積するのに数日から数週間かかる、より複雑な薬学的メカニズムと関連する。

L-dopa投与は、治療閾値より少し高いレベルの血中濃度を持続する投与方法を心がける。空腹時内服や1回用量が多い場合には急峻な濃度上昇を来し、pulsatile stimulationによりジスキネジアを誘発するため、continuous stimulationとなる処方を組み立てる。ドパ脱炭酸酵素阻害剤やCOMT阻害剤などのL-dopaの代謝酵素阻害剤との併用効果についても予測できる。ジスキネジアがpeak-doseかdiphasicであるかについても判断でき、対応しやすくなる。

実際にL-dopaの薬物動態を測定できなくても、L-dopaの薬理学的特徴を熟知して、血中動態を思い描きながら処方設計することは、それぞれの個々の患者にとってのbest medicationへの一歩となる。

【略歴】

- 2000年 3月 信州大学医学部卒業
- 2000年 6月 信州大学医学部附属病院 第三内科
- 2005年 4月 愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科学 医員
- 2009年 8月 愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科学 講師
- 2012年11月 愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科学 准教授
- 2018年 1月 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科医長
- 2020年 4月 順天堂大学医学部 神経学講座 准教授

5月19日 (木) 8:45 ~ 9:30

第04会場 (Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経内科

19日

LM-04-1

ATTRアミロイドーシスの最新の治療戦略

○関島 良樹

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科



ATTRアミロイドーシスは、トランスサイレチン (TTR) を前駆蛋白とする全身性のアミロイドーシスであり、遺伝性ATTRアミロイドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー) と野生型ATTRアミロイドーシス (老人性全身性アミロイドーシス) に分類される。

遺伝性ATTRアミロイドーシスに関しては、肝移植の有効性が確立しているが、侵襲性や移植後のアミロイドーシスの進行などの問題がある。TTR遺伝子変異に起因するTTR四量体の不安定化が本症の主要な病態であることから、TTR四量体安定化薬であるタファミジスが開発され、ランダム化比較試験で、本症患者の末梢神経障害の進行とQuality of Lifeの悪化を有意に抑制することが示された。これら結果を受け、タファミジスは2013年に本邦で遺伝性ATTRアミロイドーシスの治療薬 (効能・効果は、末梢神経障害の進行抑制) として認可された。また、世界初のsiRNAを用いた核酸医薬であるパチシラン (オンパットロ) の本症の末梢神経障害に対する有効性も証明され、2019年に本邦で承認された。本邦では未承認であるが、アンチセンス (ASO) 核酸製剤であるInotersenの有効性も証明されている。現在、次世代のsiRNA製剤であるVutrisiranと次世代のASO製剤であるAKCEA-TTR-L_{RX}の第III相試験が進行している。さらに最近、CRISPR-Cas9システムを利用した*in vivo*ゲノム編集薬であるNTLA-2001の第I相試験の結果が発表され、安全性に大きな懸念はなく静脈内単回投与で血清TTR濃度を87%低下させることが示された。

野生型ATTRアミロイドーシスは主に高齢者に認められるアミロイドーシスで、野生型TTRが全身臓器に沈着する。剖検例の報告では、80歳以上の12~25%と高率に心臓へのATTRアミロイドの沈着が認められているが、積極的に生前診断されることは少なかった。近年、本症で手根管症候群や脊柱管狭窄症の頻度が高いことが注目されており、特に手根管症候群は初発症状として最多であることが明らかになっている。本症に対しては、従来有効な疾患修飾療法が存在しなかったが、TTR四量体安定化薬であるタファミジスの野生型ATTRアミロイドーシスに対する有効性が証明され、2019年に適応が追加された。さらに現在、複数のTTR四量体安定化薬や核酸医薬の治験が進行している。今後、本症の早期診断において、手根管症候群の原因精査など脳神経内科医の役割が重要になる。

【略歴】

1991年 信州大学医学部 医学科卒業
 1998年 信州大学大学院 医学研究科修了
 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 米国スクリプス研究所 postdoctoral 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
 現在に至る

LM-05-1

神経学の誕生以前から現在まで—医史学から見た神経学の歩み—

○坂井 建雄

順天堂大学 保健医療学部



神経学とは、広義には神経に関する学問全般であるが、狭義には脳神経内科学である。神経学の兄弟ともいえる精神医学が、機能を手がかりとする神経系の医学であるのに対し、神経学は器質病変を手がかりとする神経系の医学である。神経学は19世紀終盤にフランスのシャルコーらが、神経系の基礎医学を背景に、臨床医学と病理学を融合させて生み出した。最近の医史学の知見に基づいて西洋医学を5つの時代に区分し、神経学の歩みを述べる。

古代～15世紀 (西洋古典医学) には、ヒポクラテスやガレノスの医学文書が継承・学習されていた。動物解剖の知見をもとに、卒中apoplexyや癲癇epilepsyといった臨床症状が脳の病気により生じることも了解されるようになった。

16～18世紀 (西洋伝統医学) には、ヴェサリウスの『ファブリカ』(1543) から人体解剖の研究が始まり、医学教育の枠組みと教材が整備された。医師は患者宅に向いて診察をし、卒中や癲癇は他の精神・神経症状と同列に扱われ、症状(機能の異常)そのものが病気と見なされていた。

19世紀 (近代医学前期) には病理解剖により臓器の病変=疾患が見いだされた。19世紀中葉から麻酔と消毒法により外科が発展し、19世紀終盤に病原菌が発見されて細菌学が始まった。神経系の病理解剖と臨床医学は19世紀中葉から注目されていた。パリのシャルコーは医学部の解剖学教授になるとともにサルベトリエール病院で毎週の神経病講義を行い、臨床医学と病理解剖を突き合わせて神経学を生み出した。

20世紀に (近代医学後期) には、神経学が体系化されるようになり、前半期には疾患が部位別に整理されたが、後半には原因・病態別に整理されるようになった。日本の神経学はドイツとフランスに留学した三浦謹之助(東大教授1895-1924)によってもたらされ、日本神経学会(創立1902)は、1935年に日本精神神経学会と改称し、1960年に日本臨床神経学会(後に日本神経学会)が設立されて分離した。

1990年代以後 (精密医学) には、画像診断と医療の科学的な検証により、患者との情報共有やチーム医療が可能になった。神経学でも血管障害・腫瘍・外傷の診断精度が大きく向上し、診療ガイドラインが整備されて標準的な治療が可能になっている。難治性の疾患の原因・病態の解明が更に期待される。

【略歴】

1953年生。1978年東京大学医学部卒。1986年同学部助教授。1990年順天堂大学教授(解剖学・生体構造科学)を経て、2019年同大学保健医療学部特任教授。日本医史学会理事長。専門は解剖学、医史学。著書：『からだの自然誌』(東京大学出版会1993)、『人体観の歴史』(岩波書店2008)、『ガレノス解剖学論集』(共訳、京都大学学術出版会2011)、『日本医学教育史』(編、東北大学出版会2012)、『医学教育の歴史—古今と東西』(編、法政大学出版局2019)、『図説医学の歴史』(医学書院2019)、『医学全史—西洋から東洋・日本まで』(ちくま新書2020)、『腎臓のはなし—130グラムの臓器の大きな役割』(中公新書2013)、『プロメテウス解剖学アトラス』(監訳、医学書院2007-09)、『カラー図解人体の正常構造と機能』(総編集、日本医事新報社2008)、『臨床のための解剖学』(監訳、メディカル・サイエンス・インターナショナル2008)、『標準解剖学』(医学書院2017)、『カラー図解人体の細胞生物学』(編、日本医事新報社2018)、『人体の骨格筋—上肢』(医学書院2021)ほか。

レクチャーマラソン 06

Jp

5月19日(木) 16:30 ~ 17:30

第04会場 (Bブロック 7F ホールB7(2))

座長: 常深 泰司 順天堂大学医学部脳神経内科

19
日

LM-06-1

作用機序からみたてんかんの治療戦略 2022

○松本 理器

神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野



てんかんは「慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の症状(発作)が反復性(2回以上)に起こるもの」と定義される。国民の約100人に1人弱と高頻度に発症する疾患で、頻度の高い代表的な脳神経疾患(common neurological disease)の1つである。欧米の疫学研究や世界の疾病負荷研究からは、発症率、有病率ともに二峰性に若年と高齢者で高いことが明らかとなり、本邦でも近年の久山町疫学研究で、高齢者では中年者に比べて有病率が有意に高い(1%超)ことが報告される。このように超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。

本講演では、日本神経学会監修のてんかん診療ガイドライン2018後の内科治療とデバイス治療について、作用機序からみたてんかんの治療戦略について概説する。現在承認されている治療薬に加えて、mTORopathiesなど分子メカニズムが解明されつつある病態への治療開発についても触れる。

【略歴】

平成 6年 3月 京都大学医学部卒業
 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24年 8月 京都大学大学院医学研究科 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 神経内科学分野教授
 令和 元年 5月 同 脳神経内科学分野教授(分野名変更)
 専門分野
 臨床神経学、臨床神経生理学、てんかん学
 研究領域
 正常・病態脳のシステム脳科学、てんかんネットワーク病態、認知症とてんかんの連関、自己免疫性てんかん、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、日本認知症学会、日本高次脳機能障害学会、など
 受賞
 第28回JHNS 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

5月20日(金) 8:00 ~ 8:45

第04会場 (Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長: 熊田 聡子 東京都立神経病院神経小児科

20
日

レクチャーマラソン

LM-07-1

小児期発症のドーパミン神経関連疾患の経年齢的变化

○星野 恭子

医療法人社団 昌仁醫修会 瀬川記念小児神経学クリニック



大脳基底核から前頭皮質に投射するドーパミン神経は胎生期に出現し経年齢的に変化する。REM睡眠中の筋攣縮数や、衝動性眼球運動の記憶誘導性サッケードの達成率の経年齢的变化より20歳前後に成人レベルに達すると考えられる。小児期の運動症状は、大脳皮質の発達、身体発育と二次性徴、睡眠にも大きく影響を受ける。

当院は、旧瀬川小児神経学クリニック時代からの診療を継承していることから、神経症状の経年齢的变化を多く学ぶことができる。典型的な瀬川病は、幼児期に日内変動を伴う下肢のジストニアとして発症しL-dopaが奏功、思春期以降に振戦や動作性ジストニアを呈する例をみる。瀬川昌也先生は、幼少期は基底核から脳幹への下降路を、発達に伴い皮質への上行路の関与を推測された。責任遺伝子としてGCHIが同定されてから、思春期にパーキンソンズムで発症した例、感覚トリックを伴う頸部動作性ジストニアを呈した例も診断され、多彩な症状が明らかとなった。壮年期の発症はパーキンソン病の臨床像となり、発症年齢の違いで臨床型が異なることが示唆される。瀬川病の治療経過で、思春期にL-dopaの効果が不十分となり脱炭酸酵素阻害剤が必要なこと、成人でセロトニン関連症状としての不安障害等が出現しSSRIが有効なことより、モノアミン神経の年齢による変化を推測できる。他の小児神経疾患も同様に年齢により変化する。DYT1は思春期に伴い捻転が強くなる。手もみ運動が特徴的なRett症候群は乳児期筋緊張低下、徐々に四肢ジストニア、幼児期以降多彩な不随意運動を呈する。

さて、自閉スペクトラム症、むずむず脚症候群、トゥレット症候群等の神経発達症もモノアミン神経の発達を考慮した治療が必要である。当院では長年、発達性ドーパミン受容体過感受性に対して極少量Lドパ療法(0.5mg/kg/日)を行い、中途覚醒、多動、易刺激性、むずむず感、チックの改善を経験してきた。2014年に全国調査を行い新知見を得たが、今後は動物実験や比較試験等を行い有効性を証明したい。

トゥレット症は、幼児期に単純チックで発症し、学童以降に複雑チックに変容する。運動を駆動する前駆衝動(感覚の異常)・強迫性障害・不安障害等に影響され、皮質—視床—基底核サーキットの関与が示唆される。薬物療法の他、包括的行動的介入(CBIT)、歯科スプリント治療も提唱され、重症成人例には両側CM-Pf核の脳深部刺激が有効であるが、さらに検討を進めたい。

【略歴】

1990年 東邦大学医学部大森病院 第一小児科学教室入局
 1995年 東邦大学医学部大森病院 小児科学第一講座 助手
 2000年 瀬川小児神経学クリニック
 2003年 早稲田大学理工学部薬理学(時計遺伝子研究室)非常勤研究員
 2005年 埼玉医科大学総合医療センター 小児科
 2010年 国立病院機構南和歌山医療センター 小児科 医長
 2014年 小児神経学クリニック 院長
 2017年 医療法人社団 昌仁醫修会 瀬川記念小児神経学クリニック 理事長
 一般社団法人 瀬川小児神経学研究所 所長 現在に至る

【主な役職】

日本小児神経学会評議員
 日本睡眠学会評議員
 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会評議員
 MDS Task Force and Pediatric member.
 日本小児神経学会社会保険・薬事委員会委員
 日本小児神経学会チック診療ガイドライン策定WG委員

【受賞歴・その他】

子どもの早起きをすすめる会 発起人(2001年)、優れた「早寝早起き朝ごはん」運動の推進にかかる文部科学大臣授賞(2013年)、第28回 日本外来小児科学会 優秀演題賞受賞(2018年)、日本医師会赤ひげ功労賞受賞(2021年)、DocomoWebCM「あなたと世界をかえていく オンライン診療」出演(2021年)、「睡眠日誌」意匠登録証取得(2022年)

LM-08-1

めまい診療のTips, Tricks, and Traps

○城倉 健

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科



めまいの診療では、中枢性めまいと末梢性めまいを効率的に鑑別することが最も重要になる。めまいの性状(回転性vs浮動性)から両者を鑑別することは困難であるが、再発性/反復性めまいの場合には、発症様式や随伴症状が診断の参考になる。

中枢性めまいの診断の決め手は、めまい以外の神経症候の確認であるため、めまいを来す中枢病変で出現しやすい眼球運動制限/偏倚、Horner症候群、構音障害、麻痺や感覚障害、肢節運動失調、体感失調などを探す必要がある。こうした神経症候の確認には、誘発の工夫や類似症候との鑑別などの、診察上のちょっとした知識やコツ(tips and tricks)が役に立つ。一方、末梢性めまいは、特徴的な眼振から診断する。末梢性めまいの眼振の確認にも、supine head-roll testやDix-Hallpike testなどを含めた誘発方法のコツや、頭位による眼振の変化の特徴などのちょっとした知識(tips and tricks)が役に立つ。眼振は中枢性めまいでも出現するため、眼振の知識があれば中枢性めまいを診断することも可能である。中枢性めまいの眼振には、末梢性めまいに特徴的な眼振に類似するものもある(traps)。こうした類似眼振の鑑別にも、ちょっとした知識やコツ(tips and tricks)が役に立つ。

脳血管障害の急性期は、MRIやCTで異常所見を捉えられない場合も多いため(traps)、特に救急外来では、画像検査は中枢性めまいの鑑別の決め手にはならない。良性発作性頭位めまい症以外の末梢性めまいの確定診断には、caloric testやhead impulse test (HIT)が有用だが、眼振が目立つ急性期には、結果の解釈が困難な場合が多く(traps)、やはり救急外来では、末梢性めまいの鑑別の決め手にはなり難い。

めまいの治療は原疾患の治療が優先されるが、特に良性発作性頭位めまい症に対する耳石置換療法(Epley法など)は、患者数が多く、簡単な割に効果も高いため、診断がつき次第試みるべきである。耳石置換療法を行う際にも、知識やコツ、注意点などをわきまえておく必要がある。

【略歴】

1990年に横浜市立大学医学部卒業。

横浜市立大学付属病院や松戸市立福祉医療センター東松戸病院、横浜市立大学付属市民総合医療センターなどに勤務し、臨床研究を行いつつ、東京医科歯科大学耳鼻咽喉科と、動物を用いた脳幹の眼球運動中枢の神経解剖学的研究に携わる。

2002年から平塚共済病院神経内科部長、2005年から同病院脳卒中センター長を兼任。

2014年4月1日から横浜市立脳卒中・神経脊椎センター副病院長、脳卒中・神経疾患センター長、神経内科部長、現在に至る。

5月20日(金) 13:45 ~ 14:45

第04会場 (Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：高橋 良輔 京都大学医学部附属病院脳神経内科

20
日

レクチャーマラソン

LM-09-1

基礎からわかる数理モデルの考え方：仮説駆動型・データ駆動型アプローチ

○本田 直樹^{1,2}¹広島大学、²自然科学研究機構 生命創成探究センター

近年、生命科学における計測技術は飛躍的な進歩を遂げ、生命科学はこれまで経験したことのない多様な高次元データが大量に蓄積されている状況を迎えている。このような状況から、実験データと数理モデリングとの融合が注目を浴びている。しかし、数理モデリングと一言で言っても、大きく分けて2つのアプローチが存在し、その背後にある考え方は水と油ほど異なる。1つ目は、分子や細胞、組織レベルの数理モデルを構築し、シミュレーションする仮説駆動型のアプローチで、基本的に生命現象をボトムアップ的に理解するためのアプローチである。また、これは一般的に多くの方が思い描く“数理モデリング”にあたる。2つ目は、計測データがどのような確率分布から生成されたものかを統計的にモデリングするデータ駆動型のアプローチである。これは生命現象をボトムアップ的に理解するのではなく、データの背後に潜む規則性や法則を見出すための手法で、高次元データの解析に向いている。本レクチャーでは、仮説駆動型およびデータ駆動型の数理モデリングの考え方を紹介し、その具体例について解説する。

【略歴】

2008年 奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 博士(理学)
2008年 九州大学理学研究院 学振PD
2009年 京都大学情報科学研究科 特定研究員
2013年 京都大学医学研究科 特定准教授
2017年 京都大学生命科学研究科 理論生物学分野 准教授
2021年 広島大学統合生命科学研究科 データ駆動生物学研究室 教授
2021年 自然科学研究機構生命創成探究センター 客員教授(兼任)

レクチャーマラソン 10

Jp

5月20日(金) 14:45 ~ 15:45

第04会場 (Bブロック 7F ホールB7(2))

座長: 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学

LM-10-1

脊髄炎とその鑑別疾患

○磯部 紀子

九州大学大学院医学研究院神経内科学



脊髄炎、すなわち、免疫学的機序による脊髄症をきたす疾患は多岐に渡る。さらに、脊髄症が免疫学的機序によって生じているかどうか判断が難しいことも多く、その他の機序、すなわち、圧迫性、血管性、感染性、遺伝性等の機序による脊髄症とも綿密に鑑別を行う必要がある。病態機序の判定には、発症様式や先行感染などの発症前の事象を含む詳細な問診、身体所見や神経学的診察によって判断される解剖学的障害部位、髄液検査所見、MRI等の画像情報が使用される。診察において、感覚所見上、ある脊髄レベルでの病変が示唆されても実際にはその脊髄レベルより頭側に病変が存在する場合も多く、場合により脳幹等上位の障害により生じている可能性も考慮する必要がある。

本講演では、まず、脊髄の解剖をお示しした後、脊髄の障害の中でも脊髄炎を疑うポイントについてお話しする。さらに、各論として脊髄炎をきたす疾患、そして、脊髄炎と鑑別を要するその他の疾患についてお示しする。

本講演が少しでも実臨床における診断と治療の参考となれば幸いである。

【略歴】

2003年 3月 九州大学医学部医学科卒業
 2007年 4月 九州大学大学院医系学府機能制御医学博士課程 入学
 2010年 4月 九州大学大学院医系学府機能制御医学博士課程 早期修了
 2010年10月 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) 神経内科 博士研究員
 2017年 4月 九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 准教授
 2019年 4月 九州大学病院国際医療部 兼任
 2020年 4月 九州大学大学院医学研究院神経内科学 特任准教授

受賞等:

平成23年度 上原記念生命科学財団海外留学助成金ポストドクトラルフェローシップ
 平成24-25年度 日本学術振興会 海外特別研究員
 平成26-27年度 日本学術振興会 特別研究員(PD)
 平成28年度 Clinical and Experimental Neuroimmunology (CENI) Best Article Award

学会:

日本神経学会専門医・指導医・代議員、日本神経免疫学会評議員、日本内科学会総合内科専門医・指導医・代議員、日本脳卒中学会、日本神経治療学会代議員、American Academy of Neurology、American Neurological Association

20日

レクチャーマラソン

LM-11-1

認知症の精神神経症状を神経病理から理解する

○新井 哲明

筑波大学 医学医療系 臨床医学域 精神医学

21
日

認知症の多くを占める変性性認知症においては、神経細胞あるいはグリア細胞内に疾患特有の蛋白質凝集体が形成される。すなわち、Alzheimer病 (Alzheimer's disease: AD) におけるタウ、Lewy小体型認知症における α -シヌクレイン、前頭側頭葉変性症におけるタウおよびTAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) などである。そして、これらの疾患においては、細胞内異常蛋白凝集体の密度および分布が、認知機能障害や精神神経症状の出現と関連する。

タウの凝集蓄積は、AD以外に、嗜銀顆粒病、神経原線維変化型認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症等の多くの変性性認知症において認められる。タウの蓄積は、早くは10代から脳幹部より始まり、加齢とともに皮質下核および辺縁系に広がる。このような病態をprimary age-related tauopathy (PART) と総称する。PARTは、認知機能正常な生理的加齢から神経原線維変化型認知症までを包含する概念である。

認知機能が正常な高齢者に出現する幻覚・妄想状態や気分障害の病理基盤として、嗜銀顆粒病、皮質基底核変性症、PART、Lewy小体病等が報告されており、タウ病理あるいはLewy病理による側坐核や扁桃核を中心とした辺縁系の障害が精神症状発現に関与している可能性がある。

PARTと同様に、加齢とともに頻度が増加し、認知機能に影響を及ぼす病態として近年Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) という概念が提唱された。我々は、LATEの概念が提唱される以前より、辺縁系を主体としたTDP-43病理がADおよびDLB例の5割強に出現ことを報告しており、LATEの中核群はこのような混合病理例である。最近Kapasiらは、高齢者1356例についてLATE病理とAD病理の有無を調べ、どちらも認められない例が28%、LATE病理のみが7%、AD病理のみが39%、両方の病理を呈する例が26%であることを報告した。そして、両者の合併例はAD病理のみの例よりも認知機能障害が高度であることを明らかにしており、LATEは高齢者の認知機能に影響を及ぼす病態として今後注目される。

【略歴】

1990年 4月~1992年 8月	筑波大学附属病院医員 (研修医)
1992年 9月~1994年11月	医療法人社団有朋会栗田病院医師
1994年12月~1996年 5月	東京都立松沢病院精神科医師
1996年 6月~2012年 3月	東京都精神医学総合研究所主任研究員
2003年10月~2005年 9月	カナダ、プリティッシュ・コロンビア州立大学客員研究員
2010年 4月~2012年 3月	筑波大学大学院人間総合科学研究科講師
2012年 4月~2016年 2月	筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学准教授
2016年 3月~現在	筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学教授 兼 筑波大学附属病院認知症疾患医療センター部長

レクチャーマラソン 12

Jp

5月21日(土) 9:00~10:00

第04会場 (Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長: 宮嶋 裕明 浜松医科大学

LM-12-1

中枢神経系に鉄沈着を来す疾患 up-to-date

○高尾 昌樹

国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床検査部



Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) および脳表ヘモジデリン沈着症を中心にまとめる。NBIAは、原則として遺伝子変異を背景に錐体外路症候、失調、認知機能障害、精神症状、視神経萎縮・網膜色素変性などを来す疾患である。大脳基底核に過剰な鉄沈着を来すことが本症の基本的な病態である。鉄は脳内に60 mg程度あるとされ、生理的に鉄沈着が多い部位は淡蒼球、被殻、尾状核、黒質網状層、赤核、運動皮質である。頭部MRIで基底核に鉄沈着が示唆されるだけで、NBIAを疑われることもあるが、画像だけで過剰診断をしないことが重要で、撮像方法も含め放射線科医と相談をすることは重要である。NBIAとしては、PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration), PLAN (PLA2G6-associated neurodegeneration), MPAN (mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration), BPAN (beta-propeller protein-associated neurodegeneration), FAHN (fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration), KRS (Kufor-Rakeb syndrome), Neuroferritinopathy, ACP (aceruloplasminemia), Woodhouse-Sakati syndrome, CoPAN (COASY protein associated neurodegeneration) が知られている。病理学的な報告があるもののなかには、基底核の変性、鉄沈着に加え大脳、小脳に病変を呈する例、神経原線維変化やLewy小体を認める例もある。脳表ヘモジデリン沈着症は、感音性難聴や小脳性運動失調を主徴とする疾患で、大脳や小脳の皮質表層や、脳幹、脊髓実質の辺縁に、ヘモジデリンが沈着する。くも膜下腔の持続するあるいは反復する出血が原因とされ、脳脊髄液に混入した血液のヘムから、フェリチンやヘモジデリンが形成され、神経系組織の障害が進行する。両者とも難病に指定され、その理解は脳神経内科医にとって重要である。

【略歴】

- 1990年 慶應義塾大学医学部卒業
- 1990年 慶應義塾大学医学部研修医(内科)
- 1992年 水戸赤十字病院内科
- 1994年 慶應義塾大学医学部助手(専修医)(内科学)(神経内科)
- 1999年 米国インディアナ大学リサーチフェロー
- 2002年 慶應義塾大学助手(医学部内科学)
- 2005年 財団法人脳血管研究所美原記念病院 部長(神経内科)
- 2005年 慶應義塾大学専任講師(医学部内科学)
- 2006年 慶應義塾大学専任講師(法医学教室)
- 2007年 財団法人脳血管研究所講師
- 2010年 東京都健康長寿医療センター・専門研究部長
- 2013年 東京都健康長寿医療センター・研究部長
- 2014年 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
- 2015年 同神経内科・脳卒中内科 教授・診療部長
- 2020年 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 病院臨床検査部長
- 2021年 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 病院臨床検査部・総合内科部長

International Education Course

Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team in Neurology

Chairs : Koji Abe

National center hospital of neurology and psychiatry

Masao Nagayama

Department of Neurology, International University of Health and Welfare Graduate School of Medicine

《Objective》

Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team are established in every University Hospitals and principal hospitals in the United States and many countries in Europe and Asia. Neurologists play central roles with emergency physicians, intensivists, and multidisciplinary medical staffs, and so on in the management of every neurological diseases in critical condition including stroke, status epilepticus, encephalopathy and encephalitis, neuromuscular diseases, advanced neurodegenerative diseases. In 2018, official statement on the "Standards for Neurologic Critical Care Units" were announced and it has accelerated the standardization of Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team in the practice of Neurology. In this Symposium, the roles of state-of-the-art Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team in Neurology are presented from the historical and global perspectives.

IE-01-1 Neuro-ICU, Dedicated Neurocritical Care Team, and Critical Care Neurology



○ Masao Nagayama

Department of Neurology, International University of Health and Welfare Graduate School of Medicine, Japan

Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team are established in every University Hospitals and principal hospitals in the United States and many countries in Europe and Asia. Historically neurologists play central roles with emergency physicians, intensivists, and multidisciplinary medical staffs, and so on in the management of every neurological diseases in critical condition including stroke, status epilepticus, encephalopathy and encephalitis, neuromuscular diseases, advanced neurodegenerative diseases such as Parkinson disease.

Critical care neurology and Neuro-ICU are still unfamiliar with many neurologists in Japan, and critical care neurology is usually misunderstood just as neuroemergencies. However, neurologists must take care of every life-threatening critical conditions not only in the acute stage but also in the chronic stage. Also, there is no border for neurologists between neurological and non-neurological conditions in the critically ill patients. Furthermore, neurologists must pay great attention to avoid critical worsening with cutting-edge differential diagnosis and decision making.

In this Symposium, the speaker will introduce the concept of critical care neurology with concrete examples and the roles of state-of-the-art Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team in Neurology are presented from the historical and global perspectives.

【Curriculum Vitae】

BOARD OF DIRECTORS/SECRETARY GENERAL/AUDITOR/OFFICER;
Neurocritical Care Society 2019-2021
Medical Safety Promotion Organization
Japan Resuscitation Council
Japan Council of Organ Transplantation Related Academic Societies
Japan Society of Neuroemergencies and Critical Care, and so on
DELEGATE/COUNCILLOR;
Japanese Society of Neurology/Chair of the Regional Meeting 2020
Japan Stroke Society, and so on
CHAIR OF THE INTERNATIONAL SOCIETY COMMITTEE;
Local Nominations Committee, Japan Chapter of the American College of Physicians
POSTDOCTORAL FELLOW/ASSOCIATE;
Department of Neurology, University of Minnesota Medical School, U.S.A. 1996-1998

SPECIALTY:

Critical Care Neurology especially stroke, status epilepticus, refractory neurological diseases

Brain death, Medical English Education, Medical ethics, Medical safety, Crisis management

International Education Course 01

En

5月19日(木) 15:30 ~ 17:30

第09会場 (Dブロック 1F ホールD1)

19
冊**IE-01-2 Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team in The Johns Hopkins Hospital**

○ Jose Ignacio Suarez

Neurology, Neurosurgery, and Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, USA

Objective: To present an overview of the history of neurocritical care (NCC) in the US and at the Johns Hopkins University School of Medicine.

Methods: a review of the literature available in Pubmed and archives of the Johns Hopkins Hospital was conducted related to topics relevant to NCC in the English language.

Results: NCC is a subspecialty of critical care medicine that focuses on the care of critically ill patients with primary or secondary neurosurgical or neurological problems. NCC is also dedicated to the advancement of such care. The individuals that are specially trained to deal with these complex issues are called neurointensivists. The question of whether subspecialty knowledge of NCC impacts upon patient outcome has been investigated extensively. A large number of observational studies have suggested that the addition of specific expertise in NCC within a healthcare system is strongly associated with reductions in mortality and improved outcomes. There also is growing evidence that higher patient volume within a center is associated with improved outcomes. NCCUs bring together a group of highly skilled, multidisciplinary healthcare professionals that repeatedly care for similar types of conditions, enabling them to develop expertise, refine their practices, and remain "up to date" within a defined specialty area, making them well positioned to provide exceptional care. Dedicated NCCUs are also an ideal environment to provide focused education and promote research.

Conclusion: NCC is a subspecialty of critical care medicine. The addition of specific expertise in NCC within a healthcare system is strongly associated with reductions in mortality and improved outcomes.

[Curriculum Vitae]

Jose I Suarez, MD, FNCS, FANA, FAAN
Professor and Chief Neurosciences Critical Care
Director Precision Medicine Center of Excellence for Neurocritical Care
Departments of Anesthesiology and Critical Care Medicine,
Neurology, and Neurosurgery
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD
Past President Neurocritical Care Society
Founding and Past Chair Neurocritical Care Research Network

IE-01-3 Personalized and multidisciplinary Neurocritical Care- The Brigham and Women's Hospital experience

○ Saef Izzy, Bradley J. Molyneaux

Department of Neurology, Brigham and Women's, Hospital
Harvard Medical School

Neuroscience Intensive Care Unit (NeuroICU) patients at the Brigham and Women's Hospital (BWH) receive multidisciplinary care for head injuries, stroke, cerebral hemorrhage, acute neuromuscular diseases, seizures, infections of the nervous system, and other complex post-surgical diseases. The signature feature of the BWH NeuroICU is its world-class, compassionate, multidisciplinary team. The NeuroICU has 8 Neurocritical Care faculty, three vascular and several other trauma and tumor neurosurgeons, in addition to a dedicated team of neuroscience critical care nursing, pharmacists, respiratory, occupational, physical, and speech therapists, social work, and case management nursing. We believe optimal care is patient and family-centered, individualized, multidisciplinary, safe, and expert. Our cutting-edge 20-bed facility operates in close collaboration with Neurosurgery, Epilepsy, Neuroradiology, Pharmacy, Physical Medicine, and Rehabilitation services. In addition to the traditional hemodynamic monitoring, information from our multimodality monitoring, including seizure monitoring with continuous video EEG and cortical surface electrode, daily transcranial dopplers, and intracranial pressure monitoring, are used to guide our real-time treatment decisions and individualize care based on the patient's distinct brain physiology. Supporting distressed families and providing them with the needed resources are part of our daily duties. Neurocritical care education, testing new technologies, participation in clinical trials, and other institutional research projects are always our priorities to advance the field and improve patients outcomes. At BWH, the practice of neurocritical care is part of our fabric, it is something that is always there, and we are proud to do it.

[Curriculum Vitae]

Dr. Saef Izzy graduated from the University of Baghdad College of Medicine in Baghdad, Iraq in 2003. He subsequently trained in Neurology at the University of Massachusetts and completed his Neurocritical Care Fellowship at Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA. After graduation, Dr. Izzy stayed as a faculty at Divisions of Stroke, Cerebrovascular, and Critical Care Neurology at Brigham and Women's Hospital and he is now Assistant Professor in Neurology at Harvard Medical School. Dr. Izzy is the lead author of the NeuroICU Board review Book, which was published by McGraw-Hill in 2017. He has authored or co-authored over 50 publications in the areas of traumatic brain injury, stroke and critical care neurology and neurosurgery in reputable journals, including Nature Neuroscience, Neuron, Brain, Neurology, Stroke, Journal of Neurotrauma, and Critical Care Medicine. Also, Dr. Izzy is the immediate past Editor-in-Chief of Currents, Neurocritical Care Society international e-magazine. He is currently serving on the board of trustees of the Neurocritical Care Foundation.

IE-01-4 Urgent needs of Neuro-ICU and Dedicated Neurocritical Care Team in Japan



○ Michi Kawamoto

Kobe City Medical Center General Hospital, Japan

In Japan, there are still a small number of intensivists who are interested in neuro-intensive care, many of whom are anesthesiology doctors and emergency physicians, and very few facilities where neurologists work as intensive care physicians.

Our hospital is a regional core facility with advanced medical care centers, critical care center and infectious disease center. In particular, the critical care center, which has received the highest award in Japan for seven consecutive years, handles many patients who require intensive care.

We neurologists are also available 24 hours a day to provide neurological emergency care. The target diseases are cerebral infarction, cerebral bleeding, convulsive accumulation, consciousness disorder, meningitis, encephalitis, poisoning, Guillain Barre syndrome, myelitis, multiple sclerosis and so on. There is an extremely wide range of diseases, including acute encephalopathy associated with anticancer drugs or bone marrow transplantation. In addition, there are many consultations such as prolonged consciousness disturbance after surgery, evaluation of brain function after CPA, or the legal brain death judgement associated with organ transplantation. COVID-19 is also a disease that neurologists should be deeply involved in. There were many occasions when a neurologist was needed in an isolation room in ICU.

In Japan, neurologists cannot always afford to assign people to Neuro ICU because they deal with not only neurological emergency but also intractable neurological diseases such as ALS and Parkinson's disease. As a solution, a joint team of neurosurgeons and neurologists co-treat stroke, and neurologists and intensivists are jointly treating other neurological emergencies. This makes it possible to mutually supplying each other's lack, leading to higher quality of care.

Though it is not easy to organize neuro-ICU immediately in Japan today, I would like to introduce our efforts aimed at better neuro-intensive care widely.

[Curriculum Vitae]

Director, Department of Neurology
Kobe City Medical Center
Assistant Professor, Department of Neurology
Kyoto University Hospital

Dr. Kawamoto graduated from Kyoto University, Japan in 1989. She completed her internal medicine and emergency medicine internship in 1992 and started her neurology residency at Kobe City General Hospital. After completing residency in neurology, she engaged in clinical care and clinical research as a staff member of Kobe City Medical Center, highly advanced medical center, critical care center and infectious disease center of the area. Since 2020, she has been appointed as Director, Department of Neurology, Kobe City Medical Center and serving as a delegate of Japanese Society of Neurology. Currently, she conducting clinical research of COVID-19 as a core member of the COVID-19 Countermeasures Headquarters of the medical center.

Glamping with the Movement Disorder Experts to Keep in Touch with the Coming Era

Chairs : Mitsutoshi Yamamoto

Takamatsu Neurology Clinic

Tetsuya Maeda

Division of Neurology and Gerontology,

Department of Internal Medicine, School of

Medicine, Iwate Medical University

<Objective>

International conferences have stagnated due to the new coronavirus pandemic. Virtual meetings have become commonplace, and the on-site opportunity to listen to lectures by foreign specialists has been lost. This symposium is planned to continue updating knowledge in preparation for the "regained era" after the calm, with lectures on the latest topics from world experts. Especially for Parkinson's disease, the evidence update is the most remarkable in Movement Disorders. We also need to brush ourselves up to learn about global trends, to capture new seeds, and to prepare for future international scientific exchanges. To enroll patients in research, it is essential to know how to diagnose signs appropriately and global consensus, and we must be prepared to put them into practice. This symposium will be held to help ourselves.

IE-02-1 Differential Diagnosis and Approach to Patients with Parkinsonism



○ Anthony E. Lang^{1,2}

¹University of Toronto and University Health Network, Toronto, Canada, ²Toronto Western Hospital, Canada

Parkinsonism is a syndrome manifesting bradykinesia/akinesia variably combined with rigidity, tremor (resting and/or postural/action tremor) and postural disturbances. Progressive parkinsonism in adults is most often due to an underlying neurodegenerative disease, most commonly Parkinson's disease (PD). In recent years, diagnostic criteria have been developed for PD as well as for the more common "atypical parkinsonisms" such as progressive supranuclear palsy (PSP), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration (CBD) and dementia with Lewy bodies (DLB). These criteria include both positive as well as exclusionary features and in the case of PD, research criteria for prodromal disease have also been proposed. These diagnoses currently rely either exclusively or largely on clinical criteria and this results in unsatisfactory diagnostic accuracy at the earliest stages, and, in some cases (e.g., CBD), diagnostic accuracy remains extremely sub-optimal even at the later stages of the disease. Remarkably, even in the case of Parkinson's disease, the accuracy of a diagnosis of untreated early possible PD in an elderly population is as low as 26%. This highlights the critical need for reliable diagnostic biomarkers which will not only permit the accurate diagnosis required to provide patients and families with important prognostic information but will also allow accurate diagnosis at the very earliest stages (at a time that this is not currently possible) in order to optimize the recruitment of appropriate patients into clinical trials of disease modifying therapies. This field is rapidly evolving and there is considerable hope that new methods such as Seeding Amplification Assays (RT-QuIC, PMCA) will permit accurate and early diagnoses in the future. This lecture will review clinical manifestations of the commonest causes of adult-onset parkinsonism, their current diagnostic criteria and the important clues helping to differentiate these disorders.

[Curriculum Vitae]

Dr. Lang is Professor and previous Director of the Division of Neurology at the University of Toronto. He holds the Jack Clark Chair for Parkinson's Disease Research and the Lily Safra Chair in Movement Disorders. He is the Director of the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, the Rossy Progressive Supranuclear Palsy Program and the Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic, Toronto Western Hospital. He is one of the most highly cited investigators in the field of Movement Disorders. His awards and distinctions include: Officer of the Order of Canada, 2010; Fellow of the Canadian Academy of Health Sciences and Fellow of the Royal Society of Canada, 2011; Honorary Member of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 2014; the first MDS Pan-American Section Leadership Award, 2017; the Weston Brain Institute International Outstanding Achievement Award, 2018; the Dean's Lifetime Achievement Award for global impact from University of Toronto, 2020 and the Jay Van Andel Award for Outstanding Achievement in Parkinson's Disease Research, 2022.

IE-02-2 Diagnosis of Tremor



○ Francisco Cardoso

The Federal University of Minas Gerais, Brazil

Tremor is defined as a rhythmic oscillatory movement resulting from the contractions of agonist and antagonist muscles. It can be classified according to phenomenology in resting tremor, action tremor (postural and kinetic tremor), posture-specific tremor and task-specific tremor. Resting tremor is almost exclusively found in parkinsonian conditions, being related to impairment of the nigrostriatal system. The most common causes of action tremors are exacerbated physiological tremor, essential tremor, cerebellar dysfunction and impairment of the cerebellar outflow pathways. The underlying mechanism of action tremor is not clearly defined. It likely involves dysfunction of networks involving lower brainstem, cerebellum, thalamus and cortex. The combination of rest and action tremor is often referred as Holmes tremor. Orthostatic tremor, tremor of the legs while keeping the standing position, is the most common form of position specific tremor. Writing tremor is one form of task specific tremor. Many investigators believe that the latter and all task specific tremors are a form of dystonia. Psychogenic of functional tremor, an increasingly recognized condition, present with bizarre and variable phenomenology. The differential diagnosis of tremor mostly depends on a careful clinical characterization. However, there is a growing use of clinical neurophysiology to help the diagnosis of tremors, particularly those meeting criteria for psychogenic tremor.

[Curriculum Vitae]

Francisco Cardoso MD PhD FAAN is a Professor at the Internal Medicine Department (Neurology Service) of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) in Belo Horizonte, Brazil. He is the founder and current Director of the UFMG Movement Disorders Clinic. He did a Neurology Residency at his current institution and a Movement Disorders Fellowship at the Baylor College of Medicine under the supervision of Joseph Jankovic MD. He is the President of the International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society (MDS). His main areas of research are choreas, particularly those of auto-immune origin; epidemiology of parkinsonism (he and his associates performed the first population-based study of prevalence of parkinsonism in Brazil); genetics of dystonia (one of the studies of his group led to the discovery of the DYT16 gene). He has authored more than 241 peer-reviewed papers and 120 chapters of books. He is a proud honorary member of the Japanese Neurological Society.

IE-02-3 Postural abnormalities in movement disorders



○ Eduard Tolosa

Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

Among the various akinetic and hyperkinetic movement disorders postural abnormalities (PA) are prominent in dystonia and in parkinsonian disorders and frequently the source of important disability.

A variety of intermittent PA are common in cervical, limb, or axial dystonias and are a consequence of prolonged muscle contractions. In some forms of dystonia PA can be "fixed". PA occur in the dystonia mimics or pseudodystonias (e.g. atlantoaxial dislocation). PA occur in all Parkinson disease patients at some point in the course of the illness. Can be mild (e.g. the typical trunk and limb flexion postures) or prominent such as the axial PA camptocormia, Pisa syndrome, and the "hanging head" syndrome. These occur also in the atypical parkinsonian syndromes. In my presentation, I will review the phenomenology, physiopathology and treatment of these various PA in these movement disorders.

[Curriculum Vitae]

Prof. Eduardo Tolosa obtained his MD degree from the University of Barcelona and received his neurological training at the University of Minnesota in the US. He is a founding member and past President of the Movement Disorder Society. He is the recipient of the American Academy of Neurology 2014 Movement Disorders Research Award. Prof. Tolosa is the past Chairman of the Department of Neurology at the University of Barcelona Hospital and is currently Vice Director of Research of the Centro de Investigacion en Red de Enfermedades Neurodegenerativas at the Instituto de Salud Carlos III in Spain.

Professor Tolosa was involved in pioneering studies on motor fluctuations and the role of DAT SPECT in Parkinson disease and his team has been among the first in Europe to evaluate the efficacy of novel therapeutic strategies for Parkinson's disease. His research is currently focused on the search of biomarkers in the prodromal phase of Parkinson disease, both idiopathic and genetic forms.