

プレナリー

大会長講演

Plenary Lecture

特別講演

受賞者講演

大会長講演

配信 Jp

6月1日(木) 13:15 ~ 14:00

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

座長: 服部 孝道 千葉大学名誉教授/医療法人同和会理事長

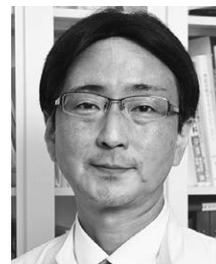
1日

Pr

煌めく神経治療学の明日を目指して

桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学



脳神経内科が診療する疾患はcommon disease (アルツハイマー病・認知症、脳卒中、てんかん、頭痛、疼痛性ニューロパチー) から、指定難病を含む多くの希少疾患まで膨大な領域に及ぶ。従ってアンメットニーズとなる難治性疾患も今尚多く存在する。難治性神経疾患において分子病態解明と病態に基づく新規治療の開発の流れは近年加速を続けており、中でも疾患病態を抑制し、長期的予後の改善をもたらす疾患修飾治療(disease modifying therapy : DMT)は疾患の克服を目指す治療法であり、既に実用化されている、あるいはされつつある疾患は年々増加している。神経治療学が今後さらに煌めきを増して行くことは間違いない。

DMT開発の道筋には様々なmodalityが存在する。新規治療法の開発には分子病態の解明が最も重要であることは間違いないが、現時点で病態の全容が明らかでない場合にも疾患特異的に亢進しているカスケードの発見、予想される病態からの理論的シーズ、serendipity (偶然の発見)、化合物マスキング、などの様々な治療シーズが存在する。本講演では、千葉大学脳神経内科学教室が取り組んできたPOEMS症候群、GBS/CIDP、重症筋無力症、ALSの新規治療の開発について紹介したい。

POEMS症候群は形質細胞の単クローン性増殖に伴い血管内皮増殖因子(VEGF)を含めた多種のサイトカインが過剰産生される全身性疾患である。我々は2004年に本疾患に対して「自己末梢値幹細胞移植を伴う大量化学療法」を開始した。この侵襲性の高い新治療に踏み切った理由は、この疾患の生命予後が非常に不良であったからである。2000年までに経験した患者全員が大量胸腹水による多臓器不全あるいは血栓症により死亡に至った(n=15、5年生存:38%)。その後2006年から移植非適応例に対してサリドマイド試験(現在の特定臨床研究)を開始し医師主導治験(第3相:2008年~2012年)を経て同薬は2021年に薬機法承認に至った。手探りで治療体系を構築してきたが現在移植・サ剤使用例とも100名を超え、5年生存は90%以上に改善した。さらに再発難治例に対する骨髄腫新規治療薬を視野に入れた治療指針により疾患の克服は近いと考えている。これらの治療シーズは臨床的解析から形質細胞増殖を治療標的とするという発想から生まれた。

POEMS症候群の治療開発を通して教室の各研究グループで創業のmotivationが高まり、軸索型GBSの補体抑制(モデル動物解析)、ALSのイオンチャネル作動薬(神経興奮性増大を示す患者電気生理学的データ)、MGのIgG Fc部と標的抗原の融合蛋白(病原自己抗体の中和+感作B細胞抑制)の開発を進めている。

近年の分子標的・核酸/遺伝子治療の多くはグローバル企業が主導し、国際共同治験の一部が日本で実施されている。一方、日本初の革新的治療開発が承認に至る、あるいは向かっている薬剤も着実に増加している。本学会の使命として治療学を推進し、難治性神経疾患を順に克服していくことを強調するとともに、煌めく神経治療学の未来に共感して脳神経内科医を目指す若者の大幅な増加を期待したい。

【略歴】

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 Price of Wales神経科学研究所(Sydney: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)

・CIDP/MMN診療ガイドライン作成委員長、EAN/PNS CIDPガイドライン作成委員
 ・Deputy Editor, J Neurology Neurosurgery Psychiatry (2009年~2022年)
 ・Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome, Cochrane-Database Systematic Review (2008~)

[所属学会活動など]

・日本神経学会(前理事)、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(前理事)
 ・厚生労働省難治性疾患政策事業「神経免疫班」(研究代表者)

6月1日 (木) 13:15 ~ 14:00

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

Chair : Takamichi Hattori

Professor emeritus Chiba University, Japan / Director of Dowakai medical corporation, Japan

Pr

For a brilliant future of therapeutic neurology

Satoshi Kuwabara

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Neurology covers a broad medical field, and therefore numerous diseases, from common diseases (Alzheimer disease, stroke, epilepsy, headache, and neuropathic pain) to intractable rare diseases (neuro-degenerative/immunological/hereditary disorders). The goal of health science researches is development of efficacious treatment for the intractable diseases. Recent advances in drug discovery are rapidly ongoing, particularly for neurological diseases, and therefore therapeutic neurology represents a brilliant future of neurology.

To develop disease modifying therapy, comprehensive elucidation of the disease pathogenetic mechanisms is important. However even if the full mechanisms are not understood or animal models are not established, there are various approaches to find therapeutic seeds, which include inhibition of disease-specific upregulated cascade, discovery of theoretically efficacious candidate, and compound mass screening. This lecture will focus on our attempt and achievement of drug discovery over the past 20 years; for POEMS syndrome, Guillain-Barre syndrome (GBS), myasthenia gravis (MG), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

POEMS syndrome is a generalized disorder associated with monoclonal proliferation of plasma cells, which triggers excessive upregulation of cytokines and growth factors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and pro-inflammatory cytokines. Before 2000, the median survival of POEMS patients was 3-5 years, and because of the extremely poor prognosis, we had initially started "high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation" in 2004. For patients who were not indicated for transplantation, we had performed clinical trial with thalidomide, a cytokine modulator, since 2008, which was approved in 2021 (13 years later!). By introduction of these treatments, the median survival of POEMS patients dramatically improved to >10 years at present. So far more than 200 patients received transplantation and/or thalidomide therapy in Japan, whereas the estimated total patient number is 400.

Through the experience of development of POEMS treatments, our motivation was increased, leading to discovery of novel therapeutic drugs for other diseases (1) axonal GBS by complement inhibition (animal model studies showed prominent complement activation at Ranvier nodes of motor nerves), (2) ALS by ion channel modulation (electrophysiologic studies in ALS patients revealed increased persistent nodal sodium current and markedly decreased potassium current, and also increased excitability in the motor cortex), and (3) MG by a fusion protein of immunoglobulin Fc segments and disease-specific target antigen (acetylcholine receptors at the neuromuscular junction), which would neutralize the pathogenetic antibodies, and inhibit pathogenetic antigen-specific B cells.

Since around 2000, drug discovery for neurological diseases was accelerated by global pharmaceutical companies. Simultaneously in 2004, Japanese Pharmaceutical Affairs Law was revised, and a number of investigator-initiated clinical trials had been started for rare diseases. We expect further advances of drug discovery for intractable neurological disorders, and increases in young doctors/student who are sympathized with brilliant future of therapeutic neurology.

[Curriculum Vitae]

Professor Kuwabara is the Chair of Neurology at Chiba University Hospital (since 2008). He is a clinical neurologist, Deputy Editor of the Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (2010-2022), and Chief Reviewer of Cochrane Database Systematic Review; "Treatment for POEMS syndrome" (since 2008). He graduated from Chiba University in 1984 (MD), and studied clinical neurophysiology under Prof. David Burke at University of New South Wales (1999-2000). He has extensively studied clinical neurophysiology and neuroimmunology through the pathophysiology and treatment of CNS inflammatory (MS/NMOSD) and neuromuscular (Guillain-Barre syndrome, CIDP, and POEMS syndrome) diseases. He has published 648 papers in international peer reviewed articles. h-index=88

Plenary Lecture 01

配信 En

6月1日 (木) 11:00 ~ 11:45

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

Chair : Satoshi Kuwabara

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

1
日

PL-01-1

ALS: Overview of disease pathogenesis and the introduction of precision therapy

Matthew C. Kiernan

Bushell Chair of Neurology, Brain and Mind Centre; Sydney Medical School, University of Sydney; Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia



The development of effective treatments for ALS has been hampered by an imperfect understanding of the biological processes that trigger the disease and promote disease progression. Advances in our understanding of these biological processes, including the causative genetic mutations, and of the influence of environmental factors have deepened our appreciation of disease pathophysiology. The consequent identification of pathogenic targets means that the introduction of effective therapies is becoming a realistic prospect. Progress in precision medicine, including genetically targeted therapies, will undoubtedly change the natural history of ALS. The evolution of clinical trial designs combined with improved methods for patient stratification will facilitate the translation of novel therapies into the clinic. In addition, the refinement of emerging biomarkers of therapeutic benefits is critical to the streamlining of care for individuals. There is an unprecedented number of treatments now ready to be introduced to clinical practice. To facilitate progress, there remains a need to expand clinical trial development through galvanisation of international clinical trials consortia, to better study and understand the impact of treatments on patients. And through the establishment of technology platforms, the introduction of precision medicine will become commonplace in our clinical management of ALS.

[Curriculum Vitae]

Professor Matthew C Kiernan AM MBBS PhD DSc FRACP FAHMS

Professor Matthew Kiernan is the Bushell Chair of Neurology at the University of Sydney and Co-Director of the Brain and Mind Centre. He is Chair of the World Federation of Neurology ALS/MND Specialty Group and established the Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS). He is President of the Brain Foundation and Editor Emeritus of the Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.

プレナリー

Plenary Lecture 02

配信 En

6月2日 (金) 12:45 ~ 13:30

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

Chair : Yoshikazu Ugawa

Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, Japan

PL-02-1

Neurology in Asia: Practice and education in neuromuscular disorders

Nortina Shahrizaila

University of Malaya, Malaysia



Asia represents more than 50% of the world population, representing the largest patient cohort with neuromuscular disorders. Asia also represents a diverse population in terms of ethnic, social and cultural backgrounds, which may impact clinical practice. In this talk, an overview is presented that addresses clinical practice, training and education in neuromuscular disorders in Asia.

[Curriculum Vitae]

Dr Nortina Shahrizaila graduated from University of Nottingham Medical School, UK in 1997. She went on to complete her general medical training, specialist neurology training and doctorate degree in the UK before returning to Malaysia in 2009. As part of her specialist neurology and neurophysiology training, she worked at tertiary neurology centres including Queens Medical Centre, Nottingham and the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. She is currently employed as Consultant Neurologist at University Malaya Medical Centre as well as Professor of Neurology at University of Malaya. She has subspecialty clinical and research interests in the field of peripheral neuropathies, motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis and peripheral neurophysiology.

受賞者講演

配信 Jp

6月1日(木) 14:35 ~ 15:20

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

座長：西山 和利 北里大学医学部脳神経内科学
 桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科

1日

AW-1

遺伝性ニューロパチーの遺伝学的研究

樋口雄二郎

鹿児島大学 脳神経内科



Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) に代表される遺伝性ニューロパチー (IPN) は臨床的にも遺伝的にも多様な疾患であり、これまでに120以上の原因遺伝子が同定され、分子病態も多岐にわたる。個々の患者の正確な遺伝子診断には、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析が有用であり、当施設では2007年から全国から検体を受け付け遺伝子解析を継続して実施している。CMT/IPN疑い患者2695例 (*PMP22* 重複・欠失症例は除く) の検討では、909例 (33.7%) に病的変異を同定しているが、網羅的な解析にもかかわらず変異検出率は低く、未知の原因遺伝子が多数存在するものと考えられる。そこで、当施設では検査陰性のCMT/IPN患者を対象に全エクソーム解析 (WES) を行い、新規原因遺伝子の同定を試みた。WESから得られた膨大な変異データから、効率よく候補遺伝子を絞り込むため、独自に開発したESVDシステムを利用し、複数の症例間で共有する新規のbiallelic変異を抽出することで2つの新規原因遺伝子 *MME* (membrane metalloendopeptidase) および *COA7* (cytochrome c oxidase assembly factor 7) の同定に成功した。

MME がコードするネプリライシンは中枢だけでなく末梢神経系にも発現しており、末梢神経の発達、軸索再生に重要な働きをもつことが推測されている。*MME* 変異症例は全例とも成人以降発症の軸索型ニューロパチーを呈しており、これまでに国内で35例同定し、常染色体潜性遺伝型CMT (AR-CMT) では最も頻度の高い原因であることを明らかにし、AR-CMT2Tという新しい表現型を提唱した。

一方、*COA7* タンパク質は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体のアセンブリに重要な役割をもち、われわれは *COA7* をノックダウンしたショウジョウバエ疾患モデルの樹立に成功し、運動機能の低下や神経筋接合部のシナプス形態異常が誘導されることなど神経変性のメカニズムの一部を解明した。*COA7* 変異症例は若年発症で軸索型ニューロパチーと小脳失調を呈する点が特徴的であり、表現型の特徴からSCAN3 (spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3) と命名し、新しい概念を提唱した。

2つの新規原因遺伝子の同定は、AR-CMTの診断率を向上し、さらにCMT/IPNを含むさまざまな疾患に共通する神経変性メカニズムの解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。今後も地道な研究、発見を積み上げ、根治的な治療に結びつくような研究成果があげられるよう努力していきたい。

【略歴】

2003年 鹿児島大学医学部卒業
 2003年 鹿児島大学 旧第三内科(現 脳神経内科)入局
 2005年 県立大島病院 神経内科 勤務
 2007年 国立病院機構沖縄病院 神経内科 勤務
 2015年 菊野病院神経内科 勤務
 2016年 鹿児島大学大学院 脳神経内科・老年病学研究分野 博士課程修了
 2020年 鹿児島大学 脳神経内科・老年病学 助教(現在に至る)

プレナリー

受賞者講演

配信 Jp

6月1日(木) 14:35~15:20

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

座長: 西山 和利 北里大学医学部脳神経内科学
桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科

AW-2

神経変性疾患の病態解明と創薬過程促進に資する
脳病態イメージング研究島田 齊^{1,2,3}¹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、²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、³千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

人口高齢化を背景に、高齢者に多い認知症などの神経変性疾患患者数は増加し続けており、その診断・治療・予防法の開発は喫緊の課題である。過去の病理学的研究と画像研究の成果から、多くの神経変性疾患において脳内に多様な異常蛋白蓄積が見られ、脳病態との関連が示唆されてきた。私はこれまで、陽電子放射断層撮像法(PET)を用いて、異常蛋白の脳内蓄積やそれに端を発する神経炎症、神経伝達機能異常などの脳内環境異常を可視化する画像技術の開発と、それを用いた神経変性疾患の脳病態解明ならびに根本治療薬開発を促進する基盤的技術の確立を目的として、以下のような一連の研究を行ってきた。

レヴィ小体病(LBD)を対象にした研究では、①LBDは早期から後頭葉内側に強いコリン神経系障害を認めること、②認知症を伴うLBDは広範で重度なコリン神経系障害を認め、アルツハイマー病(AD)と鑑別可能なこと、③PETによるコリン神経系障害の評価は、ADとLBDにおける認知機能障害の重症度と相関する客観的な重症度評価指標になること、④アミロイドβ蓄積を認めるLBDはADに酷似する脳萎縮を呈することなどを示し、既存のAD病治療薬の非AD性認知症への応用や個別治療の可能性を示した。

さらに多様なタウ病変を生体で可視化するPETリガンドである¹¹C-PBB3を世界に先駆けて開発し、これを改良しより高コントラストでタウ病変を可視化する¹⁸F-PM-PBB3(¹⁸F-Florzolotau)も開発した。これらの技術を応用し、①ADに加えて進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、Pick病などを含む広義の前頭側頭葉変性症においてもタウ病変評価による一例診断と客観的重症度評価が可能なこと、②タウ蓄積を認める部位に関連した神経障害を認め、その重症度は蓄積量と相関すること、③健常者でも加齢依存性に側頭葉内側面のタウ蓄積が起き、蓄積量に応じた近時記憶能力低下がみられること、④教育歴の低さはタウ病変の促進因子となり得ること、⑤紀伊ALS/PDCにおいてもタウ病変が病態に密接に関与していること、⑥遺伝的要因が均一な遺伝性認知症においてもタウ病理と神経障害の進展様式は多様性があり、環境因の関与が示唆されること、などを示した。すでに実臨床への応用と、根本治療薬開発の実現に向けた国際臨床試験も開始している。

本講演ではこれまでに取り組んできた研究成果の一部を紹介するとともに、最新の研究状況ならびに今後の展望についても触れたい。

【略歴】

2003年 千葉大学医学部卒業、同神経内科入局
2005年 千葉大学大学院入学、放射線医学総合研究所(放医研) 客員協力研究員
2009年 千葉大学大学院卒業、放医研 博士研究員を経て研究員
2014年 同、主任研究員
2016年 独法統合に伴い、量研・放医研の主任研究員
2017年 同、主幹研究員
2021年 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 教授
現在に至る

[専門医]
神経内科専門医、認知症専門医、核医学専門医

[所属学会・研究会、社会活動]

日本神経学会、日本認知症学会、日本内科学会、日本核医学会、日本脳循環代謝学会
アミロイドイメージングガイドライン作成ワーキンググループ(WG)メンバー
日本核医学会「認知症検診へのアミロイドPET利用の課題について」WGメンバー
日本神経学会代議員、認知症学会代議員&診療向上委員会委員&学会誌編集委員&若手研究者委員
日本脳循環代謝学会幹事&学術委員会委員、日本神経科学学会倫理委員会委員
日本脳神経医学研究会運営委員
ほか

[受賞等]

日本神経学会賞(2022)、日本核医学会研究奨励賞(2017)、Alzheimer's Imaging Consortium
年間最高論文賞(2014)、日本認知症学会奨励賞(2013)、他海外4件、国内7件

受賞者講演

配信 Jp

6月1日(木) 14:35 ~ 15:20

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

座長：西山 和利 北里大学医学部脳神経内科学
 桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科

AW-3

神経筋電気診断学と神経症候学についての教育

園生 雅弘

帝京大学 脳神経内科



私は、2008年から神経学会の現在の専門医育成教育小委員会に所属し、2015年から4年間その部長も務めて、専門医育成教育セミナーの発展に尽力してきました。特に秋のハンズオンは、専門医試験受験前の医師を主な対象として神経症候学を教える場です。これに総合討論の時間を設けて、各施設の神経診察法の差異を議論対象とするなどの工夫をこらして来ました。また、関東甲信越地方会でも神経診察ハンズオンを提唱して、その運営委員長を拝命し、コロナ禍のため延期されましたが、2023年に第一回を開催予定です。筋電図 = 神経筋電気診断学については、日本臨床神経生理学学会主催ですが、多くの神経学会員も対象とする神経筋電気診断セミナーに2004年の創設時以来参画し、電気生理学的検査の教育に尽力してきました。その他国内外の種々の講習会・講演、教科書・総説などを通じて神経症候学と神経筋電気診断学の教育・普及に努めて来ました。

研究も神経症候学と神経筋電気診断学を対象としたもので、主な成果としては、神経症候学分野では、機能性神経障害(ヒステリー)を診断する新しい神経徴候(Sonno外転試験、逆説的手関節屈曲、3つ目を投稿中)、MMTについての教科書執筆、上肢筋節についての生データに基づく新たな説の提唱、片頭痛性めまいの概念の本邦への紹介などがあります。神経筋電気診断学分野では、体性感覚誘発電位(SEP)の各成分の起源の同定と脳死判定等への臨床応用、針筋電図の運動単位電位の新パラメータSize Indexの創案、非侵襲的に神経原性筋原性を診断する定量的表面筋電図検査(Clustering Index法)の創案、単線維筋電図の正常値構築の多施設共同研究の主導、神経伝導検査関連の種々の研究、ALS・CTS・GBS/CIDP・頸椎症性筋萎縮症・真の神経性TOSなどの診断に寄与する症候学的電気生理学的知見などです。これらの研究成果を講習会・講演などの教育の機会に臨床に役立つものとして紹介して来ました。

神経症候学は、ITで代替不可能な神経疾患の診断に必須の技能で、脳神経内科専門医の存在意義であり、それを忘れては脳神経内科の基本領域化も決して成し遂げられません。また神経筋電気診断学は機能をみることのできる「ハンマーの延長」として症候学を補完する有用な手段です。神経症候学・神経筋電気診断学を身に付けた専門医の津々浦々への配置が、神経疾患に関する国民医療の向上に繋がると信じて今後も頑張る所存です。

【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、神経症候学(機能性神経障害、MMT、筋節)、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)、ALS、頸椎症性筋萎縮症、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、前理事、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本部長代理、神経救急セクションチーフ
 日本臨床神経生理学学会 専門医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)、監事、専門制度委員会エグゼクティブアドバイザー
 日本末梢神経学会 前理事
 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
 "Clinical Neurophysiology" Editorial Board

大会長校企画シンポジウム

日本神経学会・日本神経治療学会合同シンポジウム：神経疾患領域の医薬品開発を最速化するために

座長：山本 晴子 医薬品医療機器総合機構
 勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

＜ねらい＞

神経疾患領域における新薬の開発は加速度的に進みつつある。一方で、様々な課題もある。本シンポジウムでは、医薬品開発の最速化と言う課題を、オープンイノベーション、RWD活用、産学連携の切り口から議論する。

共催：日本神経治療学会

HQ-1 神経疾患領域の医薬品開発における現状の課題と展望

○橋詰 淳^{1,2}、勝野 雅央^{1,2}

¹名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学、²名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科



「神経内科は、診断はするが治療はしない」時代は終わり、神経疾患領域は、医薬品開発においても、最も注目される分野のひとつになっている。実際に、末梢神経疾患では、POEMS症候群に対するサリドマイドや家族性アミロイドポリニューロパチーに対するタファミジスやパチラシン、筋疾患では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するビルトラルセン、神経変性疾患においても、脊髄性筋萎縮症に対するヌシネルセンや球脊髄性筋萎縮症に対するリュプロレリンがあり、それらが代表的な例である。アルツハイマー病に対する抗アミロイドβ抗体療法もすでに米国では薬事承認を受けており、目覚ましく進む神経疾患における病態解明に伴い、新しい疾患修飾薬の開発は一層活発になっている。

「大学発ベンチャー1000社計画」も契機に、アカデミア発医薬品シーズを、一気に臨床開発までもっていき、薬事承認まで取得しようとする「アカデミア創薬」が「トランスレーショナル・リサーチ」とともに魅力的なキーワードとしてアカデミア研究者の心をとらえた。実際、2004年度は7件であった医師主導治験の治験計画届数は、2021年度には105件にまで増えており、一定の成果はあったものと思われる。しかし、アカデミアを起源とする基礎研究成果を応用し、そのままアカデミアを中心に薬事承認へと結びつけられる事例が多いわけではない。

医薬品開発を最速化させるために必要なピースを埋めるため、本邦でも多くの施策が構築・展開されている。アカデミアにおける研究者支援部門の充実、「死の谷 (The Valley of Death)」と言われる創薬応用研究段階を担うバイオベンチャーの支援やオープンイノベーションの推進、アカデミア起源のシーズを自らの事業展開によって育て上げるアントレプレナー育成の強化などがそれにあたると考えられる。

新薬の薬事承認に必要なステップは思いのほか多い。それらを十分に意識して日々実験を進めている基礎研究者は数少なく、また、目の前にある治験薬が、そこまで多くの関門をくぐり抜けてきたものであると認識しながら治験を進めている臨床研究者も多くはないだろう。医薬品開発における自身の位置づけをその全景に照らして正しくとらえ、そして遂行していく力をPhysician-scientistが身につけることが、少なくとも、持続的な医薬品開発活性化には必要であると考えられる。

【略歴】

2002年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
 2002年4月～ 名古屋第二赤十字病院
 (現 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院)
 2008年4月～ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
 2013年4月～ (独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員
 2014年4月～ 名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科
 2021年7月～ 名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 講師
 現在に至る

HQ-2 オープンイノベーション が拓く未来：エコシステ ム確立に向けた課題



HQ-3 取り下げ演題

○永岡 真^{1,2}

¹ BeiGene Japan 合同会社、² DIA Japan Open Innovation Community

医薬品研究開発におけるオープンイノベーションの重要性が認識され始めて久しいが、欧米・中国の現状と比較して日本では、制度、資金、人材いずれにおいても課題が多く、エコシステムとして十分に機能しているとは言い難い。この状況は、COVID-19パンデミックにおいてより顕在化し、その対策として、承認審査制度の整備等の薬事的な対応に加えて、事業化・ビジネス化を含めたオープンイノベーションを効果的に活用した医薬品の迅速なシーズ探索から製造販売までの一貫したエコシステムの確立とその平時からの運用が不可欠である。本セッションでは主に企業の視点から、日本のオープンイノベーションエコシステム確立に向けた課題について示す。米国では、FDAにより承認された医薬品はアカデミアやベンチャー由来のものが大半を占め、アカデミアやベンチャーは医薬品研究開発の特に研究における主たる担い手になっている。一方、日本では、ライフサイエンス分野の研究者の7割が大学に所属しており基礎研究活動が盛んに行われているものの、日本の製薬企業と連携し最終的に医薬品として実用化されるケースは海外に比べて少ないのが実情である。クリゾチニブ、モガムリズマブ、トラメチニブ、ニボルマブ等は、日本の研究者により発見された疾患関連分子をターゲットとし、産学連携による創薬研究開発を通じて生み出された医薬品であり、日本のアカデミア発の研究が基盤となり実用化された医薬品の数少ない成功事例である。

この現状の改善のためには、最終的に臨床開発・製造販売を行う企業の視点も踏まえて優れたシーズを見出し、様々な企業と連携し、研究成果の実用化に向けたエコシステムを構築することが急務である。そのための主な現状と課題を以下に示す。

1. 必要な情報・戦略の不足：アカデミア・ベンチャーから提供できる情報と企業が求める情報の間にギャップ
2. 資金調達の難しさ：国内Fundの規模、海外Fund活用への知識・経験・体制の不足
3. 人材不足：オープンイノベーションの知識・経験を有する人材や目利き力のある人材の不足

主にこれらの理由により欧米と比較して日本ではオープンイノベーションが進んでいない。アカデミア、ベンチャー、企業及び行政が連携し、これらの課題を社会的に解決し、そのシーズが社会に対してどのような価値をもたらすかを念頭に置きながらオープンイノベーションを推進することが求められる。

【略歴】

京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了後、国内外の大学・研究所において基礎研究・教育に従事。特に、遺伝子編集技術の一つであるジnkフィンガーを活用した機能性人工タンパク質の創成や、遺伝子コードの拡張を通じて人工アミノ酸を含む組換えタンパク質の合成に関する技術の、バイオベンチャーを通じた実用化に貢献。その後、内資系・外資系製薬会社における創薬研究・臨床開発・開発薬事・レギュラトリーサイエンス・レギュラトリーポリシー・産学連携・事業開発に関する要職を歴任し、2022年8月より現職。現在、BeiGene社のRegulatory Affairs Japan Headとして、日本における研究開発品目の薬事戦略策定に従事する傍ら、これまでの経験を活かし、2022年4月からDIA Japan Open Innovation Community Leadとして、日本の医療用製品のオープンイノベーションの現状・課題の分析や事例に関する産官学の議論を通じて、日本のオープンイノベーションエコシステムの改善・発展に向けた議論・発信に取り組んでいる。

HQ-4 開発の最速化と価値の最大化を目指して：アカデミアと企業の協創と協働



○三澤 園子

千葉大学病院 脳神経内科学

脳神経内科領域の新規治療薬開発が加速している。私たちは病に苦しむ患者さんと日々接している。目の前の患者さんにできる限り早く治療薬を届けられるよう尽力すべきである。そのためには医薬品の開発やライフサイクルの基本について知り、主体的かつ積極的に開発に関わることが恐らく役立つ。また医薬品開発の成功確率はそもそも非常に低い。実用化に至ることができた医薬品の有用性が最大限に引き出されるよう、上市後のエビデンス創出に積極的に関わることも重要である。

上記コンセプトの下で、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) を対象としたレジストリを構築している。CIDPレジストリは日本神経免疫学会の神経免疫疾患レジストリの一部である。CIDPの他、視神経脊髄炎を対象としたレジストリも構築が進められている。CIDPレジストリは、CIDPにおける分子標的治療の開発の確率とスピードの向上、上市後の市販後調査、エビデンス創出を視野に入れて、構築を進めている。

CIDPにおける医薬品開発が難しい理由は少なくとも2つある。疾患の多様性と稀少性である。CIDPは多様な病型から構成される症候群である。免疫調整作用を主作用としたこれまでの治療手段においては、全ての病型を対象とした開発戦略でも有効性を示すことができた。しかし、分子標的治療薬の開発においては、対象を絞って、適切なアプローチをする必要が恐らくある。また、CIDPはそもそも稀少疾患である。2022年に実施した全国調査から推定された患者数は約4000人である。臨床病型によってはランダム化群間比較試験が現実的ではない。レジストリデータをヒストリカルコントロールとして申請資料に活用することができれば、開発を迅速化できる可能性がある。また、レジストリを用いて、上市後のリアルワールドデータの収集とエビデンス創出を速やかに行える体制を整えることができれば、医薬品の特許期間内に価値を最大化できる可能性が高まる。

【略歴】

学歴及び職歴

1999年 3月 千葉大学医学部卒業
 2006年 3月 医学博士号取得(千葉大学大学院医学研究院)
 2008年12月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 助教
 2014年 7月 千葉大学医学部附属病院 神経内科 講師
 2017年 3月 千葉大学医学部附属病院 神経内科 准教授
 2021年 4月 慶応大学医学部衛生学公衆衛生学教室 訪問准教授 兼務

専門領域

臨床神経生理学・末梢神経疾患・臨床試験

受賞

日本神経学会賞 学術部門(2019年)、
 Brazier Award (国際臨床神経生理学会、2006年) など

Neuroscience Frontier Symposium

Uncovering molecular link between nutrition and neurodegeneration in ALS

Chairs : Makoto Urushitani

Department of Neurology, Shiga University
of Medical Science, Japan

Osamu Kano

Department of Neurology, Toho University
Faculty of Medicine, Japan

<<Objective>>

Consensus has reached that the high-calorie diet slows down the progression of ALS, and lipid profiles predict the prognosis of ALS. Accumulating evidence suggests TDP-43 is attributable to altering lipid or glucose metabolism, which may underlie molecular pathogenesis of neurodegeneration in ALS. This symposium focuses on recent hot topics aiming to unfold the missing link between nutrition and neurodegeneration in ALS.

NFS-01-1 The role of TDP-43 in the lipid dysregulation in CNS of ALS



○ Naohiro Egawa^{1,2,3}

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²iPSC-Based Drug Discovery and Development Team, RIKEN BioResource Research Center, Japan, ³Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan

Almost all patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal motor neurodegenerative disease, have aggregates of TAR-DNA Binding Protein of 43 kDa (TDP-43) in their spinal cords and brains. We have reported that the expression of genes involved in sterol biosynthesis is decreased, in ALS motor neurons derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs) generated from familial ALS patients with TDP-43 gene mutations, suggesting that TDP-43 may play a role in dyslipidemia in ALS. We have further analyzed the molecular mechanism and the relevance of dyslipidemia with TDP-43 using a cellular model, TDP-43 overexpressed ALS mouse model and cerebrospinal fluid of ALS patients. We found that overexpressed TDP-43 decreased the expression of genes related to cholesterol biosynthesis and impaired the activity of a master transcriptional regulator of cholesterol biogenesis, SREBP2. Further understanding of the role of TDP-43 in lipid metabolism could contribute to future ALS therapy targeting cholesterol biosynthesis.

[Curriculum Vitae]

Profile: Dr. Egawa has been engaged in (reverse) translational research of neurological diseases (ALS, dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and sleep-related diseases) using stem cell models, rodent models and clinical informatics.

7/2019 - : Instructor, Kyoto University Hospital
4/2018 - : Visiting Researcher, RIKEN
4/2018 - : Visiting Researcher, CiRA, Kyoto University
6/2016 - : Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
4/2015 - 5/2016 : Research Fellow, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School
4/2010 - 3/2015 : Research Fellow, Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University
4/2006 - 3/2010 : Ph.D. in Medicine, Kyoto University
3/2001 : M.D. Kyoto University

NFS-01-2 Metabolomic analysis of ALS

○ Masahisa Katsuno^{1,2}¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan,² Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by progressive loss of upper and lower motor neurons, but non-neuronal tissues including skeletal muscle and pancreas are also shown to be involved in this disease. We try to reveal systemic metabolic alterations associated with disease progression of sporadic ALS and to develop therapy targeting dysregulated metabolites. To this end, we evaluated the relationship between the serum metabolomic signature at baseline and longitudinal change of motor function in subjects with sporadic ALS. We also compared the metabolome profiles between ALS subjects and healthy controls. We then selected several chemical compounds which modulate the identified metabolic changes in sporadic ALS, and tested the efficacy of them in TDP-43 A315T and SOD1 G93A cellular models of ALS. Hit chemical compounds were further administered to mutant SOD1 G93A transgenic mice. Body weight, grip power, rotarod test and survival were analyzed and RNA-seq analysis was performed. Our results showed that the several metabolites are up- or down-regulated in sporadic ALS, and some of them were associated with the speed of ALSFRS-R decline. Above all, the levels of several endocannabinoids were increased in rapid progressive ALS. In vitro analysis demonstrated that PF-04457845, a fatty acid amide hydrolase which inhibits degradation of endocannabinoids, improved cell viability of cellular models of ALS. Oral administration of PF-04457845 extended survival and attenuated motor neuron loss in the mutant SOD1 mice. RNS-seq analysis identified several pathways such as ERK as targets of PF-04457845 in the mutant SOD1 mice. Collectively, our study suggest that the endocannabinoid system is associated with disease progression of sporadic ALS and a potential target of therapy.

[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 Chair/Professor of Department of Neurology, Nagoya University. He also serves as the Chair/Professor of Department of Clinical Research Education, the Head of Medical and Healthcare Innovation Unit of Nagoya University, and the Program Coordinator of the Doctoral Program for World-leading Innovative & Smart Education (WISE) in Nagoya University Graduate School of Medicine.

NFS-01-3 Making sense of energy imbalance in ALS



○ Shyuan T. Ngo

The University of Queensland, Australia

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a complex neurodegenerative disease that is characterised by the death of motor neurons in the brain and spinal cord. The progressive loss of these neurons leads to muscle wasting, paralysis and eventually death. Patients with ALS have a typical prognosis of 2-5 years after diagnosis.

The mechanisms that underpin the onset and progression of ALS remain under intense investigation. Nevertheless, the current consensus is that a combination of genetic and environmental risk factors contribute. In addition to genetics and environmental triggers, there is now significant evidence to show that alterations in energy balance can impact upon disease progression and prognosis. Indeed, studies reporting dysregulation in whole-body, tissue-specific, and cellular regulators of energy homeostasis indicate that these factors are key in the pathogenesis of ALS.

In the last two decades, considerable inroads have been made into understanding the impact of hypermetabolism on disease outcome, and how the targeting of pathways that lead to localised, and potentially contribute to whole-body, dysregulated metabolic homeostasis in ALS might be viable therapeutic strategies. In this presentation, I will discuss our studies in people living with ALS and in in vivo and in vitro models of the disease, and provide a summary of our approach to make sense of energy imbalance in ALS.

[Curriculum Vitae]

A/Prof Ngo is a Group Leader at The University of Queensland. She leads a research program that aims to define the contribution of altered metabolic homeostasis to ALS pathophysiology and pathobiology. Her research integrates studies in ALS patients with studies in human-derived cell models (including stem cell-derived neurons, and human primary myosatellite cells and myotubes) and mouse models of ALS. Projects aim to decipher the molecular drivers of ALS, and to identify therapeutic strategies for the disease. The translational nature of her research has led to the expediting of therapeutics into clinical trials.

A/Prof Ngo has a career total of 70 manuscripts, 4 book chapters, and 1 dataset. Her overall field weighted citation impact (FWCI) is 2.29. She has >3500 citations and a h index = 29. She has received >AUS\$12M in salary, research grant and equipment grant funding. As a leading researcher in the field, she has received invitations to speak at several national and international conferences including: International Conference on Physiological Sciences (2016, Beijing), 6th Colombian Meeting of Physiology (2017, Medellin), ComBio 2018 (Sydney), ANS 2019 (Adelaide), 33rd International ALS/MND Symposium (2022, virtual), 64th Japanese Society of Neurology Meeting (2023, Tokyo)

Neuroscience Frontier Symposium 01

配信 En

5月31日 (水) 13:20 ~ 15:20

第06会場(幕張メッセ国際会議場 3F 302)

NFS-01-4 Deciphering the glial functions of TDP-43

○ Shuo-Chien Ling^{1,2}¹ National University of Singapore, Singapore,² Duke-NUS Medical School, Singapore

Common genetic loci and pathological signatures have unified two seemingly different adult-onset neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD), which affect predominantly the motor system and cognition, respectively. In particular, mutations in TDP-43 are causal for both diseases coupled with the pathological TDP-43 inclusions present in the neurons and glia indicate that TDP-43 dysfunctions in these cells trigger ALS and FTD pathogenesis. Furthermore, TDP-43 aggregates, collectively known as TDP-43 proteinopathies, are common in aging human brains and in other neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), underscoring the critical role of TDP-43 in brain health.

TDP-43 is ubiquitously expressed. Curiously, pathological TDP-43 also can be found in neurons, glia and other peripheral systems. Two key questions: the physiological functions of TDP-43 in different cell types, and whether the loss of TDP-43 in distinct glia contribute to ALS/FTD pathogenesis, remain unresolved. To this end, we systematically analyzed mice with TDP-43 deleted in distinct glia, including oligodendrocytes, Schwann cells and astrocytes. We uncovered that (1) TDP-43 is indispensable for oligodendrocyte survival and myelination by regulating SREBF2-mediated cholesterol metabolism, (2) TDP-43 is required for maximize conduction velocity by maintaining paranodal assembly in Schwann cells, and (3) TDP-43 maintains the protective status of astrocytes. Loss of TDP-43 function in each of the distinct glia results in motor deficits without apparent damage to motor neurons. These results highlight that TDP-43 participate in different physiological role in distinct glia, and TDP-43 dysfunction in different glia may be an integral part of ALS pathogenesis.

[Curriculum Vitae]

After obtained a BS and MSc at the National Tsing-Hua University (Taiwan), I completed my Ph.D. at the Neuroscience program at the University of Illinois at Urbana-Champaign (USA) under Professors William Greenough and Vladimir Gelfand. After a short postdoc at Northwestern University, I moved to University of California, San Diego (USA) to work with Professor Don Cleveland. In 2013, I joined the Department of Physiology as an Assistant Professor at the National University of Singapore, where I was promoted to tenured Associate Professor in January 2022. My laboratory focuses on the mechanisms underlying age-related neurodegenerative diseases, in particular, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD).

Gene and cell therapy for neurological diseases

Chairs : Hideyuki Okano

Dept. of Physiology, Keio University School of Medicine, Japan

Takanori Yokota

Tokyo Medical and Dental University, Japan

《Objective》

Regenerative therapies, including both gene and cellular therapies, aim to induce regeneration of cells, tissues and organs and restore their functions. The central nervous system is no exception to this rule. Since the development and approval of Zolgensma, an AAV-based gene therapy product for spinal muscular atrophy, attention to gene and cell therapy for diseases of the central nervous system has increased rapidly. In addition, the ongoing clinical trials in Japan for regenerative medicine using iPSCs are also attracting worldwide attention. In this symposium, we would like to invite the world's top researchers in the development of gene and cell therapy for neurological diseases to introduce the progress of research in this field.

NFS-02-1 Designer DNA drug therapy for ALS and other TDP-43 proteinopathies



○ Don Cleveland

University of California, San Diego, USA

Sustained gene silencing or altered pre-mRNA splicing within neurons and non-neurons throughout the nervous system has been achieved using a clinically feasible approach with "designer DNA drugs". The approach is now a standard of care for the fatal childhood disease spinal muscular atrophy, with ongoing and planned trials in ALS, Parkinson's, and Alzheimer's diseases. Loss of nuclear TDP-43 is a hallmark of neurodegeneration in TDP-43 proteinopathies that include ALS and a proportion of frontotemporal dementia (FTD). TDP-43 mislocalization results in cryptic splicing/polyadenylation of pre-mRNAs encoding stathmin-2, a protein required for axonal regeneration. We have determined that TDP-43 binding in the first intron of the *STMN2* pre-mRNA sterically blocks access of RNA processing factors that would otherwise recognize and use a cryptic 3' splice site. We further identified RNA-targeted CRISPR effectors and ASOs that restored *STMN2* levels despite reduced TDP-43. ASO injection into cerebral spinal fluid, an approach feasible for human therapy, rescued stathmin-2 protein levels in the central nervous system of mice with chronically misprocessed *STMN2* pre-mRNAs. These results provide direct support for ASO-mediated restoration of stathmin-2 as a therapeutic approach for ALS and other TDP-43 proteinopathies.

[Curriculum Vitae]

Don Cleveland is Professor and Chair of Cellular and Molecular Medicine at UC San Diego. He has been elected to the U.S. National Academy of Sciences and National Academy of Medicine. He has identified principles of genome instability in cancer, demonstrating that single chromosome missegregation can trigger repeated chromosome shattering (chromothripsis) that initiates and drives genome evolution in cancer. For this work, in 2019 he became the 15th recipient of India's Genome Valley Excellence Award. In neurosciences, he purified and characterized the first microtubule associated protein - tau - which misassembles in neurons in Alzheimer's disease and chronic brain injury. He uncovered mechanisms underlying the major genetic forms of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and developed "designer DNA drugs" for silencing disease-causing genes responsible for the major diseases of the nervous system, with clinical trials now ongoing in ALS, Parkinson's, and Alzheimer's diseases. For his efforts in neurosciences, he received the 2018 Breakthrough Prize in Life Sciences, the 2019 Sean M. Healey International Prize for Innovation in ALS, the 2022 Lalji & Family ALS Endowed Award for Innovative Healing, the 2022 E.B. Wilson Medal, and the 2023 Rainwater Prize.

NFS-02-2 Gene therapy for Parkinson's disease

○ Shin-ichi Muramatsu^{1,2}

¹ Division of Neurological Gene Therapy, Center for Open Innovation, Jichi Medical University, Japan, ² Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan

There are four strategies in gene therapy for Parkinson's disease (PD): (1) restoring dopamine production in the putamen by introducing the genes of tyrosine hydroxylase (TH), aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC), and guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GCH), (2) slowing degeneration of nigral neurons by expressing neurotrophic factor genes in the putamen and substantia nigra, (3) supplementing glucocerebrosidase by gene transfer of *GBAI*, which is considered to be a risk factor for PD, and (4) introducing the gene for the enzyme synthesizing the inhibitory neurotransmitter γ -aminobutyric acid into the subthalamic nucleus expecting similar effects of deep brain stimulation. Recombinant adeno-associated viral (AAV) vectors efficiently transduce substantial numbers of neurons and express transgenes for long periods with minimum immunological responses. Currently, a clinical trial combining AAV vector-based gene transfer of AADC and oral L-dopa is underway. A trial of triple gene delivery of TH, GCH, and AADC is planned for continuous dopamine synthesis to ameliorate the fluctuation of motor symptoms. Gene therapies targeting α -synuclein, $A\beta$, and Tau have been developed to tackle cognitive dysfunction, a major non-motor symptom of PD.

[Curriculum Vitae]

Dr. Shin-ichi Muramatsu is a professor of the Division of Neurological Gene Therapy, Center for Open Innovation at Jichi Medical University (JMU). He is also a visiting professor of the 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 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 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.

NFS-02-3 Advanced Medicine for ALS



○ Masashi Aoki, ○ Naoki Suzuki, Tetsuya Akiyama, Hitoshi Warita

Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disorder leading to respiratory muscle paralysis in a few years after the onset because of motor neuron death. After the discovery of the SOD1 gene in 1993 as the causative gene, more than 20 genes, such as FUS, the second most frequent in Japanese, and C9ORF72, the most frequent in Europe and USA, have been clarified. Many of the proteins encoded by ALS causative genes, such as TDP-43, FUS, hnRNPA1 and matrin-3, are RNA-binding proteins containing RNA recognition motifs. These proteins have low-complexity or prion-like domains that allow for liquid-liquid phase separation formation, which is the site of RNA metabolism. Abnormalities in RNA metabolism have attracted attention in the pathogenesis of ALS but remain unresolved. How mutations in RNA-binding proteins alter the neuromuscular phenotype through aggregate formation and regulation of RNA metabolism, including the effects of splicing abnormalities, awaits further elucidation. In mouse models with SOD1 and FUS mutations, dissection of the neuromuscular junction occurs early in the course of the disease. The Dying back hypothesis proposes that the disease progresses from the neuromuscular junction to the motor neuron cell body along the axon, leading to motor neuron death. Based on the dying back hypothesis, we focused on axonal pathology of ALS. We developed microfluidic device system to elucidate the pathomechanism of axon fraction from patient-derived induced pluripotent stem (iPS) cells and its gene-editing isogenic controls. Key molecules in axonal pathology in the early stages of the disease are becoming clearer.

In this presentation, we will look at the current status of new drugs approved in Japan and abroad, iPS cell drug discovery, which is progressing to clinical trials, and gene therapy, including antisense oligos, as well as discussing the prospects for therapeutic development for ALS.

[Curriculum Vitae]

Dr. Aoki graduated Tohoku University School of Medicine (MD) and was given PhD degree from the same university. For 1996-1998, he worked abroad as a postdoctoral fellow in Massachusetts General Hospital under supervisory of Dr. Robert H Brown Jr. and investigated the genetics for amyotrophic lateral sclerosis and muscular dystrophy. In 2011 he was promoted to Professor and Chair of Neurology at Tohoku University School of Medicine.

NFS-02-4 Development of the Therapeutics for Parkinson Disease targeting alpha synuclein



○ Kensuke Ikenaka, Aguirre Cesar, Keita Kakuda, Hideki Mochizuki
Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease. Its pathogenesis has been attributed to a variety of causes, but alpha-synuclein aggregation and accumulation are thought to be the most central. Our group has been studying the mechanism of *asyn* aggregation and the relationship between the structure of *asyn* aggregates and the diversity of the disease. In those research, we came up with the concept of structuropathy, the idea that each disease has disease-specific structural polymorphisms and that these structural polymorphisms define the disease. We have further elucidated the molecular mechanisms that give rise to structural polymorphisms and have used cellular and mouse models to clarify the causes of structural polymorphisms that lead to diversity in disease states. Based on this understanding, we have been developing *α*-synuclein aggregation inhibitors, therapies to alleviate *α*-synuclein pathology, and nucleic acid drugs for *α*-synuclein. Today, we will present our research on the elucidation of pathophysiology and development of therapeutic agents targeting *α*-synuclein.

[Curriculum Vitae]

As a clinical neurologist, Dr. Ikenaka has trained for 15 years and possesses a neurology specialist certification. His main clinical field is device-aided therapy for Parkinson's disease, especially that with LCIg. For clinical and biomarker research, he has been working to develop a biomarker to detect alpha-synuclein aggregates in the biosamples using the RT-QUIC system and trying to diagnose PD and MSA by monitoring the polymorphisms of the amplified *α*Syn aggregates from the patients. Also, as a neuroscientist, he has published more than 40 manuscripts targeting Parkinson's disease and ALS pathomechanisms. His recent interest is to uncover the mechanisms that impart the polymorphisms of the *α*Syn aggregates. We found that the environmental factor during the fibril formation affects the conformational states of *α*Syn monomer and leads to the different final products of the fibrils.

NFS-02-5 DNA/RNA heteroduplex oligonucleotides for neurological diseases



○ Takanori Yokota
Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Single stranded antisense oligonucleotides (ASOs) have been extensively investigated recently for neurological diseases SPINRAZA, an ASO drug which modulates splicing of SMN2 pre-mRNA, was approved for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). Single stranded ASOs do not enter the CNS after systemic administration and are administered directly into the cerebrospinal fluid (CSF) by intrathecal injection (IT).

We recently developed heteroduplex oligonucleotide (HDO) technologies by intrathecal injection. One of the bottleneck of ASO therapy by IT is acute and delayed toxicities. There is trade off relationship; most of effective sequences of ASO show worse safety. HDO structure presents much more safe especially for acute toxicity than ASO. This effect depends on the chemical structure and modifications of the complementary strand. Optimized HDO shows more than 30 fold better in NOAEL (No adverse effect level). In addition, we next used morpholino oligonucleotide (PMO) as ASO and hybridized with the complementary strand conjugated with appropriate ligand (PMO HDO). PMO HDO can increased delivery to spinal cord and brain. This HDO shows 5-14 fold more potent than parent PMO.

Moreover, we found that the HDO conjugated with cholesterol or *α*-tocopherol on the 5'- side of the complementary RNA strand (Chol-HDO or Toc-HDO) was efficiently delivered to the CNS by crossing blood-brain-barrier following subcutaneous or intravenous administration in mice and rats. The parent ASO of Chol-HDO distributed throughout the brain and spinal cord and suppressed target gene expression by up to 90%. This suppression was observed in all major CNS cell types and was most prominent in neurons and microglial cells.

We merged these HDO technologies and try to regulate the target genes of various neurodegenerative and neuro-inflammatory pathologies for difficult neurological diseases.

[Curriculum Vitae]

Dr. Yokota graduated from Tokyo Medical and Dental University in 1984, and studied as a research fellow in Bredesen's lab in Burham Institute and Buck Center for Aging Research (CA, USA) in 1999-2000. He accepted a position as Professor in 2010, and Chairman of Department Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University. He has been a president of Nucleic Acid Therapeutic Society of Japan since 2018 and BOD member of Oligonucleotide Therapeutic Society (OTS) since 2016. He also started "RENA Therapeutics" and "Braizon Therapeutics". His group has developed DNA/RNA oligonucleotide (HDO) as a third class of oligonucleotide drug which is highly potent and can regulate extra-hepatic organs including CNS through BBB by systemic administration.

Common and specific pathologies in neurodegeneration

Chairs : Hitoshi Okazawa

Tokyo Medical and Dental University, Japan

Yoshitaka Nagai

Department of Neurology, Kindai University

Faculty of Medicine, Japan

《Objective》

Molecular pathologies of neurodegeneration have been intensively analyzed in each disease for the last 30 years. During the period, causative genes for major familial neurodegenerative diseases including Alzheimer's diseases, Parkinson's diseases, FTLN/ALS and so on have been identified, and various types of cellular functions have been shown to be impaired. The story has extended beyond the simple hypothesis that disease proteins form irreversible fibril-like aggregates possessing toxicity. Accumulation and comparison of such knowledge have now revealed, as it was expected thirty years ago, that molecular pathologies share common elements across multiple types of neurodegenerative diseases. Meanwhile, disease-specific molecular pathologies differentiate the phenotypes in each diseases. This is a good timing to review the whole scheme of neurodegenerative diseases. The symposium includes the newest topics and will evoke comprehensive discussions.

NFS-03-1 Mitochondrial twin proteins CHCHD2 and CHCHD10 as neurodegenerative disease-associated proteins



○ Yuzuru Imai

Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan

Genetic evidence suggests that mitochondrial dysfunction is one of the factors in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) and amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia (ALS-FTD). PINK1 and Parkin are the causative genes of juvenile Parkinson's disease. Intriguingly, the removal of damaged mitochondria by PINK1 and Parkin is accompanied by the activation of the ALS-FTD-causing gene products, TBK1, Optineurin, and SQSTM1. Moreover, the mitochondrial proteins, CHCHD2 and CHCHD10, which are paralogs and form a complex with each other, have been identified as causative gene products of PD and ALS-FTD, respectively.

Pathological analysis of PD patients with CHCHD2 T6 II suggests that CHCHD2 T6 II promotes the accumulation of Lewy bodies, neural inclusion bodies characteristic of Parkinson's disease. Moreover, iPSC-derived dopaminergic neurons and *Drosophila* models reproduced the accumulation of α -Synuclein aggregate, a precursor of Lewy bodies, by CHCHD2 T6 II. CHCHD2 T6 II is prone to be insoluble along with CHCHD10, showing a property of toxic gain-of-function. Meanwhile, we found a new CHCHD2 missense mutation P14L in patients with ALS and PD. CHCHD2 P14L was mislocalized from the mitochondria to the cytoplasm, suggesting that the P14L mutation has a loss-of-function property. CHCHD2 P14L caused an impaired mitochondrial Ca^{2+} uptake and a marked increase in cytosolic Ca^{2+} concentration, which may contribute to the PD and ALS phenotypes.

Very recent studies have shown that mitochondrial-integrated stress response and metabolic rewiring occur by CHCHD10 and CHCHD2 mutations. These factors may be intricately involved in neurodegeneration linked to *CHCHD2/D10* mutations. These topics will also be introduced in this presentation.

【Curriculum Vitae】

After receiving his Ph.D. from Kyoto University, he worked as a post-doctoral fellow at RIKEN and Stanford University, and as an associate professor at Tohoku University before becoming an associate professor at Juntendo University. His research focuses on the functional analysis of Parkinson's disease-causing genes using model animals and iPSC cells.

6月2日(金) 13:45 ~ 15:45

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

NFS-03-2 Polyglutamine-mediated neurotoxicity in developmental stages of spinal and bulbar muscular atrophy



○ Tomoki Hirunagi

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is an X-linked and adult-onset neurodegenerative disorder caused by the expansion of trinucleotide cytosine-adenine-guanine (CAG) repeats, which encode a polyglutamine (polyQ) tract in the androgen receptor (*AR*) gene. PolyQ-expanded *AR* translocates and accumulates in the nucleus by binding to *AR* ligands, such as testosterone, which lead to cellular damage and lower motor neuron degeneration. SBMA belongs to the family of polyQ diseases, which also include Huntington's disease, dentatorubral-pallidolusian atrophy, and spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, 7, and 17. Patients with polyQ diseases typically develop progressive neurological symptoms in their mid-life or later. However, recent evidence suggests that pathogenic processes begin long before neurological symptoms emerge. We have focused on early testosterone exposure during fetal and neonatal development and investigated whether polyQ-expanded *AR* causes neurotoxicity in these periods in a mouse model of SBMA. Immunohistochemical analysis showed nuclear accumulation of polyQ-expanded *AR* in spinal motor neurons during early developmental stages in male mice. In the organotypic slice culture of the spinal cord of SBMA mouse fetuses, we found impairment of axonal regeneration in a testosterone-dependent manner. In the neonatal period, synapse-related gene expression was aberrantly elevated in the spinal cord in SBMA mice. Neonatal mutant *AR* reduction by antisense oligonucleotides alleviated the gene expression abnormalities and improved the adult-onset disease phenotype. These findings suggest that early developmental neurotoxicity occurs in SBMA and that therapeutic intervention during these periods may ameliorate late-onset neurologic symptoms.

[Curriculum Vitae]

2010 M.D., Nagoya University School of Medicine
 2021 Ph.D., Nagoya University Graduate School of Medicine
 2010 Residency in Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital
 2017 Graduate course in Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
 2021 Staff in Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

NFS-03-3 DNA damage repair and neurodegeneration



○ Kyota Fujita¹, Hitoshi Okazawa²

¹Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University, Japan, ²Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan

We have clarified the importance of DNA damage repair impairment as a common pathology in multiple neurodegenerative diseases. Genomic DNA and mitochondrial DNA are damaged by internal factors such as oxidative stress, RNA transcription/DNA replication, and external factors such as ultraviolet rays, but DNA damage is repaired by multiple DNA damage repair mechanism. We found that neurodegenerative disease-associated proteins inhibit DNA damage repair mechanisms in common with multiple neurodegenerative diseases. Accumulation of damaged DNA induces neuronal dysfunction and neuronal cell death. In particular, high mobility group protein B1 (HMGB1), Ku70, TERA/VCP/p97 (VCP) involved in double-stranded DNA damage repair (DSB), or replication protein A1 (RpA1) involved in single-stranded DNA damage repair (SSB) is an important factor in the pathogenesis of DNA repair dysfunction. In this symposium, we introduce the pathology of DNA damage repair deficiency in neurodegenerative diseases, focusing on VCP.

VCP is known as a multifunctional protein. In the nucleus, VCP accumulates at the DNA damage site and recruits a DNA repair molecule (53BP1). Since VCP was a molecule that we reported as a molecule that binds to polyglutamine sequences, we analyzed the pathology of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy, Huntington's disease, spinocerebellar ataxia type 1 and 7. We found that these disease-causative proteins bind to VCP and inhibit the DNA damage repair mechanism. We performed normal VCP supplementation for the purpose of modifying the disease state, and it improved DNA damage and extended lifespan in *Drosophila* disease models. VCP is also known as the causative gene for frontotemporal lobar degeneration. We created VCP gene knock-in mice, and found that VCP mutation causes DNA damage repair impairment in neural stem cells. DNA damage, starting during neural stem cell proliferation, can be carried over to differentiated neurons, leading to early neuronal cell death.

[Curriculum Vitae]

2011-2012 JSPS Research Fellow (PD)
 2012-2016 Postdoctoral Fellow, Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
 2016-2021 Assistant Professor, Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
 2021-2022 Lecturer, Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
 2022- Associated Professor, Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University
 2022- Adjunct Lecturer, Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

NFS-03-4 取り下げ演題

NFS-03-5 Expanding the repeat disease world unveiled by repeat-associated non-AUG (RAN) translation

○ Yoshitaka Nagai^{1,2}

¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Life Science Research Institute, Kindai University, Japan

Expansion of short tandem repeats either in the coding or noncoding region of the causative gene is responsible for more than 50 inherited neuromuscular disorders, including various spinocerebellar ataxias (SCAs), C9orf72-linked amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia (C9-ALS/FTD), Huntington's disease, and myotonic dystrophies. Discovery of repeat-associated non-AUG (RAN) translation in non-coding repeat expansion diseases tremendously expands our understanding of their molecular pathogenesis, which highlights the pathological roles of misfolding-prone repeat polypeptides like as polyglutamine proteins, implying the convergence of pathomechanisms between non-coding repeat and coding repeat expansion diseases. However, the molecular mechanisms of RAN translation that is unconventionally executed without the AUG initiation codon remain largely obscure.

To elucidate the molecular mechanisms that regulate RAN translation, we employed *Drosophila* models of C9-ALS/FTD expressing expanded GGGGCC repeat RNA and performed genetic modifier screening. Surprisingly, we found that FUS and hnRNPA3, two ALS/FTD-linked RNA binding proteins (RBPs), both regulate RAN translation and suppress neurodegeneration through different mechanisms. FUS binds to and modulates the G-quadruplex structure of GGGGCC repeat RNA as RNA chaperones, resulting in suppression of RAN translation and neurodegeneration. On the other hands, hnRNPA3 was found to reduce the levels of GGGGCC repeat RNA, resulting in suppression of repeat peptide production and neurodegeneration. Our findings reveal the multiple regulatory mechanisms of RAN translation, which would lead to developing potential therapies suppressing RAN translation against repeat expansion diseases.

[Curriculum Vitae]

Biography

2021-present
2016-2020
2008-2016

2007-2008

2001-2007
2000-2001

1997-2000

1995
1990

Awards

2016
2003

Professor and Chairman, Dept of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine
Professor, Dept of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine
Section Chief, Dept of Degenerative Neurological Diseases, National Center of Neurology and Psychiatry
Associate Professor, Div of Clinical Genetics, Dept of Medical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine
Assistant Professor, same as the above
JSPS Postdoctoral fellow, Dept of Molecular Medical Science, Osaka Bioscience Institute
Research Associate, Div of Neurology, Dept of Medicine, Duke University Medical Center, USA
Ph.D., Osaka University Graduate School of Medicine
M.D., Osaka University Medical School

The Award from Japan Society for Dementia Research
The Award for Young Investigator of Japanese Society for Neurochemistry

NFS-03-6 Neuroinflammation and neurodegeneration



○ Hitoshi Okazawa

Department of Neuropathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Brain inflammation generally accompanies and accelerates neurodegeneration. Here we report a microglial mechanism in which polyglutamine binding protein 1 (PQBP1) senses extrinsic tau 3R/4R proteins by direct interaction and triggers an innate immune response by activating a cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-Stimulator of interferon genes (STING) pathway. Tamoxifen-inducible and microglia-specific depletion of PQBP1 in primary culture in vitro and mouse brain in vivo show that PQBP1 is essential for sensing-tau to induce nuclear translocation of nuclear factor κB (NFκB), NFκB-dependent transcription of inflammation genes, brain inflammation in vivo, and eventually mouse cognitive impairment. Collectively, PQBP1 is an intracellular receptor in the cGAS-STING pathway not only for cDNA of human immunodeficiency virus (HIV) but also for the transmissible neurodegenerative disease protein tau. This study characterizes a mechanism of brain inflammation that is common to virus infection and neurodegenerative disorders.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hitoshi Okazawa graduated from The University of Tokyo and received M.D. in 1984. After clinical training of Neurology at The University of Tokyo, he became a staff member of The University of Tokyo in 1986. He started research of molecular biology at Department of Biochemistry The University of Tokyo in 1988, and received Ph.D. by discovery of Oct-3/Oct-4, the most essential factor for ES cell and iPS cell, in 1991. He became a staff in Department of Neurobiochemistry of Max-Planck Institute of Psychiatry at Munich in Germany, where he discovered a receptor for brain-derived neurotrophic factor. He became an assistant professor of The University of Tokyo in 1993, then Department Chair of Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience in 2001. He has been Professor and Chair of Neuropathology from 2003, and Director of Center for Brain Integration Research at TMDU from 2012-2022, and directing researches of neurodegeneration and related fields based on molecular biology.

Tauopathies: Pathomechanism and management strategies

Chairs : Yoshio Tsuboi

Department of Neurology Fukuoka University, Japan

Takayoshi Shimohata

Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan

《Objective》

Tauopathy including PSP/CBD shows tau aggregation in the brain. It has been known that the pathological variants in the MAPT gene have an overexpression of 4 repeat tau and abnormal microtubule binding ability, but in sporadic PSP/ CBD, unmutated tau aggregates in neurons and glial cells. Clarifying the pathological mechanism of tau aggregation in sporadic diseases may lead to future treatment strategies. In this session, we would like to discuss on the pathophysiology of sporadic tauopathy and the treatment strategies drawn from it.

NFS-04-1 Classification of tauopathies based on tau filament structure



○ Airi Tarutani^{1,2}

¹University Medical Center Goettingen, Institute of Neuropathology, Germany, ²Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Department of Brain and Neurosciences, Japan

Pathological tau observed in the brains of patients with tauopathies, including Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration, forms amyloid-like filaments and accumulates in neuronal and/or glial cells. Recent studies have supported that structural polymorphisms of tau filaments account for the pathological and clinical heterogeneity of tauopathies. Cryo-EM analysis of tau filaments extracted from tauopathy brains revealed that tau pathology is composed of disease-defining tau filaments and enabled tauopathies to be classified by tau filament structure. Intriguingly, this structural classification corresponds to the biochemical classification of tauopathies. In addition, we have established a cultured cell model that mimics tau aggregation and filament formation by introducing tau filaments extracted from tauopathy brains. The tau filament structure-specific aggregation reproduced in this model suggests that the core structure of tau filaments acts as a template and contributes to the formation and intracerebral propagation of tau pathology that characterizes the disease. These structural and biochemical insights into structural polymorphisms of tau filaments not only provide robust evidence for the formation of pathological tau strains in the brain, but are also useful for the development of tau aggregation inhibitors, antibody drugs and PET tracers.

【Curriculum Vitae】

Mar. 2017	Ph. D. in Science, Tokyo Metropolitan University
Apr. 2017-Sep. 2017	Postdoctoral Researcher, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
Oct. 2017-Mar. 2021	Project Research Associate, The University of Tokyo
Apr. 2021-present	Postdoctoral fellow, University Medical Center Göttingen

6月3日(土) 8:00 ~ 10:00

第03会場(幕張メッセ国際会議場 2F 201)

NFS-04-2 Do tau pathology and TDP-43 pathology have mechanistic links?: a review of human neuropathology



○ Yuichi Riku^{1,2}

¹Inst. for Med. Sci. Aging, Aichi Med. Univ., Japan, ²Dept. Neurology, Nagoya Univ., Japan

Neuronal and glial accumulation of tau defines tauopathies, including Alzheimer's disease, Pick Disease, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. Human tau undergoes alternative splicing at several exons, generating 3- and 4-repeat isoforms. Selective accumulation of any or both isoforms corresponds to each disease entity: 3-repeat for Pick disease, mixed 3- and 4-repeat for Alzheimer's disease, and 4-repeat for progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Conversely, neuronal accumulation of TDP-43 is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration, which can be collectively termed TDP-43 proteinopathies. Interestingly, neuropathological observations of autopsied patients revealed concomitant tau pathology in TDP-43 proteinopathies or TDP-43 pathology in tauopathies. The fact indicate pathological overlapping between tauopathies and TDP-43 proteinopathies. Moreover, some conditions including metabolic disorders, genetical disorders, neurodegenerative disorders, and aging, can be associated with both tau and TDP-43 pathologies. Mechanistic links between tauopathies and TDP-43 proteinopathies may be hypothesized, and *in vitro* or *in vivo* models reproduce tau and TDP-43 double proteinopathy partially but not completely. The difficulty in investigation of the mechanistic links may arise from multifactorial and polygenetic natures of neurodegenerative disorders. Further discovery of shared pathomechanism between tauopathies and TDP-43 proteinopathies may be critical to suggest key therapeutic molecules.

[Curriculum Vitae]

I graduated from Medical college of Miyazaki University in 2006 and then, underwent clinical training of neurology at Nagoya 1st. Red Cross Hospital to 2011. The doctoral course was started in 2011 at Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Nagoya University under professors Gen Sobue and Masahisa Katsuno and graduated in 2014. After three years of the post-doctoral period, I went to study at Laboratory of Neuropathology, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France, from 2017 to 2019. I returned to Japan and currently work at Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University and Department of Neurology, Nagoya University.

NFS-04-3 Actin-binding protein filamin-A as a driver for tau aggregation in progressive supranuclear palsy



○ Koyo Tsujikawa^{1,2}, Kentaro Sahashi¹, Masahisa Katsuno^{1,3}

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Institute for Advanced Research, Nagoya University, Japan, ³Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neurodegenerative disorder characterized by tau aggregation in neurons and glial cells. While amyloid- β lies upstream of tau pathology in Alzheimer's disease, key drivers for other tauopathies, including PSP, are largely unknown. Various tau mutations are known to facilitate tau aggregation, but how the nonmutated tau, which most cases with PSP share, increases its propensity to aggregate has remained elusive.

Here, we showed that filamin-A is abundant and co-localized with the aggregated tau in the brains with PSP. We also identified gene duplication and rare single nucleotide variants of *filamin-A* gene in cases with PSP. An association study using the dataset of 312 cases with PSP and 499 normal controls demonstrated that the rare variants of *filamin-A* gene can contribute to the risk of PSP with the odds ratio of 3.91.

We provided *in vivo* biochemical evidence that increased filamin-A levels enhance the phosphorylation and insolubility of tau through interacting actin filaments. Also, reduction of filamin-A corrected aberrant tau levels in the culture cells from cases with PSP. We further generated transgenic mice expressing human filamin-A (FLNA-Tg). The brains of the 5-month-old FLNA-Tg mice showed augmented sarkosyl-insoluble tau and co-localization of filamin-A with tau in the neurons and glial cells, similar to the brains with PSP. Finally, primary cortical neurons from the FLNA-Tg mice showed tau phosphorylation and defective neurite outgrowth, which were rescued by lentiviral short hairpin RNA-mediated knockdown of filamin-A.

Our data highlight that filamin-A promotes tau aggregation, providing a potential mechanism by which filamin-A contributes to PSP pathology.

[Curriculum Vitae]

PROFESSIONAL EXPERIENCE:

2023 - present YLC Assistant Professor, Institute of Advanced Research, Nagoya University
2020 - 2023 Dept. of Neurology, Nagoya University Hospital
2019 - 2020 Dept. of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital
2015 - 2019 Nagoya University Graduate School of Medicine
2012 - 2015 Dept. of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital
2010 - 2012 Residency, Nagoya Daini Red Cross Hospital

EDUCATION:

2022 Ph.D. Nagoya University Graduate School of Medicine
2010 M.D. Nagoya University

NFS-04-4 Treatment strategies targeting tau in progressive supranuclear palsy



○ Ikuko Aiba

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

Tau-targeted therapies are mainly being developed for Alzheimer's disease, a secondary tauopathy, and progressive supranuclear palsy (PSP), a primary tauopathy. Six main approaches are being tested, including reducing MAPT gene expression, modulating post-translational modification, disrupting tau aggregation, active and passive immune clearance of tau, and replacing tau physiologic function.

In PSP, antibody therapy against extracellular tau was developed to inhibit the propagation of tau protein. Two humanized IgG4 monoclonal antibodies directed against the N-terminal tau, tilavonemab (ABBV-8E1 2) and gosuranemab (BIIB092), for PSP have been tested, and neither showed efficacy. Based on the results of these trials, I would like to discuss the current status and challenges of anti-tau therapy in PSP.

[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, Nagoya, Japan.

Her primary research interests include the clinicopathological study of atypical parkinsonism and multidisciplinary care especially in terms of fall prevention in patients with neurological disorders. She was a member of the steering committee for the clinical trial of anti-tau antibody for progressive supranuclear palsy (PSP). She also has been working as a scientific advisory member of the Japanese PSP association since 2003.

ホットトピックス

Anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: the time has come

Chairs : Katsuya Urakami

Department of Dementia Prevention, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Atsushi Iwata

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan

《Objective》

The approval of several disease-modifying drugs for Alzheimer's disease is expected after the fall of 2022. This symposium will mark the arrival of a new era when this is realized.

後援 : 日本認知症学会

HT-01-1 Gantenerumab in early symptomatic Alzheimers Disease



○ Janice W. Smith

Roche Products Ltd, UK

GRADUATE I (NCT03444870) and GRADUATE II (NCT03443973) were two identically designed, global Phase III trials testing the efficacy and safety of subcutaneous (SC) gantenerumab, a fully human anti-amyloid monoclonal antibody, in early AD.

GRADUATE I and II enrolled a total of 985 and 980 participants, respectively, randomised 1:1 to receive SC gantenerumab or placebo. Participants were diagnosed with MCI due to AD or mild AD dementia; demonstrated memory deficits; and met criteria for the Mini-Mental State Examination (22 or above) and the Clinical Dementia Rating -Global Score (0.5 or 1) with evidence of amyloid positivity (PET or CSF). Gantenerumab was up-titrated over 36 weeks to a target dosage of 510 mg every 2 weeks. The primary endpoint was the change from baseline to Week 116 in Clinical Dementia Rating scale - Sum of Boxes (CDR-SB). Secondary efficacy endpoints evaluated cognition and function. In addition to the safety assessments, the studies also included further secondary and exploratory efficacy measures, as well as Tau and amyloid PET, and cerebrospinal fluid (CSF) and plasma biomarker assessments.

Gantenerumab-treated patients showed a slowing of clinical decline of -0.31 ($p = .0954$) and -0.19 ($p = .2998$) on CDR-SB in GRADUATE I and II, respectively, which was not statistically significant. This translated into a relative reduction of 8% in GRADUATE I and 6% in GRADUATE II compared with placebo in favour of gantenerumab. Secondary endpoints of ADAS-Cog-13, ADCS-ADL and FAQ also showed small and consistent effects favouring gantenerumab. Levels of amyloid plaque removal were significant but lower than expected. Downstream biomarkers were also affected by treatment. Gantenerumab was well tolerated with the most common AEs being ARIA-E and injection-site reactions. ARIA-E were manageable and mostly asymptomatic.

These results will inform the development of new anti-amyloid agents. Potential reasons for insufficient amyloid plaque removal will be explored.

【Curriculum Vitae】

Janice Smith, Ph.D. is the Global Development Leader of the gantenerumab program in early Alzheimer's Disease at Roche. During her time at Roche, Janice has focused on drug development in the late-stage neuroscience organization and has led clinical development teams across a number of different indications from digital therapeutics to Autism and Alzheimer's disease where she has been significantly involved in two programs. Janice joined Roche in 2011 from previous roles at both Grunenthal and Lilly where she worked in psychiatry, neurodegeneration, and pain research.

Janice obtained a degree in pharmacology from the University of Southampton, followed by a PhD in psychopharmacology from the University of Bristol, UK. She undertook post-doctoral research at the University of Cambridge, UK, and the University of Pennsylvania, USA before joining the industry in 2001.

HT-01-2 TRAILBLAZER-ALZ-4: Comparing donanemab to aducanumab in early, symptomatic Alzheimer's disease



○ Stephane Epelbaum¹, Stephen Salloway², Elly Lee³, Michelle Papka⁴, Andrew Pain¹, Ena Oru¹, Margaret B. Ferguson¹, Hong Wang¹, Michael Case¹, Ming Lu¹, Emily C. Collins¹, Dawn A. Brooks¹, John Sims¹

¹Eli Lilly and Company, USA, ²Department of Neurology and Department of Psychiatry, Alpert Medical School of Brown University; Butler Hospital, USA, ³Irvine Clinical Research, USA, ⁴The Cognitive and Research Center of New Jersey LLC, USA

Objectives:

To evaluate the potential superiority of donanemab vs. aducanumab on the percentage of participants with amyloid plaque clearance (≤ 24.1 Centiloids [CL]) at 6 months in patients with early symptomatic Alzheimer's disease (AD) in phase 3 TRAILBLAZER-ALZ-4 study.

Methods:

Participants (n=148) were randomized 1:1 to receive donanemab (700mg IV Q4W [first 3 doses], then 1400mg IV Q4W [subsequent doses]) or aducanumab (per USPI: 1mg/kg IV Q4W [first 2 doses], 3mg/kg IV Q4W [next 2 doses], 6mg/kg IV Q4W [next 2 doses] and 10mg/kg IV Q4W [subsequent doses]).

Results:

Baseline demographics and characteristics were well-balanced across treatment arms (donanemab [N=71], aducanumab [N=69]). Twenty-seven donanemab-treated and 28 aducanumab-treated participants defined as having intermediate tau.

Upon assessment of florbetapir F18 PET scans (6 months), 37.9% donanemab-treated vs. 1.6% aducanumab-treated participants achieved amyloid clearance ($p < 0.001$). In the intermediate tau subpopulation, 38.5% donanemab-treated vs. 3.8% aducanumab-treated participants achieved amyloid clearance ($p = 0.008$).

Percent change in brain amyloid levels were $-65.2\% \pm 3.9\%$ (baseline: 98.29 ± 27.83 CL) and $-17.0\% \pm 4.0\%$ (baseline: 102.40 ± 35.49 CL) in donanemab and aducanumab, respectively ($p < 0.001$). In the intermediate tau subpopulation, percent change in brain amyloid levels were $-63.9\% \pm 7.4\%$ (baseline: 104.97 ± 25.68 CL) and $-25.4\% \pm 7.8\%$ (baseline: 102.23 ± 28.13 CL) in donanemab and aducanumab, respectively ($p \leq 0.001$).

62.0% of donanemab-treated and 66.7% of aducanumab-treated participants reported an adverse event (AE), there were no serious AEs due to ARIA in donanemab arm and 1.4% serious AEs (one event) due to ARIA were reported in aducanumab arm.

Conclusions:

Significantly higher number of participants reached amyloid clearance and amyloid plaque reductions with donanemab vs. aducanumab at 6 months.

Originally presented at 15th Conference Clinical Trials Alzheimer's Disease, Nov. 29- Dec 2, 2022.

[Curriculum Vitae]

As a neurologist mentored by Pr Bruno Dubois who transformed the concept of Alzheimer's disease (AD) from that of an unspecific dementia to a precise clinico-biological entity I have been at the forefront of the clinical AD research field for the last 15 years. I participated to more than 30 clinical trials and was also part of the Aramis lab in which I contributed to neurodegenerative diseases digital modelling. I published more than 100 original articles in the field of AD and related disorders focusing on timely and accurate diagnosis of AD and new therapeutic options. In 2018 I was awarded the French Fondation Alzheimer prize for my clinical research. Since November 2021, I lead the medical affairs neurology team in the international business unit of Eli Lilly and Company working to bridge the gap between clinical development of innovative treatments and their implementation in clinical practice.

HT-01-3 Development of Therapeutics in Alzheimer's disease



○ Yasuo Toda

Biogen, Japan

Over the last several decades, the Alzheimer's disease research community has made tremendous strides in investigating a diverse pool of potential therapeutic approaches. Much research is focused on delaying disease progression. However, an urgent unmet need for disease-modifying treatments will remain unmet until we can prevent or halt progression of this devastating disease. Clinical trials of anti-amyloid beta monoclonal antibodies (mAbs) have furthered our understanding of the heterogeneity in Alzheimer's disease progression, both pathophysiologically and clinically. We have been challenged to optimize the design of Alzheimer's disease clinical trials, select appropriate patients, and track and measure clinical outcomes. Learnings from clinical trials have informed our understanding of biomarkers of disease and how they might advance detection, monitoring, and management of disease. Data collected using a variety of clinical trial endpoints have also informed appropriate clinical evaluation of patients at each stage of disease. Despite these learnings, many questions remain unanswered. Consensus on what constitutes clinically meaningful change in an individual with Alzheimer's disease has been elusive. This is especially true for individuals in the early stages of disease, in which clinical symptoms and progression are modest. In these instances, learnings from anti-amyloid beta mAb clinical development programs suggest that a combination of measures that evaluate cognition, function, and biomarkers may be needed to determine clinical relevance in these patients. As the field continues to collect data from clinical trials and real-world studies, the genesis of new hypotheses for future research will continue to move the field forward.

[Curriculum Vitae]

1998: Graduated from Keio University School of Medicine
 2004: Completed neurosurgical residency at Keio University and its affiliate hospitals
 2005: Staff Neurosurgeon, Hiratsuka City Hospital (2006 - Neurosurgeon-in Chief)
 2008: Senior Staff Neurosurgeon, Saiseikai Utsunomiya Hospital
 2009: Clinical Research Center, Eisai Co., Ltd.
 2010: Clinical Research Physician, Bristol-Myers K.K.
 2014: CNS Senior Medical Advisor, Medical Affairs, MSD K.K.
 2017: Associate Medical Director, Biogen Japan Ltd.
 2021: Head of Japan Clinical Development and Pharmacology, Biogen Japan Ltd.

HT-01-4 CLARITY AD: A Global Phase 3 Trial of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease



○ Jin Zhou

Eisai, Inc., USA

Lecanemab is an antibody directed against $A\beta$ protofibrils, soluble aggregated species of amyloid beta protein ($A\beta$) implicated in the neurodegeneration in AD.

CLARITY AD was a global phase 3 trial in 1795 persons with early AD and confirmed elevated brain amyloid treated with lecanemab 10 mg/kg IV every two weeks or placebo for 18 months.

CLARITY AD achieved all primary and key secondary outcomes at 18 months with highly statistically significant results. Lecanemab slowed clinical decline relative to placebo by 27% in the primary outcome CDR-SB ($P=0.00005$). Lecanemab reduced amyloid burden in as early as 3 months, with 68% of subjects becoming amyloid negative on amyloid PET by quantitative criteria. Lecanemab slowed decline of cognitive function by 26% on ADAS-Cog14 ($P=0.00065$) and slowed decline of activities of daily living by 37% on ADCS MCI-ADL ($P<0.00001$). Absolute differences in treatment effects relative to placebo increased over time.

Amyloid related imaging abnormalities (ARIA) and infusion reactions were adverse events of special interest. Infusion reactions occurred in 26.4% in the lecanemab group (7.4% in placebo) and were largely mild-to-moderate and occurred on the first dose. Lecanemab had a 12.6% incidence of ARIA-E, and a 2.8% of symptomatic ARIA-E; all cases of ARIA-E resolved. The ARIA-H rate was 17.3% in the lecanemab group and 9.0% in the placebo group. Rates of symptomatic ARIA-H were 0.7% in the lecanemab group and 0.2% in the placebo group.

Lecanemab treatment showed significant improvement relative to placebo in biomarkers of amyloid, tau, neurodegeneration, and neuroinflammation/gliosis. The results are consistent with biological disease modification with lecanemab treatment.

The convergence of evidence across cognition and function, disease progression, health related quality of life, and caregiver burden demonstrate that lecanemab treatment may provide meaningful benefits to patients, their care partners, physicians and society.

[Curriculum Vitae]

Dr. Jin Zhou is Executive Director of Clinical Research in Alzheimer's Disease and Brain Health at Eisai. She has 20 years of clinical research and pharmaceutical industry experience. At Eisai, she is responsible for clinical programs including AHEAD 3-45 study of lecanemab in preclinical Alzheimer's Disease and E2814 Arm of DIAN-TU Tau NexGen platform trial, evaluating concurrent treatment of E2814 and lecanemab in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. She earned her medical degree and completed Neurology training from the Capital University of Medical Sciences in Beijing, China. She completed her PhD in Neuroscience at University of Illinois at Chicago, and postdoc fellowship at Rockefeller University in the United States. Her research interests range from molecular mechanisms to nonclinical /clinical translation to therapeutics of neurodegenerative diseases and stroke. Prior to joining Eisai in 2019, Dr. Zhou held a series of clinical development positions at Daiichi Sankyo, Pfizer, and AstraZeneca.

脳梗塞に対する革新的医療シーズ実用化の最前線

座長：吾郷 哲朗 九州大学大学院 医学研究院 病態機能内科学
田中 亮太 自治医科大学 附属病院脳卒中センター・内科学講座神経内科学部門

〈ねらい〉

脳梗塞診療では、rt-PA静注療法や機械的血栓回収療法などの再灌流療法や直接作用型抗凝固薬などの登場により患者の予後を大きく変えるパラダイムシフトを迎えた。一方国の循環器病対策推進基本計画では健康寿命の延伸、年齢調整死亡率のさらなる減少を達成することが求められている。これら目標の達成のためには急性期のさらなる重症化抑制や再発予防の革新的治療法の開発、そしてそれらシーズの実用化が鍵となる。そこで、本シンポジウムでは革新的医療シーズの実用化に向けた研究の最前線の取り組みについて、各領域のエキスパートの研究者に最新の研究成果と実用化に向けた取り組みについてご講演いただき、近未来の新たな脳梗塞診療について理解を深めることを目的とした。

HT-02-1 SMTPによる新規血栓溶解剤の開発と実用化に向けて

○新妻 邦泰^{1,2,3}、遠藤 英徳³、
富永 悌二³



¹ 東北大学大学院医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野、² 東北大学大学院医学系研究科 神経外科先端治療開発学分野、³ 東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野

SMTPは、プラスミノゲンの立体構造変化を誘導して活性化を促進し血栓を溶解させる作用と、可用性エポキシドハイドロラーゼを阻害からの抗炎症作用を併せ持つ一連の化合物群である。この2つの作用を併せ持つために、出血性変化を抑制しながら閉塞血管を再開通させ、長い治療可能時間枠を有する可能性が期待される。我々は、SMTPの臨床応用を目指し、前臨床試験を重ねてきた。SMTP同族体の一つであるSMTP-7は一過性中大脳動脈閉塞モデルにおいては、有意に梗塞体積を減少し、神経症状も改善した。ワルファリンを投与することによりINRを高値にした上で一過性中大脳動脈閉塞を負荷したモデルでは、rt-PAやvehicleで治療した群では重度の出血性変化を認めたが、SMTP-7投与群では出血性変化の有意な減少と神経症状の改善を認め、出血のリスクが高い病態でもSMTP-7は安全に治療できる可能性があることが示唆された。

脳梗塞に対する非臨床での概念実証を得て、SMTP同族体(開発コードTMS-007)の第一相治験を行い、さらには発症後12時間以内の脳梗塞を対象に多施設共同のプラセボ対照二重盲検の第二相治験を実施し、プラセボ群と比較して有意な治療効果が確認された(詳細はバイオジェン・ジャパン社プレスリリース文参照 https://www.biogen.co.jp/ja_JP/news-insights/japanaffiliatenews/2021-05-18-news.html)。本演題では、我々のグループでの開発の経験を紹介するとともに、今後の展望にも触れたい。

【略歴】

学歴・職歴

- ・2003年 3月 東北大学医学部医学科卒業
- ・2003年 4月 東北大学脳神経外科 入局
- ・2006年～2009年 Stanford大学脳神経外科留学(Pak Chan研究室)
- ・2014年 5月 東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野 助教
- ・2014年11月 東北大学大学院医工学研究科 血管再建医工学分野 助教
- ・2017年 7月 東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野 講師
- ・2018年 5月～ 東北大学大学院医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野学分野 教授/東北大学大学院医学系研究科 神経外科先端治療開発学分野学分野 教授

学位

- ・博士(医学)

所属学会

- ・日本脳神経外科学会(情報処理委員・代議員・専門医)
- ・日本脳神経血管内治療学会(専門医・指導医)
- ・日本脳卒中学会(評議員、代議員、専門医)
- ・日本脳卒中の外科学会(代議員)
- ・日本脳循環代謝学会(幹事・編集委員・エビデンス創出基礎研究推進委員副委員長)
- ・日本神経内視鏡学会(技術認定医・評議員)
- ・日本脳神経外科コンgres(庶務会計副幹事)
- 等

受賞歴

- ・2000年 東北大学長岡同窓会「医学部学生奨学賞」
- ・2009年 第15回日本脳神経外科「学会奨励賞」
- ・2010年 第21回実生会「鈴木二郎賞(学位論文部門)」

HT-02-2 脳梗塞病態に対するエフェロサイトーシス医薬の開発

○澁谷 彰

筑波大学革新的創薬開発研究センター・医学医療系



脳梗塞においては、神経細胞やグリア細胞が死滅し、麻痺等を含むさまざまな神経症状を呈する。生じた死細胞は、種々のダメージ関連分子パターン (DAMPs) を放出することによって、ペナンプラ領域に無菌性炎症を引き起こして神経細胞死を拡大し、さらに重篤な神経障害や生命の危機をもたらす。従って、この死細胞を早期に除去することができれば、神経細胞死を最小限に食い止めることができると考えられる。

我々の研究グループでは、これまでに、マクロファージや樹状細胞などの骨髄系細胞に発現し、これらの細胞の活性化を抑制する免疫受容体CD300aを同定し、これが死細胞の細胞膜上に特異的に表出するリン脂質であるフォスファチジルセリンの受容体であることを明らかにした。また、CD300a遺伝子欠損マクロファージによる死細胞の貪食 (エフェロサイトーシス) 能が、野生型マクロファージと比べて、有意に高いことを見いだした。同様に、抗CD300a中和抗体で処理したマクロファージによるエフェロサイトーシスが有意に亢進していた。これらの結果から、CD300aはエフェロサイトーシスを抑制する分子であることが示された。

さらに脳梗塞モデルマウスにおいて、マクロファージ特異的CD300a遺伝子欠損マウスは、野生型マウスに比較して、神経細胞障害と神経症状が顕著に軽減していた。同様に、抗CD300a中和抗体の投与によって、著明な神経細胞障害と神経症状の軽減が見られた。さらに抗CD300a中和抗体は、心筋虚血や腎虚血に対する病態も改善させた。これらの結果から、CD300aに対する抗体はエフェロサイトーシス医薬として、脳梗塞をはじめとする臓器虚血に対する治療に有用であることが示唆された。

【略歴】

1981年 北海道大学医学部医学科卒業
1981年 社会福祉法人三井記念病院医員 (内科)
1985年 筑波大学附属病院 (血液内科)
1987年 東京都立墨東病院 (内科)
1989年 筑波大学臨床医学系講師 (血液内科)
1993年 DNAX分子細胞生物学研究所研究員 (アメリカ合衆国)
1996年 岡山大学医学部講師 (寄生虫学)
1998年 筑波大学基礎医学系助教授 (免疫学)
2000年 科学技術振興事業団さきがけ研究者 (兼任) (~2003年)
2001年 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・コアメンバー、チームディレクター (兼任) (~2004年)
2003年 筑波大学基礎医学系教授 (免疫学)
2007年 筑波大学基礎医学系長 (~2009年)
2011年 国立大学法人筑波大学医学医療系 (改組) 教授 (~現在)
2014年 国立大学法人筑波大学生命領域学際研究 (TARA) センター教授 (~2021年)
2018年 TNAX Biopharma 株式会社 (創業) 取締役最高科学責任者 (CSO) (~現在)
2019年 国立大学法人筑波大学革新的創薬開発研究センター長 (~現在)

HT-02-3 もやもや病感受性遺伝子 RNF213 を標的にした脳梗塞治療戦略の構築

○猪原 匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科



もやもや病の感受性遺伝子である *RNF213* (mysterin) が同定され、この遺伝子の p.R4810K 多型が本邦を含む東アジアのもやもや病患者に共通して認められる創始者多型であることが明らかとなった。さらに、本多型が、もやもや病の診断基準を満たさなくとも頭蓋内動脈狭窄・閉塞例において重要な役割を果たすことが、いくつかの東アジア研究で明らかとなっている。我々は、日本人の約47,000人を対象に、*RNF213* p.R4810K 多型を調査し、日本人の脳梗塞、特にアテローム血栓性脳梗塞の強力なリスク遺伝子であることを明らかにした。従来のアテローム血栓性機序とは異なる機序で脳梗塞を引き起こす可能性が高く、*RNF213* 関連血管症という脳梗塞の東アジア新病型を提唱した。*RNF213* p.R4810K は東アジアの一般人口において0.5-2%程度の未発症キャリアが存在することが示されており、キャリアの25-50人に1人が脳梗塞を発症すると見積られることから、欧米と比較して東アジアに脳梗塞が多い要因の一つとして注目される。また、キャリアが脳主幹動脈閉塞のために脳血管内治療を受け、動脈が一旦再開通した後の再開塞率は格段に上昇し、そのオッズ比は50倍を超える。よって、術中および術後のモニタリングのために、血液1μlより本多型を最短45分で判定する迅速法を島津製作所と共同で確立し (特開2020-092660)、社会実装に向けた取り組みが始まっている。本発表では、脳卒中医が従来アテローム血栓性脳梗塞に分類していた病型のおよそ10%を占めることが明らかとなってきた *RNF213* 関連血管症の疾患概念、その頻度、性差、そして多型保有者の発症促進要因など、その病態についての議論を深め、脳梗塞の分子標的治療法の開発に向けた新たな道標としたい。

【略歴】

1995年 3月 京都大学医学部卒業
2003年 3月 京都大学博士 (医学)
2006年 9月 英国ニューカッスル大学加齢医学研究所脳血管研究部門 研究員 (Kalaria教授)
2008年 2月 京都大学医学研究科臨床神経学助教
2013年 4月 国立循環器病研究センター脳神経内科医長
2016年 9月 国立循環器病研究センター脳神経内科部長

HT-02-4 脳梗塞におけるワクチン開発 -S100A9を標的とした抗血栓ワクチンを中心に-



○島村 宗尚^{1,2}

¹大阪大学大学院医学系研究科遺伝子幹細胞再生治療学、²大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

米国では脳梗塞患者の25%が再発患者であることが報告されており、その原因の一つとして二次予防薬へのアドヒアランスの低さが問題となっている。本邦でも脳梗塞再発時に約40%の患者が抗血栓薬を中断していたことが報告されている。そのような背景から、長期間の作用が期待できるワクチンによる服薬アドヒアランスの向上は、脳梗塞の予防戦略になり得ると考えられる。

脳梗塞を対象としたワクチンでは、内因性蛋白を標的分子とするため、通常では免疫寛容により免疫が作動しない蛋白に対する抗体産生を誘導しつつも、細胞障害性を伴う細胞性免疫を回避する必要がある。我々は標的蛋白からMHCクラスI・II配列を排除した配列にT細胞活性化配列を有する担体蛋白を結合し、アジュバントを同時に投与する方法を採用し、アンジオテンシンIIワクチンをまず開発した。降圧作用は高血圧モデルマウスのみで認められ、脳梗塞モデルにおける脳保護効果、慢性脳低灌流モデルにおける認知機能悪化抑制も見いだした。

これらの経験をもとに抗血栓ワクチンの開発に取り組んできた。抗血栓ワクチン開発上の課題としては、長期の出血リスクを回避できることが重要であり、そのような候補分子としてS100A9に注目した。S100A9はDAMPsの一種であるが、血管傷害に伴い血小板からS100A9が分泌され、CD36受容体を介したVAV1, JNKのリン酸化の促進により、血栓を形成することが報告されていた。そこで我々は、S100A9のC末端をエピトープとしてKLHと結合したペプチドワクチンを作成しマウスに投与したところ、血小板におけるVAV1, JNKのリン酸化を阻害することで、クロピドグレルと同程度の抗血栓効果を示すことを見出した。一方でクロピドグレルとは異なり出血時間に影響を与えなかった。効果は3ヵ月以上持続し、追加1回の投与でブースター効果が認められ、有害な自己免疫反応は観察されなかった。しかし、マウスとヒトのアミノ酸同一性は低く、ヒト配列に対応したワクチンを開発する必要がある。そこでサル・ヒトのS100A9を認識する抗体を産生する新たなペプチドワクチンを作成したところ、サル血液にて抗血栓作用を有することが示された。さらに、エピトープペプチドを投与することにより、部分的ではあるが抗血栓作用を中和できることも明らかとなった。

本講演では、脳梗塞ワクチンの現状と課題について、我々の研究も交えて考察する。

【略歴】

1997年 熊本大学医学部 卒業
 1997年 熊本大学神経内科 研修医
 1999年 熊本市立市民病院神経内科 医員
 2000年 熊本大学神経内科 医員
 2001年 大阪大学遺伝子治療学 大学院
 2003年 国立循環器病センター放射線医学部 任意研修生(兼任)
 2005年 東京大学先端臨床医学開発講座・助手
 2007年 コーネル大学医学部神経生物学Research Fellow
 2009年 大阪大学老年腎臓内科学 特任助教
 2010年 大阪大学健康発達医学 寄附講座准教授
 2014年 大阪大学神経内科学 併任
 2023年 大阪大学遺伝子幹細胞再生治療学 寄附講座教授

All Roads Lead to Cure - from basic researches towards clinical trials for ataxia

Chairs : Yoshio Ikeda

Department of Neurology, Gunma University
Graduate School of Medicine, Japan

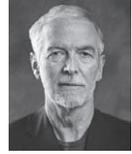
Yuji Takahashi

National Center of Neurology and
Psychiatry, Japan

《Objective》

Remarkable advance in basic researches together with technological innovation for therapeutic approaches heralds a new era of ataxia, with the perspective of transforming the intractable diseases into treatable ones. This symposium aims to share the current progresses on therapeutic approaches, clinical trials and their underlying proof-of-concepts for polyglutamine diseases, non-coding repeat expansion diseases, rare genetic ataxia (SCA2) and multiple system atrophy. It would also deepen the understanding of pathophysiology of ataxia and provide information on state-of-the-art therapeutic technologies. Outstanding talks from leading specialists would enlighten and encourage neurologists, medical staffs and researchers aiming to conquer ataxia and other intractable neurological disorders.

HT-03-1 The ATXN2 complex as a therapeutic target for spinocerebellar ataxias and ALS



○ Stefan M. M. Pulst

University of Utah, USA

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is a neurodegenerative disease and affects primarily cerebellar neurons, but also other cell types such as dopaminergic and cortical neurons as well as primary and secondary motor neurons. The causative mutation is a DNA CAG-repeat expansion in the *ATXN2* gene. To understand SCA2 pathogenesis, we developed cDNA- and BAC-based transgenic mouse models as well as *ATXN2*-knockout lines. These mouse lines confirmed that the CAG-repeat expansion results in a gain-of-function allele providing the rationale for targeting *ATXN2* by antisense oligonucleotides (ASOs). We targeted *ATXN2* with gapmer-ASOs in preclinical studies using SCA2 and TDP43 mice and showed that ASO intraventricular injection delayed molecular and behavioral disease progression in SCA2 and ALS rodent models. An *ATXN2*-ASO is currently in a phase 1 trial.

Success in targeting *ATXN2* with ASOs prompted us to define *ATXN2* interactors by co-immunoprecipitation and mass spectroscopy. One of the most intriguing interactors was stau1 (STAU1), a double-stranded RNA-binding protein that regulates RNA abundance and transport. We found STAU1 overabundant in a number of neurodegenerative disease models as a result of a maladaptive response to cellular stress leading to inhibition of autophagic flux. Mechanistically, STAU1 binds to the 5'-UTR of mTOR-RNA and increases translation. Reducing STAU1 abundance by genetic interaction using *Stau1*-ko mice or ASOs improved autophagic, molecular and behavioral phenotypes in SCA2 and ALS mouse models.

These results provide a novel link between RNA-binding proteins, autophagy and neurodegeneration and suggest STAU1 as a target for multiple neurodegenerative diseases.

【Curriculum Vitae】

Stefan M. Pulst, MD Dr med, is Chair of the Department of Neurology and Professor of Neurology and Human Genetics at the University of Utah in Salt Lake City. He trained in neurology in Hannover, Germany, and at the Harvard Longwood Neurology Program in Boston. Research in the Pulst laboratory focuses on degenerative ataxias, ALS, and Parkinson disease. His group is identifying genes that cause neurodegenerative diseases and is using genomic and molecular genetic tools to understand cell-type specific neurodegeneration. This is aided by modeling of the disease processes in transgenic and knockout mouse models. An ASO directed at *ATXN2* that his group developed in collaboration with IONIS Pharmaceuticals is currently in a phase 1 trial in ALS patients. His recent work has focused on the *ATXN2* RNA/protein complex and the analysis of proteins in this complex as therapeutic targets. Pulst is recipient of the George Cotzias prize from the American Academy of Neurology and became an elected fellow of the American Association for the Advancement of Science in 2020. After more than a decade as chair of the AAN Science and then the Meeting Management Committee, he now serves as the founding and current editor of *Neurology® Genetics*.

6月1日(木) 8:00 ~ 9:30

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

1
日**HT-03-2 Therapeutic approaches for non-coding repeat expansion diseases**

○ Yoshio Ikeda

Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan

Non-coding repeat expansion diseases are a variety of hereditary neurodegenerative or neuromuscular disorders due to a dynamic expansion mutation of microsatellites such as di-, tri-, tetra-, penta-, or hexa-nucleotide repeats. This disease category includes some types of spinocerebellar ataxia, myotonic dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia (ALS/FTD), distal myopathy, and myoclonic epilepsy. Recent studies revealed that the molecular pathogenesis of non-coding repeat expansion diseases might be loss-of-function, RNA gain-of-function, and unconventional repeat-associated non-ATG translation. In addition, G-quadruplex, four-stranded secondary DNA or RNA structures formed by guanine-rich nucleic acid sequences, has been reported to be produced from the expanded microsatellites derived from the responsible genes in *C9orf72*-linked ALS/FTD or fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, and affect cellular function. We have recently investigated the pathogenesis and potential therapeutic small molecules for spinocerebellar ataxia type 36 (SCA36) due to a hexanucleotide GGCCUG repeat expansion in the first intron of the nucleolar protein 56 gene using its cell culture model. We hypothesized that the expanded SCA36 GGCCUG repeats can form G-quadruplex, that might be potentially involved in the SCA36 pathogenesis. It was found that the expanded SCA36 GGCCUG repeats formed G-quadruplex, and some porphyrin derivatives could reduce the RNA toxicity of SCA36 expanded repeats. More detailed data of our study, and recent progress on therapeutic investigations for non-coding repeat expansion diseases from other groups are discussed in this symposium.

[Curriculum Vitae]

Positions Held	
2013-Present	Full Professor, Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan
2007-2013	Senior Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan
2006-2007	Research Associate, Department of Genetics, Cell Biology and Development, University of Minnesota, MN, U.S.A.
2002-2006	Post-doctoral Associate, Department of Genetics, Cell Biology and Development, University of Minnesota, MN, U.S.A.
2001-2002	Research Associate, Department of Neurology, Gunma University School of Medicine, Gunma, Japan
1992-2002	Physician, Department of Neurology, Gunma University Hospital and related Hospitals, Gunma, Japan

Major Research Interests

- 1) Molecular pathogenesis of neurodegenerative disorders, especially spinocerebellar ataxias
- 2) Imaging biomarkers of dementias
- 3) Molecular pathogenesis of dementias

HT-03-3 Pathophysiology and therapeutic strategies for spinocerebellar ataxia type 42

○ Fumiaki Tanaka

Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan

Spinocerebellar ataxia type 42 (SCA42) is a neurodegenerative disease characterized by slowly progressive ataxia, cerebellar atrophy, and loss of Purkinje cells. It is caused by c.5144G>A (p.Arg1715His) variant in *CACNA1G*, which encodes the T-type voltage-gated calcium channel (VGCC), CaV3.1. We have established a knock-in mouse model of SCA42 by introducing a c.5168G>A (p.Arg1723His) variant in *Cacna1g* which corresponds to the variant identified in the SCA42 patients, and this variant directly caused progressive ataxia, Purkinje cell degeneration, and the electrophysiological abnormalities. We therefore hypothesized that modulation of T-type VGCC function with blockers or agonists will be a therapeutic strategy for SCA42. As a T-type VGCC blocker, we focused on ethosuximide which has a good permeability of the blood-brain barrier and has been used as the first-choice drug for absence seizure, a part of which is caused by *CACNA1H* variants. We investigated whether ethosuximide ameliorates ataxic symptoms, neuronal dysfunction, and neurodegeneration in the SCA42 mouse model. Under the treatment of SCA42 mice by ethosuximide, we performed behavioral (Rotarod test, footprint test), pathological (Purkinje cell density and area of the cerebellum), and electrophysiological (whole cell patch clamp techniques) analyses. Compared to untreated mice, ethosuximide-treated mice showed significantly improved ataxic phenotype at the age of 30-50 weeks and decreased Purkinje cell loss at 50 weeks old. The results of electrophysiological analysis of HEK293T cells co-expressing DsRed and wildtype or mutant CaV3.1 indicated that ethosuximide modulates the voltage dependence of mutant CaV3.1. Using an animal model of SCA42, we demonstrated that ethosuximide suppresses Purkinje cell degeneration and improves ataxic phenotype by modulating the voltage dependence of mutant CaV3.1. Ethosuximide might be a promising therapeutic candidate for the treatment of SCA42 patients.

[Curriculum Vitae]

1986	Graduated from Nagoya University School of Medicine
1993	Clinical Fellow, Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine
1999	Visiting Scientist, Neurogenetics Branch, NINDS, National Institutes of Health (NIH), USA
2002	Clinical Fellow, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
2003	Visiting Associate Professor, Nagoya University Graduate School of Medicine
2005	Specially Appointed Associate Professor, Nagoya University Graduate School of Medicine
2007	Associate Professor, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
2012	Professor, Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

HT-03-4 Multiple system atrophy: from genetics to clinical trials



○ Shoji Tsuji^{1,2}, Jun Mitsui^{2,3}

¹International University of Health and Welfare, Japan,

²Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital, Japan, ³Department of Precision Medicine Neurology, The University of Tokyo, Japan

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease characterized clinically by autonomic failure in addition to various combinations of parkinsonism, cerebellar ataxia and pyramidal dysfunction, and neuropathologically by cytoplasmic aggregates of α -synuclein primarily in oligodendroglia. The pathogenic mechanisms underlying MSA, however, remain to be elucidated, making it difficult to develop efficacious disease-modifying therapies for MSA. MSA has long been regarded as a sporadic disease without familial occurrence, which may have delayed molecular genetics studies of MSA. Recent discovery of multiplex MSA families, however, opened a new avenue of application of molecular genetics to elucidate genetic factors underlying MSA. Familial occurrence indicates that genetic factors with strong effect sizes are involved. With intensive studies on the multiplex MSA families, we identified biallelic variants of *COQ2* gene in two multiplex MSA families. We furthermore showed that functionally impaired *COQ2* variants confers a risk for developing sporadic MSA, of which V393A, a common variant of *COQ2* observed in East Asian populations, has been shown to confer a strong risk for MSA. In addition to *COQ2*, we further found that *GBAI*, a strong risk factor for PD, is also a genetic risk factor for MSA. These findings strongly support that we need to move on to rare variant association studies to overcome “missing heritability” issues. *COQ2* encodes an enzyme involved in the biosynthesis of coenzyme Q10. Of interest, recent studies revealed decreased coenzyme Q10 levels in blood, cerebrospinal fluid and cerebellum even in patients with MSA-C who do not carry *COQ2* variants. These findings strongly suggest that supplementation of a high dose of coenzyme Q10 may serve as a disease-modifying therapy for MSA. We are currently conducting a phase 2 clinical trial with a high dose of coenzyme Q10 supplementation.

[Curriculum Vitae]

1976 Graduated from Faculty of Medicine, The University of Tokyo
 1976 Resident in Internal Medicine, Jichi Medical School.
 1978 Resident in Neurology, Jichi Medical School.
 1981 Associate, Department of Neurology, Jichi Medical School
 1984 Visiting Fellow, NINCDS, NIMH, National Institutes of Health
 1987 Associate in Neurology, Brain Research Institute, Niigata University.
 1991 Professor, Department of Neurology, Brain research Institute, Niigata University
 2001 Director, Brain Research Institute, Niigata University
 2002 Professor, Department of Neurology, The University of Tokyo
 2017 Professor, Department of Molecular Neurology, The University of Tokyo
 2017 Professor, International University of Health and Welfare
 2018 Director, Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare
 2020 Director, Center for Genomic Diagnosis, Narita Hospital, International University of Health and Welfare

MSの脳内炎症; B細胞治療にすべきなのか?

座長: 横山 和正 東静岡脳神経センター
磯部 紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学

〈ねらい〉

一度病気に罹ると再度同じ感染症にかからないという「二度なし現象」から免疫学がはじまったが、現在多発性硬化症 (multiple sclerosis) 治療に関して「二度なし現象」を人為的に作り出すことを目標に2000年までのT細胞治療からB細胞関連の表面抗原やサイトカイン、ケモカインに対する抗体製剤、さらにはBTK阻害剤など自然免疫も含めた共通の作用機序をもつが時代の流れはやはりB細胞を中心とした薬剤開発である。

本シンポジウムではMS治療の変遷に伴いT細胞、B細胞、そして二度なし現象がやはり関与するかもしれない自然免疫、グリア細胞による脳内炎症についてそれぞれの機序、治療標的、効果および抱えるリスクについて今後しばらく主流となるB細胞治療について議論する。

HT-04-1 MSの脳内炎症; T細胞治療にすべきなのか?

○横山 和正^{1,2}¹ 東静岡脳神経センター、² 順天堂大学医学部脳神経内科

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者の最初のゲノムワイド関連解析 (GWAS) では最も寄与度が高い自己の細胞に表出されているHLA分子以外では200以上のリスク遺伝子領域が同定され、その大部分はT細胞関連であった。

T細胞は胸腺での中枢性および末梢性トレランスにより自己反応性の教育がされ、それが何らかのきっかけで破綻し自己抗原を認識することで自己免疫疾患が発症する。自身が1990年代から研究を始め米国から帰国した2000年頃まではT細胞が王道であった。ヘルパーT細胞といわれていたCD4陽性T細胞において、Th1および2のダイコトミーによるMBP、PLPなどのミエリン蛋白による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の制御研究の時代でもあった。その後MOG-EAEにおいてはTh17細胞が、また坂口志文らがスポットライトを浴びるきっかけとなった neonatal thymectomy 実験系において1970年代国外の学会から拒絶された多田富雄の suppressor T細胞ではなく、regulatory T細胞による免疫制御と表現を変え学説を覆した。CD4陽性T細胞に関しても胚中心 (GC) B細胞を抗体分泌およびメモリーB細胞に誘導するT follicular helper T (Tfh) から、近年病組織において慢性的な抗原刺激により免疫チェックポイント分子であるPD-1を強く発現すると同時に抗体産生を誘導するIL-21・CXCL-13を産生する peripheral helper T (Tph) 細胞の発見など、免疫システムの複雑性が次々と明らかとなっている。EAEでは自己免疫病態を抑える制御性CD8陽性T細胞が報告されたが、MS臨床においても長期抗CD20抗体治療後に増加することが確認された。もともと、MS患者剖検脳ではキラーT細胞として知られるCD8陽性T細胞がCD4陽性T細胞よりも多く浸潤しているが、国外での再発寛解型MSのCD20抗体使用経験からB細胞と免疫シナプスを介し trogocytosis (膜構造をかじりとり遺伝子転写制御に依存しない新たな細胞が形成) によって生じるCD20陽性CD8 T細胞の除去も治療効果に影響する。二次性進行型MSにおいてもエオメス陽性かつグランザイムB陽性CD4陽性T細胞が誘導されて、脳の慢性炎症が悪化する事も山村隆らから報告され、EomesはmiR-31の発現誘導を介してT細胞疲弊化に寄与している可能性が他のグループから示された。本講演では、MSにおける末梢、中枢におけるT細胞の役割と意義を、再発寛解型MS、進行型MSに分けて考察し、T細胞中心の脳内炎症治療という観点で議論する。

【略歴】

1988年 3月	順天堂大学医学部卒業	Present
1998年 4月	順天堂大学医学部脳神経内科学局	認定特定非営利活動法人MSキャビン 理事
1994年 6月	国立精神・神経センター武蔵病院 研究所 疾病研究第6部	NPO法人日本多発性硬化症ネットワーク 理事 日本多発性硬化症協会 医学顧問
1996年 11月	日本MS協会医学助成金、吉田育 英会奨学金を得て米国Stanford University Microbiology and Immunology部門 研究員	所属学会 日本神経学会専門医・指導医 代議員 日本神経免疫学会 理事
1999年 11月	同 客員研究員	日本内科学会認定内科認定医、専門医・指導医
2000年 11月	順天堂大学脳神経内科学助手	日本在宅医療連合学会 理事 事務局長
2006年 4月	順天堂大学脳神経内科学講師	日本プライマリケア学会認定医
2014年 11月-2020年 10月	多発性硬化症および神経難病 治療・研究講座講師併任	日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (MDSJ) 日本サルコイドシス肉芽腫性疾患学会評議員 日本脳卒中学会
2022年 8月	現職	日本認知症学会

HT-04-2 B細胞からみた脳内炎症
とその治療○篠田 紘司^{1,2}¹飯塚病院 脳神経内科、²九州大学大学院医学
研究院脳神経内科学

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者の脳脊髄液中にオリゴクローナルバンドが出現することは古くから知られており、髄腔内で産生される何らかの抗体やB細胞がMS発症や疾患活動性に重要であることが示唆されてきた。しかし一方で、古典的な実験的自己免疫性脳脊髄炎による動物実験や遺伝的研究ではT細胞の制御が脳内炎症制御に重要であるとされ、初期の疾患修飾薬はT細胞を治療標的としたものが主体であった。2008年、MSにおけるB細胞機能異常に着目したBar-Orらにより、抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブがMS疾患制御に極めて有効であることが見いだされ、以後オクレリズマブ(本邦未承認)やオファツムマブが再発のあるMSの再発抑制・障害進行抑制に、オクレリズマブは一次性進行形MSにおける障害進行抑制に有効であることが明らかとなった。そして、抗CD20モノクローナル抗体による抗B細胞療法は、MSに対して最もよく使用される疾患修飾薬としての地位を確立している。

MS病態におけるB細胞の機能は、抗体依存性作用と抗体非依存性作用に分類して整理すると理解しやすい。抗CD20モノクローナル抗体の治療反応から推察すると、特に重要なのは抗体非依存性作用であり、B細胞は炎症性・抗炎症性サイトカイン産生、T細胞への抗原提示機能、T細胞のautoproliiferation促進、様々な可溶性物質産生、異所性リンパ節様構造形成などの作用を介して、結果としてT細胞や骨髄球細胞を活性化させ、脳内炎症を惹起するものと考えられている。また、B細胞により活性化されて生じるCD20陽性T細胞は、強い炎症性機能を有しており、抗CD20モノクローナル抗体治療により効率よく除去され、治療効果に影響することが示された。

本公演では、MSにおけるB細胞の役割と意義を、今年演者らが発表した論文のデータを含めて紹介する。

【略歴】

【学歴および職歴】

2007年 九州大学医学部医学科 卒業
2007年 九州大学病院・九州労災病院 初期研修医
2009年 九州大学病院・九州労災病院・飯塚病院など医員
2011年 九州大学大学院医学系学術専攻神経内科学 入学
2014年 九州大学病院神経内科 医員・臨床助教
2015年 九州大学大学院医学系学術専攻神経内科学 修了
2016年 九州大学大学院医学研究院神経内科学 助教
2018年 ペンシルバニア大学神経内科(Prof. Amit Bar-Or) 博士研究員
2019年 日本学術振興会海外特別研究員 併任
2021年 飯塚病院脳神経内科 医長
2022年 飯塚病院脳神経内科 診療部長

【受賞歴】

MSJ Investigator Award (2016年, PACTRIMS2016), Young Neuroimmunologist Award (2016年, 日本神経免疫学会), 内科学会奨励賞 (2017年, 日本内科学会学術集会) など

【資格・所属学会】

神経内科専門医, 神経内科指導医, 総合内科専門医
日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本内科学会, 日本頭痛学会, 日本認知症学会,
American Academy of Neurology, Federation of Clinical Immunology Societies所属

【専門領域・研究テーマ】

神経免疫疾患の免疫学的解析および画像解析

HT-04-3 自然免疫からみた脳内炎症
とその治療○河内 泉^{1,2}¹新潟大学医歯学総合病院・脳研究所脳神経内
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

中枢神経疾患における免疫システム異常は、多発性硬化症(MS)・視神経脊髄炎(NMOSD)をはじめとした免疫性神経疾患、筋萎縮性側索硬化症(ALS)・アルツハイマー病・パーキンソン病をはじめとした神経変性疾患、脳血管障害など多岐に亘る。中でも自然免疫システム(マクロファージ・単球・ミクログリア、樹状細胞、顆粒球、自然リンパ球、自然Tリンパ球、補体など)が様々な神経疾患の病態をコントロールし得ることを示すエビデンスが、近年、集積されつつある。

T細胞介在性自己免疫疾患の代表であるMSにおいて、ミクログリア, border associated macrophages (BAM; 髄膜・血管周囲・脈絡叢マクロファージ), 樹状細胞が疾患進行の正負に関連している可能性が、動物モデル研究とMS病理研究から明らかにされつつある。

Aquaporin-4 (AQP4) 水チャネルを自己標的抗原とするNMOSDは、①AQP4抗体と補体によるcomplement-dependent cytotoxicity, ②AQP4抗体と顆粒球・自然リンパ球によるantibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ③AQP4抗体によるAQP4分子の内在化等の機序により発症するAQP4opathyであり、自然免疫システムの中でも補体および顆粒球の役割は重大である。現在、自然免疫システムをコントロールする補体除去治療・IL-6シグナル遮断治療が開発されている。

家族性ALSの一部では、原因遺伝子*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。現在、自然免疫システムの異常と運動ニューロン死の病態研究が進行している。

自然免疫システムのうち、マクロファージ・BAM・樹状細胞・自然リンパ球・自然Tリンパ球は、「炎症惹起」と「創傷治療」の諸刃の剣を持つことから、精密な病態解析研究が求められる。結果、未だに神経疾患の病態機序への関与は、完全に理解されているわけではない。神経疾患における自然免疫システム病態の理解を深めることは、現代神経学の父Jean-Martin Charcot (1825-1893)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」(Charcot, 6 Dec. 1887. Goetz CG. Charcot the clinician: the Tuesday lessons. New York: Raven 1987)というコンセプトに、分子生物学的根拠を提供する。神経疾患診療の未来に向けた「炎症抑制と創傷治療を目的とした自然免疫システムに焦点を置いた創薬」の発展を期待している。

【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
<所属学会等>

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, 専門医認定委員会委員, MS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), 医学系OSCE委員会委員, 日本医学教育評価機構評議員
<近況> 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連関の包括的解明」を目指しております (代表的な論文: JNNP 2017;88:137-145, Ann Neurol 2016;79 (4):605-624, Ann Neurol 2013;73:65, Brain 2014;137:520, Neurology 2009;73:1628)。

HT-04-4 グリア細胞からみた脳内
炎症とその治療

○竹内 英之

横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学

神経系は、固有のリンパ組織を持たず、強固な血液脳関門によって免疫系の監視から免れる免疫学的特権部位と考えられてきた。ところが、病態下では、神経細胞やグリア細胞の機能異常や神経外からの炎症性細胞・因子の流入により、神経系の恒常性が破綻することが判明してきた。特に、中枢神経系の恒常性維持を担うグリア細胞（ミクログリアやアストロサイトなど）が、神経系の恒常性破綻に伴って異常に活性化し、いわゆる「毒性転換」を来して慢性の神経炎症を誘導し、病態が慢性化・重篤化することが示されつつある。さらに最近の研究では、発生・成長期での中枢神経の発達のみならず、成体での中枢神経系の恒常性維持においても、神経外から流入するリンパ球（T細胞やB細胞）とグリア細胞の相互作用が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。

本講演では、MSの病態におけるグリア炎症の役割を概説し、グリア炎症からみたB細胞除去療法に代表されるMSの high efficacy therapyの薬効について紹介したい。

【略歴】

平成 7年 3月 名古屋大学医学部卒業
 平成 7年 4月 名古屋第二赤十字病院 研修医
 平成 9年 4月 名古屋第一赤十字病院 神経内科医師
 平成14年 3月 名古屋大学医学部大学院修了(神経内科学・医学博士)
 平成15年10月 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫学講座 助手
 平成19年 4月 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫学講座 助教
 平成21年 9月 米国ペンシルベニア大学附属病院 Visiting Assistant Professor
 平成24年 4月 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫学講座 助教復職
 平成28年 4月 横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学 准教授

【専門領域】

免疫性神経疾患、神経変性疾患、遺伝性神経疾患

【所属学会】

日本神経学会(代議員、専門医・指導医)、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)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医)、日本神経科学学会(編集委員)、など

Disease-modifying treatment of PD: What is the rate-limiting factor of drug discovery?

Chairs : Atsushi Takeda

National Hospital Organization Sendai
Nishitaga Hospital, Japan

Noriko Nishikawa

Department of Neurology, Juntendo
University School of Medicine, Japan

《Objective》

The mechanism of PD pathogenesis has been dramatically elucidated over the past 20 years, starting with the discovery of α -synuclein. Based on these results, several clinical trials aiming at disease-modifying therapies have been assembled, but none of them have shown any benefit. The reasons for this may include insufficient power of the developed drugs to control disease progression and problems in evaluation and detection methods.

Therefore, in this symposium, we would like to learn about the current status and problems in the discovery of disease-modifying therapies for each mechanism as synucleinopathies or other pathology and consider pathways to break through. In addition, we would like to share our understanding of the current situation in terms of biomarkers and clinical trials, which is necessary for future development.

HT-05-1 Synuclein-targeting therapies in PD: what do we know and where are we headed?



○ Takafumi Hasegawa

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

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders, but its treatment is still limited to symptomatic therapy, mainly dopamine replenishment, and there is no treatment to halt or reverse the progression of the disease. On the other hand, abnormal aggregation of α -synuclein, a major constituent of Lewy bodies in the brains of PD, has been widely associated with neurotoxic pathways leading to neurodegeneration. These pathways include autophagy/lysosomal failure, synaptic dysfunction, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum and oxidative stress. In addition, misfolded α -synuclein species can transfer from cell-to-cell and cause aggregation in neighboring cells in a prion-like manner. Based on these findings, attempts are being made to develop therapies targeting noxious α -synuclein. Here we outline current advances in PD therapies aimed at reducing the generation, aggregation, propagation and degradation of α -synuclein. These include immunotherapy and receptor blockade strategies to inhibit α -synuclein propagation, gene therapy to reduce α -synuclein expression, use of small molecules to target α -synuclein aggregation, and increased autophagy/lysosomal flux to promote α -synuclein degradation. These analyses yield several clinical trials that are either completed or currently active. Although still facing difficulties, but these clinical studies give hope of finding a fundamental therapy for PD in near future.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hasegawa received M.D. in 1995 and Ph.D. in 2000 from Tohoku University School of Medicine, Sendai Japan. He joined as Alexander von Humboldt fellow in Hertie-Institute, Tübingen, Germany (Prof. Dr. Philipp Kahle). In 2008, he went back to Japan and currently serves as an associate professor and PI of Parkinson's Disease (PD) Group in Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine. In 2017, he was appointed Associate Professor, in Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine. His research focuses on elucidating the molecular pathogenesis of PD and related disorders leading to the development of disease-modifying therapies. He has made many discoveries, particularly regarding the cell biological mechanisms of prion-like propagation of alpha-synuclein, and the involvement of vesicle trafficking machinery in sporadic and familial PD.

6月1日(木) 15:35 ~ 17:35

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

1
日

HT-05-2 What triggers Parkinson's disease? Approach from familial form for drug discovery



○ Yutaka Oji¹, Nobutaka Hattori^{1,2}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²RIKEN Center for Brain Science, Japan

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. PD is characterized by Lewy bodies (LBs), which are intracellular inclusion bodies mainly composed of aggregated alpha-synuclein (aS). As treatment of PD is limited to symptomatic treatments and there is currently no curable agent for PD, the development of disease-modifying therapy is urgently required. In PD, neurodegeneration is induced by abnormal or excessive aS. Monoclonal antibodies binding to aggregated aS spreading between cells is a candidate disease-modifying therapy to suppress the progression of PD. However, there is no evidence of clinical efficacy to primary outcomes in these antibodies, and there is an urgent need to search for treatments that suppress intracellular aS accumulation and other therapeutic targets.

To search for therapeutic targets of PD, understanding the pathomechanisms of PD is required although the pathological process has not been fully clarified. Most cases of PD are sporadic while a part of PD patients have familial onset in which PD is consistent with Mendelian inheritance. Functional analysis of gene products of causative genes for familial PD has shown that pathological conditions such as abnormalities in ubiquitin/proteasome system, autophagy/lysosomal pathway, mitochondria, oxidative stress, and others, are involved in the pathogenesis of PD. Additionally, the pathological link between lysosomal storage disorders (LSDs) and PD has been recently proposed as *GBA1*, which is the greatest genetic risk of PD, and *PSAP*, a novel causative gene of familial PD (*PARK24*), are causative genes of LSDs.

Common to idiopathic PD, familial PD causes dopaminergic neurodegeneration, regardless of the presence or absence of LBs. Elucidating these mechanisms may therefore lead to the discovery of new therapeutic targets for PD. We will review the genes of familial PD and mechanisms caused by those genes for discussing a key to novel therapeutic targets for PD.

[Curriculum Vitae]

Yutaka Oji (YO) obtained an MD degree from Juntendo University in 2007. After completing medical training at Juntendo University Hospital, YO researched the involvement of lysosomal storage disease in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) at Juntendo University Graduate School. YO is currently a clinician and researcher at Juntendo University Graduate School (2016-present). YO is mainly dedicated to researching the pathomechanisms of PD and other neurodegenerative diseases. The main ongoing research is the elucidation of the involvement of lysosomal abnormalities in PD pathogenesis and functional analysis of the *PSAP* gene (*PARK24*), a novel gene responsible for familial PD.

HT-05-3 Updates of disease biomarkers of Parkinson's disease



○ Chin-Hsien Lin

National Taiwan University Hospital, Taiwan

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease featuring progressive decline of both motor and non-motor functions. Cognitive decline is one of the most frequent and disabling non-motor symptoms. Given the likely entry of several classes of mechanism-targeted therapies into early human clinical trials, the identification of easily accessible biomarkers that identify the early-stage of the disease and reflect disease severity in PD is urgently needed. In this speech, I am going to update the recent advances in the development of biofluid-based PD biomarkers from different aspects, including variable forms of a-synuclein, tau, neurofilament light chain and the gut metabolites. Pathological a-synuclein forms derived from neuronal extracellular vesicles and the real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) analysis of CSF have high sensitivity and specificity for the detection of misfolded a-synuclein in patients with PD. Although various biomarkers for PD have been developed so far, their specificity and sensitivity are not ideal when applied individually. The combination of multimodal biomarkers will greatly improve the diagnostic accuracy, assist the differential diagnosis with various Parkinsonian syndromes and facilitate the implementation of personalized medicine for PD in the near future.

[Curriculum Vitae]

Present Position

Professor, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
Director, Clinical Center for Neuroscience and Behavior, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Biosketch

Dr. Lin is now an executive member of Taiwan Movement Disorders Society and is also joining several committees of International Movement Disorders Society, including executive committee of the Asian and Oceanian Section, evidence-based medicine and basic neuroscience committees.

Research Interests:

Genetics and functional studies of familial Parkinson's disease and movement disorders
Biomarker studies and gut-brain axis of Parkinson's disease

Selected Publications:

- Chen SJ, et al. Association of Fecal and Plasma Levels of Short-Chain Fatty Acids With Gut Microbiota and Clinical Severity in Parkinson Disease Patients. *Neurology*. 2022 doi: 10.1212/WNL.0000000000013225.
- Lin CH et al. Mild chronic colitis triggers Parkinsonism in LRRK2 mutant mice through activating TNF- α pathway. *Movement Disorders* 2021, Dec 17. doi: 10.1002/mds.28890.
- Chang KH, et al., In vitro genome editing rescues parkinsonism phenotypes in induced pluripotent stem cells-derived dopaminergic neurons carrying LRRK2 p.G2019S mutation. *Stem Cell Research & Therapy* 2021 Sep 22;12 (1):508. doi: 10.1186/s13287-021-02585-2.
- Lin CH, et al., Mitochondrial UQCRC1 mutations cause autosomal dominant parkinsonism with polyneuropathy. *Brain* 2020 Dec 5;143 (11):3352-3373.

HT-05-4 Issues in clinical trials of disease-modifying therapies for Parkinson's disease



○ Thomas Foltynie^{1,2}

¹ UCL Institute of Neurology, UK, ² National Hospital for Neurology & Neurosurgery, UK

The successful identification of disease modifying approaches in Parkinson's disease requires that multiple issues are adequately addressed. The therapeutic intervention, its delivery mechanism, dose, frequency and duration, and any mechanism to confirm that it engages its putative target should be carefully considered in the context of the laboratory, preclinical and existing epidemiological and genetic data. There will likely be interventions that are only of use in specific subgroups of patients, while others may address downstream mechanisms of neurodegeneration relevant to the broader population. The stage of disease at which an intervention may be beneficial may be particularly relevant.

Parkinson's disease is a slowly progressive condition, and its rate of progression can be masked by the use of symptomatic approaches such as dopamine replacement therapy, the effects of which can obscure the progression of the motor features of the disease for many years. It is increasingly recognised that only by understanding the priorities of patients, can the impact of an intervention be properly judged in comparison to those issues that matter most whether they are motor or non-motor in nature. Innovative methods of measuring outcomes include sophisticated imaging or wet biomarkers, wearable and digital devices may provide greater sensitivity of the effects of an intervention, while the ability to capture change in disability through simple, remotely captured measures can enable greater numbers of patients to participate at lower overall costs.

In the design of clinical trials, there may be different optimal decisions for each of these issues. Advanced therapies such as cell or gene therapy approaches will reach different conclusions from eg a Platform trial assessing repurposed oral agents. The breadth of existing approaches provides greater optimism that one or more single or combined approaches may ultimately be successful.

[Curriculum Vitae]

Professor Tom Foltynie is Professor of Neurology in the Department of Clinical and Movement Neurosciences, UCL Institute of Neurology and Consultant Neurologist at the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. He is responsible for Movement disorder patients, particularly Parkinson's disease (PD) patients undergoing advanced treatments such as Deep Brain Stimulation (DBS), Apomorphine and Duodopa. He is chief investigator for a series of trials of Exenatide- a potential neurorestorative treatment for PD, and has been UCL's PI for multi-centre trials of gene therapy and cell therapy as potential neurorestorative approaches for PD. He is the chief investigator for the Edmond J Safra Accelerating Clinical trials in PD project which will establish a platform for the testing of multiple potential neuroprotective approaches simultaneously in the UK.

ヒト死後脳を用いた基礎研究の発展

座長：高尾 昌樹 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
 三室 マヤ 三重大学医学部附属病院病理診断科

〈ねらい〉

ヒト死後脳研究は、多くの疾患における病態解明、治療法の開発などにおいて、本来欠かせないものである。ヒト死後脳を用いた研究に馴染みがあり、かつ経験のある研究者は多いが、必ずしも多くの研究者がその方法に熟知しているとは言えず、研究に踏み切れない場合もある。このセッションでは、ヒト死後脳を用いることで、際だった成果を出されている方にご講演いただき、その研究の拡がりを多くの神経学会員に知っていただくと同時に、若手研究者の啓発に繋げることで、神経科学のさらなる発展を目指すものである。いかに多彩なテーマがあるのかを、紹介したい。

後援：日本神経病理学会

HT-06-1 双極性障害の神経病理学的基盤の解明を目指して

○加藤 忠史

順天堂大学大学院医学研究科 精神・行動科学



双極性障害は、以前は躁うつ病と呼ばれた、(軽)躁状態とうつ状態を繰り返す疾患である。リチウム、抗てんかん薬、非定型抗精神病薬の有効性、および認知行動療法などの心理社会的治療が有効であるが、治療薬の作用機序については不明な点が多い。

脳画像研究では、前部帯状回・島皮質を初めとする脳内各部位の形態変化が指摘されている。機能的脳画像研究では、情動課題に対する扁桃体などの情動関連部位の過剰賦活、背外側前頭前野の賦活低下などから、情動/認知バランスの乱れが生じている可能性が考えられる。ミトコンドリア病患者の20%が双極性障害と診断されることなどから、ミトコンドリア機能障害が双極性障害と関係する可能性が示唆される。ゲノムワイド関連研究では、カルシウムチャネル遺伝子との関連などが示唆されている。

動物モデルやiPS細胞モデルの研究によって、どのような神経回路が原因となっているかの探求が進められており、患者iPS細胞由来神経細胞が過剰興奮を示すことなどが報告されている。また、双極性障害を高頻度に伴うミトコンドリア病である慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)の原因遺伝子ANT1の遺伝子改変マウスの研究では、縫線核のセロトニンニューロンが過剰興奮を示すことが示された。また、CPEOの最も頻度の高い原因遺伝子であるPOLGの神経特異的変異マウスは、反復性うつ状態と三環系抗うつ薬による躁転様行動変化を示し、視床室傍核に最も多くミトコンドリアDNA変異が蓄積していることが分かった。マウスにおいて、視床室傍核の過剰興奮が、同様の反復性低活動エピソードを引き起こすことから、この表現型には、視床室傍核病変が関与していると考えられた。

視床室傍核は、セロトニンニューロンからの強い投射を受け、前部帯状回、島皮質、扁桃体、側坐核などに投射する。特に、ネガティブな情動に関わる扁桃体と、ポジティブな情動に関わる側坐核に側枝を送っていることが注目される。

これらの研究から、視床室傍核は双極性障害の有力な候補脳部位と考えられた。おそらくは視床室傍核をめぐる神経回路の過剰興奮性により情動/認知バランスが乱れることが、双極性障害の病態に関与していると想像される。

【略歴】

1988年 東京大学医学部卒業。同附属病院にて臨床研修。
 1989年 滋賀医科大学附属病院精神科助手。
 1994年 同大学にて博士(医学)取得。
 1995~1996年 文部省在外研究員としてアイオワ大学精神科にて研究に従事。
 1997年 東京大学医学部精神神経科助手、1999年同講師。
 2001年 理化学研究所脳科学総合研究センター(2018年より脳神経科学研究所)精神疾患動態研究チームチームリーダー
 2020年4月より 現職(順天堂大学医学部精神医学講座/大学院医学研究科精神・行動科学 主任教授)
 2020年9月 順天堂大学気分障害センター センター長

受賞歴：

アジア神経精神薬理学会Lundbeck Science Award (2021)
 国際双極性障害学会モーゲンズ・スコウ賞(2019)
 Brain and Behavior Research Foundation Colvin賞(2017)
 プレインサイエンス振興財団 塚原伸晃記念賞(2014)
 日本生物学的精神医学会学術賞(1995)

HT-06-2 ヒト死後脳を用いた中枢 関門における薬物トラン スポーター研究



○内田 康雄

広島大学大学院医系科学研究科 薬学分野 医療薬学研究室

中枢疾患治療薬のヒト臨床試験における成功確率は8%と低く、過去20年間、顕著な改善が見られていない。候補化合物のヒトの中枢関門の透過性が期待通りでないことがこの主な原因の一つとして考えられており、期待通りの脳内濃度が得られないために薬効を発揮しない或いは濃度が高すぎて副作用を生じると推察される。この問題を解決するためには、実験動物ではなく、ヒトの中枢関門の薬物輸送機構を定性的かつ定量的に解明することが重要である。

我々は、ヒト中枢関門研究の新境地を拓くためには、ヒトの中枢関門細胞に発現するトランスポーター蛋白質の絶対発現量を測定する手法 (quantitative Targeted Absolute Proteomics; qTAP) を開発し、げっ歯類とヒトの間では血液脳関門の薬物トランスポーター (特に有機アニオントランスポーター) の絶対発現量が顕著に異なることを明らかにした。この解析から、既知のトランスポーターでは、ヒトの血液脳関門における有機アニオン性薬物および有機カチオン性薬物の輸送は説明できないことが示唆された。そこで、我々は、既知分子だけでなく、網羅的にあらゆる膜タンパク質の絶対発現量を測定できる手法 (quantitative Global Absolute Proteomics; qGAP) を開発し、新規に有機アニオン性薬物トランスポーターを同定し、ノックアウトマウスを用いた解析によって、有機アニオン性薬物の脳移行を制御することまで解明した。

しかし、血液脳関門の輸送機構だけでは説明できないことから、別の中枢関門に焦点をあて、全く開拓されてきていない・表面積が大きい「血液クモ膜関門 (Blood-Arachnoid Barrier; BAB)」に着目した。BABに、有機アニオントランスポーター (SLC22A6/OAT1、SLC22A8/OAT3)、脂溶性薬物排出トランスポーター (ABC1/P-gp、ABCG2/BCRP)、有機カチオントランスポーター (SLC47A1/MATE1、SLC22A2/OCT2) をはじめとする多数の薬物トランスポーターが他の中枢関門に比べて高発現することをはじめて解明した。さらに、脳脊髄液からの排泄輸送や、脳脊髄液への取り込み輸送に、これらトランスポーターが寄与することをin vivo実験 (ノックアウトマウス) で解明した。

以上、本セッションでは、ヒトの中枢関門の定量プロテオミクス研究によって見えてきたヒト中枢薬物動態の新たな視点を提供したい。

【略歴】

2010年 東北大学大学院薬学研究所 博士課程を中途退学し、薬学研究所の助手に着任。2012年 博士 (薬学) 取得、助教に昇進。2014年 日本学術振興会 海外特別研究員として、スイス連邦工科大学分子システム生物学研究所に2年間留学。2016年 東北大学大学院薬学研究所 助教に復職後、2018年 講師に昇進。2023年4月 広島大学大学院医系科学研究科 薬学分野 医療薬学研究室の教授として着任、現在に至る。

げっ歯類とヒトの間では、様々な分子の発現や分子機構に種差が存在することを目の当たりにし、10年以上前から、ヒトの死後脳を用いた中枢関門・中枢疾患のオミクス研究を展開している。2016年に、高尾昌樹先生と共同研究を開始して以降、非常に豊富な死後脳をご提供いただき、勢力的に研究を拡大している。国内外を問わず、異分野融合によって新技術を開発し、中枢関門を標的とした新たな創薬・バイオマーカー研究領域を開拓し、中枢疾患治療に貢献したい。

HT-06-3 神経変性疾患関連蛋白の 原子構造



○長谷川 成人

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野

多くの神経変性疾患では、それぞれの疾患を定義づける異常な病理構造物が変性する脳領域の神経細胞、グリア細胞に認められる。電子顕微鏡で観察するとそれらはいずれも規則正しい線維状構造をとっており、その形態も疾患ごとに特徴的である。アルツハイマー病や進行性核上性麻痺などでは微小管結合タンパク質のタウが、パーキンソン病やレビー小体型認知症ではシナプスタンパク質の α シヌクレインが、ALSや前頭側頭葉変性症では核タンパク質のTDP-43などが蓄積する。興味深いことにそれらは、正常型の同種のタンパク質を異常型に変換しながらアミロイド様線維を形成するプリオン様性質を獲得している。また線維化したタンパク質が細胞間を超えて伝播することも実験的に示されている。近年、低温電子顕微鏡法 (クライオ電顕) による構造解析により、ヒト死後脳から線維化したタウ、 α シヌクレイン、TDP-43が単離され、その構造が明らかとなってきた。それらは一人の患者脳では基本的に同じ折り畳み構造をとるが、疾患ごとで異なる構造をとっている。これらの結果に基づいて異常型タンパク質の構造に基づいた疾患分類が提唱されている。死後脳の解析から明らかとなった異常タンパク質の構造情報をもとに、今後は疾患特異的な診断プローブや、根本治療薬の開発が期待される。

【略歴】

学歴
1986年 筑波大学 大学院 修士課程 修了
1992年 博士 (医学) 取得 (東京大学医学部 論文博士)

職歴
1993年 東京大学 医学部、脳研究施設 助手
1995年 英国 ケンブリッジ、MRC 分子生物学研究所 研究員
1999年 東京大学 大学院 薬学系研究科 講師
2001年 東京都精神医学総合研究所 部門長
2016年 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野 分野長
2020年 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 分野長

受賞歴
2007年度 東京都職員表彰 (知事表彰)
2008年度 日本認知症学会奨励賞
2014年度 東京都職員表彰 (知事表彰)
2022年度 時実利彦記念賞
2022年度 グラリベイト引用栄誉賞 (Citation Laureate 2022)

HT-06-4 紀伊半島におけるALS/ PDCを中心とするタウオ パチーのヒト死後脳研究



○森本 悟^{1,2,3}

¹東京都健康長寿医療センター 脳神経内科、
²慶應義塾大学医学部 生理学教室、³三重大学大学院医学系
研究科基礎医学講座 腫瘍病理学

紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (ALS/parkinsonism-dementia complex: Kii ALS/PDC)は、中枢神経系におけるリン酸化タウ(タウオパチー)、リン酸化 α -シヌクレインおよびリン酸化TDP-43の蓄積を特徴とする神経変性疾患である。本疾患の発症は家族内および地域集積性を有するが、原因遺伝子や病因は不明であり、確立された疾患モデルや治療法も存在しない。このように、神経病理学的に診断が確定する孤発性疾患や遺伝的因子が未同定の疾患群では、ヒト死後脳を用いた基礎研究が極めて重要と考えられる。演者らはこれまでに、Kii ALS/PDC患者および対照群の死後脳・脊髄を用いた検討により、①小脳における特異なリン酸化タウ病変、②オブチニューリンとリン酸化TDP-43病理との関係、③リン酸化タウと脳内ニトロ化ストレスの増加、④ユビキチンの恒常性破綻を示す変異型ユビキチンタンパク質 (UBB+1) を含む複数のユビキチン-プロテアソーム系およびオートファゴソーム系タンパク質の蓄積、⑤APOE2遺伝子多型とリン酸化タウ蓄積の関係、⑥凍結脳トランスクリプトーム解析による、熱ショックタンパク質 (*HSPA6*, *HSPD1*, *DNAJB1*, *BAG3*)、DNA結合/損傷 (*DDIT3*, *GADD45A*)、抗酸化酵素 (*SOD2*) および細胞老化制御因子 (*NAMPT*) に関連する遺伝子発現レベルの低下、ミトコンドリアの酸化的リン酸化、リボソーム、シナプス小胞サイクルといったパスウェイ/ネットワークの関与、について報告してきた。さらに近年、組織切片を使って位置情報を保ったまま遺伝子発現解析が可能な空間的遺伝子発現解析 (spatial transcriptomics) やシングルセルRNA-seq解析技術の台頭により、ヒト死後脳凍結組織を用いたより詳細な分子病理学的解析を行えるようになってきた。そこで、Kii ALS/PDCと同じタウオパチーの一つである孤発性アルツハイマー病患者脳を用いて、大脳皮質ニューロンにおける選択的脆弱性に対する細胞種特異的かつ空間的に限定されたドライバーを同定し、大脳皮質層状組織の空間的ニッチ (皮質ドメイン構造) における細胞の異質性とニューロン-グリア相互作用について明らかにした。以上のように本発表では、Kii ALS/PDCおよびアルツハイマー病といったタウオパチー患者のヒト死後脳を用いた、基礎研究への応用について概説する。

【略歴】

2010年 三重大学医学部医学科卒業
2010年 東京都健康長寿医療センター 初期臨床研修医
2012年 同 神経内科 後期研修医
2012年 同 神経病理 研究所協力研究員
2015年 日本学術振興会 特別研究員(DC1)
2017年 日本学術振興会 特別研究員(PD)
2018年 慶應義塾大学医学部生理学教室 特任助教
2021年 慶應義塾大学医学部生理学教室 特任講師(現職)

Migraine: Pathophysiology and the paradigm shift of management

Chairs : Hisaka Igarashi

Headache Care Unit, Department of Internal Medicine, Fujitsu Clinic, Japan

Takao Takeshima

Neurology, Tominaga Hospital, Japan

《Objective》

Migraine is disabling prevalent neurological disease. This symposium will provide reviews of recent understandings of pathophysiology of migraine and new concept in migraine managements.

HT-07-1 Central mechanism in migraine pathogenesis



○ Mamoru Shibata

Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Japan

Migraine is a chronic neurological disorder characterized by recurrent headache attacks of moderate to severe intensity accompanied by nausea/vomiting and photophobia/phonophobia. Such clinical features unequivocally indicate that migraine is a complex disorder involving the multisensory and autonomic systems as well as the trigeminovascular system. Many migraine sufferers experience prodromal symptoms. Functional neuroimaging studies revealed that the hypothalamus plays a pivotal role in the development of prodromes. The hypothalamus not only serves as an integrator of emotion and neural functions through the autonomic nervous system. It is likely that migraine triggers, notably emotional stress, act on the hypothalamus to drive a cascade of events leading to migraine attacks. Recent evidence suggests that the hypothalamic kappa opioid receptor activation enhances trigeminal nociception in a manner dependent on prolactin action. In 1944, Leão discovered that electrical stimulation of the rabbit brain elicited slowly propagating cortical depolarization followed by reduced electrical activity. Migraine aura is known to be caused by cortical spreading depolarization/depression (CSD). CSD also induces trigeminal activation, which is clinically translated to migraine headache. It remains enigmatic how CSD activates the trigeminal system, although axon reflex and various chemical mediators seem to participate in this process. The central mechanism of migraine is active even outside the ictal phase. Lack of habituation and defective descending anti-nociceptive system have been demonstrated in the interictal phase. Monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway provide prophylaxis for migraine by a peripheral mechanism. Nevertheless, it is increasingly clear that they can modulate the central nervous system function as well. In this presentation, the central mechanism of migraine pathogenesis will be discussed with updated evidence.

【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

HT-07-2 Peripheral mechanism and key players in migraine



○ Tsubasa Takizawa

Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

This presentation explores the neurobiology of migraine, with a focus on its peripheral mechanisms. As the peripheral mechanism, the pathogenesis occurs in trigeminovascular system; in particular, the dura, vessels, trigeminal nerves, and trigeminal ganglion. Several molecules are considered key players in the development of migraine. The first is the calcitonin gene-related peptide (CGRP), which has been targeted by the latest treatments available in the market. Other potential key players of migraine include the transient receptor potential (TRP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), amylin, cytokines, and estrogens. This presentation summarizes the key peptides, channels, inflammatory markers, and hormones associated with migraines.

[Curriculum Vitae]

2010 Keio University School of Medicine
 2010-2012 Internship, Kawasaki Municipal Hospital
 2012-2016 Department of Neurology, Keio University School of Medicine
 2016-2018 Research Fellow, Massachusetts General Hospital, Boston, USA
 2018-2020 Instructor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
 2020- Assistant Professor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine (Principal Investigator of the Headache Group)

HT-07-3 CGRP monoclonal antibodies



○ Daisuke Danno

Tominaga Hospital Headache Center, Japan

The prevalence of migraine is very high, with more than 8 million people reportedly affected in Japan. Migraine is a disabling disorder and the second-most frequent 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, three monoclonal antibodies (mAbs) targeting CGRP or its receptor (CGRP-mAbs) were approved for migraine prevention in Japan, dramatically changing the landscape of clinical practice of migraine. Compared to conventional oral preventive medications, which have issues with a low adherence due to a lack of efficacy and/or tolerability, CGRP-mAbs have advantages including comparable or higher efficacy, high tolerability, and long-term safety. It has been more than a year since the launch of CGRP-mAbs, and we have since accumulated treatment experiences with these medications in the real world. In the last several months, self-injection devices have been introduced to the market, highlighting issues such as how to use different antibodies and different dosages properly. In this session, the real-world efficacy and safety data as well as clinical tips we have gleaned from clinical practice in our tertiary headache center will be presented.

[Curriculum Vitae]

1997 M.D. Nara Medical University Faculty of Medicine
 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, Hirata K, Takeshima T. Cranial autonomic symptoms in migraine are related to central sensitization: a prospective study of 164 migraine patients at a tertiary headache center. *BMC Neurol.* 2022
 2. 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
 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-07-4 Migraine and Neuromodulation

○ Noboru Imai

Department of Neurology / Headache Center,
Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, Japan

Neuromodulation is a technology that acts directly upon nerves. It is the alteration or modulation of nerve activity by delivering electrical or pharmaceutical agents directly to a target area. The gold standard of acute and preventive migraine treatment is pharmacological treatment. However, the pharmacological treatment for migraine is sometimes ineffective, and adherence to preventive medications is low due to their side effects and/or lack of efficacy. Non-invasive neuromodulation is safe, well tolerated, and may have fewer adverse effects than drugs. Non-invasive neuromodulation devices as approved by Food and Drug Administration for migraine include non-invasive Vagus nerve stimulators, single-pulse transcranial magnetic stimulators, transcutaneous supraorbital neurostimulators, remote electrical neuromodulation and noninvasive combined occipital and trigeminal nerve stimulation. The purpose of this lecture is to summarize the information about the advances relating to neuromodulation concerning management of migraine.

[Curriculum Vitae]

Education:

University of Occupational and Environmental Health, MD (Graduated in 1988) Kitasato University, PhD (Graduated in 1998)

Professional experience:

2022- Present: Director of Headache Center, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital
 2008-Present: Director of Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital
 2001-2008: Assistant Director of Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital
 1995-2001: Manager of Department of Neurology, Shimizu Municipal Hospital
 1988-1995: Residency & Fellowship: Kitasato University, Neurology
 Major membership in academic societies

- The President of the 49th Annual Japanese Headache Society Meeting.
- The International Headache Society: Board Certificate of Headache Master
- The Japanese Headache Society: Board Certified Headache specialist
- The Japanese Society of Internal Medicine: Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine
- The Japanese Society of Neurology: Board Certified Neurologist

HT-07-5 Management of Migraine

○ Andrew Blumenfeld

The Los Angeles Headache Center, USA

Migraine pathophysiology has been well established, and management targeting this pathophysiology has been achieved with a number of medications that have been introduced over the last 5 years.

As a result the methods available to practitioners to manage migraine have evolved to a completely new paradigm over this time.

There is no longer a clear line between preventive and acute medications.

The acute treatments have high effectiveness defined as a combination of being efficacious and well tolerated.

The preventive medications do not need to be titrated upwards and have a rapid rate of onset with high responder rates and some have the potential of 100% response.

As a result the concept of migraine freedom is becoming a reality even though the disease cannot be cured. Control is now in sight.

This presentation will cover migraine pathophysiology particularly Calcitonin Gene related peptide (CGRP) and the pathways that are activated by this neuropeptide. the concept of brain sensitization and migraine progression will be discussed.

Medications that block CGRP and the results of using these medications in clinical practice over the last 5 years in monotherapy and in combination therapy will be reviewed, and in addition new serotonergic medications will also be discussed.

[Curriculum Vitae]

Dr Andrew Blumenfeld is Director of: The Los Angeles Headache Centre with offices in San Diego and Los Angeles.

He is Board-certified in Neurology by the American Board of Psychiatry and Neurology and is also certified in Headache Medicine.

Dr Blumenfeld is a member and fellow of both the American Academy of Neurology and the American Headache Society. He is the founding chair of the American Headache Society section on Interventional Procedures for Headache. He has published widely and has over 100 publications. One of his manuscripts was voted the top publication in the Headache journal.

His research interests have focused on the use of Botox for migraine. He helped to develop the injection protocol used in the pivotal migraine trials. He teaches other providers on this procedure nationally and internationally.

He has been an active researcher in headache with 26 issued patents for various treatments.

He consults with numerous pharmaceutical companies involved with medications related to headache disorders, and more details can be found through The Sunshine Act.

シンポジウム

The current update of restless legs syndrome; from mechanisms to treatment

Chairs : Yuichi Inoue

Department of Somnology, Tokyo Medical University, Japan

Naoko Tachibana

Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital, Japan

《Objective》

Our understanding of disease pathophysiology of restless legs syndrome (RLS) has improved, specifically regarding dopaminergic function and iron regulation in the brain. In addition, hypothesis-independent genome-wide association studies (GWAS) have identified several genes as increasing the risk for RLS, including *BTBD9*, which plays a role in iron regulation and RLS-like behaviors. This symposium firstly would like to focus on the significance of *BTBD9* in the development of RLS. Secondly, we would like to provide some neurophysiological characteristics and seasonal exacerbation of RLS symptoms. Finally, we would like to discuss about the risk factors and treatment strategy for preventing the occurrence of augmentation, which refers to a paradoxical treatment-related increase in RLS symptoms, and to present the indication and limitation of $\alpha 2\delta$ ligands for the treatment of the disorder.

S-01-1 Development and Importance for the Animal model of Restless Legs Syndrome



○ Kazuhiro Muramatsu

Pediatrics and Center for Gene Therapy Research, Jichi Medical University, Japan

Restless legs syndrome (RLS) is a common sensorimotor neurological disorder characterized by an urge to move the limbs with a circadian pattern, more prominent during rest and mainly sleep, and relieved with movements. RLS is initially well responsive to treatment with D2-like dopaminergic agonists, but the long-term effect is often indefinite. A better understanding of pathophysiology will bring to light curative treatment strategies.

To date genome-wide association studies identified many risk factors in the patient population, for example, *BTBD9*, *MEIS1*, and *PTPRD*. As these genes are potential target for animal models, several analysis data of these animal model, mice, drosophila, and *C. elegans*, are reported to understand for the pathophysiology of RLS.

Representatively, *Btbd9* knockout mice indicate motor restlessness as RLS. Previously, hyperactivity of cerebellar Purkinje cells in *Btbd9* knockout mice, which may contribute to the motor restlessness were observed. In another *Btbd9* mutant mice, the amount of rapid eye movement (REM) sleep was decreased and leg muscle activity during non-REM (NREM) sleep was increased compared to wild-type (WT) mice. *Meis1* homeobox 1 (*MEIS1*) was identified as the main genetic risk factor of RLS. However, the null variant of *Meis1* in dopamine receptor D2 (*DRD2*) cells did not induce to RLS symptoms and dysfunction of the *DRD2* pathway.

Animal models could be key players to develop a understanding of pathological mechanism and evaluation of novel therapeutics for RLS. However, this process is still on the developing way. In this symposium the potential models for RLS will be introduced and discussed.

【Curriculum Vitae】

【Occupation】

1998-2003 : Dept. of Pediatrics and Neonatology, Japanese Red Cross Medical Center

2003-2004 : Dept. of Pediatrics, Gunma University Hospital

2004-2008 : Gunma University Graduate School of Medicine,

2005-2008 : Japan Society for Promotion of Science Research Fellowship for Young Scientists

2008-2009 : Dept. of Pediatrics, Gunma University Hospital

2009-2016 : Assistant Professor, Gunma University Graduate School of Medicine, Pediatrics

2011-2013 : Dept. of Neurology, Philipps University Marburg, Germany

2016-2017 : Lecture, Gunma University Hospital, Pediatrics

2017-going : Associate Professor, Pediatrics and Center for Gene Therapy Research, Jichi Medical University,

【Board Member】

2003 : Board Certificate of Pediatrics, Japanese Society of Pediatrics,

2013 : Councilor and Board Certificate of Japanese Society of Child Neurology,

2018 : Secretary General of Infantile Seizure Society,

2017 : Councilor of Japanese Epilepsy Society,

2021 : Director of Japanese Society of Pediatric Radiology

S-01-2 Working memory deficits in patients with restless legs syndrome



○ Ki-young Jung

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Korea

The working memory (WM) may be defined as the system for the temporary maintenance and manipulation of information, which is necessary for the performance of complex cognitive activities such as comprehension, learning, and reasoning. WM is closely associated with attention function, and consists of memory buffers and a central executive function. Recent meta-analysis reported, significantly lower global cognition and attention in RLS compared with healthy control. Nevertheless, many studies using neuropsychological tests have reported that WM in RLS patients is not different from healthy controls.

An Event-related potential (ERP) study provides useful information for exploring cognitive function and non-invasive monitoring of brain processes with excellent temporal resolution and modest spatial resolution covering the whole brain. ERP measurements during tasks may provide more sensitive means of objectively assessing cognitive function. EEG and ERP studies might be useful for exploring cognitive functions in RLS possibly associated with attention and/or arousal state dysfunctions. Event-related potential studies demonstrated delayed reaction time and reduced P300 amplitude during retrieval phase of Sternberg WM task compared with age-matched healthy controls. Reduced P300 amplitude was more evident when memory load was increased. Neural dynamics showed that theta band oscillation in the frontal region was decreased indicating impaired selective attention while retrieval of memory items. Our recent study using deep neural networks suggests multiple brain areas including left inferior temporal, left lateral occipital, and superior parietal areas. These are important parts of the secondary visual association area, which affects top-down modulation along with the frontal area. In this talk, critical review on cognitive function including working memory will be presented.

【Curriculum Vitae】

Dr. Jung was received his MD degree from the Chungnam National University, Daejeon, Korea in 1991. He completed a Neurology Residency at the Chungnam National University Hospital in 1997. He is presently a professor of Neurology in Seoul National University since 2014. Dr. Jung's clinical field of specialty are epilepsy and sleep disorders, and his research interest is a human neurophysiology analyzing EEG and PSG biosignals to recognize pathophysiology of epilepsy and sleep disorders. Dr. Jung published numerous papers on pathophysiology and cognitive dysfunction using EEG and ERPs analysis especially on restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder (RBD). Dr. Jung is actively involving various research and society activity in International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) and International RBD Study Group (IRBDSG). Recently Dr. Jung has launched and been running nationwide RBD registry in Korea in order to conduct long-term observation study in large clinical sample. Dr. Jung has been an Editor-in-Chief of Journal of Sleep Medicine, an official journal of Korea Sleep Research Society for past 10 years since 2009. Dr. Jung is currently serving as a president of Korean Sleep Research Society Since Sept. 2022.

S-01-3 Seasonal Exacerbation of Subjective Symptoms in Patients with Restless Legs Syndrome



○ Kentaro Matsui

Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

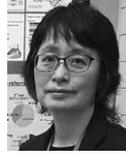
Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder that is characterized by an overwhelming urge to move the limbs, particularly the legs, and is accompanied by abnormal sensations. This disorder often disrupts sleep and can lead to functional impairments during the day. Recently, a seasonal exacerbation of RLS symptoms has been reported. A study investigating internet searches in Western countries revealed that the number of keyword searches for RLS was higher in the summer than in the winter. In the clinical population, RLS severity was reported to be higher in the summer than in the winter. Additionally, a report from China showed that 34.5% of patients with RLS had seasonal variations; 15.3% experienced exacerbations in the summer and 9.7% in the winter.

Given these findings, we conducted a survey on the seasonal exacerbation of RLS symptoms in Japanese outpatients with RLS. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Institute of Neuropsychiatry. The survey targeted 180 outpatients with RLS at the Yoyogi Sleep Disorder Center (Tokyo, Japan) and was conducted twice at three-year intervals. It was found that 48.3% of the patients experienced seasonal exacerbation of RLS symptoms, with approximately 80% of those cases occurring between spring and summer. In this symposium, I will present the details of this study as well as the previous literature regarding RLS seasonal exacerbations.

【Curriculum Vitae】

Kentaro Matsui, MD PhD, is a medical director in the Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry. He is a board-certified physician of the Japanese Society of Sleep Research and a board-certified psychiatrist of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology. He obtained his medical degree in 2009 and received his PhD in 2016 (restless legs syndrome in hemodialysis patients) in Tokyo, Japan. His main research interests are sleepiness, insomnia, circadian rhythm sleep-wake disorders, parasomnias, sleep-related movement disorders, and schizophrenia. He has authored 43 original peer-reviewed articles in English, and more than 50 publications in Japanese. His h-index is 12 (Google Scholar).

S-01-4 Treatment strategy for long-term management of patients with restless legs syndrome



○ Naoko Tachibana^{1,2}

¹ Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital, Japan, ² Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute, Japan

Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder showing peculiar sensorimotor symptoms characterized by motor restlessness relieved by physical stimulation such as scrubbing and patting the legs, or standing up and walking. These symptoms are most prominent at nocturnal bedtime and often associated with severe insomnia. During recent years, several management algorithms have been published, but real-world practice is far more complicated than these flow chart-based treatment. Firstly RLS is often a life-long disorder and its onset in some patients is dated back to their infancy, therefore, the knowledge about natural history of RLS is essential. Secondly, iron plays an important role in symptom fluctuation. Clinically it was already known in 1990s that iron status was closely related to RLS, and following these human findings, iron deficient RLS animal models have been vigorously studied by the researchers led by Allen and Earley. Iron is a strong treatment option to some RLS patients, especially women who have family history of RLS, and timely regular checking serum ferritin is one of the tips in long time management of RLS. This strategy helps to maintain the smallest optimal dosage of dopamine agonists to avoid future augmentation. Thirdly, it must be always noted that RLS symptoms have circadian variation. Instructions for package inserts of drugs for RLS in Japan indicate that these drugs (i.e. pramipexole and gabapentin enacarbil) should be prescribed to be taken at night, but not all RLS patients have symptoms exclusively at night. Therefore, another tip of treatment is to be aware when YOUR patients should take medication according to their specific time slot in which they suffer from RLS symptoms.

[Curriculum Vitae]

Dr. Naoko Tachibana is Director of Center for Sleep-related Disorders in Kansai Electric Power Hospital and Chief Scientist of Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute in Osaka. She firstly started her career as a psychiatrist, and later after three year stay in Maudesly Hospital and Queen Square in London from 1989 to 1991, she changed her career into neurology. The experience in two hospitals made her lifetime interest in the boarderland between two specialties. As sleep is definitely situated in this field, she had clinical training about sleep medicine in Stanford Sleep Clinic and Sleep HealthCenters affiliated to Brigham and Women's Hospital. She obtained a status of International Sleep Specialist in 2001, and RPSGT in 2004. During recent 10 years, she has been activity involved in education of technologists and young neurologists to develop an integrated sleep team. She is currently President of Integrated Sleep Medicine Society Japan.

S-01-5 Difference in background factors between treatment responders to gabapentin enacarbil and placebo



○ Yuichi Inoue^{1,2}

¹ Department of Somnology, Tokyo Medical University, Japan, ² Yoyogi Sleep Disorder Center, Japan

Currently, for the treatment of restless legs syndrome (RLS), $\alpha 2\delta$ ligands have been recommended as the first line. However, unfortunately, two placebo-controlled studies (Phase II/III and postmarketing) in Japanese patients with RLS failed to demonstrate a superiority in the efficacy of gabapentin enacarbil (GE) 600 mg over placebo in the change from baseline in International Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) score at the end of the treatment period. The high response to placebo is thought to be a main reason why the post-marketing study failed. The objectives of this post hoc analyses were to determine potential predictive factors associated with improvement in IRLS score with GE treatment and to identify subgroups with higher placebo responses. We combined data from the two Japanese studies and analyzed change from baseline in IRLS score in the pooled population and subgroups defined by several patient characteristics. Moreover, we calculated the variable importance of each factor and performed predictive enrichment analysis to identify an enrichable subpopulation with greater improvement by GE treatment. The post hoc analyses suggested that higher baseline IRLS score (21) and higher body mass index (25 kg/m²) were associated with higher placebo responses. On the other hand, positive family history of RLS, prior use of dopaminergic receptor agonists, and higher baseline ferritin level (50 ng/mL) were associated with higher responses to GE. Our results suggest that patients with typical idiopathic RLS characteristics, including positive family history and no low ferritin level, would be expected to derive the greatest benefits from GE treatment.

[Curriculum Vitae]

Professor, Department of Somnology, Tokyo Medical University President, Yoyogi Sleep Disorder Center

He got a doctor of medicine degree in graduate school of Tottori University in 1986.

He became a Professor of the Department of Psychiatry at Tokyo Medical University in 2007. He also assumed the position of Director of Japan Somnology Center and Professor of Department of Somnology at Tokyo Medical University in 2008. He became President of Yoyogi Sleep Disorder Center in 2011.

He now is the Board Directors of The Japanese Society of Sleep Research, Japanese Society for Chronobiology, Secretary general of Asian Sleep Research Society and chair of World Sleep Society Nominating Committee. Main target of his research is clinical sleep medicine including researches on insomnia, RBD, movement disorders and hypersomnia.

非侵襲的神経刺激を用いたリハビリテーション医療における知と実践

座長：和田 直樹 群馬大学大学院医学系研究科リハビリテーション医学

山中 義崇 千葉大学病院浦安リハビリテーション教育センター

〈ねらい〉

神経可塑性を誘導する非侵襲的神経刺激法を用いた神経リハビリテーションは様々な技術開発により、疾患対象も脳血管障害やパーキンソン病、ALSなどの神経疾患に拡大してきた。本シンポジウムでは非侵襲性神経刺激法を用いたニューロリハビリテーションテクニクスに関する知の整理、ならびに臨床における実践にどのようにつなげていくか、第一線の先生方にご講演いただく。

後援：日本リハビリテーション医学会

S-02-1 tDCSとrTMSの共通点と相違点：最適な刺激を目指して



○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

非侵襲的神経刺激は、神経系の可塑的变化を促進させる neuromodulation の手法として、神経リハビリテーションの臨床や研究で用いられてきた。代表的な脳刺激法は経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) や反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) であり、これらを発展させた様々な手法が開発されている。

tDCSの陽極電極 (anode) による刺激部位では神経細胞の静止膜電位は脱分極しやすくなり、皮質興奮性は促進される。一方、陰極電極 (cathode) による刺激部位では静止膜電位は過分極し、皮質興奮性は抑制される。磁気刺激と比較して、装置が廉価でセッティングも簡単であるが、空間分解能と時間分解能は劣る。MRI構造画像を用いた頭部モデルにより、必ずしも刺激電極直下の脳表に脳内電界のピークが出現せず、電界は複雑な空間分布をしていることが示されている。tDCSと同じ装置を用いて、交流刺激を与える経頭蓋交流電気刺激 (transcranial alternating current stimulation: tACS) や刺激電流の振幅や周波数をランダムに変動させる経頭蓋ランダムノイズ刺激 (transcranial random noise stimulation: tRNS) などの有効性も検証されている。

rTMSは1Hz以下の低頻度刺激では、刺激部位の皮質興奮性を抑制し、5Hz以上の高頻度刺激では皮質興奮性を促進させる。tDCSと共に脳卒中後の片麻痺や失語症の改善や神経変性疾患の症状の改善など目的とした研究が行われている。磁気刺激には、一定の周波数で刺激する conventional rTMSだけでなく、刺激間隔を様々な調整する patterned TMSがある。後者には、4連発磁気刺激法 (quadripulse stimulation: QPS) や theta burst stimulation (TBS) などがある。QPSやTBSでも、刺激条件により、皮質興奮性が促進、または、抑制される。一般に、電気刺激では、16~35平方cmの電極を頭皮に固定するが、頭部を装置に固定させる必要がなく、刺激中に様々は認知課題を実施したり、リハビリテーション治療を行うことも可能である。一方、磁気刺激では、刺激コイルによる刺激部位を保つために頭部を固定し、動きは制限される。いずれの非侵襲的刺激も、作用機序、効果的な刺激方法や効果の個人差について、健常人や様々な疾患患者を対象として、精力的な検討が行われている。

【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 寄附研究部門准教授
 2020年 富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科 特命教授
 2022年 富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科・同大学院医学薬学教育部生命・臨床医学専攻リハビリテーション医学講座 教授

S-02-2 Parkinson症候群の体軸 症状と非運動症状に対す る非侵襲脳刺激法



○眞野 智生

奈良県総合医療センター リハビリテーション科

パーキンソン病の運動障害は、基底核からの抑制系出力の増加による運動制御障害が主体である。近年では機能的画像検査の充実から、パーキンソン病患者の大脳皮質内ネットワーク障害も注目されている。パーキンソン病患者の治療は、薬物療法・デバイス補助療法・運動療法などが主体であるが、大脳皮質内ネットワークの神経修飾技術として非侵襲脳刺激法がいくつかの臨床試験にて試みられた。特に、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、最も探索的臨床試験の報告が多く、パーキンソン病の運動機能の改善が報告され、臨床応用の機運が高まった時期もあった。しかし、検証試験では、プラセボ効果も影響し、有意な結果は得られなかった。近年のメタアナライシスにても運動機能全般の改善効果は示せていない。しかし、複数の報告で、刺激回数が増えるほど、運動機能の改善効果は大きくなることから、複数の報告で確認できている。また、すくみ足を含めた歩行障害や立ち上がり動作を評価指標とした研究でも、有意な改善効果を示している。自験例においても、デバイス補助療法である深部脳刺激療法(DBS)が振戦や筋強剛の改善効果が大きい印象がある。これらの結果から、パーキンソン病の体軸症状には、大脳皮質内ネットワーク障害が関与していることが示唆される。rTMSの臨床応用に関しては、効果が一過性で繰り返しの刺激が必要な点や、最適な刺激条件が未設定であることを鑑みると、臨床応用に至るには時間を要する。しかし、パーキンソン病の運動障害のメカニズムを紐解くうえで、非侵襲脳刺激は有用なツールの1つであると考えられる。本講演では、パーキンソン病の認知機能障害や精神障害などの非運動症状に対する非侵襲脳刺激法の改善効果についても触れ、大脳皮質内ネットワーク障害を考察する。

【略歴】

主な経歴

2004年 名古屋第二赤十字病院 研修医
2004年 名古屋第二赤十字病院 神経内科
2014年 名古屋大学大学院 修了 医学博士
2015年 米国NIH留学、National Institute of Neurological Disorders and Stroke 研究員
2016年 大阪大学 脳神経機能再生学 特任助教
2018年 同 特任講師
2019年 奈良県立医科大学 リハビリテーション科 講師
2021年 同 准教授
2022年 奈良県総合医療センター リハビリテーション科 部長

主な所属学会と活動

日本神経学会専門医、指導医
日本リハビリテーション学会専門医、指導医、代議員、近畿地方会理事、専門医試験委員
日本神経治療学会評議員
日本脳血管認知症学会評議員
日本医師会認定スポーツ医

S-02-3 脊髄刺激：歩行障害に対 する経皮的脊髄電気刺激 システム



○藤原 俊之

順天堂大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学

ヒトの歩行運動は脊髄反射を用いた運動により構成されている。拮抗筋との相反する動きは相反性抑制により制御されており、遊脚期における下肢の振出しはflexor reflexの利用により再現が可能である。また遊脚相に対して対側の下肢の立脚は交叉性伸張反射を利用している。歩行ではこれらの脊髄反射回路を利用した脊髄歩行回路を利用し、それを上位中枢からの制御により調節していると考えられる。

Hofstoetter et al (2008) は非侵襲的な表面電極による経皮的脊髄電気刺激により健康成人において大腿四頭筋、ハムストリングス、前脛骨筋、下腿三頭筋に歩行類似の筋活動を誘発することが可能であることを報告している。そこで我々は、健側下腿三頭筋筋活動により片麻痺患者の歩行周期における遊脚期初期ならびに立脚期後期を判別し、健側下腿筋活動をトリガーとして運動閾値下の刺激強度のburst刺激を随意的なトレッドミル歩行に合わせて経皮的に脊髄後根へ与えるFunctional Assistive Stimulation (FAST) walkを開発した。本法は不随意的な脊髄反射を誘発して歩行運動を再建しようとするものとは異なり、歩行周期における遊脚期初期の麻痺肢振出しと立脚中期における股関節伸張、膝伸張のタイミングに合わせて、脊髄反射を利用して脊髄歩行回路の興奮性を上げ、随意的な歩行運動をアシストする目的であり、それにより歩行訓練効果があるものと思われる。本講演では我々の開発したFASTwalkシステムの効果ならびにその神経生理学的機序に関して紹介する。

【略歴】

1993年3月 福井医科大学医学部医学科卒業
1993年4月 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室入局
2002年4月 Institute of Neurology (London, UK) Research Fellow (Prof. John Rothwell)
2003年4月 国立東埼玉病院リハビリテーション科医長
2005年9月 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室専任講師
2014年4月 東海大学医学部専門診療学系リハビリテーション科学准教授
2017年1月 順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学 教授
順天堂大学医学部リハビリテーション医学研究室 教授
2019年4月 順天堂大学保健医療学部理学療法学科 学科長・教授 (併任)

**S-02-4 patterned rTMS :
Quadripulse stimulation
とTheta burst
stimulationの臨床応用**



○川上 途行

慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室

経頭蓋磁気刺激に関して、反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) が臨床応用されるようになって久しい。rTMSとは刺激強度、刺激頻度、刺激回数を変化させ反復して行うことによって大脳皮質の興奮性を変化させる手法である。昨今、より強力な刺激として不規則なrTMS、いわゆるpatterned rTMSが一般的になってきている、その代表的な刺激法がQuadripulse stimulation (QPS)とTheta burst stimulation (TBS)である。QPSは単相性の磁気刺激を一定間隔で4連発を5秒ごとに30分間与える手法、TBSは、刺激間隔が50 Hz の3 連発の刺激を、5 Hz (θ周波数) で繰り返す手法である。規則的なrTMSより強力にLTP (Long-Term Potentiation)/LTD (Long-Term Depression) 様の変化を誘導できる刺激法であり、QPS、TBSともに促進効果が得られる刺激方法、抑制効果が得られる刺激方法があるのは類似点である。例えば、脳卒中患者の治療を行う場合は、損傷側の一次運動野の興奮性を高める目的、もしくは非損傷側の脳活動を低下させることで、過剰となっている損傷側の脳に対する抑制(半球間抑制)を減弱させる目的で用いられる。

TBSは90 から190秒という短い刺激時間でできるため、臨床場面で使いやすく、研究論文の数も飛躍的に増えている。一方で、TBSの一次運動野に与える効果は被験者間の個人差が大きいことが知られているため注意が必要である。QPSは刺激時間に30分を要する点が臨床応用にはハードルになるが、効果の個人間変動性は比較的低いため、得られる効果を予測しやすいことは有利である。

本講演では、リハビリテーションとの組み合わせを含む、QPS、TBSの臨床応用の実際について概説する。

【略歴】

2003年、新潟大学医学部卒業。同年慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室入局、2009年にリハビリテーション科専門医、2013年に医学博士号取得。University College of London訪問研究員を経て、現在慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室准教授。慶應義塾大学病院痛み診療センター副センター長。

日本リハビリテーション医学会専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医、日本臨床神経生理学会専門医(筋電図・神経伝導分野)、日本体育協会公認スポーツドクター、日本障害者スポーツ協会公認障害者スポーツ医、日本摂食・嚥下リハビリテーション学会認定士、身体障害者福祉法第15条指定医(肢体不自由、嚥下障害、音声・言語機能障害)、義肢装具等適合判定医。

Overview of autoimmune peripheral neuropathies

Chairs : Norito Kokubun

Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan

Ryo Yamasaki

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

《Objective》

In recent years, as the pathophysiology of autoimmune peripheral neuropathies has been increasingly elucidated, multiple therapeutic agents are started to be developed. In this symposium, we will introduce the pathophysiology of immune neuropathy, the outline of diagnosis and the therapeutic prospect.

S-03-1 Overview of Guillain-Barré syndrome (GBS)

○ Nortina Shahrizaila

University of Malaya, Malaysia



Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated neuropathy and patients with GBS tend to present with an antecedent illness, before the onset of a relatively acute progressive sensorimotor neuropathy. Since its first description more than a century ago, our understanding of the clinical presentation and pathophysiology of the disease has evolved. Clinical trials of potential therapeutic candidates, together with emerging data from large international collaborative studies on GBS, has contributed to a greater understanding of the many facets of this disease. The current talk aims to provide an overview of GBS, highlighting the more recent developments.

【Curriculum Vitae】

Dr Nortina Shahrizaila graduated from University of Nottingham Medical School, UK in 1997. She went on to complete her general medical training, specialist neurology training and doctorate degree in the UK before returning to Malaysia in 2009. As part of her specialist neurology and neurophysiology training, she worked at tertiary neurology centres including Queens Medical Centre, Nottingham and the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. She is currently employed as Consultant Neurologist at University Malaya Medical Centre as well as Professor of Neurology at University of Malaya. She has subspecialty clinical and research interests in the field of peripheral neuropathies, motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis and peripheral neurophysiology.

S-03-2 CIDP overview

○ Yu-ichi Noto

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan



Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), although rare and heterogeneous, is one of the most common immune-mediated neuropathies. The term CIDP was coined to distinguish it from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome (GBS)) in the late 1970s. There are several recent developments in the diagnosis and treatment of CIDP. The major one is the second revision of the European Academy of Neurology / Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) guideline in 2021. Although some specific disease-associated antibodies, such as antibodies to neurofascin, contactin, and contactin-associated protein 1, have been identified in the last decade, the presence of these antibodies is indicative of a separate disease in the EAN/PNS guideline. Therefore, there is no gold standard test for CIDP, and the diagnosis is made by exclusion. To increase diagnostic accuracy, the guideline taskforce attempted to make practical sense of the diagnosis of typical CIDP and its variants. Regarding the biomarker of disease activity, the serum neurofilament light (sNfL) chain, which is a nonspecific marker of axonal damage, may be helpful in the management of CIDP. Classically, the treatment for CIDP included intravenous immunoglobulin (IVIg), steroids, and plasma exchange. Recently, subcutaneous IG (SCIG) was added as first-line therapy for maintenance. Many patients with SCIG treatment appreciate self-sufficiency and being able to get the treatment when they need it and where they need it. Also, other therapeutic strategies have recently been developed. For CIDP patients who are not responsive or become refractory to first-line therapies, rituximab seems to be the most promising. Furthermore, the neonatal Fc receptor (FcRn) blocker, which has recently been approved for the treatment of myasthenia gravis, is currently under investigation in CIDP.

[Curriculum Vitae]

Education:
2008-2012 Entered Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, graduated with Ph.D.
1997-2003 Entered Faculty of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, graduated with M.D. degree.

Employment:
2022-2023 Lecturer, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine.
2013-2016 2017-2022 Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine.

Research Experience:
2015-2017 Postdoctoral research fellow, Brain and Mind Centre, The University of Sydney, Advisor Prof. Matthew Kiernan
2009-2011 Research Fellow, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Advisor Prof. Satoshi Kuwabara

S-03-3 Treatment selection according to the pathophysiology of autoimmune nodopathy

○ Ryo Yamasaki

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



We previously found that the serum of patients with combined central and peripheral demyelination (CCPD) had a high rate of antibodies against the paranode of Ranvier's protein, neurofascin 155 (NF155) (Kawamura et al., 2013). In the process, it was suggested that many anti-NF155 antibody-positive individuals might be in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). When the sera of CIDP patients were analyzed using the flow cytometry method, the IgG4 anti-NF155 antibody was positive in 9 of 48 cases (18.8%). These patients had characteristic clinical features such as juvenile-onset, distal predominance, tremor, swelling of the root, and elevated CSF protein (> 100 mg/dl). In addition, high-dose intravenous immunoglobulin therapy (IVIg), which should be effective for CIDP, was not effective, and treatment with steroids was effective (Ogata et al., 2015).

Now, the widely used CIDP diagnostic guidelines (EFNS / PNS (2010)) have recently been revised by the European Academy of Neurology / Peripheral Nerve Society (EAN / PNS (2021)) joint task force. The main changes are as follows: (1) "Atypical CIDP" has been renamed to "CIDP variant", and previously known as "MADSAM (Lewis-Sumner)", "Distal-Symmetric (DADS)", "Pure motor CIDP", "Pure sensory CIDP", were re-classified as "Multifocal CIDP", "Distal CIDP", "Motor CIDP", "Sensory CIDP", and "Focal CIDP" respectively. (2) The electrical diagnosis level has been changed from the conventional three levels of definite, probable, and possible CIDP to two levels of CIDP and possible CIDP. (3) Autoimmune nodopathy (cases positive for autoantibodies against CNTN1, NF155, Caspr1, NF140 / 186) was isolated from CIDP. (4) Introduced a sensory nerve conduction test as an electrical diagnostic standard. (5) Initial treatment/maintenance therapy for each disease type was recommended. We would like to provide an opportunity for discussion on the clinical application of the new guidelines.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ryo Yamasaki is currently an associate professor at the Department of Neurology, Neurological institute, graduate school of medical sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. He graduated from Kyushu University Faculty of Medicine in 2000. He obtained his Ph.D. degree in 2008. He worked as a postdoctoral research fellow at Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Ohio, USA, from 2010 to 2012. After he returned to Kyushu University as an assistant professor, he engaged in clinical neurology and basic research. His research interest is in the pathomechanisms of various neurological disorders through microglia/macrophage dysfunctions.

**S-03-4 Vasculitic neuropathy:
An overview**

○ Ryota Sato

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

Vasculitic neuropathy affects the blood vessels that nourish the peripheral nerve system and is common in vasculitis. Patients with vasculitic neuropathy often report painful (acute or subacute) and multifocal (sensory or sensorimotor) neuropathy with a stepwise progression. Clinical presentation of symmetric polyneuropathy and slow progression may complicate the diagnosis of vasculitic neuropathy in some patients because these findings usually indicate metabolic and toxic neuropathy. The histopathological demonstration of vascular damage is necessary for a definitive diagnosis of vasculitis. The International Chapel Hill Consensus (CHCC) classifies vasculitis by blood vessel size. Although vessels in the peripheral nerves correspond to small arteries and arterioles in the CHCC classification, vasculitis with lesions of various-sized vessels can present with peripheral neuropathy according to clinical practice reports. Thus, when examining patients with suspected vasculitic neuropathy, it is important to note whether the lesion is systemic or nonsystemic, that is, localized to the peripheral nerves or not. Lesions on other organs might provide histologic evidence of vasculitis if a nerve biopsy is inconclusive. Nerve conduction studies can also provide evidence of vasculitic neuropathy as asymmetric or multifocal axonal involvement. Vasculitic neuropathy is more commonly diagnosed based on indirect findings suggestive of vasculitis rather than direct histologic evidence of vasculitis.

Comprehensive interpretation of clinical, laboratory, and pathological findings is essential for accurate diagnosis of vasculitic neuropathy. Patients with vasculitic neuropathy benefit from early diagnosis and treatment, as delays in diagnosis and treatment often lead to more severe sequelae. This symposium outlines the current understanding of pathophysiology, clinical presentation, laboratory findings, classification, diagnosis, and treatment of vasculitic neuropathy.

[Curriculum Vitae]**WORK EXPERIENCE****Junior resident**

Apr 2011- Mar 2013 Yamaguchi Prefecture Grand Medical Center

Neurology Trainee

Apr 2013- Mar 2014 Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Apr 2014- Mar 2015 Yamaguchi Prefecture Grand Medical Center

Apr 2015- Mar 2017 National Hospital Organization Kanmon Medical Center

Apr 2017- present Yamaguchi University Graduate School of Medicine

QUALIFICATIONS AND MEMBERSHIPS

Qualified Neurologist (The Japanese Society of Neurology)

The Japanese Society of Internal Medicine - member

The Japanese Society of Neurology - member

The Japanese Society of Neuropathology - member

Japanese Peripheral Nerve Society - member

Japan Society for Dementia Research - member

The Japan Stroke Society - member

Peripheral Nerve Society - member

**S-03-5 POEMS syndrome
overview**

○ Tomoki Suichi

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome is a rare cause of demyelinating polyneuropathy associated with plasma cell dyscrasia. Although the pathophysiology of POEMS syndrome is not fully understood, proliferation of plasma cell and overproduction of vascular endothelial growth factor (VEGF) are thought to play principal roles in its pathophysiology. Patients with POEMS syndrome present a fatal course if they do not receive appropriate treatments and their mean survival time was 2-3 years in the 1980s. Recently, patients with POEMS syndrome have been treated with therapeutic interventions targeting plasma cell, such as high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, immunomodulatory drugs, and proteasome inhibitors. These treatments have brought about great benefits for patients and the prognosis of this disease has been significantly improved. Japanese nationwide survey conducted in 2015 showed 93% of 10-year overall survival. On the other hand, some patients could have poor outcome mainly due to delayed diagnosis; and therefore, promoting early diagnosis is essential for further improvement of the prognosis. A new diagnostic criterion for POEMS syndrome has been proposed to facilitate early diagnosis. In 2021, thalidomide and ELISA kit for VEGF were approved for treatment and diagnosis, respectively. Clinical practice of POEMS syndrome is expected to be standardized near future.

[Curriculum Vitae]**Education and Professional Experience**

2021-Present : Specially Appointed Assistant Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

2020 : Postdoctoral Fellow, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

2020 : Ph.D. in Graduated School of Medicine, Chiba University

2013 : Resident, Department of Neurology, Chiba University

2011 : M.D. in School of Medicine, Chiba University

Specialty

Peripheral neuropathy, Neuroimmunology, Neurophysiology

これからの若手育成について語ろう

座長：生坂 政臣 千葉大学医学部附属病院総合診療科
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〉

世代間の考え方が大きく変わりつつある。加えて、時代の変化も早く、コンプライアンスがますます重視されるようになった。従来通りの方法では、若手を効果的に育成することは難しい。今後の若手のキャリア形成を管理者層はどのように考え貢献すべきか、様々な角度から検討する。

S-04-1 若手の育成：総合診療領域からのメッセージ



○生坂 政臣

千葉大学病院 総合診療科

英国のように国策として養成されたGeneral Physicianや、米国のように専門医診療費高騰で、医療にアクセスできなくなった不満を背景に国民的な後押しで誕生したFamily Physicianとは異なり、フリーアクセスを基本とするわが国では、国民や若者が総合診療医よりも医学の最先端に行くサブスペシャリティを志向するのは当然であろう。しかし医療が先鋭化し細分化するほどに、その隙間を埋めながら全体を診る医師の必要性も論を待たない。

この医療制度下で若者の関心を総合診療へ向かわせる方略として、診断推論という他領域で扱っていない臨床スキルを利用した。本来、総合診療医の対象疾患は容易に診断できるコモディティーズであるため、特別なスキルは不要である。しかしフリーアクセスを謳うわが国の病院は、適切に診療科を選ぶことができずに診断難民となった患者で溢れており、このような患者は総合診療部門に集積するため、その問題解決手段となる診断推論を総合診療の専門性として広報することにしたのである。そうして生まれたのがNHKの総合診療医ドクターGである。番組たまごという2009年のBSのトライアル番組で紹介された企画であるが、予想外の反響があり、翌年より地上波で足かけ9年間放映され、総合診療という名称を国民に知らしめることに成功した。但しこれには功罪がある。診断推論というアドバルーンは確かに国民や医学生に関心を集めたが、ドクターGは大病院の診断部門で活躍する医師なので、地域診療所や中小病院で働く総合診療医とは大きくイメージが異なる。

今後、総合診療の多様性に基づくアイデンティティーの調整が必要になるが、少なくとも診断推論スキルはドクターショッピング患者診療をポジティブに捉える方略となった。これ以前にも、同じくネガティブに捉えられ、総合診療医が担当することが多かった、大病院の振り分け外来で類似の成功体験がある。振り分け時の病歴と身体診察のみで大半の診断にあたりがつくことを、症候診断という切り口で2002年よりケアネット社の衛星放送を介して広報し、振り分け外来は面白いという評判に変えることに一定の成果を取めたのである。広報活動はネガティブな部分を隠して行われがちだが、魅力に転換する方略と併せて提供すれば、逆に強烈なアピールポイントになり得る。以来、避けて通れないカルマであれば、それを味わい尽くす方略を探ってみることにしている。

【略歴】

1985年 鳥取大学医学部卒業
1989年 東京女子医科大学大学院医学研究科博士課程終了
1990年 アイオワ大学家庭医療学レジデント
1993年 東京女子医科大学神経内科助手
1999年 聖マリアンナ医科大学総合診療内科講師
2002年 生坂医院副院長
2003年 千葉大学医学部附属病院 総合診療部教授
2014年 千葉大学医学部附属病院 副病院長

資格

米国家庭医療学専門医、日本内科学会総合内科専門医、日本プライマリケア学会認定医・指導医、日本病院総合診療医学会認定医、日本神経学会神経内科専門医

主な役職

日本専門医機構 総合診療専門医検討委員会 委員長

S-04-2 大学病院産業医から見た「教育」と「ハラスメント」の境界線



○吉村 健佑

千葉大学病院次世代医療構想センター

大学病院での産業保健活動は簡単ではない。勤務する医師たちは産業保健的な管理をされることに慣れておらず、勤務時間は長く、多様である。さらには兼務先が多数に及び、勤務時間管理は容易ではない。2024年の4月からの医師の働き方改革を目前にしているが、課題は多く間に合うかやや怪しい雰囲気も漂う。

演者は2018年から千葉大学病院の産業医を任じられ、復職判定から個別支援、管理職向けメンタルヘルス研修などを担当してきた。その中で「ハラスメント」と思われる事例にも複数対応してきた。大学病院は教育機関であり、修練の場である。時に上司から、厳しい指導を受ける場面もある。医療安全上、やむを得ないこともある。指導する側としては、「当然の対応」としていても、受け取る側（多くは専攻医、臨床研修医、医学生など年齢が若い）から見ると、「ハラスメント」と受け止められることもある。どのように考えたらいいのだろうか。労働施策総合推進法（通称「パワハラ防止法」）の中では、パワーハラスメントを以下のように定義している、①優越的な関係を背景としている、②業務上必要かつ相当な範囲を超えている、③労働者の就業環境が害される（身体的・精神的苦痛を与える）ことである。

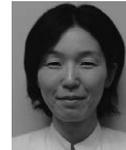
ハラスメントが起こることで被害者側の心の健康状態が悪化し、周辺の職員も含めて勤務意欲が低下し、人材流出・生産性低下につながる。適正な対処をしないと、いわゆる「ブラック病院・診療科」のレッテルが張られ、人材を集められなくなってしまい、重大な支障をきたす。

本講演では、病院における具体的な事例を踏まえ、ハラスメントが起きにくい環境づくり、適切な教育指導の範囲、ハラスメント（疑い含む）事案が発生した時の対応などを概説する。

【略歴】

2007年千葉大学医学部卒。東京大学大学院 (MPH)・千葉大学大学院修了 (Ph.D)。
精神科医として勤務後、2015年厚生労働省にて医療政策に関わる。2018年千葉大学病院特任講師・産業医。2019年より現職。
専門は医療政策、産業保健、精神保健。
精神保健指定医・精神科専門医/指導医・労働衛生コンサルタント。
著書「医良戦略2040-2040年の医療を生き抜く13の戦略」(ロギカ書房,2022年)

S-04-3 働き方改革の下での若手育成



○関口 縁

JR 東京総合病院 脳神経内科

医師の働き方改革実現にむけて、2024年4月から改正医療法が施行される。時間外労働の上限や健康確保のための措置が明記されており、時間外労働の減少が期待される。加えて、勤怠管理をうけながら働くことが当たり前となり、若い世代を中心に長時間労働を避けワークライフバランスが保てる職場が求められる傾向は強まると予想される。

勤務時間の短縮と効率化が求められる状況下で若手を育成するには、従来の方法に比べて、育成にかかる時間対効果、いわゆる"タイムパフォーマンス"を意識する必要がある。具体的には、カンファレンスや回診、抄読会などが長時間にならないよう開催時間を設定する、1症例毎の学びを濃くするように指導を工夫する、研修内容を見直し取捨選択する、などの方法が考えられる。加えて、個々のキャリアプランを聞き取り、プランに沿った研修となるようサポートすることが、若手の満足度を高める。適宜フィードバックを受けながら、目的意識をもって研修に取り組むことは、効率のよい育成に必要である。

長時間労働を必須としない効率的な若手育成が進めば、より多様な人材が研修をうけキャリアを形成することができ、働き方改革の推進が期待できる。しかし上記のような取り組みには、育成する側の医師にも労力を必要とするため、管理職が業務改革と組織のマネジメントを行って働き方改革を主導し、指導する人的・時間的資源を確保する必要がある。演者を含めた指導する側の世代が、自らが研修を受けた時代とは異なる状況であり変化が必要なことを認識し、意識改革することが何より重要であろう。当院や医局での若手育成に対する取り組みを紹介しつ、課題と対策を議論したい。

【略歴】

2004年 3月 千葉大学医学部卒業
2006年 4月 千葉大学医学部神経内科入局
2012年10月 千葉大学医学部附属病院神経内科 助教
2019年10月 現職 JR東京総合病院脳神経内科 主任医長

【所属学会】

日本内科学会
日本神経学会
日本神経免疫学会
日本臨床神経生理学会
末梢神経学会

S-04-4 若手をバーンアウトから
守るための戦略○小川 崇、横山 和正、
服部 信孝

順天堂大学医学部附属 順天堂医院 脳神経内科

バーンアウト(燃え尽き症候群)は「高いストレスにさらされながら、高い精神的健康度を維持している人が、精神的健康度やストレス耐性を失った状態」と定義され、情緒的消耗、脱人格化、個人的達成感の低下を三要素とする(脳神経内科, 2021)。バーンアウトは誰にでもおこりうる状態であるが、今回は若手神経内科医に注目し、その背景因子を明らかにする。若手の定義は専門医取得を基準として、専門医取得前～専門医取得後3年目までと定義した。これは医師免許取得後10年目未満(神経内科入局後7～8年未満)の方を多く含み、社会通念上の若手医師群を反映すると考えたからである。

若手の現状を把握するため、我々が以前に行った各大学のバーンアウトに関するアンケート調査結果(医学の歩み2018)の再解析を行った。合計666回答のうち、「若手Junior」は291例であった。背景は、20歳・30歳台が90%、女性が30%、独居が50%、助教以上は25%、睡眠6時間未満が26%、月10回を超える当直が6%であった。

バーンアウトの要素を持つ割合は約25%であり、全体の割合(神経総会2019シンポジウム10)とほぼ同じであった。給与の不満足、転職の検討、人間関係が不良、相談相手がない、相談相手が複数いない、神経内科研修の不満足、仕事の意義不足がバーンアウト傾向に関連があった。ワークライフバランスの不満足も関連し、診療・研究・教育・管理業務における理想と実際の割合を問う自記式項目では、診療・研究・教育の割合に有意な差が生じていた。アンケートの自由記載項目における若手の意見として、バーンアウトになりうる状態の改善に必要なのは、業務分担、適度な休息、医局員の増加、サポートの強化、労働時間の適正化、労働環境改善、事務仕事量の減量で7割を占めた。

本講演においては、これらの点について実際のデータを提示し、「若手以外の世代Senior」との比較も含めて議論を深めて行く。我々がバーンアウトに関する調査を行ってから5年になるが、これらの結果が少しでも現在の若手の状況を改善する戦略の一助になるとともに、本学会参加者の日常診療において、実際の5年間の変化を実感できていることが望まれる。

【略歴】

2006年3月 早稲田大学 教育学部 卒業
 2013年3月 藤田医科大学 卒業
 同年4月 順天堂医院初期臨床研修医
 2015年4月 脳神経内科 入局
 2022年3月 順天堂大学大学院 博士課程 卒業
 同年4月 順天堂大学浦安病院 助教

脳神経内科における法律, 訴訟, 法的問題

座長: 大平 雅之 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
石浦 浩之 岡山大学脳神経内科

〈ねらい〉

医療は医師と患者の良好な信頼関係の上に成り立っており、その上で医師は質の高い安全な医療を提供する義務があり、そのためには背景にある法律, 法的問題について知っておく必要があります。脳神経内科医は、頭痛, 認知症といった common disease から神経難病に至るまでの診療に関わるとともに超高齢社会においては重要な役割を担っていると言えます。しかし、日常の診療業務で多忙のあまり、法的問題について考える余裕がないのが現状であります。

これまで本学会で法的問題について触れられたことはほとんどありませんでした。本シンポジウムでは、認知症, 神経難病の終末期医療における法的問題についてそれらに詳しいお二人の医師に、また脳神経内科に関連した訴訟について医療訴訟を専門とされているお二人の弁護士の方からお話をうかがい、改めて脳神経内科における法的問題について考えてみたいと思います。

S-05-1 脳神経内科における法律, 訴訟, 法的問題 -Overview



○山脇 健盛

広島はくしま病院 脳神経内科

医療は医師と患者の良好な信頼関係の上に成り立っており、その上で医師は質の高い安全な医療を提供する義務があり、そのためには背景にある法律, 法的問題について知っておく必要がある。脳神経内科医は、頭痛, 認知症, 脳血管障害といった common disease から神経難病に至るまでの診療に関わっており、超高齢社会においては重要な役割を担っていると言える。しかし、日常の診療業務で多忙のあまり、法的問題について考える余裕がないのが現状である。

一方、民事関連訴訟例数は、2016年をピークに減少傾向にあるが、ここ数年は横ばい~微増となっている。脳神経内科が直接関わることは比較的少ないとは言え、超高齢社会の現在、様々な法的問題を避けては通れないのが現状である。

脳神経内科において法的問題に関わる疾患として、神経難病と認知症が挙げられる。神経難病の終末期においては、とくに人工呼吸器の装着、あるいは取り外しについては倫理的判断が必要であるが、必ずしも法的基準を伴っていない。また、認知症については、病名告知、財産管理、身体拘束、等様々な事項において法的問題が関わってくる。本シンポジウムでは、これらの疾患と法的問題に詳しいお二人の医師に解説いただき、問題点について考えてみたい。

また、お二人の弁護士の方には、まず脳神経内科における common disease である脳梗塞と頭痛を中心に、次に病棟における身体拘束と転倒リスクに関して、それぞれ実際の判例を解説いただき、その問題点について考えていきたい。

【略歴】

【学歴・職歴】

1980年 慶應義塾大学医学部卒業
1980年 慶應義塾大学医学部内科学教室入局
1984年 慶應義塾大学医学部内科学教室(神経内科)助手
1997年 国立循環器病センター 研究所 脳循環研究室 室長
内科 脳血管部門 医長(併任)
2003年 名古屋市立大学大学院 神経内科学 准教授
2009年 広島大学大学院 脳神経内科学 准教授
2013年 広島市立広島市民病院 神経内科 主任部長
2020年 日本郵政(株)広島通信病院 内科
2022年 広島はくしま病院 脳神経内科

【所属学会】

日本神経学会(専門医, 指導医, 元代議員)
日本内科学会(認定医, 総合内科専門医, 指導医, 専門医部会編集委員, 専門医試験委員神経部門世話人)
日本頭痛学会(専門医, 指導医, 理事, 用語委員長, 専門医委員, 編集委員)
日本老年医学会(専門医, 指導医)
日本神経免疫学会(元評議員)
日本認知症学会(専門医, 指導医)
日本神経治療学会(功労会員)
日本アフレシス学会(専門医)
Movement Disorders Society, Japan
Movement Disorders Society American Stroke Association

5月31日(水) 9:50 ~ 11:50

第11会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 3, 4)

S-05-2 神経難病の終末期医療における法的問題

○荻野美恵子^{1,2}¹国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・神経内科、²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

神経難病の終末期医療で法的問題が問われる最たるものは死に直結する状態での人工呼吸療法の中止であろう。私の知るところ、これまでその行為が「合法的に」行われたと思われる事例はない。一方、人工呼吸器を装着していた患者の呼吸器を意図して外して死に至らめたとして嘱託殺人等で有罪判決を受けた事例はある。

2009年に神経内科専門医を対象にALS診療について匿名アンケート調査を行ったことがある。その中にあった「侵襲的人工呼吸器(TV)を装着したALS患者さんまたはその家族から、呼吸器取り外しを求められた経験はありますか」という問いに対して21%(287名)の回答者があると答えており、決してまれな話ではないことがわかった。

法律家に聞くと、日本のどの法律にも「人工呼吸器を外したら殺人罪だ」と明記してあるものはないようだ。起こった事実に基づき、殺人罪や嘱託殺人として立件できるのかを審議しているに過ぎないとのことで、法律で禁じているのではないということである。

急性期医療においては人工呼吸器の中止に関するガイドラインも作成され、一部の病院で予め決められた手続きに沿って実際に中止が行われているが、法的に問題になったことはない。適切な手続きがなかった場合には逮捕、起訴され、有罪になったこともあるので、プロセスを確認する必要がある。しかし、このガイドラインにも神経難病のような慢性疾患については対象としていないことが明記されている。

欧米先進国では人工呼吸器の中止は積極的安楽死との扱いはではなく、患者の治療選択の権利として認められている国がほとんどで、実際に合法として行われている。しかし、欧米諸国がそうしているからといって日本においても同様に正当化されるというものではない。当然ながら物事の考え方は国によって異なり、それにより法も国によって異なるからだ。また、介護の問題など無理なく生きる道を選べるわけではない現状では、ひとたび人工呼吸器の中止を認めると滑り坂理論として主張されるように、死にたくない人まで暗に死を強要されるようになるという危惧も理解できるものである。

患者の権利法的是非や事前指示・ACPの法的効力も時々話題になるので、それらも含めて、実は法に頼る/まかせることはできないのではないかとこの観点で議論したい。

【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(医学博士学位取得)
 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～08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兼務
 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-05-3 法律からみた認知症診療—医師が知っておきたい法律の知識—



○川畑 信也

八千代病院 愛知県認知症疾患医療センター

私たち医師は、日々の診療を法的視点から捉えることをまずしない。しかし、法律では、診療行為は準委任契約として解釈されており、契約は、対等な立場にある当事者同士が一定の合意と納得をすることで成立する権利義務関係である。では、判断能力を喪失した認知症患者が診療契約の当事者になることができるのだろうか。認知症患者は当事者になれないとしたら誰が契約の当事者になることができるのであろうか。医師法では無診察処方禁止しているが、認知症診療の現場では、患者本人が受診を拒否することがあるので家族らの相談受診で処方を行うことも少なくない。医師法違反を問われないのであろうか。遺産相続での紛争を理由に診療情報を求めてくる遺族に対して診療録開示の法的基層はどこに拠っているのだろうか。侵襲的医療行為を開始する際には患者に病名を告知し診療に対する同意が必須である。判断能力を喪失した認知症患者から得た同意は法的に有効なのであろうか。判断能力が低下あるいは喪失した者について誰から同意を得たらよいかについて法的に定立した規範はない。インフォームド コンセント、つまり説明と同意は、現在の医療現場では普遍的な概念であるが、インフォームド コンセントが法規範として採用された事実はないということを知っている医師がどれだけいるのであろうか。インフォームド コンセントは法律ではない。インフォームド コンセントから病名告知をしなければならぬという法的規制はないということになる。では、病名告知にはいかなる法的基盤があるのだろうか。民事法を含めて法律全般を俯瞰すると、認知症患者の法的行為について明確に定立した規範はそれほど多くはないという事実を把握しておくことが重要である。しかし、私たち医師は、そのような認識を持たずに日々の診療を行っているのが実情ではないのであろうか。現実に医療過誤から医療訴訟に至ると、否応なくこのような法律問題と対峙しなければならない状況に遭遇する。本シンポジウムでは、病名告知の是非ならびに身体拘束、財産管理の問題を中心に認知症診療と法律との関わりについて医師の立場から考えてみたい。

【略歴】

昭和大学大学院(生理系生化学専攻)修了後、国立循環器病研究センター内科脳血管部門、秋田県立脳血管研究センター(現:秋田県立循環器・脳脊髄センター)神経内科を経て2008年八千代病院神経内科部長、2013年愛知県認知症疾患医療センター長兼任。2015年から愛知県公安委員会認定医(運転免許適時適性検査)、2016年4月から愛知県安城市認知症初期集中支援チーム責任者。1996年から認知症の早期診断と介護を目的にもの忘れ外来を開設し診療に従事している。

S-05-4 裁判からみた脳神経内科 のcommon disease— 脳梗塞と頭痛を中心に—



○墨岡 亮

仁邦法律事務所

医療安全元年ともいわれた平成11年以降、医療裁判(民事)の新受件数は右肩上がりに増え、平成16年1110件にまで増加した。その後、減少傾向に転じ、近年は概ね800件前後で推移している。また、医療裁判の認容率(全判決における患者側勝訴の割合)は、平成19年までは40%前後であったが、その後急激に低下し、現在では20%前後で推移している。このように、近年の医療裁判の全般的な状況は、一時期と比較すると落ち着いている状況といえる。

他方で、令和4年4月には、頭痛を訴え内科を受診した患者について、脳膿瘍の見逃しがあったとして3億円を超える損害賠償の認容判決が下されるなど、現在でも脳神経内科に関わる裁判例は少なくない。我が国では、全ての判決が公刊物等で公にされる仕組みとなっていないことや、医療裁判の半数以上は判決ではなく和解で終了しており正確な実態の把握は難しいことからの限界はあるが、これまでの医療裁判・医事紛争に関する数多くの経験も踏まえ、近年の具体的な事例に則して、特に脳神経内科のcommon diseaseである脳梗塞と頭痛を中心に、その傾向とそこから窺える注意点を概説する。

【略歴】

【経歴】

1998年 3月 慶應義塾志木高等学校
2002年 3月 慶應義塾大学 法学部 法律学科 卒
2004年11月 司法試験合格
2006年10月 司法研修所 卒、弁護士登録、仁邦法律事務所 勤務
2011年 3月 順天堂大学大学院 医学研究科 卒、医学博士号 取得
2019年 4月 仁邦法律事務所 副所長

【教職】

順天堂大学 非常勤講師
東京都立広尾看護専門学校 非常勤講師
東京都立青梅看護専門学校 非常勤講師

【所属学会】

日本臨床倫理学会

S-05-5 裁判からみた脳神経内科 病棟における院内事故 —転倒と抑制を中心に—



○大平 雅之^{1,2}

¹国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部、

²仁邦法律事務所

社会全体の高齢化に伴い患者の高齢化も急激に進行する中で、患者の転倒、転落事故をいかにして予防するかは医療・介護現場で差し迫った問題である。特に脳神経内科分野では、認知症等により転倒などのリスクがあると認識された場合に身体拘束が検討されることがある。身体拘束は、近時、医療機関・福祉施設における身体拘束をなくす方向が主流であるが、患者の安全を確保するため、身体拘束を検討せざるを得ない場面に遭遇することも稀ではない。この点、平成22年1月26日最高裁判決では、通常の医療現場において身体拘束が例外的に許容されるための要件として、①切迫性、②非代替性、③一時性の3つを掲げ、限定的ながら身体拘束の合法性が認められる余地を残した。精神疾患の患者に対する身体拘束としては、令和2年12月16日名古屋高等裁判所金沢支部判決において一般的な高齢者等に対する身体拘束よりも厳しい判断が示されている。一方で、令和4年1月14日東京地裁判決では、入院中に病院内で転倒し、左大腿骨頸部骨折を負ったケースで、患者側より、看護師らによる転倒転落防止措置として患者の四肢の身体拘束を実施すべき義務を負っていたと主張された。このように、転倒のリスクと身体抑制の妥当性、適法性については一律に判断できないことも多い。そこで、今回、上記最高裁判決以降の本邦における判例を検討し、認知症患者における転倒・身体抑制に関する傾向を検討した。

【略歴】

1999年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
1999年 4月 慶應義塾大学院医学研究科内科学専攻入学
2001年 4月 司法修習(55期)
2002年10月 水戸赤十字病院、弁護士登録(現:仁邦法律事務所入所)
2005年 6月 慶應義塾大学医学部神経内科助手
2009年 9月 University of Alabama at Birmingham 留学
2011年 9月 水戸赤十字病院神経内科副部長
2013年 4月 水戸赤十字病院神経内科部長
2015年 4月 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科講師
2020年 7月 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科准教授
2021年 4月 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部医長、
医療安全対策室長

現在に至る

日本大学法科大学院非常勤講師、日本神経学会医療安全調査委員会委員
医学博士、弁護士(東京弁護士会)

ALSの早期診断・早期介入をいかにやるか

座長：清水 俊夫 東京都立神経病院脳神経内科
熱田 直樹 愛知医科大学医学部内科学講座
(神経内科)

〈ねらい〉

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断時には、ALSの可能性がしばらく見過ごされたり、診断の確証が持たないため長く経過観察されるなどにより、発症から診断までの期間が1年以上の長期にわたることが稀ではない。一方で進行抑制効果が期待される薬剤の治験では、発症後早期に介入した患者群に限って有効性が示唆されることが相次いでいる。今後のALS治療開発と、ALSに対する適切な治療体系の構築にあたり、早期診断、早期介入手順の確立は最重要課題の一つである。ALSの早期診断に向けた症候学的、電気生理学的アプローチ、診断基準の動向、筋からのアプローチ、治療介入との関連で重要度が増している遺伝子診断、および早期介入手段として重要な栄養、代謝、リハビリについて最新知見に基づく議論を行う。

S-06-1 筋萎縮性側索硬化症の早期診断：症候学および電気生理学的診断



○清水 俊夫

東京都立神経病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の早期診断は、疾病受容、治療介入、方針決定において非常に重要である。脳神経内科医にかかるまでのdiagnostic delayの短縮とともに、診断基準を満たさない症例や非典型例を診断する努力が求められる。診断基準は改訂El Escorial基準をベースに、Awaji基準、改訂Awaji基準と修正が繰り返されてきたが、約20%を占める進行性筋萎縮症(PMA)が除外されるとともに、原発性側索硬化症(PLS)の位置づけが曖昧であるなどの欠点が克服されずにいた。2020年にGold Coast基準が発表されたが、PMAの組入とPLSの除外が提唱され、診断感度が改善されたことが報告されている。近年ALSにおける解離性手内筋萎縮の診断的価値が確立されつつある。解離性手内筋萎縮は橈側の手内筋に比べて尺側の手内筋の萎縮が軽いことを指すが、神経伝導検査で簡単に数値化できるため、臨床的な有用性は高い。またAwaji基準以来、fasciculationの診断的重要性が明記され、針筋電図でのfasciculation potential (FP)は、脱神経電位と同等の意義を有するとされた。またcomplex form FPの予後予測因子としての意義も報告されている。Fasciculationは筋エコーで容易に観察されるため、その診断的有用性が確立されつつある。特に安静を維持できない舌筋での有用性が高いが、筋によってはFPのみが記録される場合もあり、現時点では筋電図と筋エコー両者による総合的評価が必要である。

ALSの神経生理学的な予後予測因子としては、fasciculationの分布、complex FP、横隔神経伝導検査の異常、末梢運動神経の軸索膜興奮性の異常などが報告されている。近年、ALS患者の一部で正中神経体性感覚誘発電位のN20-P25振幅が増大することが報告され、生命予後不良の予後因子であることが提示された。ALSは多系統変性を来す疾患であるが、病初期に認められる一次感覚野の興奮性増大がALSの病態と関連している可能性が高い。生命予後の予測は治療方針決定や緩和ケアの適切な導入のために必要であり、中枢感覚機能の評価の臨床的な有用性が示唆されている。

【略歴】

1985年3月	金沢大学医学部卒業
1985年5月～1988年3月	東京女子医大附属病院・茅ヶ崎徳洲会病院にて研修
1988年4月	東京都立神経病院神経内科勤務
1997年1月～12月	サンタルチア病院(ローマ)に留学(神経生理学)
1998年1月	東京都立神経病院 神経内科に復職
2003年6月	東京都立神経病院 神経内科医長
2013年4月	東京都立神経病院 脳神経内科部長
2022年4月	東京都立神経病院 副院長、現在に至る
【学位】	
2013年3月	福島県立医大大学院卒業(医学博士)

【資格・役職】

日本内科学会 認定内科医・指導医
日本神経学会 専門医・指導医・代議員、ALS診療ガイドライン作成委員
日本臨床神経生理学会 認定医・代議員
日本神経治療学会 評議員、緩和ケアガイドライン作成委員
日本神経摂食嚥下・栄養学会 理事
日本難病医療ネットワーク学会 評議員
日本緩和医療学会 呼吸器症状ガイドライン改訂WG員

【受賞歴】

2020年度日本神経治療学会治療活動賞「筋萎縮性側索硬化症の栄養・代謝障害に対する治療法の確立を目指して」

S-06-2 ALSの早期診断：上位運動ニューロン症候と診断基準



○澁谷 和幹

千葉大学病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、上位および下位運動ニューロンの脱落を特徴とする神経変性疾患である。ALS診断基準では、これに基づいて、上位および下位運動ニューロン徴候を検出することが必要とされている。下位運動ニューロン徴候については臨床所見以外に、筋電図で検出される脱神経所見をこれに代用することが確立されている。一方、上位運動ニューロン徴候については、臨床的にこれを検出する以外に確立した検査手法はない。一般臨床においては、下位運動ニューロン障害が強い症例や合併症により上位運動ニューロン徴候の検出が困難な、いわゆる進行性筋萎縮症に該当するような症例も稀ではない。このようなことから、臨床的上位運動ニューロン徴候の代替となりえる検査手法の確立が、試みられている。

画像的には、MRIを用いた大脳皮質脊髄路の拡散異方性の検討は、最も良く知られたものである。更にMRSを用いた研究では、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の低下がALSで報告されている。¹⁸F-FDG-PETを用いた研究では、95%の確度でALSと健常者を識別したとの報告もある。加えて、¹⁸F-FDG-PETで前頭葉代謝低下を示した症例は、予後不良であったとの報告もなされている。グリア細胞のミトコンドリア外膜に存在する末梢性ベンゾジアゼピン受容体に親和性を有するPET製剤である¹¹C-PBR28を用いた研究では、運動野や錐体路における取り込みと臨床的上位運動ニューロンスコアが相関したとの報告もある。しかし、¹¹C-PBR28を経時的に調べた報告では、経時的な変化は認められなかったとも報告されている。

電気生理学的には、経頭蓋磁気刺激検査を用いた運動野や錐体路の機能的変化に関する報告がなされてきた。古典的には、中枢運動伝導時間の延長が多く報告されている。更に2連発経頭蓋磁気刺激検査では、運動野における短間隔皮質内抑制 (SICI) の低下が報告されている。近年、閾値追跡法を用いた2連発経頭蓋磁気刺激検査を用いると、従来の手法と比べてより高い感度および特異度でALSおよびALS類似疾患を鑑別できるとの報告もなされている。更に、このSICIの低下が顕著であったALS症例は、より予後不良であったとの報告もなされている。本講演では、近年報告されているこれらの臨床的上位運動ニューロン徴候の代替の検査手法について紹介する。

【略歴】

2003年 3月 東京医科大学医学部卒業
2012年 3月 千葉大学大学院医学薬学府 博士課程(医学系)修了
2012年 4月 千葉大学医学部附属病院神経内科特任助教
2013年 4月 千葉大学助教医学部附属病院神経内科助教
2014年10月 Brain and Mind Centre, University of Sydney, Postdoctoral fellow
2016年 4月 千葉大学助教医学部附属病院神経内科助教(2018年より脳神経内科に名称変更)
2021年 9月 千葉大学助教医学部附属病院脳神経内科診療講師

所属学会

日本内科学会認定医・総合内科専門医・指導医
日本神経学会認定神経内科専門医・指導医
日本臨床神経生理学会専門医(筋電図・神経伝導分野) 神経筋診断技術向上小委員会委員
日本ボツリヌス治療学会代議員・認定施設医
日本神経治療学会 評議員
日本末梢神経学会員
日本神経免疫学会員
日本脳卒中学会員

国際臨床神経生理学会 教育委員会委員

Annals of Clinical Neurophysiology (韓国臨床神経生理学会誌) 編集委員

S-06-3 ALSの早期診断：遺伝子診断

○中村 亮¹、熱田 直樹¹、
藤内 玄規²、丹羽 淳一¹、
道勇 学¹、祖父江 元^{2,3}¹愛知医科大学神経内科、²愛知医科大学 ALS 治療研究開発部門、³愛知医科大学

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の90%以上は孤発性であるが、約5-10%に家族歴を認める。1993年に家族性ALSの原因遺伝子としてSOD1遺伝子変異が初めて同定されて以降、30以上の家族性ALS原因遺伝子、ALS疾患関連遺伝子が報告されている。日本における過去の解析では家族性ALSの約半数、孤発性ALSの3.0%に既知の遺伝子変異を認め、原因遺伝子の頻度はSOD1、FUS、TARDBPの順に高かった(Nakamura R, et al. *Neurobiol Aging*. 2016)。

SOD1遺伝子変異陽性例では下位運動ニューロン徴候が主体で下肢の筋力低下で発症する症例が多い。遺伝子変異と臨床像はある程度関連がみられ、日本からの報告が多いH46R変異は浸透率が高く、下肢発症で下位運動ニューロン徴候が主体で、平均罹病期間は17-18年と緩徐進行性である。他にG93S変異やL126S変異も日本で多く、同様に緩徐進行性だが、時に家族歴のはっきりしない症例にも認められ、不完全浸透変異と考えられている。一方でA4V変異、L106V変異やS134N変異では急速に進行することが報告されている。L84V変異、G93S変異など一部の遺伝子変異では世代を経るごとに発症年齢が若年化し、表現促進現象にみえるような家系も報告されている。

FUS遺伝子変異陽性例では古典的ALSと同様の神経症状を呈する症例もあるが、若年発症で下位運動ニューロン徴候主体、球症状や頸部筋群、両上肢の近位筋優位の筋力低下で発症し、急速に進行する症例が多い。東北大学からの報告では、FUS遺伝子変異を有する12家系に9種類の遺伝子変異を認め、平均発症年齢は37歳で平均罹病期間は2.4年であった(Akiyama T, et al. *Muscle Nerve*. 2016)。

近年、SOD1、FUS、C9orf72などの遺伝子変異陽性例に対して、Antisense Oligonucleotideを中心とした遺伝子治療の開発、臨床試験が進められており、今後、早期からの遺伝子診断の重要性が増す可能性がある。遺伝子変異がわかることで早期の治療介入や今後の臨床経過などをある程度推測できるなどの利点はある一方、子孫へ遺伝する可能性があることや家族関係への影響などを十分に考慮する必要がある。遺伝子検査を行う場合は適切なインフォームドコンセントを行い、適切な時期に遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。

本シンポジウムでは日本の多施設共同ALS患者レジストリであるJaCALSにおけるALS遺伝子解析結果などを元に遺伝子変異例の特徴や遺伝子診断について議論していきたい。

【略歴】

2003年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
2003年4月 名古屋第一赤十字病院
2009年4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
2012年9月 名古屋大学医学部附属病院神経内科
2020年1月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 特任助教
2021年4月 愛知医科大学神経内科 講師

S-06-4 ALSの早期診断：筋からのアプローチ



○倉重 毅志

呉医療センター 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位・下位運動ニューロンの両方に症状が出現することから臨床症状が幅広く、特に球症状を中心とする球麻痺型や下位運動ニューロン徴候を中心とするspinal-onsetの症例では早期診断が難しい。ALSの診断基準は改定されるにつれ診断感度・特異度が改善されているが、Gold Coast診断基準ではspinal-onset ALSの診断感度は改善したが特異度が低下しており、筋疾患や末梢神経疾患の除外を要する。

一方、ALSは病理学的には中枢神経での神経細胞脱落と脊髄側索淡明化で定義され、軸索と神経筋接合部の変性がALSで重要と考えられているにもかかわらず、ALSの特異的病理所見に筋力低下に関連する末梢神経・筋の病理は含まれていない。一部の家族性ALSを除き、transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43) 陽性細胞質内封入体封入体の存在もALSに特徴的な病理と見なされているが、ALS患者の末梢神経・筋でのTDP-43の役割は解明されていない。

我々は、病理解剖により診断が確定している孤発性ALS(SALS)10例・非ALS剖検12例の筋組織を解析し、SALS剖検例のみが骨格筋に含まれる筋内神経束の6割程度にリン酸化TDP-43(pTDP-43)凝集を示すこと、SALS例・非ALS例ともにfused in sarcoma, p62, ubiquitinの発現を筋内神経束に認めないことを見いだした。

さらに、筋生検症例114例の筋生検標本と病歴を比較検討することで、pTDP-43陽性の筋内神経束を認めた33例は全例が最終的にALSと診断されており、pTDP-43陽性の筋内神経束を含まなかった38例にALS例は含まれていないことを確認した。また、最終的にALSと診断された36例中、生検時にAwaji診断基準を満たさない例は9例、Gold Coast基準を満たさない例は3例であった。一方、筋内神経束を確認できなかった43例中3例がALSと診断されており、いずれも生検時よりAwaji診断基準ではprobable ALSに分類される症例であった。

これらの結果からは、早期からの筋内神経束軸索のpTDP-43凝集がALSの特徴の一つと考えられ、我々はGold Coast診断基準に先行するTDP-43凝集の出現はALSの早期診断に有用と考えている。TDP-43の軸索変性における役割に着目した治療法開発の可能性も含め、ALSの早期診断・治療の可能性に関して議論したい。

【略歴】

2004年 広島大学医学部医学科卒業
2004年~2006年 広島大学病院初期研修医
2006年~2007年 特定医療法人祥和会・脳神経センター大田記念病院神経内科
2007年~2009年 東京都老人医療センター神経内科
2009年 広島大学大学院歯薬学研究所脳神経内科学入学
2013年 博士号(医学)取得
2013年~2014年 広島大学病院病理診断科
2014年~2015年 県立広島病院脳神経内科
2015年~ 国立病院機構呉医療センター中国がんセンター脳神経内科

専門：神経内科学、神経病理学、筋病理学

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(認定内科医)、日本神経病理学会(認定医・指導医・代議員)、日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医)、日本小児神経学会、Neuromuscular Conference(世話人)、American Academy of Neurology、World Muscle Society

S-06-5 ALSの早期介入：栄養・代謝の観点から



○中村竜太郎、漆谷 真

滋賀医科大学病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)における脂質の保護的役割や、栄養治療の重要性が認識されつつあり、疾患の代謝的な側面が注目されている。ALS患者の約半数で代謝亢進を認め、複数の研究で代謝亢進群は予後不良であると報告されている一方、Superoxide dismutase 1変異マウスでは、 β 酸化の亢進が生存期間の延長と関係し、ヒトでもBody mass index 19.8未満の栄養不良群においては、代謝亢進群で生存期間の延長を認める。ALS患者では、栄養状態の悪化に伴い、エネルギー源が糖質から脂質へと変化する「Fuel switch」を認めることを踏まえると、脂質代謝の亢進はALSにおいて保護的に働く可能性が示唆される。

High-density lipoprotein cholesterol (HDL)、Low-density lipoprotein cholesterol (LDL)、中性脂肪(TG)といった脂質プロファイルと生存期間の関係についても盛んに研究されており、LDL高値やTG高値は良好な予後と関係するという報告がある。これまで、HDLと生存期間には有意な関係性はないとされてきたが、ALS患者では進行とともにHDLが低下する傾向があり、発症早期でなければHDLと予後との関係性を正しく評価できない。我々は、症状出現後最初の血液検査データを用いて、HDL高値が独立した予後不良因子であることを明らかにした。HDL高値は、PI3K-Aktシグナルを活性化しオートファジー抑制を招くことで、予後不良につながる可能性がある。

ALSにおける高カロリー療法の有効性は急速進行群において顕著であり、早期に予後不良と思われる患者を検出して、積極的な栄養治療につなげるのが求められる。投与カロリーの指標としては、進行度に応じて必要カロリーを算出できる清水式や標準体重(IBW)あたりの経口摂取量が有用である。特に嚥下障害や体重減少の著しい患者では胃瘻造設も推奨されているが、そのタイミングについては明確な指針が示されていない。我々は経口摂取量が25kcal/kgIBW未満の患者は、25-30kcal/IBWの群、30kcal/IBW以上の群に比して特に予後不良であることを観察しており、同値を指標に胃瘻造設をおこなうことで、予後を改善しうる可能性がある。

【略歴】

【学歴・略歴】

平成30年 滋賀医科大学卒。平成30年 滋賀医科大学医学部附属病院初期研修医。令和2年 滋賀医科大学脳神経内科入局。内科専門研修開始。

【所属学会】

日本神経学会、日本内科学会、日本神経治療学会、日本難病医療ネットワーク学会、日本神経筋疾患・摂食・嚥下・栄養学会

【受賞歴】

令和3年 第12回臨床医学研究塾 優秀奨励賞、第9回難病医療ネットワーク学会学術集会・最優秀演題賞、The PACTALS 2021・Excellent Research Award、令和4年 第13回臨床医学研究塾 優秀奨励賞。

【研究テーマ】

神経変性疾患、特に筋萎縮性側索硬化症(ALS)のバイオマーカー研究

【代表論文】

- 1) Prognostic prediction by hypermetabolism varies depending on the nutritional status in early amyotrophic lateral sclerosis. Sci Rep 2021
- 2) Investigation of the prognostic predictive value of serum lipid profiles in amyotrophic lateral sclerosis: roles of sex and hypermetabolism. Sci Rep 2022

S-06-6 ALSの早期介入：リハビリテーションの観点から



○森田 光哉

自治医科大学附属病院 リハビリテーションセンター

リハビリテーション医療というと「機能障害からの回復」に主眼がおかれがちである。しかしながら、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) のように根治的な治療法がなく、呼吸筋を含む全身の筋力低下が進行性に経過する疾患においては、残存した能力を維持、もしくは補助具等を用いて最大限に能力を発揮できるようにすることで日常生活での活動を育み、精神的にも安定した状態で療養できるようにすること、ひいては患者と家族の生活の質 (quality of life: QOL) を向上させることがリハビリテーションの目的となる。

ALSはその経過において肢体不自由、構音・嚥下障害、栄養障害、コミュニケーション障害、呼吸障害、不安・うつなどの精神的問題など種々の障害が問題となりQOLの低下をもたらす。リハビリテーション医療では、それぞれの障害に対して、理学療法、作業療法、言語聴覚療法などの訓練・支援を行うとともに、金銭面、人的、物的な社会資源の活用や住宅改修などの環境改善を通じて療養環境の整備に努めることでQOLの向上を図ることになる。

新たな筋萎縮性側索硬化症診療ガイドラインが2023年に発行される予定となり、改訂版でもリハビリテーションに関する章が設定されている。その中で早期のリハビリテーションの有効性を示唆する記載はあるが、ALSに対するリハビリテーションについての大規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) がほとんどないため、エビデンスや推奨として示せないのが実情である。また、非侵襲的呼吸補助、コミュニケーション機器の導入などにおいてもリハビリテーションの果たす役割は大きく、いずれも早期の導入でQOLの改善が見込まれている。今回の改訂版の筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成に当たり引用した論文から、ALSに対して行われている早期介入を含めたリハビリテーションの有効性および今後の検討課題について考察したいと思います。

【略歴】

1986年 自治医科大学医学部 卒業
 1995年 自治医科大学大学院医学研究科 卒業
 1995年 自治医科大学医学部 神経内科 助手
 1997年 米国Massachusetts General Hospital Research fellow
 2008年 自治医科大学医学部 神経内科 講師
 2009年 自治医科大学附属病院リハビリテーション科医員兼務
 2017年 自治医科大学附属病院リハビリテーション科 科長・准教授
 2021年 自治医科大学附属病院リハビリテーション科 教授 現在に至る

Pathogenesis of Parkinson's Disease

Chairs : Hideki Mochizuki

Department of Neurology, Osaka University,
Japan

Ritsuko Hanajima

Dvision of Neurology, Department of Brain
and Neurosciences, Faculty of Medicine,
Tottori University, Japan

<<Objective>>

To discuss the pathogenesis of Parkinson's disease, we will organize this symposium with distinguished speakers.

S-07-1 Alpha-synuclein aggregates polymorphism and the molecular basis of diverse synucleinopathies



○ Ronald Melki

CEA-CNRS-University Paris Saclay, France

The aggregation of the protein alpha-synuclein (a-Syn) within the central nervous system is deleterious and associated to diverse neurodegenerative disorders. How a-Syn aggregates, how those aggregates traffic between cells, multiply by recruiting their endogenous counterparts and cause distinct synucleinopathies is still poorly understood.

I will explain the molecular events at the origin of a-Syn aggregation. I will show that a-Syn aggregates bind to neurons cell membranes, leading to a redistribution of protein receptors with functional consequences. I will describe how the aggregates are taken up by neuronal cells, are transported within the cells and how they reach the cytosol where they can multiply in a manner dependent on a-Syn expression level. I will also present data showing that aggregates multiplication affects mitochondria integrity.

The reason why the aggregation of a-Syn causes distinct synucleinopathies was unknown until we showed this protein to form structurally different fibrillar aggregates in test tubes and proposed that the different structures may cause different pathologies. I will show that a-Syn does form structurally distinct aggregates in patients brains and explain how the diversity of distinct a-Syn fibrillar aggregates can cause distinct diseases.

Molecular chaperones are guardians of protein homeostasis in cells preventing and reversing protein aggregation throughout life. I will show how molecular chaperones activity decline with aging and/or malfunction facilitate homologous and heterologous protein aggregates occurrence. I will also present data showing other processes involved in aggregates clearance at action, such as the redistribution of aggregates and mitochondria between neuronal cells through intercellular connections.

The importance of targeting the surfaces of aggregated a-Syn from the diagnostic and therapeutic standpoints will be highlighted and discussed.

[Curriculum Vitae]

Ronald Melki is Director of Research at French National Center for Scientific Research since 2000. He chaired several Institutes in France (over 700 scientists) and is recipient of several awards, among which the Grand Prize of the French Academy. He has been characterizing the aggregation process of infectious proteins since 1999. He demonstrated that Huntingtin and alpha-synuclein aggregates propagate from affected to healthy neighbor cells. He identified the most toxic Huntingtin, tau and alpha-synuclein aggregates and documented their interaction with neuron membranes as well as their uptake and transport. He generated alpha-synuclein aggregates that differ structurally and pathologically, establishing a structural-molecular basis for different synucleinopathies. His team amplified pathogenic alpha-synuclein and tau aggregates from patient brains and characterized them biochemically, biophysically, structurally and functionally in vitro and in vivo to unprecedented extent. He assessed, with world leaders, the turnover, proteostatic response and traffic of pathogenic aggregates between neurons, astrocytes and microglia, revolutionizing the field by showing redistribution of pathogenic alpha-synuclein load among neuronal cells through intercellular connections during their processing. He mapped the surfaces of fibrillar alpha-synuclein and tau and solved the structure of alpha-synuclein fibrils amplified from patient brains at atomic resolution to design therapeutic and diagnostic tools.

S-07-2 Parkinson Disease Pathogenesis and Disease Modification



○ Ted M. Dawson

Johns Hopkins University School of Medicine, USA

Parkinson's disease (PD) is due, in part, to the progressive loss of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta, which leads to bradykinesia, rigidity, rest tremor and postural instability. Degeneration of other neuronal populations and/or neuronal dysfunction due to the accumulation and aggregation of α -synuclein, the major protein constituent of Lewy Bodies and Lewy Neurites leads to other clinical features including autonomic dysfunction, anxiety, depression, abnormalities of sleep, cognitive impairment, among others. Fresh insights into the pathogenesis of PD have come from understanding the role of pathologic α -synuclein and the contribution of genetics to the molecular causes of PD. Understanding the molecular mechanisms of cell-to-cell transmission of pathologic α -synuclein, mitochondrial quality control, microglial and astrocyte activation and mechanisms of cell death are providing clues to disease pathways that result in PD and offer disease modifying therapies for this common age-related progressive neurodegenerative disorder.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ted Dawson is the Leonard and Madlyn Abramson Professor in Neurodegenerative Diseases in the Departments of Neurology, Neuroscience and Pharmacology and Molecular Sciences and Director of Institute for Cell Engineering at Johns Hopkins University School of Medicine. Dr. Dawson received his M.D. and Ph.D. in pharmacology from the University of Utah School of Medicine. He completed an internship in medicine at the University of Utah Affiliated Hospitals and a neurology residency at Hospital of the University of Pennsylvania. Next, he came to The Johns Hopkins where he completed a fellowship in neuroscience and senior clinical fellowship in movement disorders. Dr. Dawson's honors include the Derek Denny-Brown Young Neurological Scholar Award, the Paul Beeson Physician Faculty Scholar Award, and the Santiago Grisolia Medal and a Javits Neuroscience Investigator Award. He was elected to the Association of American Physicians and he is a Fellow of the American Association for the Advancement of Science, a Fellow of the National Academy of Inventors, and a member of the National Academy of Medicine. Dr. Dawson laboratory focuses on neurodegenerative diseases. Dr. Dawson's discoveries are enabling clinical strategies for disease modifying therapies for Parkinson's disease and Alzheimer's disease as well as other neurodegenerative diseases.

S-07-3 LRRK2, alpha-synuclein and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease



○ Takeshi Iwatsubo, Tomoki Kuwahara

Department of Neuropathology, The University of Tokyo, Japan

α -Synuclein and LRRK2 are the two major genes associated with familial and idiopathic forms of Parkinson's disease (PD), although the mechanistic link between these molecules remained elusive. α -Synuclein aggregates induce lysosomal stress upon cellular uptake, and treatment of cells with lysosomotropic drugs that causes lysosomal overload elicits the lysosomal recruitment of LRRK2 and its substrate Rab10, leading to the extracellular release of lysosomal contents via Rab10 phosphorylation. We show that lysosomal overload causes extracellular release of insoluble α -synuclein from phagocytic cells loaded with α -synuclein fibrils in a manner dependent on Rab10 phosphorylation by LRRK2. Lysosomal uptake of α -synuclein fibrils in turn enhanced phosphorylation of Rab10 by LRRK2, which was accompanied by an increased recruitment of LRRK2 and Rab10 onto the lysosomal surface. These results suggest that α -synuclein aggregates taken up in lysosomes activate the LRRK2-Rab10 pathway, which in turn upregulates the release of α -synuclein aggregates, leading to the enhancement of α -synuclein propagation in a way to aggravate the PD pathophysiology.

[Curriculum Vitae]

Takeshi Iwatsubo is a Professor of Neuropathology at the School of Medicine, The University of Tokyo, with a joint appointment as the Director of the National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan). Iwatsubo has contributed to the studies of Alzheimer's and Parkinson's disease, using multidisciplinary approaches. He demonstrated that Abeta42 is the initially deposited species in senile plaque amyloid, elucidated the process of gamma-secretase complex formation and identified phosphorylated alpha-synuclein as a component of Lewy bodies. Iwatsubo has been the PI of the Japanese AD Neuroimaging Initiative (J-ADNI), and PI of the Japanese Trial Ready Cohort for Prevention of Alzheimer's Disease (J-TRC), aiming at developing disease-modifying therapies against Alzheimer's Disease. He was awarded the MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research and 2012 Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's disease and related diseases.

S-07-4 An update of the prion-like propagation hypothesis in Parkinson's disease



○ Yasuyoshi Kimura

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of α -synuclein aggregates, which are the main component of Lewy bodies and Lewy neurites. Although the precise molecular mechanisms underlying PD pathology remain elusive, growing evidence suggests that pathological α -synuclein can propagate in a prion-like manner and exert neurotoxicity. This prion-like propagation hypothesis is based on discoveries that aggregates of pathological α -synuclein act as templates, inducing the endogenous α -synuclein protein to adopt a similar pathologic conformation, and transmit from cell to cell, leading to widespread neurodegeneration. Recent findings suggest that neuronal phenotype, which governs the somatodendritic uptake of pathological α -synuclein and vulnerability to PD pathology, *Snca* gene expression, and neuronal connectivity are determinants of the spreading of α -synuclein pathology. In addition to neuron-to-neuron transsynaptic spreading, neuron-to-astroglia transmission of pathological α -synuclein, microglia-derived exosome, and neuroinflammation may significantly contribute to the progression of α -synuclein pathology. Accumulating evidence also reveals mechanisms which may underlie the cell-to-cell transmission of pathological α -synuclein. In this regard, we have recently found that HLA class II molecules can mediate the extracellular transportation of α -synuclein. In this speech, we will discuss recent development on the prion-like propagation hypothesis in PD.

[Curriculum Vitae]

Education:

2002-2008 M.D., Osaka University, Japan
2012-2016 Ph.D., Graduate school of medicine, Osaka University, Japan

Training/Appointment:

2008-2012 Resident, Higashiosaka City General Hospital, Osaka, Japan
2012-2013 Resident in Neurology, Osaka University Hospital, Japan
2013-2016 Attending Neurologist, Osaka University Hospital, Japan
2016-2017 Specially appointed Assistant Professor, Department of Pathology (Toru Nakano Lab.), Osaka University Graduate School of Medicine, Japan
2017-2019 Postdoctoral Research fellow (Ted M Dawson Lab.), Institute for Cell Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA
2019-2020 Senior head physician of Neurology, Higashiosaka city medical center, Japan
2020 Specially appointed Assistant Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan
2021- Assistant Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

MGガイドライン発刊から1年~どうする治療の使い分け!?

座長：鈴木 重明 慶應義塾大学医学部神経内科
 鵜沢 顕之 千葉大学医学部附属病院脳神経内科

〈ねらい〉

MGは近年治療戦略が徐々に変遷してきており、新規治療開発も盛んに行われている。MGガイドライン発刊から1年が経過したが、臨床現場では治療方法の選択で悩む場面も少なくない。本シンポジウムではステロイド、免疫抑制剤、レスキュー治療、分子標的薬、胸腺摘除をテーマとし、若手を中心としたシンポジストに各治療のメリット・デメリットを挙げてもらい、治療の使い分けを討論形式で進めることで、日本のMG診療のレベルアップを狙う。

S-08-1 どうする使い分け!?~経口ステロイド vs. ステロイドパルス

○小澤由希子^{1,2}

¹成田赤十字病院 脳神経内科、

²千葉大学医学部附属病院 脳神経内科

重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) はシナプス後膜上の標的抗原に対する自己抗体が産生されることで、神経筋接合部の刺激伝達が阻害される自己免疫疾患である。骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下が特徴で、眼瞼下垂や複視といった眼筋症状のほか、構音嚥下障害や呼吸障害、頸部・四肢の脱力など日内・日差変動をともなう多彩な症状を呈する。

現在、MGに対してはステロイドや免疫抑制剤、免疫グロブリン、血漿浄化療法、ステロイドパルス療法、胸腺摘除術、分子標的薬などが行われる。経口ステロイドは1970年MG治療におけるプレドニゾロンの有効性が示されて以降、スタンダードな免疫治療として広く使用されている。一方で長期の中等度以上のステロイド内服は様々な副作用やQOLの阻害となるため、本邦のMG診療ガイドラインではMG治療の最初の目標を「経口プレドニゾロン5mg/日以下でminimal manifestationsレベル」とし、これを早期達成できるように治療戦略を考えていく。メチルプレドニゾロン静脈内投与(ステロイドパルス)は初期増悪に注意が必要であるが、うまく使うことで早期即効性治療戦力として早期改善と経口ステロイドの必要量を減らすことが期待できる。

本講演では眼筋型、全身型それぞれにおける経口ステロイド、ステロイドパルスについて文献をもとに考察する。

【略歴】

日本神経学会専門医、日本内科学会認定医

2011年3月 : 広島大学 医学部医学科 卒業
 2011年4月~ : 千葉大学附属病院・横浜労災病院 初期研修
 2013年4月~ : 千葉大学附属病院 脳神経内科 後期研修
 2014年4月~ : 成田赤十字病院 脳神経内科
 2016年4月~ : 千葉大学附属病院 脳神経内科
 2020年3月博士課程終了
 2021年4月~ : 成田赤十字病院 脳神経内科

S-08-2 どうする使い分け!?~タクロリムス vs. シクロスポリン



○西田陽一郎

東京医科歯科大学病院 脳神経病態学分野(脳神経内科)

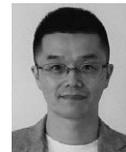
重症筋無力症(MG)の治療方針では、眼筋型か全身型かや、胸腺異常を伴っているかは特に重要な要素である。その中で全身型MGにおけるカルシニューリン阻害薬(CNI)の位置づけは、“重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022”においても、初期から積極的に併用することが推奨されている。CNIはT細胞レセプター(TCR)を介した抗原刺激により活性化される細胞内情報伝達経路を阻害する。すなわち、細胞内でイムノフィリンと複合体を形成した後にカルシニューリンに結合して活性化を阻害し、インターロイキン-2などの誘導を抑制して免疫抑制効果を発揮する。また、P-糖蛋白の発現を抑制することによってステロイド抵抗性MGへの効果が期待される他、グルココルチコイド受容体の核内移行を促進しステロイドの作用を増強することによってステロイド減量効果も期待される。タクロリムス(Tac)やシクロスポリン(CsA)は代表的なCNIであり、両者ともMGに対して本邦で保険適応を有しているが、化学構造はまったく異なり、Tacはマクロライド骨格を持ちFK binding protein(FKBP)と結合するのに対して、CsAは環状ポリペプチドでシクロフィリンと結合してカルシニューリンを阻害することで免疫抑制的に作用する。添付文書上での“効能または効果”の記載も異なり、Tacは“MG”であり、ただし本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していないとされている。一方、CsAは“全身型MG(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)”であり、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでないとしている。副作用にも違いがあり、Tacはマクロライド骨格を持つため下痢を来す可能性がやや高く、膵臓ランゲルハンス島β細胞にはFKBP12とカルシニューリンが局在していることから耐糖能の低下を来す事がある一方、CsAでは腎機能障害や高血圧を来しやすい。また、これらや感染症などの両剤に共通した副作用の他にもCsAでは多毛や歯肉肥厚を、Tacでは筋痙攣や脱毛を認めることがある。その他、併用禁忌薬や併用注意薬などのプロファイルも異なる。CNIを有効に使用するために脳神経内科医は各薬剤に精通し、患者背景を鑑みて薬剤を選択することが重要であり、本講演ではCsAとTacの使い分けについて概説したい。

【略歴】

1998年：東京医科歯科大学医学部卒業
 1998年：東京医科歯科大学 医学部附属病院、国立病院東京災害医療センター、土浦協同病院 などで勤務
 2006年：東京医科歯科大学 大学院 学位取得
 2008年：横須賀共済病院 神経内科
 2009年：University of Rochester Medical Center, Research postdoctoral fellow
 2011年：埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科
 2014年：東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(神経内科) 助教
 2016年：東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(神経内科) 講師
 2021年：東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(神経内科) 准教授

【学会活動】
 日本神経学会：専門医・指導医、代議員
 日本老年医学会：専門医・指導医、代議員
 日本脳卒中学会：専門医・指導医、代議員
 日本神経治療学会：評議員
 日本認知症学会：専門医・指導医
 日本臨床神経生理学会：脳波分野認定医、筋電図・神経伝導分野認定医
 日本内科学会：認定内科医・総合内科専門医・指導医

S-08-3 どうする使い分け!?~免疫グロブリン静注療法 vs. 血漿浄化療法

○杉本 太路¹、山脇 健盛²、越智 一秀³、郡山 達男⁴、丸山 博文¹¹広島大学病院 脳神経内科、²広島はくしま病院 脳神経内科、³県立広島病院 脳神経内科、⁴脳神経センター大田記念病院 脳神経内科

免疫グロブリン静注療法(IVIg)と血漿浄化療法(PP)は、増悪した重症筋無力症(MG)の症状を同等に改善するとされる。両治療法を選択する際には重症度が重要と考えられ、いずれの治療も中等度以上の症状がある場合にはステロイドパルス療法を行う場合に比較的強い初期増悪が起きる可能性があるため、両治療法のいずれかあるいは両方を選択することが多い。ランダム化比較試験においては、両治療法は短期的にはMG症状の効果が有意な差はないとされる。一方で少数例比較であるが抗AChR抗体陽性例において免疫吸着療法(IAPP)がIVIgよりも効果があると報告されている。

両治療法をどのように使い分けるかという観点においては管理上あるいは作用機序を念頭におくとわかりやすい。管理上においては、IVIgはPPと比較して導入しやすい(血圧などの循環動態に影響しにくい、中心静脈ルート確保が不要であり比較的安全である)。IVIgでは未知・既知のウイルス感染、頭痛、脳梗塞などの有害事象が起きうるが、中心静脈ルートを確保するPPと比較すると重篤な有害事象が起きるリスクは低く、PPでは空気塞栓などの重篤な有害事象に留意する必要がある。管理上はIVIgのほうが有利と考えられるが、IAPPは症例や施設によっては末梢静脈ルートでも実施され得る。抗AChR抗体陽性例におけるIVIgに対するIAPPの優位性、あるいは単純血漿交換(PE)とIAPPの同等性については今後、より学術的に明らかにすべきと考えられる。IVIgの作用機序においては詳細不明と言われることが多いが、考えられる機序のうち、FcRnの飽和による抗体異化促進、補体複合体形成抑制、T細胞およびB細胞機能の変化、抗イデオタイプ抗体による抗体活性の中和はMGにおいても作用していると考えられる。

PPにおいてはPE、IAPP、二重膜濾過(DFPP)の3種類の方法があるが、臨床的にはいずれも効果は同等と考えられている。PEは其中で自己抗体、C3、C4、サイトカインの除去量が最も多いが、血漿成分をアルブミン置換する必要がある。IAPPはトリプトファン吸着カラムにてIgG1を除去するがIgG4の除去量はわずかであり、抗MuSK抗体陽性例には適さない。

IVIgとPPはともに自己抗体、補体に作用するがアプローチが異なる。治療法の組み合わせについては患者の状況に合わせて選択していく姿勢が望まれる。

【略歴】

2006年 昭和大学医学部医学科卒業
 2008年 広島大学脳神経内科学入局
 2013年 医学博士取得
 同年 中国労災病院神経内科医長
 2017年 広島市立広島市民病院脳神経内科副部長
 2021年 広島大学病院脳神経内科助教、現在に至る

日本内科学会認定内科医・総合内科専門医、日本神経学会認定神経内科専門医・指導医、日本脳卒中学会認定脳卒中専門医・指導医、日本頭痛学会認定専門医、日本認知症学会専門医・指導医、日本臨床神経生理学会専門医(筋電図・神経伝導分野)

S-08-4 どうする使い分け!?~補体C5阻害薬 vs. 胎児性Fc受容体 (FcRn) 阻害薬



○長根百合子

総合花巻病院 脳神経内科

重症筋無力症 (MG) / ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022では、難治性MGは、「複数の経口免疫治療薬による治療」あるいは「経口免疫治療薬と繰り返す非経口速効性治療を併用する治療」を一定期間行っても、「十分な改善が得られない」あるいは「副作用や負担のため十分な治療の継続が困難である」場合と定義されており、分子標的薬の適応症例に相当すると考えられる。今のところ、本邦で全身型MGに対し保険適応を獲得している分子標的薬は、補体C5阻害薬とFcRn阻害薬の2種類である。

補体C5阻害薬は補体終末経路を抑制することにより、膜侵襲複合体による神経筋接合部障害を阻止する。補体介在性の病態が関与するAChR抗体陽性例に対し、C5モノクローナル抗体製剤、エクリズマブの有効性が示され、2017年の承認後、主に難治例において一定の成果を上げてきた。2022年8月からは長期作用型C5モノクローナル抗体製剤、ラブリズマブも使用可能となり、通院負担が軽減されている。一方、抗C5抗体製剤の著効率はそれほど高くはない。non-responderや一旦改善後、コントロール不良となる症例の存在も知られる。また、C5遺伝子多型による不応例も存在する。最近、低分子環状ペプチドによる補体C5阻害薬、ジルコプランの第3相国際共同試験が成功しており、保険適応獲得が期待されている。非抗体製剤であるため他の抗体製剤や免疫グロブリン静注療法との併用が可能であり、C5遺伝子多型の影響も受けにくい。

FcRn阻害薬はIgGのリサイクル機構を阻害することにより、血中の病原性IgG自己抗体を含む全IgG濃度を低下させる。全てのIgGサブクラスが減少するため、AChR抗体陽性例のみならず、MuSK抗体陽性例、抗体陰性例に対しても有効とされる。2022年1月にFcRn抗体フラグメント製剤、エフガルチギモドが保険承認され、本邦では病型を問わず全身型MGに対し投与可能となった。長期的な有効性、安全性、忍容性を確認していく必要はあるが、治療目標達成の増加、患者QOLの向上が期待される。

本シンポジウムでは、両製剤の特徴からどのような使い分けが可能なのかについて考えてみたい。

【略歴】

1994年 岩手医科大学医学部卒業
1994年~ 岩手医科大学神経内科 勤務
1998年~ 同上 助手
2006年~ 現職

学会活動など

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)
日本アフェレンス学会
日本内科学会(認定医)

重症筋無力症診療ガイドライン作成委員会研究協力者
Myasthenia Gravis Foundation of America (Medical/Scientific Advisory Board)
Japan MG Registry study group事務局

S-08-5 どうする使い分け!?~重症筋無力症に対する胸腺摘出術の現況



○奥村明之進

国立病院機構大阪刀根山医療センター

重症筋無力症に対する胸腺摘出術は、スイスの Sauerbruch による1911年の経頸部アプローチによる胸腺摘出、米国の Blalock による1936年の胸骨正中切開による胸腺腫摘出など、100年以上の歴史が知られている。大阪大学の正岡が1970年代に胸腺周囲の脂肪組織にも胸腺組織が認められることを報告し、胸腺とともに前縦隔の脂肪組織を切除する拡大胸腺摘出術を確立し、現時点では拡大胸腺摘出術が国際的に標準術式と考えられている。しかしながら、胸腺摘出が果たす役割が長らく不明であり、経験的に適応とされてきた。

2000年代にWolfeらにより非胸腺腫の重症筋無力症に対する胸腺摘出術の randomized trial (MGTX trial) が行われ、胸腺摘出+ステロイド群ではステロイド単独群に比して、術後3年で QMG score が有意に低下し、プレドニソ投与量も有意に減少し、追加の免疫抑制療法に伴う愁訴も有意に少なく、胸腺摘出の有効性が示された。日本神経学会の診療ガイドラインでは、非胸腺腫の50歳未満の発症で発病早期のAChR抗体陽性の過形成胸腺例に対して胸腺摘出が推奨されている。ただし、50歳以上発症の非胸腺腫MGに対しては、胸腺摘出はfirst-line治療ではないとされている。胸腺摘出術のメリットは、胸腺摘出術が奏功すれば、ステロイドや免疫抑制剤の投与が最低限にできる可能性があり、長期にわたる薬物療法の副作用を軽減できると期待される。また、レスキュー治療が不要であれば、入院治療を避けることもでき、医療経済的利益も見込める。

しかしながら、胸腺摘出術のデメリットとして、美容上の問題と術後クリーゼがあげられる。

胸骨正中切開アプローチでは前胸部に10cm以上の創部ができるため美容上の問題となるが、胸腔鏡手術の技術が進歩し、側胸部あるいは剣状突起下の小さな創部で胸腺摘出が可能であり、美容上の問題は小さくなっている。さらにロボット支援手術の導入も進み、手術技術が向上している。術後クリーゼのリスクファクターには術前状態が大きな意味を持つことが知られており、術前に症状を管理することでリスクを低下させられる。また、胸腔鏡手術により手術の低侵襲化も進み、クリーゼのリスクは軽減していると予想される。

以上より、適切な適応の下に、非胸腺腫の重症筋無力症に対する胸腺摘出は臨床的に有効な治療法と考える。

【略歴】

履歴
1984年 大阪大学医学部 卒業
1993年 大阪大学医学部 第一外科 助手(7月から留学のため休職)
1993年 米国セントルイス ワシントン大学 Howard Hughes Medical Institute にて Post-doctoral research fellow
1996年 大阪大学医学部 第一外科 助手に復職
2002年 近畿中央呼吸器センター 第二呼吸器外科医長
2004年 大阪大学 臓器制御外科 講師
2005年 大阪大学 外科学講座 准教授
2007年 大阪大学 呼吸器外科学 教授
2018年 大阪刀根山医療センター 院長 現在に至る
学会・研究会の活動
日本胸腺研究会 代表理事、日本肺病学会 理事、日本呼吸器外科学会 元理事長、全国肺病登録合同委員会 元事務局長、日本外科学会 元理事、日本胸部外科学会 元理事、呼吸器胸腔鏡手術研究会 世話人、単項式胸腔鏡手術研究会 監事、International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) Steering Committee Member
European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), International Councilor
International Association for Study of Lung Cancer. Staging committee member など

AI支援で広がる脳卒中診療の現状と展望

座長：卜部 貴夫 順天堂大学医学部附属浦安病院
神経内科
豊田 一則 国立研究開発法人国立循環器病研
究センター

〈ねらい〉

近年AIは日常生活に多方面で活用されはじめ、医療においてもAI支援の期待が増している。脳卒中領域では、画像診断を中心に臨床応用が進んでおりAI支援による診断精度の向上が重要な目的となっている。AI技術が脳卒中の診療の未来をどのように切り開いていくのか各領域のエキスパートの先生方より発表いただき、理解を深めることを目的とする。

S-09-1 AIによる出血性脳卒中の診断



○井上 学

国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

近年、虚血性脳卒中の画像診断は進歩し、臨床現場では灌流画像、研究ベースでは各種人工知能による解析が盛んになってきている。それに比べ、出血性脳卒中に対する画像診断はあまり進歩がなく、現状では通常のCTもしくはMRIによる診断が標準的である。現状ではまだ教師データを使用した、事前に与えられた正解データをもとに学習させる機械学習手法が主流であり、大量の正解データが必要とされている。

本講演では深層学習によるCT画像からの出血領域の自動検出/容積計算と拡大予測モデルの構築を試みている研究を紹介する。脳出血症例のCT画像を利用し、三つの時系列；発症時・3時間後・24時間後をデータとして、実質内出血においては出血容積と拡大の予測モデルを、脳室内穿破内症例としては閉塞性水頭症への予測モデルを構築することを試みている。またGenerative Adversarial Network(敵対的生成ネットワーク)も使用しながら少数でも精度の高いモデル構築のアイデアを紹介する。

【略歴】

〈学歴・職歴〉

2002年 昭和大学医学部卒業
東京労災病院、都立荏原病院、昭和大学横浜市北部病院を経て
2011年5月から3年間 米国スタンフォード大学 脳卒中センター 客員講師
2014年5月から昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 講師
2016年4月から国立循環器病研究センター 脳血管内科に勤務
2017年4月から同 脳血管内科 医長
2019年7月から同 脳卒中集中治療科 医長併任
2022年4月から同 国際戦略室 室長 併任

〈学会活動〉

日本内科学会 認定医・指導医、
日本神経学会 専門医・指導医・代議員、
日本脳卒中学会 専門医・指導医、
日本心血管脳卒中学会 評議員、事務局
日本神経治療学会 評議員
日本脳循環代謝学会 評議員
米国心臓学会/脳卒中学会フェロー(評議員)FAHA
欧州脳卒中学会フェロー(評議員)FESO
世界脳卒中機構フェロー(評議員)FWSO

S-09-2 AIによる虚血性脳卒中の診断



○柴田宗一郎

聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科

脳卒中は、日本において死因の第4位、要介護の原因の第2位である。超高齢化社会を迎える日本では患者数の増加が予想され、その診療体制の整備は急務である。脳梗塞患者の予後を改善するためには、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ静注療法などの急性期治療を充実することが重要であるが、本邦における急性期治療は著しい地域格差が存在している。急性期脳梗塞の頭部CT画像は、読影経験が乏しいと読影精度が低くなることが報告されており、専門医が不在の地域では、適切な画像評価が困難で急性期治療を受けられていない可能性がある。このような課題を解決する手段として、人工知能 (artificial intelligence : AI) を活用した画像の読影ソフトウェアが開発され、脳梗塞の診断において読影精度が専門医と同等レベルであると報告されている。しかし、AIを活用した読影ソフトウェアにも、特性や限界があり、それぞれのソフトウェアの特性を理解した上で使用することが望ましい。脳主幹動脈閉塞の症例では、読影ソフトウェアの精度が専門医と同等もしくは上回る精度であるが、軽症例や梗塞巣が小さい場合には、専門医と同等レベルの精度と低くなる傾向がある。この特性を理解した上で、AIを活用した読影ソフトウェアを用いて診断の補助を行うことができれば、専門医が不在であり、今まで急性期治療の恩恵を受けることが出来なかった地域において、急性期治療の適応判断を行うことが可能となる。それにより、適切な医療機関への搬送やdrip-and-shipの機会を得ることが可能となる。今後は、読影ソフトウェアを実際の臨床現場で使用することにより、機能予後改善や急性期治療を施行した症例数の増加などの検証も必要である。

【略歴】

2017年 聖マリアンナ医科大学医学部卒業
2017年 川崎市立多摩病院初期臨床研修医
2019年 聖マリアンナ医科大学脳神経内科

S-09-3 AIによる脳卒中後認知症予測への展望



○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

脳卒中後認知症 (Post-stroke dementia: 以下PSD) は脳卒中発作後にしばらくしてから何らかの認知症を発症する病態である。PSDより軽症を含有する脳卒中後認知機能障害 (Post-stroke cognitive impairment: 以下PSCI) を合わせると、その頻度は脳卒中生存者の約3分の1に及ぶと推定されており、診療上どのようにリスクを推定し予防的介入を行うかは重要な課題である。PSDあるいはPSCIは認知機能障害という臨床表現型と、脳卒中後に発症したという臨床経過のみから診断される症候群であり、認知症の主たる背景病理は脳血管障害のみならず、アルツハイマー病 (AD) をはじめとする脳変性疾患やその他の脳疾患、加齢、あるいはそれらの複合などが想定される。これまで報告されているPSDおよびPSCIのリスクは、背景因子として高齢・低い教育レベル・女性・脳卒中前の低身体機能・脳卒中前の認知機能低下、合併疾患として高血圧・糖尿病・心房細動など、脳卒中の病型として出血性脳卒中・テント上の病巣・優位半球の病巣・脳卒中の再発など、脳卒中発症時の病状として感染症の合併・せん妄・てんかん発作など、画像上の特長として無症候性脳梗塞・全般的脳萎縮・側頭葉内側の萎縮・白質変化などが挙げられている。これらは血管性認知症やアルツハイマー型認知症のリスクを合わせた項目であり、脳卒中発作そのものも含めた様々な要因で生じた脳リゾースレベルの低下がPSDの背景となっているという仮説を立てることができよう。従って、PSDのリスク推定は脳血管障害のリスク推定に、変性型認知症、特にADのリスク推定を加えた、脳の脆弱性を複合的に評価するような形が望ましいと考えられる。アミロイドPETやタウPETの結果を推定しうるより簡便な血液バイオマーカーの開発が進められており、近い将来実用的なPSDのリスク推定が実施できるようになるかも知れない。長期縦断的な高齢者脳画像追跡の自験例を紹介しつつ、AIを絡めたPSD予測モデルの展望について考察してみたい。

【略歴】

現職：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・研究部長
1985年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科、東京都老人医療センター神経内科勤務を経て、1990年より東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設勤務。1997-1999年米国国立衛生研究所NINDS客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2009年より現職(研究部長)。

ポジトロンCTを用いて、脳の加齢研究や様々な神経疾患の病態研究、診断法の開発に携わってきた。J-ADNI/J-ADNI2/AMEDプレクリニカル研究/DIAN-Japan/J-TRC研究/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。専門は、神経内科学、脳核医学。

主な所属学会：日本神経学会(専門医・指導医)、日本核医学会(PET核医学認定医・評議員)、日本認知症学会(専門医・指導医・評議員)、日本内科学会(認定医)、日本リハビリテーション医学会(認定臨床医)、Society for Neuroscience、American Academy of Neurology

S-09-4 AIによる動脈硬化の評価



○上野 祐司

山梨大学大学院 内科学講座神経内科教室

現代の医療は目覚ましい進歩を遂げているが、脳卒中を含む心血管疾患 (CVD) は増加傾向であり、我々の健康や生活に脅威をもたらしている。CVDの大多数は動脈硬化の進展に伴い発症するため、これらのアテローム硬化性プラークの検出、プラーク成分の同定、及びリスクの評価は、CVD患者の治療や予後予測に不可欠である。超音波や放射線学的検査を駆使することで動脈硬化のプラーク診断が可能であり、これらの所見はCVDのリスク評価に有用であった。近年、人工知能 (AI) は脳・心血管イメージングへ応用されている。虚血性心疾患領域では、機械学習 (ML) が心臓CTにおける冠動脈狭窄度の検出、プラークの正常判定、冠動脈石灰化 (CAC) スコアの自動解析、そして予後予測が可能となった。心血管イベントを規定する因子としてCACスコアが重要であるが、MLを用いることで、心血管リスクを保有する患者の臨床情報からCACの有無を予測することにより、CT検査に伴う造影剤使用や被曝を回避できつつ心血管イベントのリスク評価が可能となった。深層学習 (DL) においても、国際的な多施設共同研究が実施され、DLと専門医による画像解析間で冠動脈プラーク総量や最小管腔面積に優れた一致が示された。更に、患者1人あたりの画像解析時間ではDLは専門医に比して著しく解析時間が短かった (5.65秒 (Standard deviation [SD])1.87秒) 対25.66分 (SD 6.79分)。

一方、頸動脈硬化においては、頸動脈エコーで検出されるプラークの総量や性状の診断がMLやDLにおいて検者による評価と高い相関性があることがいくつかの研究で示されている。また、2732名の一般成人での頸動脈硬化 (内膜中膜厚 \geq 1mm) のスクリーニングにおいて、multilayer perceptionがMLのアルゴリズムで最も精度が高いことが示された。一方で、これらAIによる評価と将来的な脳血管イベントを示すエビデンスは未だ乏しい。虚血性心疾患領域では幅広い知見が報告されているが、脳血管領域でも今後の発展が期待される。

【略歴】

(学歴)
平成12年3月 順天堂大学医学部卒業
平成16年4月 順天堂大学院医学研究科神経学講座入学
平成20年3月 順天堂大学院医学研究科神経学講座 博士課程修了
平成20年3月 神経学 博士取得

(職歴)
平成12年4月 順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科研修医
平成15年4月 順天堂大学脳神経内科 助手
平成16年6月 川崎医科大学神経内科脳卒中部門
平成20年4月 順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科 助教
平成21年4月 米国ミシガン州ヘンリーフォード病院 客員研究員
平成23年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科 助教
平成25年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科 准教授
平成26年4月 順天堂大学神経学講座 准教授
令和 4年7月 山梨大学大学院総合研究部医学域内科学講座神経内科教室 教授
現在に至る

資格：日本内科学会総合専門医・指導医、日本神経学会認定専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医・指導医

受賞歴：

平成23年度 順天堂大学脳神経内科同窓会 水野賞
平成26年度 第39回日本心臓財団 草野賞
令和 3年度 順天堂大学医学部同窓会 学術奨励賞

S-09-5 AIによる脳卒中患者転帰の予測



○吉村 壮平

国立循環器病研究センター 脳血管内科

脳卒中の合理的・経済的な疾病対策立案、診療均てん化には、悉皆性と信頼性を併せ持つ国家的な脳卒中登録事業とその合理的な利活用が不可欠である。近年の情報処理技術の発展、電子カルテの普及などにより、大規模診療データの収集、統計解析が容易となり、大規模疾患登録事業への条件が整ってきた。公的保険等の既存データを自動抽出して連携するなどしてデータ収集労力の低減と悉皆性を高めた脳卒中登録事業が各国で運営されている。一方で、そのビッグデータの効率的な利活用についての報告は乏しい。限られた人員で、膨大なデータの管理・運営を行いながら、継続的にデータの解析、アウトプットを行うことには限界があり、今後は機械学習をはじめとするAI等の活用が不可欠である。近年、数万例規模の脳卒中登録研究データをAIで解析し、精度高く転帰予測できたとの報告があるが、有用な予測因子やAI手法を検討するに止まる。古典的な、臨床所見を用いた転帰予測インデックスと比較して、臨床現場に革新的な還元をするには至っていない。

日本脳卒中データバンクは、わが国最大の個票を用いた急性期脳卒中登録事業であり、全国の約100以上の施設から過去20年以上にわたって、約21万症例の情報を蓄積している。そこで、同事業のデータをAI解析することにより、転帰予測式とそれを活用するためのシステム開発を目的として、ソフトバンク社の協力を得て研究を進めている。多数項目による予後予測式を作成し、個々の患者に適応できるアルゴリズムが開発、実用化されれば、Web上もしくはモバイル端末のアプリケーションで動作も可能であり、脳卒中転帰改善が期待できる。

【略歴】

2002年 九州大学医学部卒業
2002年 九州大学医学部附属病院研修医
2003年 雪の聖母会聖マリア病院研修医
2004年 九州大学医学部病態機能内科学研究生
2005年 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
2008年 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科医員
2010年 九州大学 医学博士 (乙第2600号)
2010年 国立病院機構九州医療センター 救急部・脳血管内科医師
2011年 福岡赤十字病院 脳血管内科医師
2014年 国立循環器病研究センター 脳血管内科医師
2016年 蒙州The George Institute for Global Health留学
2019年 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長
現在に至る

所属学会

日本内科学会 日本脳卒中学会 日本脳循環代謝学会 日本神経学会
日本脳神経超音波学会 (評議員) 日本栓子検出と治療学会 日本頭痛学会
日本プライマリ・ケア連合学会 日本循環器学会 日本心血管脳卒中学会
American Heart Association

認定医、専門医

日本内科学会認定内科医・総合内科専門医 日本神経学会専門医・指導医
日本神経超音波学会脳神経超音波士 日本脳卒中学会専門医・指導医
プライマリ・ケア認定医 日本頭痛学会専門医

拡がる遺伝性白質疾患の最前線

座長：熊田 聡子 東京都立神経病院神経小児科
高梨 潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科

〈ねらい〉

近年の分子遺伝学と脳MRI診断能の画期的な進歩に伴い、中枢神経髄鞘の形成や維持に異常をきたす遺伝性白質疾患（大脳白質形成不全症＝髄鞘形成不全性白質ジストロフィー、脱髄性白質ジストロフィー、髄鞘浮腫性白質ジストロフィー）の新規報告が相次ぎ、臨床像の拡がりや判明している。多くは小児期に神経症状を発症するが、成人期発症ないしかつて未診断のまま成人となった患者さんを改めて診断する機会が増えると思われる。

髄鞘形成に異常をきたす大脳白質形成不全症は、髄鞘構成蛋白の異常のみならずRNA翻訳、ライソソーム蛋白異常などの関与が明らかとなった。MRI画像は遺伝性白質疾患診断の肝であり、特徴的な所見から診断を絞り込むことが可能となる。特徴的な神経症状ならびに神経外症状（歯の異常、性腺機能低下、難聴、指・毛髪の異常など）が遺伝性白質疾患診断の一助となることがある。治療の最先端情報も含めてお伝えしたい。

S-10-1 遺伝子解析による大脳白質形成不全症発症メカニズムの解明



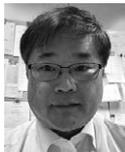
○才津 浩智

浜松医科大学 医化学講座

髄鞘(ミエリン)は脂質が主成分であり、神経細胞の軸索を何重にも取り囲んで電気的に遮断する絶縁体として機能する。髄鞘を形成しているのは中枢神経系ではオリゴデンドロサイトであり、何らかの原因でオリゴデンドロサイトによる髄鞘化が障害されることで大脳白質形成不全症が発症する。完全な髄鞘化には髄鞘化を受ける神経の活動も必要であることが分かっており、オリゴデンドロサイト自身の異常だけでなく神経細胞の異常によっても髄鞘化不全が起こりうる。1989年に、髄鞘で最も豊富に存在しているプロテオリピド蛋白質をコードする*PLP1*の異常が先天性白質形成不全症の主要疾患、Pelizaeus-Merzbacher病の原因と報告されて以来、次世代シーケンサーの登場もあり、多くの遺伝子異常が白質形成不全を呈することが分かってきた。ミエリン構成タンパク質(*PLP1*, *MBP*, *コネキシン*等)、細胞骨格タンパク質(*チューブリン*や*スペクトリン*等)、イオンチャネル、オリゴデンドロサイトの分化に関わる転写因子(*SOX10*等)や甲状腺ホルモンをオリゴデンドロサイト前駆細胞に取り込む輸送体をコードする遺伝子の異常に加えて、ライソソーム機能に関わる遺伝子(*TMEM106B*や*VPS11*等)の異常も報告されている。興味深いことに、tRNAをはじめとする低分子RNAの転写を行うRNAポリメラーゼIIIサブユニット遺伝子(*POLR3A*, *POLR3B*, *POLR3C*および*POLR3K*)、tRNAの合成に関わる酵素遺伝子(*DARS1*等)、rRNAの成熟に関わるsnoRNA遺伝子(*SNORD118*)の異常によって白質形成不全が起こることが明らかにされ、翻訳の障害が髄鞘化に大きく影響することが示されている。本講演では、大脳白質形成不全症の遺伝子解析におけるこれらの成果を、自験例を交えて紹介する。

【略歴】

1998年 九州大学医学部医学科卒業
1998年 九州大学医学部付属病院医員(研修医)産婦人科
1999年 九州厚生年金病院医員(研修医)産婦人科
2000年 国立別府病院医員 産婦人科
2005年 京都大学大学院医学研究科 大学院博士課程卒業(形態形成機構学)
2005年 京都大学大学院医学研究科先端融合医学研究機構 助手(特任)
2006年 横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学 助手
2010年 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 准教授
2016年 浜松医科大学医学部医学科医化学講座 教授(現職)

S-10-2 MRI, MR spectroscopy
で診る遺伝性白質疾患

○高梨 潤一

東京女子医科大学八千代医療センター 小児科

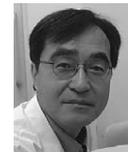
MRI T2強調像の白質高信号は遺伝性白質疾患診断の端緒となる。共通するMRI所見を有する未診断症例を集積し、分子遺伝学的解析を施行することで新たな疾患遺伝子の報告が相次いでいる。遺伝性白質疾患は髄鞘形成不全性白質ジストロフィー (hypomyelinating leukodystrophy; HLD)、脱髄性白質ジストロフィー (demyelinating leukodystrophy; DLD) に大別される。HLDは中枢神経系白質の髄鞘形成が遺伝的要因により先天性に障害される疾患群であり、髄鞘化の未熟な新生児期の所見と近似する。HLD白質のT2高信号はDLDに比して軽度であり、T1強調像ではわずかな低信号から等信号、淡い高信号まで種々の信号を呈しうる。OMIMではHLD1-24まで記載されている。一方、DLDの白質は皮質に比して明らかなT1低信号を呈し、HLDとの鑑別のポイントとなる。近年、対応するtRNAにアミノ酸を結合させるアミノアシルtRNA合成酵素 (ARS) 遺伝子変異による白質ジストロフィーが多数報告されている。cytoplasmic ARS異常 (DARS; Hypomyelination with brainstem and spinal cord involvement and leg spasticity [HBSL]など) でHLD、mitochondrial ARS異常 (DARS2; leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation [LBSL] など) でDLDの発症が知られている。また、髄鞘浮腫をきたす疾患としてMYRF、CLCN2遺伝子異常が報告され、白質の拡散能低下が特徴である。

MRIにMR spectroscopy (MRS) を加えることで遺伝性白質疾患の脳代謝・脳病態に迫ることが可能となる。脳クレアチン欠乏症候群、Canavan病、Succinate dehydrogenase欠損症、非ケトン性高グリシン血症などではMRSが診断に直結する。DLDでは神経細胞・軸索機能指標であるN-acetylaspartate (NAA) 低値、髄鞘指標であるCholine (Cho) 高値を認めるが、HLDではNAA正常から高値、Cho低値を呈し病態の推定にも有用である。

【略歴】

1988. 千葉大学医学部卒業・同小児科入局
1998-2005. 千葉大学大学院小児病態学・助教
2001-2002. Neuroradiology, Department of Radiology, UCSF (Prof. A. James Barkovich)
2005. 亀田メディカルセンター・小児科部長(神経担当)
2014. 東京女子医科大学八千代医療センター小児科・准教授
2015. 同・教授
2016. 同・副院長(教育・研究担当)
兼務. 東邦大学客員教授(医療センター佐倉病院放射線科)

専門医・委員等 小児科専門医・指導医、小児神経専門医・指導医
日本小児科学会・代議員、日本小児神経学会・理事・Brain and Development Editorial Board、日本神経放射線学会 評議員、日本神経感染症学会 評議員、日本小児放射線学会 代議員
難治性疾患政策研究事業「小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備」班・研究代表者

S-10-3 遺伝性白質疾患；広がる
臨床像、治療の最前線○小坂 仁¹、井上 健²¹自治医科大学病院 小児科学講座、²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第二部

遺伝性白質疾患のうち、髄鞘形成不全をきたす先天性大脳白質形成不全症のプロトタイプはPelizaeus-Merzbacher disease (PMD)である。1989年に中枢神経の髄鞘膜蛋白質(PLP1)の遺伝的異常がその原因であることが判明した。その後オリゴデンドロサイトにおける髄鞘構成因子であるミエリン塩基性蛋白質(MBP)や、ギャップジャンクション構成因子(GJC2)、これらの蛋白質の発現調節に必要な転写因子(SOX10)、髄鞘化とその維持に必要な甲状腺ホルモンの輸送因子(MCT8)、small RNA転写ユニット(POLR3; RNAポリメラーゼ3)、さらに近年は、ライソゾーム(TMEM106B)やミトコンドリア(AIFM1)に関連した遺伝子に疾患原因変異が見出され、非常に多様な遺伝学的病態が明らかにされつつある。

先天性大脳白質形成不全症に共通して認められる所見としては、運動路の髄鞘化障害による種々の程度の痙性四肢(下肢)麻痺があり、眼振、知的障害、小脳障害:体幹・四肢の失調症状、企図振戦、小児期には測定障害、変換障害、不明瞭言語など、大脳基底核障害:固縮、ジストニア、てんかんなどである。幼児期には低緊張のことが多いが、徐々に上下肢の腱反射が亢進し、Babinski反射等の病的反射が残存し、次第に痙性四肢(下肢)麻痺を呈する。出生直後に、重症な呼吸不全を伴う症例から、成人期に下枝の形成で発症する症例もあり、重症度は極めて多彩である。MRIが診断確定に有用であり、現在では80~90%の症例で原因遺伝子の特定が可能となっている。各疾患の分子病態解明が進み、治療法の開発も進んでいる。PMDではPLP1の発現抑制治療としてアデノ随伴ウイルスを用いたmicroRNA治療(Li et al. 2019 JCI insight)が我が国で、アンチセンスオリゴ(ASO)を用いた核酸治療(Elitt et al. 2020 Nature)が米国で開発途上である。またMCT8欠損症においては、MCT8を経由せず脳内に到達する甲状腺ホルモンアナログTriacの国際試験が進み、有効性が見出されている(Groenewege et al. 2019 Lancet)。

先天性大脳白質形成不全症の遺伝学的多様性の解明は、髄鞘化や髄鞘維持に必要な分子機構を明らかにし、さらにそれぞれの分子病態の解明はDNA、RNA、蛋白、細胞レベルで様々な治療の可能性を実現しつつある。

【略歴】

昭和62年(1987)5月 神奈川県立こども医療センター(内科レジデント)
平成1年(1989)4月 横浜市立大学小児科入局
横浜市栄済病院(小児科医)
平成2年(1990)6月 藤沢市民病院(小児科医)
藤沢市民病院神経外来
平成3年(1991)6月 横浜市立大学浦舟病院(小児科医員)
平成6年(1994)6月 横浜市愛児センター(小児科医・副院長)
平成8年(1996)4月 Univ. of California, San Diego.
Dept. of Pharmacology. (Postdoctoral Fellow)
平成11年(1999)4月 国立精神神経センター疾病研究所第四部(外来研究員)
平成15年(2003)4月 神奈川県立こども医療センター神経内科医長
科学技術振興事業団さきがけ21研究者(情報と細胞機能)
平成22年(2010)4月 神奈川県立こども医療センター神経内科部長
平成25年(2013)9月 自治医科大学小児科学教授
令和4年(2022)4月 自治医大とちぎ子ども医療センターセンター長

S-10-4 成人での白質異常へのアプローチ



○小野寺 理

新潟大学脳研究所 神経内科

白質の変化は、MRIにより鋭敏に検出することができる。初期には、代謝性疾患等で見出される稀な疾患が主体であった。しかし、近年、様々な疾患の遺伝子が単離され、それらの臨床的な多様性も判明してきている。本講演では、このUTDを、レビューし、今後の臨床にどのように役立てていくかについて概説したい。特に、関心を集めているのが脳小血管病である。本症の主座である、脳小血管は、脳の実質への穿通枝や、軟膜動脈以降の細い血管の総称で、部位ごとに特有の構造と機能を持つ血管である。この小血管を侵す疾患群を脳小血管病と総称する。脳小血管病は、MRIでは、脳白質の信号異常領域などで認識され、高齢者で高頻度に認める。単一遺伝子異常でおこる脳小血管病の存在から、大血管由来の脳卒中と異なる分子病態の存在が示唆されている。単一遺伝子異常で起こる脳小血管病の原因遺伝子であるHTRA1は潜性で発症するが、ヘテロ接合体でも脳小血管病を起こし、また、非遺伝性の脳小血管病のリスク遺伝子としても単離された。HTRA1はタンパク分解酵素であるが、この活性の低下が広く脳小血管病の発症と関連する。HTRA1欠損症の分子病態解析から、本疾患に有効な治療薬の開発が期待されている。近年の次世代シーケンス、大規模ゲノム関連解析の結果により、従来考えられているより、その臨床系は多様であることが解りつつある。今後は、遺伝性疾患に分子病態解明に基づいた治療戦略が提案されるようになっていくが、その流れの中で、白質障害を認めた場合、その背景分子病態を、遺伝子の情報を加味して検討すべき時代に突入している。

【略歴】

学歴:

平成 5年 3月 新潟大学大学院医学研究科内科系博士課程卒業

職歴:

平成 7年 7月 米国デューク大学神経内科リサーチアソシエイト

平成10年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助手

平成14年 5月 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野准教授

平成23年10月 同教授

平成28年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門脳神経内科学分野教授

令和 2年 2月 新潟大学脳研所長(兼務)

令和 4年 8月 新潟大学医学総合病院病院長補佐(兼務)

学会

日本内科学会, 日本神経学会, 認知症学会, 等

資格

日本神経学会専門医 認知症学会専門医 内科学会総合内科専門医

学会での役職

日本神経学会理事, 認知症学会理事, 等

受賞歴

平成14年度 第39回 ベルツ賞佳作受賞

平成20年度 日本神経学会賞受賞

平成21年度 新潟大学学長表彰

令和 3年度 第149回 新潟日報文化賞受賞

主要研究領域

脳小血管病 脊髄小脳変性症 筋萎縮性側索硬化症

筋電図・神経筋超音波とAI診断の最前線

座長：今井 富裕 国立病院機構箱根病院
 関口 兼司 神戸大学大学院医学研究科脳神経
 内科

〈ねらい〉

神経筋疾患診断における超音波検査は注目されており、筋電図などの神経生理検査と組み合わせることで、診断確度を高めることができる。筋電図と超音波検査には特有の「客観性の担保」という課題があるが、機械学習をはじめとしたAIの活用で克服しようとしている。会員がこの領域の最先端の内容を知ることにより我が国での神経筋超音波普及の一助としたい。

S-11-1 神経筋超音波検査のAI診断

○下園 恒明、野寺 裕之

天理よろづ相談所病院 脳神経内科



神経筋超音波検査は放射線被曝が無く、検査禁忌が非常に少ないことから小児患者や在宅患者などを含めた広い施行可能性がある一方、検者依存性が高く客観性に乏しいという批判にさらされてきた。それに対する答えとして二つの方向性が考えられる。一つは定量的解析であり、もう一つはさらに進めて人工知能(AI)による自動解析・自動判別である。

(1) 定量的解析：神経筋超音波データはモノクロデータを主に扱い、各画素が256階層の輝度を持つ。定量解析で最も容易であるのは平均輝度であり、筋炎で認められる筋のエコー輝度上昇は、全身筋のスクリーニングが容易に施行可能であることから、診断に有用であり、エコーガイド下筋生検は病理診断の判別率の上昇に寄与する。単純なエコー輝度はゼリーの量やプローブの角度などに左右されるため、Zスコアなどで標準化されることがある。さらに、隣接する画素同士の輝度の相対関係を算出することにより「組織のキメ」を定量化することが可能であり、テクスチャ解析と呼ばれる。神経原性疾患と筋疾患は筋輝度上昇が共に認められるが、神経原性疾患では比較的キメが荒く、テクスチャ解析で判別可能である。

(2) AIの活用：画像診断の進歩は著しく、超音波データも例外ではない。研究が進んでいる分野には乳腺、腹部臓器などがあり、神経筋領域はそれらの方法論を用いて追隨しているのが現状である。AIを用いた神経筋エコーへの応用例を概説する。(A)末梢神経の自動同定：末梢神経は比較的小さな組織であり、初級者にとって腱や血管などの判別が容易ではない。物体検出アルゴリズムを用いることで、末梢神経が占める領域を検出することが出来る。同様に、深層学習を用いることで、各筋を区分することが可能である。(B)MRIと比較してエコーの有利な点は動画が容易に撮影できることである。Fasciculationの検出において筋エコーの精度は針筋電図と同等か上回っていると考えられる。Fasciculationの特徴的な運動パターンを随意収縮やアーチファクトと比較したところ、100%の精度で判別が可能だった。AIを用いた応用に最も重要なことは、質・量ともに優れたデータの集積である。X線やMRIをはじめとして多施設共同研究によるビッグデータ解析が進んでいるが、標準化が困難なことから神経筋超音波ではその動きが鈍い。筋生検やMRI画像データと融合させたデータベースの確立が今後の発展に必要と思われる。

【略歴】

2016年 徳島大学医学部医学科卒業
 2016年 倉敷中央病院 初期臨床研修医
 2018年 倉敷中央病院 内科専攻医(脳神経内科専攻)
 2021年 天理よろづ相談所病院 脳神経内科 医員

S-11-2 筋エコー指標の定量による
神経疾患の診断への寄与

○北大路隆正

京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

エコー検査は非侵襲かつ簡便に実施可能な検査ツールとして様々な診療科で使用されており、脳神経内科領域においても筋エコーを用いた神経筋疾患評価に関して多くの報告がある。輝度、変性の分布、萎縮の有無、筋内構造物の有無、fasciculationの有無などが筋エコーの観察項目である。筋エコーを客観的評価として使用するには定量的指標が必要であるが、どのような指標が使用できるものであろうか。多くの神経筋疾患では神経原性ないし筋原性変化の結果として筋輝度が上昇するため、輝度は重要な定量指標である。輝度定量のために現在最も使用されているのはgray-scale analysisであり、筋のmean gray valueがシャルコー・マリー・トゥース病や筋ジストロフィー等における病状進行の画像的バイオマーカーとして有用であると報告されている。その他新たな輝度定量法として、我々はautomatic thresholding methodsを用いた指標を報告している。筋内の平均輝度だけでなく関心領域内の輝度分布のばらつきや配列の差異に着目した方法論としてはテクスチャ解析があり、gray-level run length matrix等の指標を用いて筋炎の鑑別を試みた報告がある。輝度以外の指標としては、エラストグラフィを用いて筋の硬さ・弾性を定量化することで、痙性や筋強剛を定量化する試みもなされている。また、単一筋だけでなく全身の筋を短時間で一度にスクリーニングできる点は筋エコーの強みの一つであり、筋エコーを用いたfasciculationの分布・広がり観察によるスコアリングは筋萎縮性側索硬化症とmimicsの鑑別に役立つ。これまでに様々な定量的筋エコー指標が報告されているものの、それら指標をユニバーサルな評価項目として用いていくには、機器間の差、検者間の差、施設間の差、それらに関連した基準値設定の困難さ等、まだまだ乗り越えなければならない課題は多い。今回、Heckmattらが筋ジストロフィーに対して用いたHeckmatt scoreを皮切りに現在までどのような指標が用いられてきたのか既報告を紹介しつつ振り返るとともに、当施設での研究データも交え神経筋疾患における筋エコー指標の定量についての現在の状況を報告する。

【略歴】

2013年に京都府立医科大学医学部医学科を卒業後、京都第二赤十字病院や京都府立医科大学附属病院で研修、臨床医として勤務。2019年4月より京都府立医科大学大学院に入学し、2023年3月に同卒業。現在は、京都府立医科大学病院助教として勤務。神経伝導検査、神経筋超音波検査などの研究を行っている。

S-11-3 機械学習を用いたリアル
タイム筋超音波定量解析
プログラムの開発○野田 佳克^{1,2}、関口 兼司¹、
的場 俊¹、林 正裕¹、末廣 大知¹、
福瀬 弘朗³、松本 理器¹¹ 神戸大学大学院医学研究科内科学講座脳神経内科学分野、² 中田医院、³ 神戸大学医学部医学科

神経筋疾患の補助診断においては電気生理検査が中心的な役割を担っているが、筋肉の形態や内部構造を確認できる超音波検査を組み合わせることで、診断精度を高めることができる。筋超音波は、筋の輝度、萎縮、脂肪変性、筋内異常構造物、筋膜肥厚、不随意筋収縮の有無を観察できるが、評価が観察者の主観に左右されるという問題がある。本研究は、筋超音波で得られた画像を、客観的に定量化できる解析プログラムを作成し、人工知能(AI)を用いて、画像パターンからの疾患の判別結果を、リアルタイムで表示できるアプリケーションの開発をした。

プログラミング言語であるPythonと画像や動画を処理するライブラリのOpen-CV、Scikit-imageを用いて、①筋超音波動画を1フレームずつ処理し、静止画像にし、任意でROIを選択できるようにした。②そのROIに対して、同時生起行列(GLCM)などのテクスチャ特徴量を計算する。③同時に、時間的に変化する画像フレームを何枚も加算して、枚数で除し、その平均画像を背景画像とし、読み込まれるまでのフレームの移動平均画像と最新の入力フレームの差の絶対値をとることにより、動いた部分のみ検出し、それを筋収縮の検出機能として解析できるようになる。作成したアプリケーションでは、筋超音波の動画に対して、ROIを自己にて選択し、その範囲のエコー輝度のグレースケール、輝度の平均と標準偏差、テクスチャ解析、筋収縮検出を定量化し、リアルタイムで表示することが可能となる。また、異なる障害を区別することができるモデルを見つけるために、データの分析に機械学習ライブラリであるScikit-learnを利用し、解析したパラメータから、様々な機械学習モデルを作成。精度の高いモデルを用いて、超音波装置の出力を、キャプチャーボードでタブレットPCに入力し、任意のROIに対し、学習したAIの機械学習モデルの予測結果(正常、神経原性、筋原性)を、リアルタイムで逐一表示できるようにプログラムを作成した。

超音波検査に特有の「客観性の担保」という課題を、機械学習をはじめとしたAIの活用で克服できる可能性がある。

【略歴】

【学歴及び職歴】

2008年 近畿大学医学部卒業
2008年 神戸大学附属病院初期研修医
2010年 市立加西病院勤務
2012年 国立病院機構兵庫中央病院勤務
2013年 神戸大学大学院医学研究科入学
2017年 神戸大学大学院医学研究科修了
2017年より現職

【専門領域】 臨床神経生理学(筋電図、神経筋超音波)、ボツリヌス治療

S-11-4 どこまで追うべき!? 神経超音波による uncommon nerveの描 出の有用性



○山崎 博輝¹、高松 直子^{1,2}、大崎 裕亮²、
和泉 唯信²

¹徳島大学病院 脳神経内科、²徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

神経超音波検査と神経伝導検査 (NCS) の組み合わせは、神経の形態と機能を同時に評価することを可能とし、神経疾患の診断精度向上に欠かせないツールになりつつある。上肢の神経超音波検査では主に頸神経根と末梢神経を評価する。末梢神経では正中神経、尺骨神経、時に橈骨神経が検査対象になる (common nerve)。超音波で評価しうる疾患例としては、絞扼性ニューロパチー (手根管症候群、肘部管症候群)、脱髄性ニューロパチー (慢性炎症性脱髄性多発神経炎、シャルコー・マリー・トゥース病)、運動ニューロン疾患 (筋萎縮性側索硬化症)、神経腫瘍性疾患 (神経線維腫、神経リンパ腫症)、神経外傷などが挙がる。

本テーマではより小さな神経 (uncommon nerve) を対象とした「NCSを行う際のガイドとしての神経超音波の有用性」と「採血等で損傷を受けやすい皮神経の評価としての神経超音波の有用性」につき実例を提示する。

外側前腕皮神経 (LACN) と内側前腕皮神経 (MACN) に対し NCS を行う際の超音波ガイドの方法を提示する。LACN は上神経幹障害の、MACN は胸郭出口症候群の診断において重要である。両神経の走行は患者毎の差が小さくなく、常に正確な検査を行うことは容易ではないが、超音波で上腕部から前腕部まで対象神経の走行を描出・追跡することで、正確な刺激点および記録点を決定でき、NCS の精度と再現性の向上が得られる。

上肢での採血やカテーテル操作に由来する痺れが生じた際には NCS による評価を依頼される場合がしばしばある。多くは common nerve に対して NCS が行われるのみで、異常が検出される場合は少ない。障害神経が皮静脈に沿う皮神経である場合には NCS や MRI などの画像による評価は容易ではない。これらの原因となる神経も超音波で描出が可能である場合があり、同神経が障害に関与したか否かを推察する一助になりえる。ただし、uncommon nerve の障害に関する超音波所見についてはまだ十分な報告はなく、超音波で得た神経形態の変化のみで神経損傷と診断してよいか否かについては症例の蓄積や慎重な議論が待たれる。

超音波装置の技術向上で、より小さな uncommon nerve にも超音波アプローチが可能なものとなってきている。今後も電気診断の補助ツールとして一層の工夫や、より小さな神経に生じた障害の検出や評価における研究がなされ、神経疾患の診断において神経超音波検査の有用性がますます高まることが期待される。

【略歴】

職歴
平成20年 3月 徳島大学医学部 卒業
平成20年 4月 高松赤十字病院初期研修医
平成22年 4月 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院後期研修医 (神経内科)
平成24年 4月 一般財団法人住友病院後期研修医 (神経内科)
平成25年 4月 一般財団法人住友病院医員 (神経内科)
平成26年 4月 徳島大学病院医員 (神経内科)
令和 2年 6月 徳島大学病院特任助教 (脳神経内科)

所属学会
日本神経学会 日本臨床神経生理学会 日本脳神経超音波学会 日本脳卒中学会
日本てんかん学会 日本内科学会

学会資格
神経内科専門医 神経生理学会専門医 (筋電図・神経伝導分野/脳波分野)
脳神経超音波検査士 脳卒中専門医 総合内科専門医

腸内細菌叢研究がもたらす中枢神経疾患医療の変革：現在の到達点

座長：山村 隆 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所免疫研究部大野 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〉

ヒトは細菌群と共生関係にあり、ヒトは体を構成する約30兆個の細胞に対して約38兆個の細菌と共生しており、腸内細菌叢がヒトの健康と病態に大きな影響を与えることが近年解明されつつあり中枢神経系も例外ではない。本シンポジウムは多発性硬化症・認知症・パーキンソン病・心身症・うつ病における腸内細菌叢の最新の研究成果を紹介するとともに、一部の疾患においてはプレバイオティクス・プロバイオティクス・ポストバイオティクス手法による疾患制御の可能性も紹介する。

S-12-1 多発性硬化症と腸内細菌叢

○山村 隆

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
免疫研究部

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系のさまざまな部位に脱髄病巣を生じる自己免疫疾患である。我々は国内MS患者数の急速な増加傾向が、食生活の欧米化と関連する可能性を推測し (Yamamura and Miyake 2012)、食生活が影響を与える腸内細菌叢の変化について解析した。その結果、MSでは腸内細菌叢の構造異常 (dysbiosis) が存在し、特定の菌種が減少していることが示唆された (Miyake et al. 2015)。その後の内外の多数例の解析 (16S解析、メタゲノム解析、メタボローム解析) により、再発・寛解型MS (RRMS) 患者における酪酸酸性菌の減少、酪酸産生関連パスウェイの抑制、糞便中酪酸の減少などが確認され、MSにおける腸内細菌叢異常はグローバルな事象であることが確定した。我々はさらに、RRMSと二次進行型MS (SPMS) の比較解析を実施し、SPMSにおける糖代謝パスウェイの抑制、酸化ストレス亢進によると推定されるDNA mismatch repairの亢進なども明らかにした (Takewaki et al. 2020)。本講演では、最近、理研チームとの共同研究によって分離培養された、SPMS患者で有意に増加している極めて興味ある菌種の性状について報告する。本細菌種は複数の株から形成されるが、そのうちで優勢なB株はRRMSからSPMSへ移行する時期に増加し、その糞便中の菌量は神経障害度 (EDSS、脳萎縮) と相関することがわかった。また、この菌株はTh17細胞誘導能を有し、無菌マウスに移植すると自己免疫性脳炎 (EAE) モデルの症状を増悪させることから、MSの進展において重要な役割を果たすことが推測される。これらの最新の知見をもとに、SPMSにおける腸内細菌の役割、腸内細菌を標的とするMSの新たな治療戦略について議論する。

【略歴】

1980年 京大医学部卒業。1981年 住友病院神経内科医員。1984年国立武蔵療養所神経センター研究生。1987年西独Max-Planck研究所。1989年米国Harvard大学客員研究員。1990年 国立精神・神経センター疾病研究第六部室長。1995年イスラエルWeizmann研究所客員研究員；1999年NCNP免疫研究部長。2010年 NCNP多発性硬化症センター長。2015年 NCNP神経研究所特任研究部長。2019年日本免疫学会ヒト免疫研究賞 (第6回) 受賞。2021年 ISNI Dale E. McFarlin lectureship。国際神経免疫学会 (ISNI) 理事。日本神経免疫学会名誉会員。AMED-CREST微生物叢領域主任研究者。

S-12-2 認知症と腸内細菌叢

○佐治 直樹

国立長寿医療研究センター ものわすれセンター



腸内細菌叢についての研究が様々な領域で注目されている。その背景は、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の網羅的解析法が開発され、「これまで見えなかった腸内細菌像」が見えるようになったことによる。脳神経領域では、多発性硬化症やパーキンソン病との関連などが以前から報告されている。また、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症など、認知症サブタイプと腸内細菌叢との研究も進みつつある。

演者らの施設も認知症と腸内細菌叢について研究しており、もの忘れ外来を受診した患者を対象に、認知機能検査、頭部MRI等を実施し採便検体を収集している。これまでの解析の結果、①既知の危険因子とは独立して腸内細菌叢は認知症と関係する、②軽度認知障害の時期から腸内細菌叢が変化する、③短鎖脂肪酸など腸内細菌の代謝産物も認知機能と関連する、④大脳白質病変は腸内細菌叢と関連する、などの興味深い結果が判明した。また、血液バイオマーカーの解析では、⑤ニューロフィラメントLと腸内細菌叢との関連は明らかではなかったが、⑥リポポリサッカライド(グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分)は軽度認知障害と有意な関連を示した。生活習慣病の有無により腸内細菌叢も変化する、⑦食事パターンが腸内細菌の代謝産物や認知機能にも関連する可能性がある。生活習慣や食事内容を見直すことで腸内細菌叢が改善し、認知症予防に寄与するかもしれない。最近では、菌周菌と認知症との関連も検討している。「細菌-脳」には因果関係が未解明な部分もあるが、今後の研究展開が期待される。

【略歴】

【経歴】

1999年 岐阜大学医学部医学科卒業
1999年 岐阜大学病院/関連病院において内科・神経内科を研修
2003年 兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科 医員/医長
2007年 神戸大学大学院医学系研究科 老年内科(大学院課程)
2011年 同上 修了
2011年 川崎医科大学脳卒中医学教室 特任講師/特任准教授
2015年 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 医長/副センター長

【学会】

日本内科学会認定医/総合内科専門医/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/評議員、日本認知症学会専門医/指導医、日本認知症予防学会代議員/エビデンス創出委員会委員、日本神経治療学会評議員、日本脳神経超音波学会評議員、日本臨床薬理学会専門医

【受賞】

2019年 第10回日本脳血管・認知症学会 YIA優秀賞
2020年 第39回日本認知症学会学術集会 学会奨励賞(臨床)
2021年 第10回日本認知症予防学会 浦上賞

S-12-3 パーキンソン病と腸内細菌叢

○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



パーキンソン病(PD)の少なくとも半数は腸管神経叢における α -synuclein異常凝集体(α Syn)を起源とすることが以下の6つの知見により示されてきた。(i) α Synはプリオンの性質を有する。(ii) α Synは迷走神経背側核から青斑核、黒質に上行する。(iii) PD発症前に便秘、REM睡眠行動障害(RBD)、鬱がこの順序で認められることは、 α Synの上行病態に合致する。(iv) PDではほぼ全例に腸管神経叢 α Synが認められる。(v) 過去に迷走神経全切除術を受けた人のPD発症率は50%に低下する。(vi) PDモデルマウスへの α Syn腹腔内投与、ならびに、正常マウスへの α Syn胃壁内投与により中枢神経系に α Synが蓄積する。

加えて、腸内細菌叢の腸管神経叢 α Syn蓄積への関与が以下の4つの知見から示されてきた。(i) PDでは大腸透過性が亢進し、腸粘膜の*Escherichia coli*, nitrotyrosine, α Synの染色が増強するとともに血中lipopolysaccharide(LPS)結合タンパク質が低下する。(ii) 正常マウス腹腔内へのLPS投与により α Synが迷走神経背側核に蓄積する。(iii) α -synuclein過剰発現PDモデルマウスを無菌化することにより運動障害・便秘が軽くなる。(iv) α -synuclein過剰発現PDモデルマウスにPD患者便を移植すると運動障害が重症化する。

我々を含めて20報を超えるPDの腸内細菌叢解析が報告されてきた。我々は223名の自験PD患者を含む5カ国のPD患者の腸内細菌叢のメタ解析を行い、5カ国のPDに共通して、腸管壁ムチンを破壊する*Akkermansia muciniphila*の増加と、異常炎症を抑制する作用が知られている短鎖脂肪酸(SCFA)産生菌の低下を認めた。加えて、SCFA産生菌は初期PDの2年間の進行を83.3%の正確度で予測をできることを示し、腸内細菌叢の変化がPDの進行を決定する可能性を示した。さらに、RBDにおいては*Akkermansia muciniphila*の増加のみを認め、SCFA産生菌は低下しないことを明らかにした。DLBにおいてはPDと類似の腸内細菌叢変化に加えて二次胆汁酸産生菌の増加が見られた。これらの研究成果を腸内細菌叢メデイエータに関する研究と考察を含めて紹介する。

【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・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生化学)
1993年~5年間 Research Fellow & Research Associate, Dept of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA (Prof. Andrew G. Engel)
1998年~6年間 Assistant Professor, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota, USA (Prof. Andrew G. Engel)
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~2年間 名古屋大学副総長

S-12-4 気分障害と腸内細菌叢

○功刀 浩^{1,2}¹帝京大学医学部精神神経科学、²国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部

腸内細菌叢と脳機能や精神疾患との関連は「腸脳相関」として、近年、急速に研究が進んでいる。とりわけうつ病などの気分障害はストレスの影響を受けて発症・増悪するが、腸内細菌叢はストレス応答の発達や、精神疾患の鍵分子である脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現に影響を与えることは、古くから明らかにされている。また、腸内環境を保つ上で腸内細菌叢は重要な役割を果たしており、その破綻は身体の炎症、ひいては神経炎症につながり、精神疾患の病因となる可能性が示唆されている。

演者らは、大うつ病性障害患者と健常者の腸内細菌叢を比較して*Bifidobacterium*が有意に低下しており、*Lactobacillus*の総菌数も低下傾向を認めた(Aizawa et al, 2016: PMID: 27288567)。一方、双極性障害患者ではこれらの菌数は健常者と比較して差がなかったが、*Bifidobacterium*の数と血中コルチゾール値が負の相関を示すなど、ストレス応答との関連を支持する結果が得られた(Aizawa et al, 2019: PMID: 30713509)。その後、うつ病相の患者を対象に、*Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirotaによる12週間のオープン試験(抗うつ薬に上乘せ)を行ったところ、うつ病症状の改善が高かった群は、治療開始時から治療中を通じ*Bifidobacterium*などの菌が腸内に多く、腸内細菌叢はうつ病の治療反応性を規定する要因となる可能性が示唆された(Otaka et al, 2021: PMID: 34068832)。

腸内フローラと精神疾患との関連のメカニズムとして、短鎖脂肪酸の産生、腸のバリア機能の維持、免疫機能や炎症との関連、代謝性疾患との関連、迷走神経刺激などがあり(Kunugi, 2021: PMID 34350881)、こうした機能と気分障害のメカニズムについて論じると共に、新たな治療法の可能性としてのプロバイオティクスについて概観したい。

【略歴】

1986年 東京大学医学部卒
1994年 ロンドン大学精神医学研究所にて研究(1年半)
1998年 帝京大学医学部精神神経科学講座・講師
2002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)神経研究所疾病研究第三部・部長
2017年 同センター気分障害センター長
2020年 帝京大学医学部精神神経科学講座教授
2021年 現職

<専門領域>
脳脊髄液を用いた精神疾患の病態解明、精神疾患の栄養学的治療

S-12-5 ストレス関連疾患と腸内細菌叢

○須藤 信行

九州大学大学院医学研究院心身医学



近年、健康維持や疾患の病態形成における腸内細菌の役割が明らかとなり、注目を集めている。心身症などのストレス関連疾患も例外ではなく、腸内細菌との関連がトピックスになっている。

我々のグループは、生後に外界より定着してくる常在細菌は宿主にとって重要な環境因子であることから、“腸内細菌は神経系の発達や機能にも深く関与している”、という作業仮説の元に、様々な人工菌叢マウスを用いて、一連の研究を進めてきた。その結果、腸内細菌は宿主のストレス応答を決定する重要な外界因子であることを明らかにした。さらに近年、我々グループを含む複数の研究グループによって、腸内細菌はストレス応答ばかりでなく宿主の行動特性に影響することが明らかとなった。以上の結果は、腸内細菌は神経系や免疫系を介して中枢神経機能に影響する可能性を示している。

それでは、ヒトにおいても腸内細菌はストレス反応や行動特性に影響するのだろうか。残念ながら、現在のところ、この問いに関する臨床的エビデンスは限られているが、世界的関心は年々高まっており、うつ病や神経性やせ症などでは、健常対照群と比較し、その腸内細菌叢が異なることが報告されている。

かつて精神疾患の原因として“自家中毒(autointoxication)”が信じられていた時代があった。“自家中毒”とは腸で発生した毒素がうつ病や精神病を引き起こすという説だが、科学的に検討されることなく長らく歴史の闇に埋没していた。しかし、近年、腸内細菌の様々な機能が明らかされるに伴い再び光りが当たりつつある。本シンポジウムでは、我々のグループによるこれまでの研究成果に加え国内外の最近のトピックスを紹介し、腸内細菌とストレス関連疾患、特に神経性やせ症との関連について述べる。

【略歴】

1988年 3月 九州大学医学部卒業
1997年12月 九州大学医学部助手(精神身体医学講座)
2000年 8月 九州大学大学院医学研究院講師(心身医学)
2004年 6月 九州大学大学院医学研究院助教授(心身医学)
2007年 9月 Brain-Body Institute (カナダ国McMaster大学)客員教授
2009年 6月 九州大学大学院医学研究院教授(心身医学)・九州大学病院心療内科(科長)
2018年 4月 九州大学病院副院長兼任、現在に至る

所属学会等：
日本内科学会(理事)、日本心身医学会(理事)、日本心療内科学会(理事)、日本摂食障害学会(理事)、日本自律訓練学会(理事)、日本ストレス学会(理事)、日本アレルギー学会、日本肥満学会、等

専門分野：
心身医学、ストレス科学、腸内細菌学

シンポジウム 13

公募 配信 Jp

6月1日(木) 8:30 ~ 9:30

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

1日

脳卒中克服第二次5カ年計画の課題と展望

座長：橋本洋一郎 済生会熊本病院脳卒中センター
竹川 英宏 獨協医科大学脳卒中センター

〈ねらい〉

高齢化が進む我が国において、健康寿命の延伸を実現するためには、脳卒中と循環器病を克服することが重要である。2018年12月に念願であった「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「循環器病対策基本法」)が成立し、同法に基づき循環器病対策推進基本計画が2020年10月に閣議決定し、さらに都道府県毎にその地域事情に合わせた脳卒中・循環器病に対する都道府県基本計画が策定されている。2021年3月に、日本脳卒中学会は「関連23学会と協力して「脳卒中と循環器病克服第二次5カ年計画」を公表した。この計画に基づく1「人材育成」、2「医療体制の充実」、3「登録事業の促進」、4「予防・国民への啓発」、5「臨床・基礎研究の強化」という5つの事業の課題と展望について討議したい。

S-13-1 「人材育成」

○板橋 亮

岩手医科大学内科学講座脳神経内科・老年科分野



日本脳卒中学会と日本循環器病学会が合同で作成した第二次5カ年計画における「人材育成」では、以下が重点項目として挙げられた。

- ・地域包括ケア・在宅医療に精通し普及をリードする人材の育成
- ・脳卒中・循環器疾患の診療に精通した看護師、脳卒中療養相談士、心不全療養指導士など急性期から回復期・維持期・生活期までのシームレスなチーム医療を担う多職種人材の育成
- ・脳卒中・循環器専門医の育成
- ・脳卒中・循環器疾患の教育および啓発を担う人材の育成
- ・脳卒中・循環器疾患の基礎・橋渡し・臨床研究を担う人材の育成

脳卒中医療には、診療科横断的、職種横断的に様々な医療者が関与しており、長期にわたる患者の支援を必要とするため、大学をはじめとする医育機関や各学術団体が中心となって、人材育成システムの継続的な支援を拡充し多職種にわたる医療者の育成への支援を継続するとともに、専門医のみならず研究に携わる様々な人材を育成することも必要である。そのための具体的な取り組みは、①学術集会における取り組み、②教育・育成プログラムへの支援と関与、③調査と広報、④研究への支援と助成、に大別される。

これまで日本脳卒中学会は、学術集会において多職種人材育成を念頭においたプログラム策定をすすめ、Stroke2023においては、脳卒中療養相談士育成を目的とした講習会、セミナー等、多職種人材育成を念頭においた各種企画を開催した。加えて、多職種連携の仕組みのひとつとして、日本脳卒中医療ケア従事者連合が設立された。また、日本脳卒中協会とも協力して多職種を対象としたセミナー動画配信企画も進行中である。教育・研究・啓発を担う人材育成の取り組みをさらに進める必要がある。

【略歴】

2000年3月 東北大学医学部卒業
2000年4月 石巻赤十字病院内科
2003年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門(現国立循環器病研究センター脳血管内科)レジデント
2006年5月 財団法人広南会広南病院 脳血管内科 医師
2010年4月 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学社会人入学
2015年6月 一般財団法人広南会広南病院 脳血管内科 部長
2016年3月 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学修了 医学博士
2018年9月 一般財団法人広南会広南病院副院長(兼任)
2019年7月 岩手医科大学医学部 内科学講座 脳神経内科・老年科分野 教授
2019年9月 岩手医科大学附属病院 脳卒中センター長(兼任)

日本内科学会認定総合内科専門医(認定番号 第11393号)
日本神経学会認定神経内科専門医(第4253号)・指導医(第2861号)
日本脳卒中学会認定脳卒中専門医(専門医番号 20070087)・指導医
日本脳神経血管内治療学会認定専門医(認定番号 784)
日本脳神経超音波学会認定脳神経超音波検査士(認定番号110161)
脳卒中療養相談士

日本脳卒中学会 理事
日本神経学会 代議員
日本心臓血管脳卒中学会 学術評議員
The Mt. Fuji Workshop on CVD 運営委員
日本脳神経内科血管治療研究会 世話人

シンポジウム 13

公募 配信 Jp

6月1日(木) 8:30~9:30

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

1日

シンポジウム

S-13-2 医療体制の充実

○藤本 茂

自治医科大学内科学講座神経内科学部門



2016年12月、日本脳卒中学会と日本循環器学会が中心となり、我が国の脳卒中を含む循環器病医療の幅広い質の向上をめざし、そのための目標と具体的な事業を明確にするため、「脳卒中と循環器病克服第5ヵ年計画」を策定した。日本脳卒中学会では、専門医を中心とした体制でrt-PA静注療法が常時可能な医療機関として一次脳卒中センター(primary stroke center: PSC)を認定した。さらに24時間対応できない施設はPSCネットワークとして認定された。その結果、1時間以内に救急車でrt-PA投与可能な施設に搬送される人口カバー率は98.9%、機械的血栓回収療法の人口カバー率は93.3%となった。しかし再灌流療法を受けられる脳梗塞患者数はなお限られており、PSC年次報告データによれば、脳梗塞全体のrt-PA静注療法の施行率は2020年度が7.8%であり、10%以上に施行する目標は達成できていない。遠隔医療の普及は第二次5ヵ年計画での課題となる。

また、脳卒中は急性期治療のみならずその後のリハビリテーション、生活支援や復職・復学支援、介護など長期にわたる医療・介護・福祉の継続的な連携が求められる疾患である。地域において急性期、回復期、維持期(生活期)の施設、かかりつけ医、さらには在宅療養に至るまでシームレスな医療・介護・福祉サービスを受けることができる体制を構築しなければならない。従って、急性期医療機関は今後各医療圏におけるシームレスな医療・福祉の連携における中心的役割を担うために、急性期・回復期・維持期(生活期)・在宅療養における医療と介護、社会福祉制度、さらに治療と仕事との両立支援に精通した人材(脳卒中療養相談士)を確保する必要がある。循環器病対策推進計画の施策にも脳卒中患者に対する情報提供・相談支援の必要性について書き込まれており、脳卒中医療に関わる多職種が連携して取り組む必要がある。そこで、2021年4月からの「脳卒中と循環器病克服第二次第5ヵ年計画」では、脳卒中患者とその家族に対するシームレスな医療・福祉連携を充実させるため、「脳卒中相談窓口」をPSCのコア施設にまず設置し、順次広げていくこととした。脳卒中相談窓口は急性期医療機関において、患者やその家族に対し、的確な情報提供と相談支援を行い、地域におけるシームレスな医療と福祉の連携の核となることが期待される。

【略歴】

平成5年 九州大学卒業 九州大学内二内科入局
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13年5月 独立行政法人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 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

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, 2025年会長)
日本心血管脳卒中学会(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)
Mt. Fuji Workshop on CVD(世話人)

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-13-3 脳卒中登録事業の促進

○古賀 政利

国立循環器病研究センター 脳血管内科



脳卒中・循環器病対策基本法(2019年成立)では「情報の収集提供体制の整備等」の項目に、国及び地方公共団体が主体となって、脳卒中・循環器病に係る予防、診断、治療、リハビリテーション等に関する方法の開発及び医療機関等におけるその成果の活用に資するため、情報の収集及び提供を行う体制を整備するために必要な施策を講ずるよう努めることが定められている。対策基本法では予防、救急診療体制、急性期治療のみではなく、急性期から回復期、維持期・生活期まで切れ目のない再発予防、リハビリテーション、介護、福祉、支援提供体制の確保が重要視されている。脳卒中の現状を把握し、問題点への対策を講じることが求められている。都道府県単位や全国規模での急性期脳卒中診療に関連する脳卒中登録事業がいくつか存在するが、全国を網羅する悉皆性の高い脳卒中患者のデータベースがない。脳卒中と脳卒中克服第二次5ヵ年計画では、①日本脳卒中学会年次診療実態調査、J-ASPECT、日本脳卒中データバンクなどを基盤としてわが国の脳卒中医療の礎となる登録システムの確立を目指す。②国立循環器病研究センター内に設置される「循環器病情報センター」(仮称)による対策基本法の登録事業を推進する。③全国を網羅する悉皆性の高い脳卒中データベースを構築するために、がん対策と同様に「脳卒中と循環器病登録等の推進に関する法律」(仮称)の制定が必要である。

【略歴】

1994年広島大学医学部卒業。同年九州大学第二内科(現 病態機能内科)入局。1997年国立循環器病センター(現 国立循環器病研究センター)内科脳血管部門レジデント。2002年豪州メルボルンNational Stroke Research Institute臨床研究院。2005年福岡東医療センター脳血管内科/リハビリテーション科医長。2007年国立循環器病研究センター脳血管内科医師。2010年同脳卒中集中治療科医長。2018年同脳血管内科部長。2020年関西医科大学脳神経内科学臨床教授併任。専門分野は、脳血管障害学、脳神経画像診断学、脳神経超音波学、脳神経内科学。日本脳卒中学会機関誌「脳卒中」副編集委員長、日本神経学会誌「臨床神経学」編集委員、日本脳神経超音波学会誌「Neurosonology」編集委員、日本動脈硬化学会英文誌「Journal of Atherosclerosis and Thrombosis」編集委員、英文医学専門誌「Cerebrovascular Diseases」編集委員。

6月1日(木) 8:30~9:30

第01会場(幕張メッセ国際会議場 2F コンベンションホール)

S-13-4 予防・国民への啓発

○井口 保之

東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科



脳卒中の予防と国民への啓発を進める事により、健康寿命の延伸が期待できる。脳卒中と循環器病克服5カ年計画「予防・国民への啓発」ではターゲットとなる病態、病期に応じた4つのSTAGE分類を進めている。(1) STAGE 1 (0次予防:生活習慣管理と危険因子発現予防) 脳卒中と循環器病の危険因子発現の抑制、生活習慣を適切に管理することを目標とする。国民への脳卒中、循環器病予防のメディア、インターネットなどを通じた予防・啓発を実施している。(2) STAGE 2 (1次予防:脳卒中と循環器病の発症予防と危険因子管理) 脳卒中と循環器病の主要な危険因子を適切に管理し、1次予防を行うことを目指す。心房細動スクリーニングと病連連携促進プロジェクト、および心房細動患者教育と医療連携による抗凝固療法の向上プロジェクト等を実施している。(3) STAGE 3 (2次予防:脳卒中、循環器病の早期診断・治療と重症化、再発予防) 脳卒中と循環器病の早期発見・早期治療、病態進行の抑制、重症化を予防する。再発抑制、後遺症治療、リハビリテーションの強化を軸とし社会復帰を促進する。一次脳卒中センター(PSC)およびPSCコア施設を中心とした急性期脳卒中診療体制の構築を加速する。(4) STAGE 4 (脳卒中・循環器病による死亡の抑制) 突然死の抑制や脳卒中と循環器病における救急医療体制の充実を図り、死亡を抑制することが目標である。今後の課題は、健康診断や人間ドック・脳ドックなどへの受診奨励、禁煙外来へのアクセスの改善と拡充および各自自治体での運動施設の充実と運動プランの策定、小中学生や妊婦に対する脳卒中と循環器病の予防教育等である。

【略歴】

1993年 3月 東京慈恵会医科大学 卒業
 1993年 4月 杏林大学病院 救命救急センター 研修医
 1995年 5月 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 医員
 1997年 10月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 任意研修生
 1998年 10月 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 助手
 2000年 4月 東京慈恵会医科大学内科学講座 神経内科 助手
 2003年 1月 テキサス大学ヒューストン校 神経内科 留学(Research fellow)
 2004年 4月 川崎医科大学 内科学(神経(脳卒中)) 講師
 2006年 4月 川崎医科大学 脳卒中医学 講師
 2007年 5月 川崎医科大学 脳卒中医学 准教授
 2012年 9月 東京慈恵会医科大学 内科学講座 神経内科 講座担当教授
 2020年 4月 東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科 講座担当教授
 (所属名変更)

S-13-5 臨床・基礎研究の強化

○平野 照之

杏林大学医学部 脳卒中医学



脳卒中と循環器病克服5カ年計画における5戦略事業の一つに「臨床・基礎研究の強化」が掲げられ、基礎研究から治療標的を明確化し、橋渡し研究・臨床研究へと発展させ、脳卒中制圧に結びつけると謳われた。第一次5カ年計画の期間に脳卒中分野でもゲノム医療の応用が始まり、一部の脳卒中原因疾患(もやもや病、CADASIL、など)で感受性遺伝子が同定され、RNF213関連疾患の病態把握が進んだ。また、細胞治療の基盤が整備され、成果の先駆けとしてTREASURE試験の結果がWorld Stroke Congress 2022で開示された。投与1年後に有意な機能改善が認められ細胞治療の可能性を示している。また、brain machine interfaceやbrain computer interfaceとロボティクス技術(HALなど)を組み合わせた工学的再生治療の可能性も示されている。一方で、研究基盤となる疾患データベースやバイオバンク構築の整備は進んでいない。2019年から一次脳卒中センターの診療実態年次調査が開始され、付随する研究成果として、COVID-19蔓延が脳卒中入院患者数に及ぼす影響をまとめ英文誌に報告されている。

2021年からの第二次5カ年計画は「悉皆性と詳細性のある脳卒中患者データベースの構築」を重点項目の一つに挙げた。人的資源の乏しい中小施設が主役となる脳卒中診療におけるデータベース構築には、作業効率と精度を向上させる仕組みづくりは必須である。電子カルテの標準化は政府の重点施策であり、HL7 FHIR® (Fast Healthcare Interoperability Resources)の活用が提言され、2026年までに80%、2030年までに100%の電子カルテ普及率を目指している。

また、先制医療の実現に向け「IOTやウェアラブルデバイスを用いた早期診断や遠隔管理のための研究推進」を2つめの重点項目とした。基盤となる5GやIoTなど情報インフラ整備は進んでおり、ウェアラブルデバイスや生体センサーを介して、複数の生体情報を同時かつ経時的に取得できるようになっている。AI技術は情報検索能力を飛躍的に高め、既存のビッグデータと照合・統合解析することで、個人の脳卒中重症度や健康状態を精密に把握するとともに、個人健康データ自己管理システムへフィードバックすることで脳卒中からの回避行動を促進する。

本シンポジウムでは脳卒中制圧を目指すために短期的・長期的に取り組むべき研究シーズを概説し、現状分析を踏まえた今後の方向性について述べる。

【略歴】

1988年 熊本大学卒業、同第一内科入局
 1991年 国立循環器病センター
 1996年 メルボルン大学
 1999年 熊本大学 神経内科
 2012年 大分大学 第三内科・神経内科
 2014年 杏林大学 教授 医学部脳卒中医学
 2015年 同 付属病院 脳卒中センター長 併任
 2021年 同 副院長 併任

注目されているアルツハイマー病の新たな病態研究

座長：池内 健 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

小野賢二郎 金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

〈ねらい〉

認知症疾患でもっとも多いアルツハイマー病の病態にはアミロイドβやタウ 蛋白が重要な役割を果たしているのは異論がないことではあるが、一方で、上記蛋白以外の因子も病態に深く関わっており、これらの因子を標的にした疾患修飾療法のアプローチの重要性も増している。本シンポジウムでは基礎研究、臨床研究、コホート研究それぞれの立場から見えてきた新たなアルツハイマー病の病態について迫りたい。

S-14-1 アルツハイマー病におけるグリア病変の新展開

○富田 泰輔

東京大学大学院 薬学系研究科



アルツハイマー病 (AD) 患者脳の病理学的な特徴として、著明な神経細胞死に加え、アミロイドβ (Aβ) を主要構成成分とし細胞外に蓄積する老人斑、そしてタウから構成され細胞内に蓄積する神経原線維変化が知られている。様々な研究から、脳内Aβ量の増加が神経細胞内のタウ蓄積を招来し、神経細胞死を惹起するという発症メカニズムが考えられ、Aβやタウを疾患鍵分子とする、分子病態研究が精力的に進められてきた。一方近年、AD発症リスクに影響を与える遺伝学・環境リスクの研究や、シングルセルトランスクリプトーム解析技術の進歩から、異常凝集・蓄積したAβやタウに対して生じる脳内の細胞応答、すなわち脳内炎症反応が発症プロセスに重要であると理解されつつある。すなわち、慢性疾患としてADを捉え、発症プロセスにおいてAβやタウの異常蓄積が脳内の様々な細胞間相互作用に対して惹起する「Cellular pathology」、すなわち細胞病態の理解が必要と考えられるようになった。特にその中で、蓄積タンパクの種類に応じて異なる炎症応答性を示すグリア細胞群が同定され、AD病態プロセスを修飾していることが明らかになりつつある。我々はこれらグリア細胞の変容に着目し、グリア病態への介入がADに対して有効である可能性を見出した。さらに我々は最近、光で活性化される低分子化合物とグリア細胞応答性を組み合わせた「光認知症療法」の開発にも成功した。本講演では、これらADの病態・創薬研究における脳内炎症システムと炎症応答性細胞病態の最近の展開を紹介する。

【略歴】

1995年 第80回薬剤師国家試験合格
 1997年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退、同研究科助手
 2000年 東京大学 博士(薬学)取得(指導教員 岩坪威教授)
 2003年 東京大学大学院薬学系研究科講師
 2004年 日本学術振興会海外特別研究員(ワシントン大学セントルイス校 医学部)
 2006年 東京大学大学院薬学系研究科准教授
 2014年 東京大学大学院薬学系研究科教授
 現在に至る

S-14-2 ゲノム編集技術とアルツハイマー病研究最前線



○**笹栗 弘貴**

理化学研究所脳神経科学研究センター

近年、TALENやCRISPR/Cas9をはじめとするゲノム編集技術はめざましい発展をとげ、ゲノム編集効率が向上し、様々な応用技術が開発されている。これらのゲノム編集技術はアルツハイマー病(AD)研究にも大きく貢献しており、主に動物や細胞の疾患モデル作製、病態関連分子のスクリーニング、遺伝子治療開発などに活用されている。疾患モデル作製においては、ゲノム編集効率の向上はモデル作製の効率化や洗練化をもたらし、さらにCRISPR/Cas9システムの変法である塩基編集技術などの開発により、従来では遺伝子改変が困難であった非ヒト霊長類などの動物種においても高効率にモデル動物作製が可能となった。我々はこれらのゲノム編集技術を利用して家族性ADの原因となる遺伝子変異をコモンマウスに導入し、世界初の非ヒト霊長類ADモデル作製に成功した。また、培養細胞系においてCRISPR/Cas9システムを利用した遺伝子発現調節によるスクリーニングを行うことで、ADの様々な病理や病態に影響を及ぼす遺伝子の同定が試みられている。遺伝子治療開発においては、DNA切断による標的遺伝子破壊のみならず、CRISPR/Cas9システムの応用による遺伝子発現調節や、塩基編集技術による点変異修復が可能となってきている。近年はアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターなどを利用し、生体内で有効なゲノム編集ツールも続々と開発され、脳をはじめとする生体でのゲノム編集が可能となってきている。我々は生体内において塩基編集を可能とすることにより、ADに対して保護的な効果を有する遺伝子変異の機序解明や遺伝子治療開発に取り組んでいる。このように、ゲノム編集技術を活用することにより従来の手法では困難であった新規の疾患モデル開発、病態解析、遺伝子治療が可能となり、AD研究は新たな時代を迎えている。本講演では、様々なゲノム編集技術を紹介し、これらの技術を利用した最新のAD研究の成果について紹介する。

【略歴】

- 1999年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
- 1999年 東京医科歯科大学附属病院 研修医
- 2000年 横須賀共済病院 研修医
- 2001年 東京医科歯科大学附属病院・埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科
- 2002年 旭中央病院 神経内科 医員
- 2004年 関東中央病院 神経内科 医長
- 2005年 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学
- 2009年 東京医科歯科大学大学院 卒業
- 2009年 埼玉県総合リハビリテーションセンター 神経内科 医長
- 2012年 Mayo Clinic, Jacksonville留学(Department of Neuroscience, Prof. Petrucelli)
- 2014年 中野総合病院 脳卒中科 部長
- 2016年 理化学研究所脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム(西道隆臣チームリーダー) 研究員
- 2019年 理化学研究所脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム(西道隆臣チームリーダー) 副チームリーダー
- 2022年 理化学研究所脳神経科学研究センター 認知症病態連携研究ユニット ユニットリーダー

S-14-3 コホート研究から見えてきた新たな認知症病態：石川健康長寿プロジェクト



○**篠原もえ子、小野賢二郎**

金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科

【目的】演者らが実施している石川県七尾市中島町における認知症の疫学研究(石川健康長寿プロジェクト)のデータに基づき、地域高齢者における①身体的フレイルと脳容積との関連及び、②食品・栄養と認知機能との関連について検証する。
【方法】中島町は能登半島の中部に位置し、わが国の約20年後の人口構成を示す高齢化モデル地区である。中島町在住の60歳以上高齢者について、認知機能と頭部MRI、改訂版J-CHS基準(2020)、食品の摂取頻度を調査した。食品・栄養と認知機能との関連においては、ベースライン調査時点で認知症のない高齢住民を前向きに追跡し、食品・栄養による認知症の防因子について検討、またポリフェノールによる認知症予防効果に関する介入研究を実施した。
【結果】①身体的フレイルと脳容積との関連：プレフレイル群では有意に全脳容積減少及び大脳白質病変容積増加を認めた。身体的フレイルコンポーネント別の検討では、歩行速度低下と全脳容積減少、大脳白質病変容積増加、海馬容積減少、筋力低下と大脳白質病変容積増加の有意な関連を認めた。②食品・栄養と認知機能との関連：緑茶の摂取頻度と平均4.9年後の認知機能低下との関連において、緑茶を毎日飲む群では認知機能低下のオッズ比が0.32、緑茶を週1~6日飲む群では0.47と低下した。ポリフェノールの一種であるロスマリン酸(RA)に着目し、RAを豊富に含むレモンバーム抽出物から試験食品を作成、若年健常者(n=11)、及びAD患者(n=20)で単回投与及び長期投与の安全性と忍容性を明らかにした。また、非認知症高齢者(n=323)に試験食品を96週間連続投与したところ、高血圧なし群では実薬群でプラセボ群に比して臨床的認知症評価尺度(CDR-SB)の有意な改善をみとめ、RA含有レモンバーム抽出物は非認知症高齢者の認知機能低下抑制に有用な可能性が示された。
【結論】プレフレイル状態の高齢者は大脳白質病変容積の有意な増加を認め、特に歩行速度の低下は海馬容積の減少及び大脳白質病変の増加と関連することが明らかとなった。緑茶やレモンバームといったポリフェノールを豊富に含む食品が認知症の発症リスクを下げる可能性が示唆された。

【略歴】

- 2000年3月 金沢大学医学部医学科 卒業
 - 2007年3月 金沢大学大学院医学系研究科 修了 医学博士
 - 2011年4月 金沢大学附属病院神経内科 助教
 - 2018年4月 金沢大学医薬保健研究域医学系 特任准教授
 - 2022年7月 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学 准教授(現職)
- 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
日本認知症学会 代議員、専門医・指導医
日本認知症予防学会 代議員
日本脳血管・認知症学会 代議員
金沢大学はあざみ女性研究者賞 若葉賞(2019年)
金沢市医師会 金沢医学館記念医学賞(2020年)
第40回日本認知症学会 研究奨励賞(2021年)

S-14-4 核酸研究から見えてきた 新たなAD病態：核酸アプ タマー医薬の創製と応用



○村上 一馬

京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻

近年、CRISPR-Cas9やmRNAワクチンなど核酸関連分野の進展は目覚ましい。神経変性疾患の治療において、機能性核酸による分子標的治療は新しい創薬モダリティとして注目されている。1本鎖のオリゴDNAあるいはオリゴRNAから構成される核酸アプタマーは、標的分子に対して高い結合能と選択性をもつ。類似の結合薬である抗体に比べて、作製に要する日数やコスト面など核酸アプタマーには優れている点が多い。¹⁾ アミロイドβ (Aβ42)、αシヌクレイン (αSyn)、タウ、プリオンなどのアミロイドタンパク質の凝集は、それぞれ単一あるいは複数種の神経変性疾患の病態に関わっており、特に細胞毒性の責任分子であるオリゴマーや脳内伝播能をもつ凝集シードが病因本体と考えられている。²⁾ 様々なアミロイド凝集体に結合する核酸アプタマーの開発研究が進められているが、標的となる凝集体の不安定性や不均一性から、特定の凝集体への選択性をもつアプタマーの取得が難しかった。これまでに演者らは、Aβ42オリゴマーの一つであるプロトフィブリル (PF) の安定なモデル化合物を合成することによって、PFを認識するRNAアプタマー (E22P-AbD43) の開発に初めて成功した。E22P-AbD43はAβ42の凝集能および神経細胞毒性を阻害するだけでなく、顕著なPF形成を特徴としたADモデルマウス (*Aβ^{NL-G-F/NL-G-F}*) の脳内の沈着物に強く結合した。³⁻⁵⁾

一方、αSynのC末端領域は凝集過程において切断されやすく、プロテアーゼによる切断サイトが集中しているが、αSynに対する検出薬はC末端領域を認識する抗体しか存在せず、αSyn総量を正確に計測できない可能性が懸念されていた。そこで、αSynの脳内伝播活性にも重要なN末端領域を認識するRNAアプタマーを開発した(特許出願中)。今後これらのアプタマーを治療薬や診断薬に応用するためには、脳輸送に適したナノキャリアの開発が不可欠である。ごく最近、共同研究者の泉尾直孝博士(富山大学院)らは、血液脳関門への透過性と神経細胞内への浸透性を高めた人工エクソソームを高純度かつ高収率で単離する方法を開発した(特許出願中)。本講演では、これらの解決策の適用事例を紹介するとともに、核酸アプタマーの医薬品応用について議論したい。

[References]

1) JBC 2022 298, 101478; 2) FASEB J. 2022, 36, e22493; 3) JBC 2020, 295, 4870-4880; 4) ACS Omega 2020, 5, 21531-21537; 5) 化学と生物, 2021, 59, 216-218.

【略歴】

2002年 3月 京都大学農学部生物機能科学科卒業
2004年 3月 京都大学大学院農学研究科修士課程食品生物科学専攻修了
*この間、2004年4月~2007年3月 京都大学大学院農学研究科 学振特別研究員 DC1 (大東肇 教授)
2007年 3月 京都大学大学院農学研究科博士後期課程食品生物科学専攻修了、博士(農学)
2007年 4月 東京都健康長寿医療センター研究所 学振特別研究員SPD (白澤二郎 研究部長、清水孝彦 研究員)
*この間、2か国で海外留学。米国UCLA神経学部客員研究員(2007年6月~2008年3月 Gal Bitan 教授)、蒙州メルボルン大学病理学部客員研究員(2009年6月~8月 Kevin J. Barnham 教授)
2009年10月 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 助教(入江一浩 教授)
2013年 7月 京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 准教授(入江一浩 教授)
*この間、米国UCLA神経学部客員教授(2022年11月~)
現在に至る

脳神経内科領域でのAIの未来：基礎研究から臨床応用まで

座長：野寺 裕之 天理よろづ相談所病院脳神経内科
高村 真広 島根大学医学部附属病院脳神経内科

〈ねらい〉

人工知能 (AI) の社会生活での実装化が進み、ビジネススタイルの変革など社会構造を変えようとしている。脳神経内科領域においても日進月歩の進歩がみられ、診断、予防、治療への広い応用が試みられている。本シンポジウムでは先端的研究を行っている工学系研究者から各分野の現状をお話しいただく事と、脳神経内科分野での応用の試みを伺うことで、AI技術の脳神経内科への発展への可能性を議論する。

S-15-1 AIを用いた認知症予知システム構築にむけた取組み

○高村 真広^{1,2}

¹ 島根大学医学部附属病院 脳神経内科、² 広島大学 脳・こころ・感性科学研究センター



日本における65歳以上の認知症人口は2025年には700万人以上にのぼると推計され、およそ5人に1人がその当事者になりうる。認知症では知的機能が不可逆的に阻害され、かつ現状では根本的な治療が存在しないことから、その対応には早期の予知と予防的介入が重要である。したがって、認知症の早期兆候を捉える技術を確認することは大きい意義をもつと考えられる。人工知能 (AI) を用いた認知症予知は、新たな解析技術の登場や、さまざまなデータモダリティへの拡張をうけて近年大きな発展を遂げている。技術的側面では、自然言語処理や時系列データに適したLSTMやTransformerといったモデルや、学習用データの量や質の問題に対応する、対照学習を用いた自己教師あり学習、そして敵対的生成ネットワークを用いた生成モデルなどの応用が注目される。データモダリティとしては、脳MRIの構造画像単独から、機能的MRIなど異種の画像データの組み合わせ、また、発話データや身体活動データを用いた研究も報告されている。本講演では、AIを用いた認知症予知のさまざまなアプローチを概説したうえで、島根大学脳神経内科において脳ドックや地域検診等で蓄積したマルチモーダルデータを用いて行ってきた認知症予知研究について紹介する。

【略歴】

2007年 富山大学人文学部人文学科卒業
2009年 広島大学大学院教育学研究科心理学専攻修了
2013年 広島大学大学院教育学研究科教育人間科学専攻修了(博士(心理学)取得)
2013年 広島大学医歯薬保健学研究所 ポスドク研究員
2018年 広島大学大学院医歯薬保健学研究所 特任助教
2019年 広島大学脳・こころ・感性科学研究センター 特任助教
2021年 島根大学医学部附属病院内科学第三 助教(現在に至る)

S-15-2 音声情報処理の最先端から見える未来



○戸田 智基

名古屋大学 情報基盤センター

音声によるコミュニケーションは人類社会において欠かせないものである。一方で、音声は発声器官を用いて生成されるがゆえ、喉頭摘出や構音障害などを思うと、発声器官に深刻な障害が生じるため、自然な音声を発声する機能を失う。その結果、自分の意思を音声で伝えることが困難となり、人とのコミュニケーションに支障をきたす。また、スマートスピーカーや対話アプリケーションが実用化され、音声入力機能は身近なものとなったが、発声障害者の音声への対応は未だ不十分であり、その利用は困難な状況である。発声障害によりもたらされる生活の質の低下は深刻な問題であり、超高齢化社会においてその解決が強く求められる。

この社会問題に対して、発声障害者の音声コミュニケーションを支援する音声情報処理技術の研究が進められている。その中の一つである音声変換技術は、機械学習(人工知能技術)を適用することで、発声障害者の音声から健常者の音声への変換を実現する技術であり、失われた声を取り戻すことができる可能性を秘めている。機械学習の一種である深層学習の劇的な発展に伴い、音声変換処理の性能も大幅に改善されており、発声障害者支援応用においてもその効果が期待される。一方で、深層学習は大量の音声データを必要とする枠組みであるがゆえ、健常者の音声に対してはその適用が比較的容易であるが、発声障害者の音声への適用においては一筋縄ではいかず、限られた音声データを活用する枠組みを実現する必要がある。

本講演では、少量の発声障害者音声に対しても深層学習の適用を可能とする音声情報処理技術について概説する。音声変換技術に関しては、喉頭摘出者が電気式人工喉頭を用いて発声した電気音声を自然な音声や歌声へと変換する技術、ならびに、構音障害者の音声を自然な音声へと変換する技術についての研究事例を紹介する。また、音声入力機能を実現する上で必要となる音声をテキストに書き起こす音声認識技術に関しても、発声障害者の音声に対応させるための研究事例を紹介する。最先端の技術レベルを明らかにするとともに、解決すべき課題、ならびに、進行中の研究プロジェクトについても紹介する。

【略歴】

1999年 名古屋大学 工学部 電気電子・情報工学科(電気電子コース)卒業。2003年 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 博士後期課程 修了。博士(工学)。同年、日本学術振興会特別研究員-PD(研究従事機関:名古屋工業大学)。2005年 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 助手。2007年 同助教。2011年 同准教授を経て、2015年より名古屋大学 情報基盤センター 教授。音声、音楽、環境音などを対象とした音メディア情報処理の研究に従事。IEEE SPS 2009 Young Author Best Paper Award, The 2013 EURASIP-ISCA Best Paper Award, 2015年度文部科学大臣表彰若手科学者賞など受賞。

S-15-3 AI支援型BMI技術を活用した神経リハビリテーション



○牛場 潤一

慶應義塾大学理工学部生命情報学科

脳活動と機械動作を実時間的に対応づける計算機構を作ること、手足を使うことなく意のままに外界を操作することを可能にする「ブレイン・マシン・インターフェース(Brain-Machine Interface、以後BMI)」は、テレパシーやサイボーグの工学的実現として、一般大衆の耳目を集めている。しかし本発表では、一見華やかに見えるプロモーションの背後で地道に行われてきた神経生理学的な検証プロセスに焦点をあて、BMI技術の背後にある医学、生理学グレードのメカニズムやエビデンスを解説する。また、BMIの駆動性能を高める工夫として用いられている人工知能(Artificial Intelligence、以後AI)のいくつかのタイプについて紹介し、脳とAIの関係性を整理する。

脳卒中後の上肢運動障害に対するリハビリテーションはこれまで、自助具の利用や利き手交換による代償的な生活動作の獲得を図ることが主流だったが、近年になって、脳の可塑性に働きかけて中枢神経系の機能再構築を誘導し、神経生理学的な意味での機能回復を目指すニューロリハビリテーションが盛んに試みられるようになってきた。その中でも特に、運動企図中の頭皮脳波反応に基づいて機能的電気刺激装置や外骨格ロボットを応答させ、随意筋収縮の促進や上肢運動の介助をおこなうタイプのBMIは、臨床的に意義のある効果量を伴った機能回復が確認され、臨床応用への期待が高まっている。2018年頃からは、BMIの有効性を検討したランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial; 以後RCT)が各国で盛んに行われるようになり、良好な結果が報告されている。現在までに16報のRCT、4報の系統レビュー、5報のメタアナリシスが確認でき、標準化平均差は中程度、あるいは中程度から高強度とされている。脳卒中治療ガイドライン2021(日本脳卒中学会編集)では、「亜急性期以降の障害に対するリハビリテーション診療・上肢機能障害」の項目にBMIの有効性が初記載された。

BMIの性能を高めるためのAI利用としては、(1)リアルワールドでの利用時に混入する環境ノイズや生体由来アーチファクトの実時間検出と除去、(2)脳波の波形分類と脳状態の推定、(3)脳状態の推定結果に確信が持てない時間帯で機械が自律駆動するためのShared Autonomy機構の組み込みがある。脳とAIが相互作用する系としてのBMIは今後、共進化のためのデザインや生理学的検証法が研究され、発展していくと思われる。

【略歴】

2001年、慶應義塾大学理工学部卒。2004年、博士(工学)取得。同年、生命情報学科に助手として着任。以降、専任講師、准教授、基礎科学・基盤工学インスティテュート(KIPAS)主任研究員を経て、2022年より教授。研究成果活用企業株式会社LIFESCAPESの代表取締役社長を兼務。主な受賞歴に、The BCI Research Award 2019, 2017, 2013, 2012, 2010 Top 10-12 Nominees、文部科学省「平成27年度若手科学者賞(ブレイン・マシン・インターフェースによる神経医療研究)ほか。一人ひとりが豊かで人間らしい日々を過ごすためのテクノロジーの創造を目指して、脳と機械を接続して身体運動の補助、回復、拡張を可能にするブレイン・マシン・インターフェース技術(BMI)の基礎研究、応用研究、医療機器開発に取り組んでいる。近年の代表的な論文に”Spatially bivariate EEG-neurofeedback can manipulate interhemispheric inhibition (Elife 2022)”、”Thirty-minute motor imagery exercise aided by EEG sensorimotor rhythm neurofeedback enhances morphing of sensorimotor cortices: A double-blind sham-controlled study (Cerebral Cortex 2022)”など。

S-15-4 神経伝導・筋電図検査での
自動判別システムの開発

○野寺 裕之

天理よろづ相談所病院 脳神経内科

針筋電図検査は末梢神経疾患および筋疾患の診断に重要な神経生理検査であるが、臨床現場での利用は伸び悩んでいる。その理由の一つとして、放電パターンの判別が主観的判断に委ねられており、非専門医にとって敷居が高いことがある。針筋電図専門医は各放電が発する特徴的な音情報を重視するが、例えばミオトニア放電は「急降下爆撃音」又は「バイクのエンジン音」に似た音の特徴を示す。また、線維自发放電においては、放電の周期性がもたらす正確なリズムが判別に有用である。人工知能(AI)は近年発展が著しい分野であるが、針筋電図検査への応用が進んでいるとは言い難い。我々は、針筋電図放電の音信号に注目し、最新の音声・画像AI技術を応用して針筋電図放電パターンの自動判別システムの開発に取り組んできた。6種類の安静時筋電図放電から音特徴量を抽出し機械学習を行ったところ、正判別率が90.4%だった(Nodera, et al. Muscle Nerve 2019)。同様のタスクを深層学習で行ったところ、データ増幅と転移学習の導入により正判別率が100%であった(Nodera, et al. Clin Neurophysiol 2019)。人間にも理解可能なアルゴリズムを目指し、音階分布のみで判別を行うと正判別率は82.3%まで下がったが、教育的意義があると考えられた。精度の高い自動判別システムを開発するためには質・量ともに優れたデータが必須であるため、適切なデータ増幅法の検討が必要である。また、画像・音声で進歩が著しい生成モデルを応用し、学習データとして使用可能な針筋電図データの生成を試みている。これらの課題をクリアすれば、針筋電図の自動判別システムが現場に登場し、広い地域で筋電図検査の適切な使用が進むと期待される。

【略歴】

1993年 京都大学医学部医学科卒業
 1996年 インディアナ大学 脳神経内科レジデント
 1999年 ロチェスター大学 筋電図・神経筋疾患フェロー
 2001年 徳島大学 医学部 臨床神経科学 助教
 2009年 コーネル医科大学 末梢神経疾患フェロー
 2010年 ハーバード大学 脳神経内科 助教授
 2012年 徳島大学 医学部 臨床神経科学 講師
 2019年 金沢医科大学 医学部 神経内科学 准教授
 2021年 天理よろづ相談所病院 神経筋疾患センター長・脳神経内科 副部長
 現在に至る

在宅医療における脳神経内科医と専門職・多職種とのオンライン連携

座長：野崎 園子 関西労災病院 脳神経内科
土居 充 国立病院機構鳥取医療センター脳神経内科

〈ねらい〉

脳神経内科疾患では、長期にわたる在宅療養をささえるために、医師とメディカルスタッフとの良好な連携が鍵となる。在宅医療では、原疾患の良好なコントロールのみならず、合併症としての転倒・転落や誤嚥・窒息の予防・栄養管理、コミュニケーション障害などについてのサポートを行うことが、患者のQOLを維持するために重要である。文書では、必ずしも在宅ケアの具体的な内容が共有できないこともある。2022年の診療報酬改定ではオンライン診療の評価の見直しがあり、初診はコロナ禍の特例ではなく認められ、訪問看護・リハビリテーション・栄養食事指導などに取り入れられつつある。本シンポジウムでは、在宅医療における専門職・多職種とのオンライン連携の現状と課題を各職種の立場で述べていただき、脳神経内科医と専門職とのよりよい連携のために何が求められているかを議論し、今後の在宅診療に生かしていくことをねらいとする。

S-16-1 オンラインリハビリテーション診療の多様性と可能性

○野崎 園子
関西労災病院 脳神経内科



脳神経内科疾患では、長期にわたる在宅療養をささえるために、医師とメディカルスタッフとの良好な連携が鍵となる。在宅医療では、原疾患の良好なコントロールのみならず、合併症としての転倒・転落や誤嚥・窒息の予防・栄養管理、コミュニケーション障害などについてのサポートを行うことが、患者のQOLを維持するために重要である。

2022年の診療報酬改定ではオンライン診療の初診料はコロナ禍の特例ではなく認められ、オンライン診療は、訪問看護・リハビリテーション・栄養食事指導などに取り入れられつつある。

当院や連携する医療機関・事業で実施しているオンラインリハビリテーション(オンラインリハ)は、以下の如く多様な状況の在宅療養患者に対応している。

1) 在宅のリハビリテーションへのサポート

訪問スタッフとの連携 在宅環境やリハビリテーションプランの共有

パーキンソン病の在宅運動療法(特に0時時のリハビリテーション)

摂食嚥下外来患者への在宅摂食嚥下リハビリテーション

失語・構音障害への在宅言語聴覚療法

2) 入院中のリハから在宅リハへの連携

リハビリ場面を 家人・訪問スタッフとオンラインにて共有し、在宅リハへつなぐ

3) 専門医療機関との連携

嚥下機能改善術後・誤嚥防止術の適応と術後の在宅リハにおけるオンライン連携指導

在宅患者のリハビリテーションについて、訪問スタッフと病院側の医師やスタッフがリアルタイムに視聴覚的に、歩行・摂食嚥下・発話のリハを共有することの意義は大きく、通所リハや外来リハでは得られない効果を認めることも少なくない。

厚生労働省の「オンライン診療の適切な実施に関する指針」では、オンライン診療の実施に当たっての基本理念として、オンライン診療は、A) 患者の日常生活の情報も得ることにより、医療の質のさらなる向上に結び付けていくこと B) 医療を必要とする患者に対して、医療に対するアクセシビリティ(アクセスの容易性)を確保し、よりよい医療を得られる機会を増やすこと C) 患者が治療に能動的に参画することにより、治療の効果を最大化することを目的として行われるべきものであるとしている。

オンラインリハビリテーション診療はまさに、オンライン診療の一翼を担う可能性を持つ。

【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 医歯科学研究科長 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 わかくさ電療リハビリテーション病院 診療部

＜学会活動＞

日本神経摂食嚥下・栄養学会(JSNMM) 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科医学会 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

＜主な編者書＞

神経・筋疾患 摂食・嚥下障害とのおつきあい—患者とケアスタッフのために— 全日本病院出版会
DVDで学ぶ神経内科の摂食嚥下障害 医歯薬出版
病院と在宅をつなぐ
脳神経内科の摂食嚥下障害—病態理解と専門職の視点— 全日本病院出版会
患者さんに伝えたい摂食嚥下のアドバイス 55のポイント 医歯薬出版

S-16-2 訪問リハビリテーションにおける医師とのオンライン連携



○平山 哲也¹、野崎 園子²、
西口真意子³

¹リライトリハビリ訪問看護ステーション(理学療法士)、

²わかさ竜岡リハビリテーション病院、

³関西労災病院 リハビリテーション科

【目的】進行期のパーキンソン病(PD)患者の在宅生活は、運動機能の悪化やOFF時のADL低下のため、患者のQOLに関わる。患者は服薬調整をして病院受診をすることも多く、担当医がOFF症状をみることは少ない。オンライン診療が認められた近年、在宅の患者と医師とをオンラインで繋ぎ、困っている場面を視覚的に共有することができる。リアルタイムに医師とリハビリテーション(リハ)を共有して助言を受けるオンラインリハは、質の高いリハの提供と療養上の指導ができる。Wearing-offがある2症例を提示する。【症例】症例1:60歳代女性、2011年発症、Hoehn & Yahr 3度、リハ導入初期はOFF症状が強く、すくみ足やベッド周囲動作での動作困難あり。症例2:60歳代男性、2015年発症、Hoehn & Yahr 3度、右側への斜め兆候、早朝にOFF症状があり、すくみ足症状が強い。【方法】オンラインリハで、歩行などのADL動作とOFF症状をリアルタイムに共有。WEB上のPDリハ動画を供覧し自主訓練を指導。自主訓練はPDリハ動画を視聴後、家人見守りのもと6mを5往復・腕を振り、踵着地で大腿で歩く・鏡を見て姿勢を直し、腕を振り足踏みなど。測定は週1回、6m歩行の歩数と歩行時間。共有できないOFF症状は事前に動画撮影して対応策を検討。医師がオンライン上で指導する。オンラインリハは、開始後2カ月は2・3週間に1度、3カ月目からは月に1度実施。【結果】症例1:ON時の6m歩行で開始前/3カ月/6カ月は、歩数:16/10/9歩、歩行時間:12/6/6secと歩幅、歩数ともに改善し維持していた。OFF時でも歩数:11歩、歩行時間:7secとON時と大差なくなった。OFF時の動作が改善しすくみ足はほぼ消失、ベッド周囲動作も改善された。外出や買い物など日常生活に自信が持てるようになった。

症例2:ON時の6m歩行で開始前/1週間/1か月、歩数:28/15/14歩、歩行時間:28/12/9secと歩幅、歩数ともに改善した。早朝のOFF症状は残存しているが、すくみ時のQueのオンライン指導で改善しつつある。また、右側への斜め兆候も軽減した。2症例共にオンラインリハ開始後、投薬調整はされていない。【結論】オンラインリハでの医師との連携はPD患者において有用な治療手段と考える。

【略歴】

2005年3月

2005年4月

2014年9月~現在

日本医療福祉専門学校卒業

摂南総合病院

リライトリハビリ訪問看護ステーション

S-16-3 通所・訪問スタッフの食のケアにおけるオンライン連携のニーズ



○西 依見子

Taste & see

在宅療養において、多職種と一緒に訪問し利用者のケアを行う機会はありません。しかし、摂食嚥下障害のある利用者には、多職種での専門性のある介入が誤嚥や窒息予防の観点から重要となる。オンラインを用いた場合、直接利用者の生活場面に多職種が集まらなくとも、ケア内容を画面上で共有でき、これらの課題の解決が可能となる。

今回は、通所・訪問スタッフへの食のケアに関する実態調査結果と、嚥下外来を通して行ったオンラインを用いた食のケアの連携(以下オンライン連携とする)事例について紹介する。

まず、通所・訪問スタッフが困難さを感じている内容を明らかにする目的で、通所・訪問スタッフへ食のケアに関する実態調査を行った。結果、困ったことがあった項目別割合は、摂食姿勢や食具とトロミ剤の必要性などを含む水分の摂取方法が70%程度、口腔ケアと嚥下調整食などの食事の内容が60%程度であった。また、専門職のアドバイスを受けたことがないと回答したものが半数近くあった。これらの結果より、通所・訪問スタッフは、食のケアについて困難さを感じているが、専門職のアドバイスを受ける機会が少ないことがわかった。そのため、摂食嚥下を専門とする、医師、言語聴覚士、摂食・嚥下障害看護認定看護師などが通所・訪問スタッフを支援し、共に食のケアを行うことが重要であると考えた。その手段の一つがオンライン連携である。

嚥下外来に通院していたパーキンソン症候群のA氏は、食事摂取量の低下、むせ等があり、嚥下外来で指導を行っていた。しかし、生活のなかで指導内容を上手に取り入れることができずにいたため、訪問看護師との連携が必要であった。事前に訪問看護師と情報共有し、日時を設定した上で、訪問看護師の訪問の際にA氏の食のケア場面をオンライン連携として視覚的に共有した。そのため、嚥下外来スタッフの助言のもと、姿勢や摂食動作の調整を訪問看護師がリアルタイムで実施することが可能であった。その後、A氏は誤嚥兆候を認めず食事摂取量を増やすことができていた。今後も、日々ケアに携わっている通所・訪問スタッフとオンライン連携し食のケアの継続ができるように取り組んでいきたい。

調査研究の一部は 日本神経摂食嚥下・栄養学会多施設共同研究(2022年)として実施し、第18回学術集会にて発表した。

【略歴】

大阪府立成人病センター附属高等看護学院を卒業後、大阪急性期・総合医療センターにて臨床経験を積む。2007年に摂食・嚥下障害看護認定看護師資格を取得、大阪府立大学大学院看護学研究科を修了後、2013年に慢性疾患看護専門看護師資格を取得した。患者様の状況に基づいた摂食嚥下ケアを提供するため、2016年病院を退職後独立し、食と生を支えるコンサルタンターとしてTaste & Seeを立ち上げる。急性期・回復期・療養型の病院、老健施設など多数の施設で摂食嚥下のスタッフのコンサルテーションを「食と生を支えるコンサルテーションプログラム」を通して行っている。千里金蘭大学客員教授、堺看護専門学校講師、福井大学非常勤講師、関西ろうさい病院非常勤等を兼務

6月1日(木) 8:00 ~ 9:30

第07会場(幕張メッセ国際会議場 3F 303)

1
日シン
ポ
ジ
ウ
ムS-16-4 オンライン言語リハビリ
テーション

○大塚佳代子

(株)くるみの森(言語聴覚士)

失語症の改善は、長期間にわたって認められることが示されているが、現行の医療制度においては回復途中にリハビリテーション病院等からの退院を余儀なくされ、言語機能のリハビリテーション(以下、言語リハビリ)は中断されてしまうことが多い。外来通院による言語リハビリの機会も設けられているが、通う手段や時間、言語聴覚士不足などの問題により十分に受けられないのが現状である。このような中、オンラインでの言語リハビリは近年、失語症やパーキンソン病による言語障害者において効果が報告されており、有用な言語リハビリ手段となりつつある。

株式会社くるみの森(代表・言語聴覚士 西村紀子)では、2019年よりオンライン言語リハビリに取り組み始め、パソコンやタブレット、スマートフォンを用いて、Zoomアプリを利用したオンライン言語リハビリを、発症から数年経過した失語症者10名に対して言語聴覚士が週1回・30分間、約10ヵ月間実施し、報告している(西村, 三菱財団研究助成報告書, 2021)。この調査において失語症の重症度に関わらず改善効果が得られる可能性が示され、利用者アンケートでは、通院・通所の時間や労力が不要で就労と並行して実施できることに対する満足度が高く、失語症者のneedsがあることが示された。

これらに基づいて2020年10月よりオンライン言語リハビリ事業を開始し、現在は対象を失語症だけでなく、構音障害や音声障害にも拡大して実施している。オンラインでのリハビリテーションは保険診療の対象外であるため自費診療であるが、利用者は70名に増加し、年齢や原疾患も多様化している。言語聴覚士のオンライン言語リハビリへの関心も高く、登録言語聴覚士は20名となっている。現在の課題としては、利用者の通信環境の整備、通信機器やZoomアプリの操作に不慣れな利用希望者への対応が挙げられ、LINEビデオ通話を利用する、訪問看護・介護スタッフに協力を依頼するなどの工夫を行っているが、今後は必要に応じて対面で援助できる制度の構築が必要と思われる。また、特に発声発語器官の感覚運動機能評価や訓練に際しては、近隣施設の協力を得てハイブリッド方式を選択できることが望ましい。将来的にはオンライン用の言語訓練メニューおよび課題の作成、オンライン言語リハビリに対応できる言語聴覚士の育成も重要と考えており、システムの構築に取り掛かっている。

【略歴】

1997年 大阪教育大学教育学部障害児教育教員養成課程卒業。
同年 わかくさ電機リハビリテーション病院言語療法課入職。
失語症や高次脳機能障害および摂食嚥下障害のリハビリテーションに従事。
2014年 大和大学保健医療学部言語聴覚学専攻 准教授。
2021年 大和大学退職。
(株)くるみの森の顧問言語聴覚士としてオンライン言語リハビリテーションに従事。
オンラインでの言語聴覚士指導も行う。
2022年 大阪歯科大学大学院歯学研究所卒業(歯学博士)。教職員指導(特別支援学校)、発達障害児の言語指導(重症心身障害児放課後デイサービス)、言語聴覚士指導(回復期リハビリ病院・介護老人保健施設)を実施。

S-16-5 パーキンソン病センターに
おけるオンライン栄養管理

○土居 充

鳥取医療センター 脳神経内科

栄養管理はすべての疾患に対して、第一に考える事項である。パーキンソン病においてもパーキンソン病診療ガイドライン2018に記載されているように、食事・栄養指導は重要である。

パーキンソン病診療の中で、栄養の関わりは病期に応じ多岐にわたる。リハビリテーションを行う前段階で栄養評価は必要になり、リハビリテーションの効果を高めるためにリハビリテーション栄養の視点を持たなければならない。薬物療法を効果的に行うために食事の影響を考慮する。蛋白質によるレボドパへの影響はよく知られているが、過度の蛋白質摂取制限は低栄養状態につながり勧められない。特定の食物によるレボドパの吸収に対する影響に注意が必要である。薬剤によりビタミンB12や亜鉛が低下傾向になることがあり、ビタミン・微量元素の欠乏に日ごろから注意しておくべきである。近年、パーキンソン病と糖尿病の関連が指摘されており、一般的な糖尿病への食事指導だけでなく、GLP-1の作用に注目した食事指導がなされる。便秘の頻度はパーキンソン病で高く、水溶性食物繊維を多く含む食品を摂取し、水分摂取を促す。食道や胃噴門部の機能障害から嘔吐をおこすこともある。胃排泄機能低下によりレボドパの吸収に影響することもある。姿勢異常により食道裂孔ヘルニアをきたしやすく、胃内容の逆流につながる。ある時期に様々な原因から体重減少をきたすことがある。進行期になると骨折と肺炎の合併の問題が生じる。骨折予防にはカルシウム、ビタミンD、ビタミンKを含む食事が必要であり、肺炎予防には口腔ケア、摂食時の姿勢と併せて食形態の工夫を要する。

パーキンソン病診療への栄養・食事に関心を持つことは上記のごとくいずれの病期にもおいても大切であり、我々医療者はその重要性を十分に認識し、管理栄養士、医師、看護師、薬剤師を含めた多職種で患者支援にあたらなければならない。最も重要なことは食事とは楽しみであり、バランスよく食べたくなる工夫を常々考えることであると思う。

2019年末から続くCOVID-19のパンデミックにより医療体制は変化してきた。2020年度の診療報酬改定により、情報通信機器等を用いた外来栄養食事指導料の算定が行えるようになり、現在は初回から情報通信機器等を用いた外来栄養食事指導が行えるようになっている。当院での遠隔での栄養食事指導の試みを紹介し、その意義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

脳小血管ワールド 脳小血管保護による攻
めの脳神経内科へ座長：水野 敏樹 京都府立医科大学大学院医学研究
科脳神経内科学小野寺 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〉

脳小血管病は、高齢者で高頻度に認める疾患である。これには、脳小血管特有の病態の存在が明らかとなってきた。脳の小血管は、さらに神経変性疾患との関連も注目されている。近年のこの分野の研究の発展から、多様な脳小血管病の世界が、基礎から臨床面まで明らかとなってきた。さらに重要なことは、各々の病態毎に、病態に沿った介入戦略が提案される時代の入口にある。その為には、今、解っている、脳小血管病の病態を理解し、その診断精度をあげ、正しく脳小血管病を分類し、管理する必要がある。本シンポジウムでは、本邦が、大きく寄与してきた、この分野の最新の知見を、頻度が高く、また、一般の集団内に埋没している可能性が高い諸疾患について、提示し、明日からの臨床に役立つ脳小血管病の診かた、考え方を、議論したい。

S-17-1 本日のトピック

○小野寺 理

新潟大学脳研究所 神経内科



脳小血管は、脳の実質への穿通枝や、軟膜動脈以降の細い血管の総称で、部位ごとに特有の構造と機能を持つ血管である。この小血管を侵す疾患群を脳小血管病と総称する。脳小血管病は、MRIでは、脳白質の信号異常領域などで認識され、高齢者で高頻度に認める。単一遺伝子異常でおこる脳小血管病の存在から、大血管由来の脳卒中と異なる分子病態の存在が示唆されている。今後は、その分子病態に沿った、治療薬の開発が望まれている。本シンポジウムでは、様々な脳小血管病を臨床、病理の面から解説していただき、多様な脳小血管病にどのように克服する戦略を立てるかを、皆さんと議論したい。

【略歴】

学歴：
平成 5年 3月 新潟大学大学院医学研究科内科系博士課程卒業
職歴：
平成 7年 7月 米国デューク大学神経内科リサーチアソシエイト
平成10年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助手
平成14年 5月 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野准教授
平成23年10月 同教授
平成28年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野教授
令和 2年 2月 新潟大学脳研所長(兼務)
令和 4年 8月 新潟大学歯学総合病院病院長補佐(兼務)

学会

日本内科学会, 日本神経学会, 認知症学会, 等

資格

日本神経学会専門医 認知症学会専門医 内科学会総合内科専門医

学会での役職

日本神経学会理事, 認知症学会理事, 等

受賞歴

平成14年度 第39回 ベルツ賞佳作受賞
平成20年度 日本神経学会賞受賞
平成21年度 新潟大学学長表彰
令和 3年度 第149回 新潟日報文化賞受賞

主要研究領域

脳小血管病 脊髄小脳変性症 筋萎縮性側索硬化症

6月1日(木) 8:00~9:30

第11会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 3, 4)

S-17-2 日本の脳小血管病の歴史：Binswanger型脳症からHTRA1病まで



○福武 敏夫

亀田メディカルセンター脳神経内科

脳小血管の病的変化はラクナ梗塞と白質脳症に現われる。白質脳症による血管性デメンチアの歴史は精神科医Binswangerの1894年の講演録に始まるが、1902年のAlzheimerによる討議記録によりBinswanger病(進行性慢性皮質下性脳症)として知られるようになった。しかし、最初に関心が高まったのは1960年前後のことであり、本邦でも1968年に病理解剖報告にその病名が記録されている。その後、1980年前後から脳画像検査の進歩によってBinswanger病は神経学の一つのテーマとなり、本邦の朝長による高齢者1000剖検脳中に45例存在するという報告は大きなインパクトを生んだ。白質病変の背景をなす血管病の病因は不明であったが、本邦の高血圧の頻度の高さから高血圧が大きな因子と考えられるようになった。Caplanらの報告中の31歳と異例に若い男性も著明な高血圧を伴っていた。

ところが、1955年から1980年代にかけてヨーロッパから比較的若い発症の家族例が報告され、1993年に責任変異遺伝子座が同定されてCADASILと命名された(その後1996年にNOTCH3と同定)。本邦でも1999年に遺伝子証明例が報告された。この経過から少し遅れて1965年から1970年にかけて本邦から様々な名称で報告された家族例があり、演者らは1984年に自験例と併せて後にCARASILと称される家族性(常染色体劣性遺伝性疑い)全身性症候群を学会発表した(翌年論文)。若年発症と禿頭・腰椎症の合併、高血圧の影響がないことが特異的であった。これを契機に全国から類似例が次々と報告され、2009年に責任変異遺伝子がHTRA1に同定された。2016年には自験剖検例で全身性の血管病も明らかにされた。遺伝子同定後には単一変異で中高年に発症する一群も報告が相次いでおり、最近には血管性大脳白質変化の原因としてこの遺伝子変異の方が高血圧よりも影響しているとする報告もあり、稀少疾患の研究が普遍的な意義を持つ好例とされた。さらに、NOTCH3やHTRA1はAlzheimer病の発症機序との関わりも研究されている。

現在では、脳小血管病をきたす単一遺伝子として、ABCC6やTRESX1、COL4A1/2なども知られてきており、併せて脳小血管病の病態解明が進み、これら稀少疾患の治療のみならず原因不明の血管性デメンチア、さらにはAlzheimer病などへの治療に貢献できる可能性がある。

【略歴】

東京大学理学部数学科中退、医学系予備校講師を経て、1981年3月、千葉大学医学部卒業
同年5月、千葉大学神経内科(平山恵造教授)に入局
2000年6月、千葉大学神経内科(後に医学研究院脳病態学)助教授
2003年4月、亀田メディカルセンター神経内科(後に脳神経内科)部長、現在に至る
2003年~千葉大学医学部非常勤講師、2004年千葉大学臨床教授、現在、福島医大非常勤講師
学会活動：日本神経学会(用語委員など)、日本頭痛学会名誉会員、日本脊髄障害医学会名誉会員、日本神経治療学功労会員、日本高次脳機能障害学会特別会員
著書：「神経症状の診かた・考えかた、第2版」(医学書院、2017)、「脊髄臨床神経学ノート」(三輪書店、2014)、「カラーイラストで学ぶ神経症候学」(分担執筆：文光堂、2015)、「Dynamic diagnosisに必要な脊椎脊髄の神経症候学」(編著：三輪書店、2017)、「しびれ感」(編著：医学書院、2017)

S-17-3 1型脳小血管病: 次に進むべき時はきた!



○薬師寺祐介

関西医科大学病院 神経内科学講座

脳小血管病(Cerebral small vessel disease: SVD)は脳内に穿通する細動脈、毛細血管、静脈の障害を基盤とした脳病理学的変化をきたすもので、無症候なものから認知症・脳卒中・姿勢反射障害など生活の質の低下を招く状態まで幅広い臨床スペクトラムを有する。近年のコンセンサスではSVDは6つに分類される。中でも加齢や高血圧による細動脈硬化による1型SVDは臨床的に最も遭遇するSVDである。未だに脳小血管は生前にその障害を直接観察することは困難であるが、MRI診断の発達により非侵襲的にSVDに付随する関連病変の研究が加速した。その結果、白質高信号、ラクナ、基底核血管周囲腔、脳微小出血等が一般的な"ニューロイメージングマーカー"として知られるようになった。従来これらのマーカーはどの独立した意義を証明するために個別に研究されていたが、お互い共存しているために包括して評価する試みがなされるようになった。その先駆けとして前述の4つのマーカーを肉眼で評価して、4点満点でスコア化するtotal SVD scoreが開発された。本邦の脳ドック研究であるKashima Scan Studyではこれらのスコア上昇は加齢、高血圧にリニアな関連を示すことがわかり、本スコアが1型SVDの重症度を反映することがわかった。その後、いくつかの縦断研究がなされたが、Kashima Scan Studyでは約7年の追跡で本スコア上昇(特に2点以上)が脳卒中・循環器病発症に関連することが示された。中国の研究では認知症スケールの点数低下にも関与することも示されている。これらのことを基に、1型SVDは、脳卒中・認知症の効率的な介入治療方法を模索する段階に入ってきているといえよう。

【略歴】

1996年 佐賀医科大学卒業
1996年 佐賀医科大学 内科学講座 内科学講座入局
2000年 佐賀医科大学 内科学講座 神経内科入局
2002年 国立循環器病センター 脳血管内科部門 レジデント
2005年 佐賀大学 大学院医学系研究科博士課程入学
佐賀大学内科学講座 神経内科 助教
2008年 佐賀大学院医学系研究科博士課程修了・学位取得
2012年 英国ロンドン大学 神経研究所 研究員
2014年 佐賀大学医学部 内科学講座 神経内科 講師
2020年 関西医科大学 神経内科学講座 主任教授

6月1日(木) 8:00 ~ 9:30

第11会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 3, 4)

S-17-4 脳アミロイド血管症

○植田 明彦

熊本大学病院 脳神経内科



脳アミロイド血管症とは、脳の細動脈の中膜血管平滑筋層にアミロイド線維を形成して、非高血圧性の皮質下出血、認知機能障害、一過性神経脱落徴候(Transient focal neurological episodes: TFNE)を呈する病態である。頭部MRIでは後頭葉優位の皮質の微小出血や脳表ヘモジデリン沈着限を特徴とする。脳アミロイド血管症を発症するアミロイド原性蛋白質としては、孤発性のもものではA β 蛋白質が最も頻度が多く、遺伝性では全身性アミロイド-シスのトランスサイレチンが知られている。

アミロイド-シスは、 β シートが豊富なアミロイド原性蛋白質が重合して、線維状構造を形成するが、線維形成や組織変性の分子機構は解明されていない。アルツハイマー病は、加齢、生活習慣病、遺伝的リスク因子などの多因子によって、発症が促進される。近年、病理組織を用いた質量分析解析技術の進歩により、アミロイド原性蛋白質以外にも、アミロイド形成に関連する共存蛋白質が同定されている。これらの共存蛋白質がアミロイド形成や組織変性に対して、促進因子か、抑制因子かについては、現在、解析が続けられている。

アルツハイマー病の新規治療として、アミロイドカスケード仮説に基づき、蓄積したA β を除去する治療法として、抗A β 抗体による抗体治療が開発されている。一方、遺伝性アミロイド-シスに対する治療法としては、生体肝移植に代わり、siRNA技術を活用した治療法が開発されており、遺伝性難病に対する先駆的な治療法として期待されている。本治療法により、肝臓のトランスサイレチン産生が80%程度抑制されるため、末梢神経障害や自律神経障害の進行抑制が期待できるが、脳アミロイド血管症を来すアミロイド原性蛋白質が脈絡叢で産生されるため、これらの新規治療が脳アミロイド血管症の発症を抑制できるかについては、今後の臨床解析が必要である。

【略歴】

2001年 熊本大学医学部卒
2009年 熊本大学大学院 生命科学部 神経内科学
2017年 熊本大学病院 脳神経内科 助教

S-17-5 HTRA1 遺伝子異常による脳小血管病

○上村 昌寛

新潟大学脳研究所 脳神経内科



脳小血管病は脳の小血管異常に伴う画像所見や機能障害の総称である。ラクナ梗塞や微小出血は代表的な脳小血管病の画像所見であり、これらの異常が集積することで認知機能障害などの神経症状が引き起こされる。脳小血管病は加齢や高血圧が一般的な原因である。一方で、遺伝性脳小血管病は稀な疾患であり、これまでに10種類以上の原因遺伝子が報告されている。HTRA1関連脳小血管病は、HTRA1の機能喪失変異で引き起こされる。遺伝性脳小血管病としては2番目に頻度が高く、臨床的には頭部MRIで認められる広範な白質病変に加え、脊椎症や禿頭を特徴とする。HTRA1ノックアウトマウスの研究から、セリンプロテアーゼであるHTRA1蛋白質の機能喪失に伴って、基質となるフィブロネクチンなどの蛋白質が細胞外マトリックスに過剰に蓄積し、結果として、血管平滑筋の変性が生じることが示された。また、これら細胞外マトリックスの異常や血管平滑筋変性は、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるカンデサルタンで軽減することも明らかとなった。本講演では、HTRA1関連脳小血管病の最新の知見を紹介し、今後の展望について私見を交えて述べたい。

【略歴】

職歴：
2006年 4月 日鋼記念病院初期研修医
2008年 4月 新潟大学歯学総合病院脳神経内科レジデント
2009年 4月 竹田総合病院脳神経内科医師
2010年 4月 国立循環器病研究センター脳血管内科部門脳神経内科レジデント
2012年10月 新潟大学歯学総合病院脳神経内科医員
2013年 4月 新潟大学歯学総合病院高次救命災害治療センター特任助教
2018年 4月 新潟大学歯学総合病院脳神経内科特任助教
2020年 2月 新潟大学歯学総合病院脳神経内科助教
2022年 4月 現職(および新潟大学脳研究所非常勤講師)

資格：

日本内科学会総合内科専門医
日本神経学会認定脳神経内科専門医
日本脳卒中学会認定脳卒中専門医
日本内科学会認定総合内科専門医
日本神経学会認定脳神経内科指導医

学位：

医学博士(新潟大学)

学会：

日本内科学会、日本神経学会、日本認知症学会、日本脳卒中学会、日本脳神経超音波学会、日本脳血管・認知症学会

S-17-6 病理からみた脳小血管病

○齋藤 理恵¹、小野寺 理²、
柿田 明美¹¹新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野、²新潟大学脳研究所脳神経内科

脳実質内の小血管を主座とする脳小血管病 (small vessel disease: SVD) は、加齢や高血圧などに関連する孤発性SVDと、遺伝性SVDに分けられる。後者の頻度は稀ながら、孤発性を含むSVDの疾患モデルとして重要であり、分子遺伝学的研究は日進月歩で進んでいる。一方、脳小血管は動的で立体的構造のために観察そのものが難しく、未だその病理学的定義は定まらない。演者は、脳小血管病を有するヒト疾患脳に対して従来からの2D解析手法に加え、組織透明化による高解像度3D病理学的解析手法を用いて脳小血管網の立体構造の解析に取り組み、認知症の原因となる白質や血管変性の病理基盤の解明を目指している。

孤発性SVDと、頻度の高い遺伝性SVD: CADASILと *HTRA1*関連SVD (*HTRA1*-SVD) に共通した組織像として、脳小血管は内膜肥厚や中膜平滑筋の脱落、壁硬化を呈し、白質では髄鞘脱落を主体にラクナ梗塞などが観察される。遺伝性疾患は、これら共通所見に加えて特徴的な組織像を認めるものがあり、診断マーカーになり得ると同時に病態も反映する。

CADASILの細動脈中膜平滑筋外側には、原因遺伝子産物であるNOTCH3細胞外ドメイン (NECD) が過剰蓄積し、電顕所見・GOMと共に組織診断マーカーとして確立されている。*HTRA1*-SVDは近年研究が進み、元々知られていた常染色体潜性遺伝性のCARASILに加え、常染色体顕性遺伝形式を取る家系も報告された。病理学的には血管中膜平滑筋脱落と内弾性板の多層化が、孤発性よりも早期から広範囲にかつ高度に観察される。モデルマウスにおいて*HTRA1*関連タンパク質: fibronectin, Fibulin5の小血管への異常蓄積が見出されており、現在、診断マーカーとしての有用性を剖検脳で検証中である。NECDやfibronectinは細胞外マトリックスの一種であり、その異常が脳小血管のhomeostasisの破綻を惹起しvasculopathyに至ると考えられる。これら剖検脳の脳小血管網を3Dで観察すると疾患ごとに異なる変性パターンのあることが分かってきた。

本シンポジウムでは、脳小血管病の病理像を概説し、孤発性脳小血管病、CADASIL、*HTRA1*-SVDの剖検脳について、2D・3D病理解析を組み合わせて得た知見から、それぞれの病態について考察したい。

【略歴】

2007 (平成19)年 新潟大学医学部医学科卒業
2009 (平成21)年 虎の門病院内科初期研修修了
2012 (平成24)年 同 後期研修修了(神経内科専攻)、同 神経内科医員
2018 (平成30)年 新潟大学大学院医歯学総合研究科卒業(神経病理学専攻)、新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野・助教、現在に至る

専門分野：
神経病理学、神経内科学

資格：
神経病理認定医/指導医、神経内科専門医/指導医、総合内科専門医、死体解剖資格

6月1日(木) 8:00 ~ 9:30

第13会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 7, 8)

神経系疾患の小児-成人移行医療：現在地と課題

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 国立病院機構東埼玉病院 神経内
科/臨床研究部

〈ねらい〉

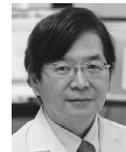
小児神経疾患の治療向上や社会的支援体制整備により、多くの神経疾患患者が成人を迎えられるようになり、生涯医療を求められる時代を迎えた。2020年7月に発足した日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会では、小児神経学会からの委員を交えて取り組み、2022年4月に小児-成人移行医療の現状と課題に関する委員会報告が「臨床神経学」誌に掲載された。本シンポジウムでは、神経系疾患で小児-成人移行の機会が比較的多いと思われる「てんかん」と「運動障害疾患(パーキンソニズム・不随意運動)」について、それぞれを専門とする先生方にご解説いただく。また、学術大会開催地である千葉県における取り組みと、神経学会会員を対象に委員会が実施したアンケートから、現状と課題を洞察したい。(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

S-18-1 てんかんにおける小児-成人移行医療：現状と課題

○池田 昭夫¹、井上 岳司²

¹ 京都大学病院 てんかん・運動異常生理学講座、
² 大阪市立総合医療センター 小児青年てんかん診療センター、小児脳神経内科



てんかん診療の移行様式は、①成人診療科へ完全に移行、②小児・成人診療科の両科で受診継続あるいは緩徐移行、③小児診療科で診療継続、の3つに大別できる。①では特発性全般てんかんや、比較的経過良好な小児期発症の焦点てんかんの症例が対象となる。診断、治療の問題以外に、長期加療が必要となり、進学、就労にあたり病態と長期内服に対する理解と自動車運転、結婚・出産などに際する注意などを含めた対応が重要となる。②、③の対象は多岐に渡り、遺伝性・先天性疾患もしくは新生児・学童期発症の病因を有し発達障害含めてんかん以外の併存症を有する全般もしくは焦点てんかんが挙げられる。医療・ケアの必要性が低く、発作コントロールが良好な場合は移行が比較的スムーズに進む。一方で精神的疾患、小児科特有の複数科の病態が重複する場合は移行が困難な場合が出てくる。移行を円滑に行うためには、心理社会的サポート、患者教育、メディカルスタッフと合同のカンファレンスを繰り返し、互いに十分な情報を共有する必要がある。現在、てんかん診療の均てん化と標準化を目的に、日本てんかん学会による包括的てんかん診療施設認定と、厚労省の本事業のてんかん地域整備事業が進み、都道府県単位の地域中核医療機関および関連機関と連携して、適切な医療とケアを提供する制度設計の整備が進んでいる。同時に、昨今のCOVID-19流行下の対面型診療の頻が減少しオンライン診療が推奨され、データのクラウド化などの技術革新、診療報酬改定により、てんかん遠隔診療体制の拡充が進み移行医療に利する側面も期待される。

【略歴】

1985年 佐賀医科大学医学部卒業
1985年 佐賀医科大学医学部附属病院研修医(内科)
1989年 米国オハイオ州クリーブランドクリニック財団病院
1991年 京都大学医学部脳病態生理学講座助手
2001年 京都大学医学研究科臨床神経学講師
2013年 京都大学医学研究科てんかん・運動異常生理学講座教授
2018年 京都大学医学部附属病院てんかん診療支援センター長
日本てんかん学会前理事長、日本臨床神経生理学会理事、
国際抗てんかん連盟前理事、アジアオセアニア業務理事会前代表

専門医等：

日本神経学会専門医、日本てんかん学会専門医、日本内科学会認定医、アメリカ臨床神経生理学会(ACNS)脳波専門医(American Board of Clinical Neurophysiology (ABCN))
日本臨床神経生理学会専門医(脳波/筋電図・神経伝導)、ECFMG

受賞：

1997年：日本てんかん学会 第20回Juhn and Mary WADA奨励賞「ヒトの新皮質てんかんにおける発作時DC電位の記録」、2006年：日本神経学会賞 研究部門「ヒトの随意運動における補足運動野の機能と臨床的意義」、2014年：日本神経学会2014年度Excellent Teacher、2022年：The Asian and Oceanian Outstanding Achievement Epilepsy Award、その他

S-18-2 運動障害疾患における小児—成人移行医療



○長谷川一子

国立病院機構 相模原病院 脳神経内科

小児発症の運動障害疾患の移行医療に当たっては、付随する病態(神経系や身体合併症など)の有無、病態が進行性か固定性か、有効な薬物の有無などにより対応が異なる。例えば、表現型がほぼジストニアのみの瀬川病では、成人に達しても小児神経医が瀬川病を継続診療し、他の身体疾患などを発症した際には対応する診療科を受診し、瀬川病担当医は報告を受ける、という事例がみられる。一方、神経学的にも知的機能障害、精神発達遅滞、てんかん、様々な不随意運動と様々な程度の運動障害を呈し、病状が退行の課程にあり、かつ多臓器に障害を有する場合もある。この場合には脳神経内科医のみでは対応することは困難で、診療グループ、多職種連携を実践することが必要である。利用する医療福祉行政制度も様々で、難病医療費助成制度、障害者総合支援法、身体障害者福祉法、精神保険および精神障害者福祉法、介護保険制度、高額療養費制度などが挙げられる。これらの制度には優先順位があり、使用にはMSW、行政の各職種との連携も必要である。このような多様性のある個別化が移行医療には必要であるが、移行医療の背景として患者・患者家族にとっては担当医師の変化、医師の対象が保護者ではなく患者本人になることに対するとまどい、家族間の変化(主介護者、家族構成員の変化など)、転居などの住居の変化、人間関係の変化(施設の変化、卒業など)、社会福祉支援制度の変化、情報量・質の変化など複合的な喪失体験があることも銘記すべきである。

運動障害疾患の小児慢性疾患から難病への移行にあたり、行政や学会を交えた対応が必要な事項も挙げられる。それは①小児慢性特定疾患と難病医療費助成制度での認定疾患には必ずしも対応していない疾患があり、当面、何らかの福祉制度を利用して対応する必要がある。②重症心身障害者には未診断の神経変性疾患、先天性代謝疾患が含まれていることが指摘されているが、病歴が不明瞭なことも多々あり脳神経内科医が診断、対応に苦慮する場合も少なくない。対応策としての不随意運動遺伝子パネルなどの整備が求められる。③先進医療などの開発による生命予後の改善により移行医療に該当する症例の増加が予想され、高額医療を継続していくための、財政基盤を確保する必要がある。などである。

本シンポジウムでは運動障害を専門とする脳神経内科医の立場で、移行医療の問題柄をを考えていきたい。

【略歴】

1977年 北里大学医学部卒業
1986年 北里大学医学部内科講師(神経内科)
2001年 国立相模原病院神経内科医長
2022年 国立病院機構相模原病院脳神経内科部長/臨床研究センター神経難病研究室室長

S-18-3 千葉県における神経疾患の実態調査を踏まえた移行期医療支援推進の提言



○日野もえ子

千葉大学医学部附属病院 小児科・移行医療支援センター

千葉県内の小児科(23施設)と脳神経内科(75施設)に対し同時に調査を行い、神経疾患における移行期医療の提供体制を分析した。全体で延べ323症例(小児科136例、脳神経内科187例)の経験があり、そのうち2/3はてんかんであった。移行の多くは20歳代に行われていたが、神経筋疾患は10歳代が中心であった。小児科医はコントロール不良のてんかんと重症心身障害児・者の入院・在宅管理の移行に困難を感じる一方、脳神経内科医は紹介時における医療サマリと緊急時のケアプラン作成が不十分と感じることが多かった。小児科医と脳神経内科医が移行に際し最も重視することは、患者・家族が納得することで一致しており、移行期医療支援センターに求める役割は、小児期と成人期の医療機関間の連絡調整・連携支援だった。重症心身障害児・者の移行では、慢性期の地域プライマリケアを把握し情報提供することが両者に必要であり、コントロール不良なてんかんの移行はてんかん診療拠点機関との連携支援が不可欠と考えられた。一方で成人期医療では疾患・臓器別、急性期と慢性期の管理先が明確に区別されていることから、小児期の医療者が成人期医療システムを学び、複数機関への情報提供と患者・保護者への成人期医療システムに関する啓発活動が望ましく、継続的な取り組みのためには診療報酬上の加算も不可欠と考えられた。

【略歴】

2002年 新潟大学 医学部 卒業
2002年 千葉大学附属病院 小児科 入局
2003年 君津中央病院 小児科 勤務
2004年 帝京ちば医療センター 小児科 勤務
2005年 千葉大学附属病院 小児科 医員
2007年 千葉県こども病院 血液腫瘍科 医員
2008年 千葉大学附属病院 小児科 医員
2009年 千葉大学大学院 博士課程入学
2013年 千葉大学大学院 博士課程卒業
2014年 千葉大学附属病院 小児科 助教
2022年 同 診療講師

S-18-4 小児-成人移行医療の現状と課題：神経学会会員アンケートから



○齊藤 利雄^{1,2}

¹ 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、² 日本神経学会 小児-成人移行医療対策特別委員会

小児期発症慢性疾病に対する治療法の向上に伴い、多くの慢性疾病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が求められている。2020年7月、日本神経学会は、日本小児神経学会と連携し神経疾患患者診療の移行医療に取り組むため、小児-成人移行医療対策特別委員会を設置した。本委員会の活動の一環として、神経学会会員8929人を対象に移行医療に関するアンケートを行った。回答期間は2022年3月22日～8月31日とした。回答数は744回答で、公表に同意したのは741回答であった。男性543回答、女性181回答であった。回答者の医学部卒業年次は1980年までが72回答、1981～2000年が389回答、2001年～2019年が280回答であった。小児神経学会所属は34回答であった。回答者の診療対象年齢層は、「20歳未満」が222回答、「青年期」が424回答、「中年期」が553回答、「老年期」が692回答であった*。「移行医療という言葉を知っているか」の問いには、「はい」が639回答であったが、移行医療に関する講演やセミナーに参加したことがあると回答したのは203回答であった。「小児科から紹介を受けた、成人期に達した小児期発症疾患罹患患者を診察するか」の問いには、「概ね見る」が427回答、「症例により判断する」が245回答、「概ね診ない」が54回答であった。「診察する理由」は、「対象疾患と思うから」が533回答、「対象年齢であるから」が419回答、「他の成人診療科では対応できないから」が386回答と続いた*。一方、「診察しない理由」は、「発達障害関連がわからない」が226回答、「サポート体制がない」が199回答、「患者・家族とのコミュニケーションが大変」が188回答であった*。「診察しない場合、どのようなサポート体制があれば診療するか」の問いには、「他の成人科との連携も円滑に行えるような支援」が347回答、「療養環境調整に対する多職種連携による支援」が315回答、「移行期の一定期間において並行診療の推進」が271回答であった*。（*複数回答可能）スムーズな移行医療の確立には、発達障害への対応、サポート体制、コミュニケーション支援、他職種連携支援などの対策が必要と考えられた。

【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～ 国立病院機構刀根山病院に移行)
 (2019年4月～ 国立病院機構大阪刀根山医療センターに改称)

現職
 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

脳神経内科医による頸椎症診療

座長：安藤 哲朗 亀田総合病院脳神経内科
 松浦 英治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究
 科神経病学講座 脳神経内科・老
 年病学

〈ねらい〉

頸椎症は50歳以上では高頻度の神経疾患であり、症状と画像所見とを対比して、それが責任病変であるかどうかを検討せねばならない。頸椎症は多くの神経疾患と鑑別診断が必要である。脳神経内科医が頸椎症の診療をするためにはどうすればよいかを討論する。

S-19-1 脳神経内科医が頸椎症を診療すべき理由



○安藤 哲朗

亀田メディカルセンター 脳神経内科

1) 頸椎症は極めて高頻度の神経疾患である。

頸椎症は、手のしびれを主訴に医療機関に受診する患者において最も高頻度の疾患の一つである。また脊髄疾患全体の中で考えても頸椎症は最も高頻度なので、頸椎症の診療に慣れていなければ、脊髄疾患を適切に診療することが困難である。

2) 頸椎症では神経症候から高位診断をして画像所見と対比する必要がある。

頸椎X線やMRIで脊髄圧迫を伴う頸椎症を認めても無症状の場合がすくなくないので、頸椎症があってもそれがすぐに神経症候の責任病変であると考えべきでない。まず詳細な神経学的診察をして、神経症候から類推する障害節節が画像所見の高位・程度とおおむね一致しているかどうかを判断する必要がある。その判断をするのは神経学的診察を修練した神経内科医が適している。

3) 頸椎症は様々な神経疾患と鑑別診断が必要である。

頸椎症は多くの神経疾患との鑑別が問題となる。脳血管障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、錐体外路疾患、末梢神経疾患、脊髄炎などを中高年で発症した患者では、画像上の頸椎症性変化を認めることが多い。そうした場合に神経症候がその疾患から起こっているのか、あるいは頸椎症から起こっているのか、あるいは両者の症候が並存しているのかを判断しなくてはならない。頸椎症の診療に熟練していなくては、病態の正確な判断が困難である。特にALSの初期診断をするためには、頸椎症の症候から逸脱する症候を見いだすことが必要であり、頸椎症の症候に習熟している必要がある。

4) 頸椎症で手術を要する場合は必ずしも多くない。

頸椎症患者は日常生活の指導により手術しなくても良好な経過をとる場合が少なくない。頸椎症で手術を必要とする場合は全体から見ると少なく、また緊急で手術を要することはほとんどない。したがって頸椎症は必ずしも'外科的疾患'とはいえない。手術適応の判断においては、症例毎に手術の利害得失を慎重に考える必要がある。神経内科医が頸椎症の自然経過を理解したうえで、脊椎外科医と手術適応について検討をするのがよい。

【略歴】

昭和58年3月 名古屋大学医学部卒業
 昭和58年4月 名古屋第二赤十字病院にて臨床研修
 60年6月 名古屋第二赤十字病院神経内科
 平成 元年4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科
 平成 5年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科副部長
 平成10年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科部長
 平成16年4月 愛知県厚生連安城更生病院神経内科部長
 平成28年4月 愛知県厚生連安城更生病院副院長
 平成 3年4月 亀田総合病院脳神経内科部長

6月1日(木) 8:00 ~ 9:30

第14会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 9,10)

S-19-2 頸椎症の鑑別診断

○亀山 隆

中部ろうさい病院 脳神経内科



「頸椎症を知らずして脊髄疾患を語るなかれ!」頸椎症性脊髄症は脊髄疾患の中で最も多く、鑑別疾患の鍵となる。その症候学は脊髄疾患診断のための基本となる。MRI上の無症候性脊髄圧迫例は加齢とともに多くなり、さらには無症候性の髄内T2高信号病変すらみられる。診断には神経学的レベルと画像上の病変レベルが一致することが重要であり、画像所見のみに頼ってはいけない。鑑別診断には、頸椎症性脊髄症の典型的臨床像と特殊病型を理解しておく必要がある。

上肢の筋萎縮を主徴とする頸椎症性筋萎縮はALSとの鑑別が問題となる。ALS患者の高齢化に伴い、ALSと頸椎症の合併例が増加している。この場合、ALSにしかみられない徴候をとらえることが早期のALS診断への手がかりになる。Split hand、頸部筋の筋力低下、萎縮筋での腱反射の残存または亢進、広範かつ持続的な線維束性収縮、短期間での体重減少はALSを強く疑う症候である。

頸髄が腫脹する病態では、相対的脊柱管狭窄状態となり、軽度の頸椎症でも画像上脊髄圧迫が高度に見え、頸椎症性脊髄症と誤診しやすい。このような代表例として、視神経脊髄炎(NMO)や脊髄サルコイドーシスなどがあげられる。

さらに画像での鑑別診断上の問題に、「頸椎症性髄内浮腫」がある。これはMRI画像上の概念であり、まだ病態は明らかではない。その特徴は髄内高信号が脊髄圧迫部を中心に頭尾側に1.6~3椎体に広がり、横断面では最大圧迫レベルで側索、後索と後角、中心灰白質に分布する。全例に造影効果があり、造影部位は、矢状断像では圧迫部位または圧迫部直下の軽度脊髄腫大部に局限した狭い範囲のみで、横断像では後索および側索に局限する。経時的には髄内高信号は除圧術後早期に増大または明瞭化し、6ヵ月~1年で徐々に減少してゆく。脊髄サルコイドーシスも長大な髄内高信号病変とともに、造影病変が脊椎による圧迫部に好発する傾向があり、鑑別上問題となる。しかし、頸椎症と異なり脊髄表面の造影病変は頭尾側に複数髄節に及ぶことが多い。鑑別診断が困難な場合は診断的治療も考慮される。

超高齢社会において、脊椎疾患と神経疾患の合併・併存例が増加しており、脳神経内科医も頸椎症(脊髄症も神経根症も)の診療に積極的に関与して、脊髄神経学の理解を深めるとともに、整形外科・脊椎外科との密な医療連携を築いていくことが益々重要である。

【略歴】

1985年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
 1985年 5月 名古屋第二赤十字病院研修医
 1987年 6月 名古屋第二赤十字病院神経内科医師
 1991年 7月 名古屋大学医学部付属病院神経内科医員
 1995年 3月 医学博士(名古屋大学)
 1996年10月 岐阜県立多治見病院神経内科医長
 1998年 4月 岐阜県立多治見病院神経内科部長
 2012年 4月 中部ろうさい病院神経内科部長
 日本神経学会専門医・指導医 日本神経学会代議員
 日本内科学会認定医・指導医

S-19-3 頸椎症診療における電気生理学的検査の有用性

○神林 隆道

帝京大学病院 脳神経内科



頸椎症は特に中高年において頻度の高い疾患であり、運動や感覚障害を呈する様々な疾患が鑑別診断となる。病歴聴取や神経症候の検討が正確な診断および鑑別において最も重要であり、これらに習熟した脳神経内科医が頸椎症診療に積極的に関わることが期待される。

本邦ではCTやMRIなどの画像検査へのアクセスが容易であるために、手指のしびれ感や巧緻運動障害、歩行障害などがある患者において、画像検査で頸髄圧迫所見があった場合にそのまま頸椎症と診断され、場合によっては不要な手術まで行われてしまう例もしばしば経験される。しかしながら、高齢者では潜在性の脊髄圧迫などがあることも多く、頸椎MRIで脊髄圧迫所見があるからといって頸椎症が原因であるとはいえないことに常に注意すべきである。症候の検討をおろそかにして画像所見に頼ることは容易に誤診の原因となる。

他疾患との鑑別に苦慮する例もしばしば経験するが、ここで神経伝導検査(NCS)、体性感覚誘発電位(SEP)、反復神経刺激試験(RNS)、針筋電図(nEMG)などの電気生理学的検査は頸椎症の診断・鑑別診断に大きく貢献できる検査である。これら電気生理学的検査は、筋力低下や感覚障害などの症候と直接対応する異常が検出でき、画像診断とは違って、神経の機能そのものを評価することができる点が強みとなる。

頸椎症と末梢神経疾患との鑑別におけるNCSの有用性について一例を挙げると、後根神経節には感覚神経の細胞体が集合し、偽単極細胞の形態をとっている。頸椎症性神経根症や頸椎症性脊髄症などでは、後根神経節よりも近位側の障害となるため、後根神経節より末梢側の感覚神経は障害されず、感覚神経活動電位(SNAP)振幅は保たれる。逆に感覚障害のある部位でSNAP振幅が低下していれば障害は後根神経節以遠にあるとすることができ、絞扼性ニューロパチー、腕神経叢障害、後根神経節炎などを考えることになる。NCSは種々のピットフォールに熟知する必要があるが、侵襲も比較的小ない検査で簡便に施行でき、頸椎症診療においてもフルに活用されるべきである。また頸椎症性筋萎縮症と筋萎縮性側索硬化症(ALS)との鑑別には、筋力低下の分布の検討に加えて、僧帽筋でのRNSやnEMGが役立つ。

本講演では、頸椎症とその他の疾患との鑑別に電気生理学的検査が役立つ実際の症例を提示しながら、頸椎症診療における電気生理学的検査の有用性について解説したい。

【略歴】

2009年 順天堂大学医学部医学科卒業
 2009年 板橋中央総合病院 初期臨床研修医
 2011年 板橋中央総合病院 総合内科後期研修医
 2013年 帝京大学医学部附属病院 神経内科入局
 2016年 帝京大学医学部附属病院 臨床助手
 2021年 帝京大学医学部附属病院 助教
 現在に至る

S-19-4 整形外科医が頸椎症診療
で脳神経内科に望むこと

○松山 幸弘

浜松医科大学整形外科

頸椎病変由来の症状と上肢末梢神経病変由来の症状は、どちら由来の症状なのか診断に苦慮することがある。両者の鑑別は、頸部痛などの症状を伴えば、鑑別は容易であるが、時に鑑別に苦慮する症例を経験する。また頸椎病変と末梢神経絞扼性病変ともに存在する場合もある。我々脊椎外科医から見た神経症候と脳神経内科医から見た神経症候学にギャップを感じる時もある。よく経験するのは頸椎症性頸髄症なのか筋萎縮性側索硬化症なのか、また髄内腫瘍なのか脊髄炎なのか、また頸椎症性脊髄症なのか脊髄サルコイドーシスなのか、これらの鑑別には症候学はもちろんのこと画像鑑別診断も極めていないと困難である。

本講演では、自験例を元に、どのような症例で診断を間違えやすいのか、鑑別のポイントを述べる。

【略歴】

学歴

昭和62年 3月 広島大学医学部医学科卒業

職歴

昭和62年 6月 1日 半田市立半田病院研修医

平成 4年 6月 1日 名古屋大学医学部附属病院、整形外科医員

平成 7年 4月 1日 ミネソタ州、ミネソタスパインセンターへ留学

平成 8年 4月 1日 名古屋大学医学部附属病院、整形外科医員

平成19年 4月 1日 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻准教授

平成21年11月16日 浜松医科大学整形外科学講座 教授

平成28年 4月 1日 浜松医科大学付属病院 病院長

平成30年 3月31日 浜松医科大学付属病院 病院長 任期満了

令和 2年 4月 1日 浜松医科大学付属病院 病院長 兼 副学長

所属学会活動

日本整形外科学会：代議員(前理事)

日本脊椎脊髄病学会：評議員(前理事長)

日本側彎症学会、日本腰痛学会理事、日本脊髄障害医学会：理事

Scoliosis Research Society Active Fellow 2014~ 他多数

受賞

Scoliosis Research Society Whitecloud Award for Best Clinical Paper 2015

Scoliosis Research Society Russell A.Hibbs Best Clinical Research Paper Award 2021

6月1日(木) 15:35 ~ 17:35

第03会場(幕張メッセ国際会議場 2F 201)

Road to new treatments for autoimmune peripheral neuropathy

Chairs : Kenichi Kaida

Dept. of Neurology, Saitama Medical Center,
Saitama Medical University, Japan

Masahiro Iijima

Pfizer Japan Inc., Japan

《Objective》

In recent years, the pathophysiology of many autoimmune peripheral neuropathy has been revealed. New therapeutic candidate drugs have appeared for GBS, CIDP, and POEMS syndrome. Here, we will clarify the molecular pathophysiology of autoimmune peripheral neuropathy from the perspective of new drugs in GBS, CIDP, and POEMS syndrome.

S-20-1 POEMS syndrome and thalidomide

○ Sonoko Misawa

Department of Neurology, Chiba University
graduate School of Medicine, Japan



POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome is a rare cause of demyelinating neuropathy associated with plasma cell dyscrasia and vascular endothelial growth factor (VEGF) overproduction. It is a very rare disease affecting approximately 400 people and causes massive effusions and intravascular dehydration leading to multiple organ failure.

The treatment of POEMS has been driven by a strategy of adapting the treatment of myeloma. As it is generally difficult to develop a drug for a rare disease using a randomized control trial approach, there had been no randomized control trial for POEMS.

Thalidomide is an immunomodulatory treatment for myeloma. We started a randomized controlled trial of thalidomide in POEMS in 2010. The results showed efficacy, safety and an increased likelihood of sinus bradycardia. Thalidomide was approved for POEMS syndrome in Japan in 2021.

In this presentation, I will also discuss the difficulty of developing drugs for rare diseases. There are patients who are refractory to thalidomide and the next treatment should be developed. At present, there are many new drugs for myeloma, and they can also be effective for POEMS syndrome. However, it seems difficult to develop other new agents for POEMS syndrome due to its rarity.

[Curriculum Vitae]

Position: Associate professor of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Professional Experience:

April 2006 to November 2008, Postdoctoral Fellow, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
From December 2008, Assistant Professor of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
From July 2014, Lecturer of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

From March 2017, Associate Professor of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Research field: Clinical neurophysiology, peripheral neuropathy

Awards: Brazier Award, ICCN 2006; Young investigator award, ICCN 2010...etc.

S-20-2 CIDP and rituximab

○ Masahiro Iijima

Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Japan



CIDP is a peripheral neuropathy with a chronic course and immune-mediated pathogenesis. The clinical phenotype is diverse, with typical CIDP showing motor and sensory deficits in each extremity, distal CIDP with distally localized sensorimotor deficits, and multifocal CIDP with severe limb asymmetry or multifocal motor and sensory deficits. Other phenotypes are also known, with a marked sensory or motor bias. These clinical variants suggest the possibility of a wide range of pathophysiology of CIDP.

The EAN/PNS criteria are essential to understand the current CIDP concept. In the criteria, while the clinical diversity of CIDP is accepted as variants, autoimmune nodopathies in which IgG4-predominant autoantibodies to molecules such as NF155, CNTN1, Caspr1, and those complexes and separate from CIDP. Therefore, CIDP is understood as chronic immune-mediated neuropathies with unknown pathogenesis. However, EAN/PNS criteria likely include the patients of these autoantibodies since we have yet to establish shared tools for precisely detecting those autoantibodies. Besides, many cases with these autoantibodies are known to be refractory to first-line immunotherapy, especially intravenous immunoglobulins. In other words, the involvement of autoantibody-positive cases in refractory CIDP should be considered, and therapeutic intervention of the B cell line involved in antibody production is crucial for clarifying the pathogenesis of CIDP. From these perspectives, we conducted a phase II trial (POC) to evaluate the efficacy of rituximab in patients with refractory CIDP with and without autoantibody to the paranodal molecules. Despite autoantibody-positive (all were NF155-positive) and -negative cases, all resistant to existing first-line therapy, the primary and secondary endpoints showed favorable responses to rituximab with no severe adverse effects. Here, I would like to introduce the result of the trial and share our findings on the pathophysiology of CIDP.

[Curriculum Vitae]

1996 Graduated from Nagoya University School of Medicine
2008 Assistant Professor, Global COE, Nagoya University School of Medicine
2013 Assistant Professor, Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine
2015 Lecturer, Endowed Department of Intractable Neurological Diseases, Nagoya University School of Medicine
2018 Associate Professor, Department of Advanced Medical Development, Nagoya University Hospital
2022 Medical Manager, Medical Affairs Department, Pfizer Japan Inc.
2023 Senior Medical Manager, Medical Affairs Department, Pfizer Japan Inc.

- Japanese Society of Internal Medicine (Board Certified Internist, Specialist in General Internal Medicine)
- Japanese Society of Neurology (delegate, medical specialist, medical advisor)
- Japanese Peripheral Nerve Society (Councilor)
- Japanese Society for Neuroimmunology (Councilor)
- Japanese Society of Neurological Therapeutics (Councilor)
- Inflammatory Neuropathy Consortium (Peripheral Nerve Society)

S-20-3 Anti-MAG neuropathy and specific adsorbents against HNK-1 epitopes

○ Masanori Nakajima, Atsuro Chiba

Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine, Japan



The sugar chain structure of the human natural killer-1 (HNK-1) epitope is important for antigen recognition of IgM antibodies (Abs) against myelin associated glycoprotein (MAG), which characterizes anti-MAG antibody-associated polyneuropathy (MAGN). MAGN is recognized to be clinically intractable, and establishment of a new treatment method that removes MAG Abs more efficiently is required. To develop a practical new material that adsorbs and removes MAG Abs specifically, we conducted these studies using the case sera included 82 specimens from 81 MAGN patients (70.2 ± 9.1 years old, men: women = 2.37: 1) who were positive for MAG Abs according to Western blotting. First, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed using a synthetic HNK-1 sugar chain compound with biotinylated reducing ends that were immobilized on a streptavidin-coated plate. We compared this result with the existing Ab measurement system and confirmed its usefulness. Therefore, we determined that it is possible to narrow down the epitope by using a synthetic sugar chain. Next, we analyzed the fine reaction specificity of serum MAG Abs in many cases of MAGN and examined the correspondence with clinical features. Four types of synthetic sugar chains were used that the reducing end of pentasaccharide sulfated glucuronyl paragloboside, was biotinylated, and sequentially truncated on the reducing end side, and ELISA described above was performed. Visual classification was performed to determine the degree of the reaction with each synthetic sugar chain, and the clinical features were classified by summing the manual muscle strength test. The epitopes recognized by the MAG Ab were diverse, and the clinical features were different for each reaction pattern. Therefore, when creating an antigen-specific adsorbent for the MAG Ab, considering the severity, the number of cases, and the simplification of the sugar chain structure, it is desirable to use the trisaccharide HNK-1 as an antigen.

[Curriculum Vitae]

March 2010: Graduated from Saitama Medical University Faculty of Medicine
April 2010 : Initial training started in Health Cooperative Saitama, Saitama Cooperative Hospital
March 2012: Initial training completed in Health Cooperative Saitama, Saitama Cooperative Hospital
April 2012 : General Internal Medicine in Health Cooperative Saitama, Saitama Cooperative Hospital
April 2013 : Internal Medicine in Morioka Health Cooperative Association, Kawakubo Hospital
April 2014 : Resident in Department of Neurology, Kyorin University Hospital
April 2015 : Medical staff in Department of Neurology, Kyorin University Hospital
April 2019 : Entered Kyorin University Graduate School of Medicine (Department of Internal Medicine and Neurology)
April 2020 : Assistant Professor (fixed term) in Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine
April 2023 : Internal Medicine in Morioka Health Cooperative Association, Kawakubo Hospital

S-20-4 Clinical development of Efgartigimod and ARGX-117 for Treatment of Neurological Diseases



○ Peter Ulrichs

Chief Scientific Officer, argenx BV, Belgium

Immunoglobulin G (IgG) autoantibodies are thought to play a key role in the pathogenesis of many autoimmune diseases, including chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), generalized myasthenia gravis (gMG), and multiple others. The neonatal Fc receptor (FcRn) recycles IgG, extending its half-life and serum concentration. Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that blocks FcRn, outcompeting endogenous IgG binding, thereby reducing IgG recycling and increasing IgG degradation. Therapeutic blocking of FcRn by efgartigimod is approved for the treatment of gMG and is currently under clinical investigation in several additional neurological diseases mediated by pathogenic IgG autoantibodies.

Multifocal motor neuropathy (MMN) is a chronic, rare dysimmune neuropathy, for which the only proven effective treatment is IVIG. MMN is often associated with IgM antibodies to GMI, leading to activation of the classical complement pathway. ARGX-117, a monoclonal antibody, inhibits complement component 2 (C2). In vitro, ARGX-117 blocks activation of the classical complement pathway by IgM in motor neurons and Schwann cells. A phase 2 study is underway, assessing the safety and efficacy of ARGX-117 in participants with MMN and will direct future studies in this patient population.

An overview of the clinical and translational research activities related to efgartigimod and ARGX-117 will be presented.

[Curriculum Vitae]

Peter obtained a PhD in immunology from the university of Ghent (Belgium). After a short post-doc period, he joined argenx in 2010 as research scientist where he was involved in the development of various therapeutic antibodies for the treatment of cancer and autoimmune diseases. In 2013, he headed the development of argenx' FcRn antagonist Efgartigimod until the first-in-human study after which he transitioned to become the lead scientist of the efgartigimod program. Currently, he holds the position of Chief Scientific Officer and oversees the development of all clinical and pre-clinical compounds within the argenx pipeline.

脳エネルギー代謝とアストロサイトから迫る精神疾患と神経変性疾患の共通病態メカニズム

座長：渡辺 宏久 藤田医科大学医学部脳神経内科学
高堂 裕平 量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

〈ねらい〉

精神一神経疾患には、それぞれ統合失調症や認知症など、ともに根本的治療および病態機序が明らかでない難治性疾患が多数存在する。本シンポジウムでは、最新の研究により明らかとなってきた精神疾患と神経疾患に共通する脳エネルギー代謝異常と、その機能異常の鍵を握るアストロサイトに着目し、マウスからヒトイメージング・バイオマーカーまでの最新の研究動向を踏まえて議論し、難治性脳疾患の治療法開発への道筋を探ることがねらいである。

演者には、ヒト脳における脳エネルギー代謝異常が起こるハブ領域を明らかにするrsfMRI研究、精神疾患におけるグルコース代謝異常の存在に迫る基礎研究、アストロサイトの機能操作により神経疾患治療の可能性を拓く基礎研究、これら基礎研究と臨床データをつなぐトランスレーショナルイメージングによる脳エネルギー代謝研究、のそれぞれのエキスパートを迎え、最先端の研究動向についてお話いただく。

S-21-1 脳画像およびバイオマーカーから見たエネルギー代謝障害と神経変性疾患の関係



○渡辺 宏久

藤田医科大学病院 脳神経内科

健常加齢と脳機能のピークは、記憶力、計算力などは20歳頃、集中力や感情認知力は45歳頃、理解力、語彙力、判断力は60歳頃とされ、脳では加齢に抵抗する機能が働いていることが想定される。また、アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) では、前病段階で異常タンパク質の蓄積があるのに、症状の無い期間(前病段階)や軽度認知障害の期間が長く存在し、病的タンパク質の蓄積に抗するシステムが内在すると考えられる。多くの脳領域とネットワークを築き、脳機能を統合する脳ハブ領域は、加齢や異常タンパク質の蓄積に対する頑強性や柔軟性の基盤となることを我々は報告してきた。一方、ADやPDでは脳ハブ領域が病変の出現や新興の好発部位となっている。頑強性と脆弱性というこの脳ハブ領域が有するパラドックスの原因は不明であり、その解明は画期的な神経変性疾患の予防戦略構築につながるかと期待される。安静時機能的ネットワークの基盤となるBOLD信号は、シナプス活動、アストロサイトの解糖系で生ずるオキシヘモグロビン、血流増加などから構築され、特に、持続的にニューロンへエネルギー基質となる乳酸を送るアストロサイトの活動を大きく反映する。このため、ハブ領域の代償はアストロサイトの活動増加を反映している可能性があり、我々はADプロセスの超早期でGFAPが上昇することを見出している。一方、エネルギー供給の低下は異常タンパク質を引き起こし、タンパク質の分解系の機能低下にも関連する可能性が示されているが、我々は、PDやADにおいてATPの代謝物が髄液で低下すること、プリン体のサルベージ回路における中心物質が血液と髄液で低下することを見出した。更に、サルベージ回路を増強することでPDの改善が得られる可能性を明らかにしている。加齢に伴う脳ハブ領域のエネルギー需要増大と、アストロサイト老化に伴うエネルギー供給の減弱は、脳ハブ領域が有するパラドックスの原因で、神経変性疾患の超早期病態である可能性がある。

【略歴】

平成 5年 3月 三重大学医学部卒業
平成 5年 3月 名古屋第二赤十字病院
平成11年 4月 名古屋大学大学院医学研究科大学院
平成18年 5月 同助手
平成21年 1月 同講師
平成25年 6月 名古屋大学医学系研究科脳とこころの研究センター特任教授
平成31年 4月 藤田医科大学医学部 脳神経内科学 主任教授
令和 2年11月 藤田医科大学パーキンソン病センターセンター長

6月1日(木) 15:35 ~ 17:35

第04会場(幕張メッセ国際会議場 3F 301)

S-21-2 精神・神経疾患モデルマウスにおけるグルコース代謝異常



○平井 志伸¹、國井 泰人²、
新保 裕子¹、新井 信隆³、小森 隆司⁵、
岡戸 晴生⁴

¹東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・フロンティア研究室・脳代謝制御グループ、²東北大学災害科学国際研究所 災害精神医学分野、³東京都医学総合研究所・神経病理解析室、⁴東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・睡眠プロジェクト、⁵東京都立神経病院検査科

<背景>世界的に砂糖、異性化糖(共にグルコース(ブドウ糖)とフルクトース(果糖)から構成)などの単純糖質の摂取量は増加し続けており、特に統合失調症や双極性障害が好発する思春期は単純糖をより多く摂取する傾向がある。また、統合失調症患者は砂糖を含めた単純糖を健常者よりも過剰に摂取し、摂取量が多ければ多いほど予後が悪いという報告もある。しかし思春期の砂糖の過剰摂取がこれらの疾患の発症自体に寄与するかは不明だった。<方法と結果>精神疾患は遺伝要因、環境要因が複雑に絡み合っ発症する。我々は、*Glyoxylase-1*と*Disrupted-in-schizophrenia-1*遺伝子のヘテロ欠損を精神疾患の遺伝的要因として選択した。このヘテロ欠損マウスに砂糖を過剰に摂取するという環境要因を組み合わせることで、統合失調症、双極性障害に似た様々な表現型を示す新規モデルマウスの作出に成功した。更にこのモデルマウスを詳細に解析し『脳毛細血管障害』を新たな表現型として見出した。この知見のヒトでの一般性を確認するために、統合失調症と双極性障害の患者の死後脳を用いたところ、両者においてモデルマウスで見られたものと同様の脳毛細血管障害を確認した。これは新たな精神疾患の表現型と考えられる。また、このモデルマウスでは、血管に加えて、グリア細胞(アストロサイト、ミクログリア)の炎症反応も認められ、これらの非神経細胞の異常と共に血中から脳実質へのグルコース取り込みが障害されていることも判明した。<考察と将来展望>我々は自身の研究により、脳毛細血管の内皮細胞を含めたミクログリア、アストロサイトなどの非神経細胞群の障害に起因した、脳内のエネルギー(グルコース)不足が神経細胞の機能を低下させ精神疾患の病態に影響し得るという仮説を提唱したい。遺伝的には神経細胞機能に直接的な障害がなくとも、精神疾患が発症するメカニズムの解明の一旦になると考える。現在、我々は脳内にグルコースが輸送される分子、細胞メカニズムの解明とその輸送能の低下による脳機能への影響の検証を行なっている。本シンポジウムでは、その一旦であるGlucose transporter-1とアストロサイトに着目した研究成果も発表したいと思う。

【略歴】

2007年4月~2011年3月 東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科
2011年4月~2018年3月 東京都医学総合研究所・神経細胞分化プロジェクト・研究員
2018年4月~2022年6月 同研究所・神経細胞分化研究室、睡眠プロジェクト・主任研究員
2022年7月~現在 同研究所・フロンティア研究室・脳代謝制御グループ・主任研究員、グループリーダー

S-21-3 認知症とアストロサイト機能不全：脳エネルギー代謝イメージングによる検討



○高堂 裕平

量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所

アルツハイマー病(AD)を含む認知症の発症機序を理解する上で、細胞活動の基礎となるエネルギー代謝は重要なキーワードであると考えられる。糖代謝は脳におけるエネルギー代謝として古くからその重要性が知られている。AD脳では、萎縮の顕著でない時期からポジトロン断層撮像法(PET)でフルオロデオキシグルコース(FDG)の取り込み低下が生じることが報告されている。病態の早期にFDGの取り込みが低下する理由については神経変性のみでは説明が困難であり、糖代謝に関連した細胞の機能低下が示唆されるが、FDGは代謝そのものの評価には適さないため詳細な機序は明らかではない。

演者らは、アストロサイト機能不全に由来する脳エネルギー代謝異常がADの発症に関与するとの仮説のもと、脳内の代謝物を測定する磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)や、代謝を生体脳でリアルタイムに検出可能な超偏極MRSといったイメージング手法を用いた研究を進めている。本発表では、我々の仮説を支持する所見の一つとして、AD脳での乳酸濃度の異常高値を中心に、AD患者およびADモデルマウスを対象に得られた知見をご紹介します。乳酸は記憶をはじめとする脳機能との関連が示されており、また、アストロサイトのエネルギー代謝の鍵となる糖代謝産物であることから、AD脳における乳酸の異常高値はアストロサイト機能障害に関連して生じている可能性が示唆される。アストロサイトの脳内エネルギー代謝調節機能に障害をもたらす要因を明らかにすることは、認知症の病態機序解明や疾患修飾法の開発に新たな視点をもたらすと期待する。本発表における議論を通じ、認知症の二大病因タンパクであるアミロイドβやタウ蛋白に限らず、アストロサイトとエネルギー代謝異常の視点から認知症病態を捉え、明らかにする道筋を議論したい。

【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教室
2006年-2010年 新潟大学医歯学総合研究科大学院 脳研究所・統合脳機能研究センターにて学位を取得
2010年9月-2015年9月 スイス連邦工科大学ローザンヌ校のCIBMに留学、超偏極MRSおよびNanoSIMSによる代謝イメージング研究に従事
2015年10月 放射線医学総合研究所 研究員
2016年 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 量子科学技術研究開発機構・量子医学研究所・脳機能イメージング研究部 主幹研究員
2022年 量子科学技術研究開発機構・量子生命科学研究所 主幹研究員

S-21-4 アストロサイトGPCRシグナルを標的とした神経変性疾患治療の可能性



○長井 淳

理化学研究所 脳神経科学研究センター グリア-神経回路動態研究チーム

中枢神経系に広く分布しているアストロサイトは約170年前に発見されて以来、その分子シグナルが病態の種類・進行に大きく影響を受けることが着目されてきた。しかしながら、疾患へ寄与するアストロサイトの詳細な分子機構の同定およびその治療標的としてのポテンシャルについての検証は、期待は大きいものの、達成された例は少ないのが現状である。本研究ではマウスモデルを用いて、HDに関連した線条体アストロサイトの分子発現プロファイルがどのように変化するか検証した。結果として、(1)HD発症時には線条体アストロサイトはリアクティブ様の分子発現変化が観察されないこと、(2)Gi-GPCRシグナルに関連する経路分子の著しい低下が確認されることが示された。これら2つの結果から、Giシグナル経路を刺激すると、HD症状を改善できるのではないかとこの仮説が導出された。この仮説を検証するため、R6/2HDモデルマウスにおいて、アストロサイト指向性AAVを用いてアストロサイト特異的かつ背側線条体選択的に人工Gi共役型GPCRであるGi-DREADDを発現させ、合成リガンドの投与によりGi経路を活性化させた。その結果、(1)アストロサイトカルシウムシグナルが回復し、(2)大脳皮質-線条体興奮性シナプス後電流に回復が見られ、(3)複数のHD関連の行動表現型にも改善がみられた。さらに、RNAシーケンスおよび薬理学により、アストロサイトGi-GPCRの刺激はTSP1によるシナプス形成を促進しHDモデルマウスにおける細胞・行動レベル症状の改善を誘起したことが明らかになった。アストロサイトに豊富に発現するこれらの内在性Gi-GPCRの刺激は、TSP1を介したシナプス産生を促進させることが期待されるため、HDやその他のシナプス変性を伴う神経変性疾患に対する新たな治療戦略となる可能性がある。

【略歴】

2013. 4 日本学術振興会 (JSPS) 特別研究員DC1
 2015. 9 早稲田大学大学院生命医科学科修了、博士(理学)
 2015.10 JSPS特別研究員PD
 2016. 4 UCLA医学部ポスドク、JSPS海外特別研究員
 2018. 3 上原記念生命科学財団ポスドクフェロー
 2020.11 理化学研究所脳神経科学研究センター チームリーダー (PI)

Seeing is believing: journey to identify culprit in ALS

Chairs : Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental
Medicine, Nagoya University, Japan

Masahisa Katsuno

Department of Neurology, Nagoya University
Graduate School of Medicine, Japan

《Objective》

ALS is a devastating neurodegenerative disorder with a rapid decline of motor function. Although an increasing number of molecules, such as TDP-43 and FUS, have been identified as causal factors of motor neuron degeneration, the entire pathway from RNA/protein to cell death remains elusive. In this symposium, diverse approaches to understand ALS pathogenesis will be discussed from academia and industry.

S-22-1 Autoregulation of TDP-43

○ Akihiro Sugai

Department of Molecular Neuroscience, Brain
Research Institute, Niigata University, Japan

Amotrophic lateral sclerosis (ALS) is a debilitating neurodegenerative disease characterized by the loss of the TDP-43 protein from the nucleus and its aggregation in the cytoplasm. TDP-43, an RNA-binding protein, plays a critical role in regulating alternative splicing and its functions are linked to liquid-liquid phase separation (LLPS). The C-terminal low complexity domain (LCD) of TDP-43 plays a crucial role in LLPS as well as in TDP-43 aggregation and is encoded by intron 6, an intron within an exon. Notably, introns 6, together with intron 7, an intron in the 3' UTR, is alternatively spliced by TDP-43's LCD-mediated nuclear function, leading to the autoregulation of functional TDP-43 expression. Disruption of this autoregulation, as seen in TDP-43 aggregation and loss of function, could lead to dysregulation of LCD expression and enhance ALS pathogenesis. In this presentation, we will delve into the mechanisms of TDP-43 autoregulation and its relationship with the pathology of ALS, and further explore the potential of TDP-43 autoregulation as a therapeutic target in the future.

【Curriculum Vitae】

Akihiro Sugai, Lecturer, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University. 2006, B.S., Niigata University School of Medicine. 2015, Ph.D., Niigata University Graduate School of Medicine. 2015, Contract Assistant Professor, Niigata University Medical and Dental Hospital. 2019, Assistant Professor, Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, Niigata University. 2019, Awarded the 1st Prize of the 3rd Serika Foundation Award for the study "Evaluation of TDP-43 isoforms lacking the intrinsically disordered region as suppressors of ALS pathology". 2023-present.

S-22-2 Using patient derived data and modeling to guide ALS drug development

- Hidenori Kamiguchi, Makoto Furusawa, Takeshi Hioki, Masato Nakashima, Tetsuaki Hiyoshi, Yasushi Masuda, Masayo Saito, Hidehisa Iwata, Hiromi Yoshida, Steve Han, Tomoki Yoneyama, ○ Akiyoshi Kunugi



Takeda Pharmaceutical Company Limited

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a debilitating disease that often results in early mortality within 2-5 years, and for which the unmet need for novel disease modifying therapies is profound. The ability to rapidly prioritize among potential compounds and therapeutic approaches in a reliable model system is key to accelerating drug development in ALS. In this talk, we would like to discuss new developments around analyzing disease relevancy early:

In vitro: The vulnerable phenotype of ALS iPSC-motor neuron (MN) enables direct modeling to convergent pathophysiology, and disease cell panels composed of multiple patient MNs allow assessment of heterogeneity and combination therapy approaches. Combined culture with iPSC-muscle offers the possibility to assess neurofunctional recovery beyond morphological normalization.

In vivo: in the last few years, neurofilament light chain (NfL) is emerging as key pharmacodynamic (PD) biomarker readout in ALS. To understand the translatability of using NfL as a preclinical biomarker to predict likelihood of clinical success, we developed a quantitative systems pharmacology model to mechanistically link the loss of MNs and release of Nfs, with and without tofersen (anti-SOD1 ASO) treatment preclinically and clinically. We are using this model to explore translational scalability of PK-PD data from ALS animal models to patients, to enable preclinical understanding of likely treatment response.

[Curriculum Vitae]**Hidenori Kamiguchi**

2017-present Director, NS DDU, Research, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited
 2009 Associate Director, Pharmaceutical Research Division, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited
 2004 Principal Scientist, Pharmaceutical Research Division, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited
 1996 Scientist, Pharmaceutical Development Division, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited

Akiyoshi Kunugi

2017-present Director, NS DDU, Research, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited
 2014 Associate Director, NS DDU, Research, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited
 2009 Principal Scientist, Pharmaceutical Research Division, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited
 2001 Scientist, Pharmaceutical Research Division, TAKEDA Pharmaceutical Company Limited

S-22-3 Molecular basis underlying TDP-43 pathology in ALS

- Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan

Cytoplasmic aggregation of TDP-43, also known as TDP-43 pathology, is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, the mechanisms underlying TDP-43 cytoplasmic mislocalization and its subsequent aggregation remain unclear. Our previous work revealed that skein-like inclusions immunopositive for TDP-43 in human ALS motor neurons are partially colocalized with HDAC6, suggesting involvement of aggresome formation. Moreover, we found that TDP-43 dimerization is impaired in the postmortem brains and spinal cords of sporadic ALS patients. Expression of dimerization-deficient mutant TDP-43 in neuronal cells recapitulates TDP-43 pathology and induces cytotoxicity by inhibiting endogenous TDP-43 function via sequestration of endogenous TDP-43 into aggregates. Furthermore, TDP-DiLuc, a novel reporter assay, could detect decreased TDP-43 dimerization prior to TDP-43 pathological changes induced by the transcription inhibition and spliceosomal defects linked to aberrant RNA metabolism in ALS. Our findings identify TDP-43 monomerization as a critical determinant inducing TDP-43 pathology in ALS.

[Curriculum Vitae]

1992, MD Kyoto University
 1992-1996 Medical Residency
 2000, Ph.D. Graduate School of Medicine, Kyoto University
 2001-2006 Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego
 2006-2009 Unit Leader, RIKEN Brain Science Institute,
 2009-2013 Laboratory Head, RIKEN Brain Science Institute, Japan
 2013-current Professor, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University
 2016-2020 Director, RIEM, Nagoya University

Professional Memberships and Journal Editors
 Director, The Japan Neuroscience Society, Japanese Society of Neuroimmunology
 Councilor, Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Neurochemistry, The Japanese Biochemical Society, Japan Society for Dementia Research
 Associate Editor: Science Advances, FEBS Open Bio, Clin Exp Neuroimmunology,
 Section Editor: Neuroscience Research,
 Editorial Board: Molecular Brain

Honors
 2004 Carrier Developmental Award, Muscular Dystrophy Association, USA
 2013 Year 2013 Award, Japanese Society of Neurology

S-22-4 Unveiling a novel role of phosphorylation of TDP



○ Yohei Iguchi

Department of Neurology, Japan

Specific pathological features of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and a subtype of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) are a loss of nuclear expression and a cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in degenerating neurons and glial cells. While the aggregated TDP-43 is well known to be hyperphosphorylated at the C-terminals and this phospho-TDP-43 is a standard marker for the pathological diagnosis of ALS and FTLD, phosphorylation of other sites in TDP-43 has been barely elucidated. Herein, we show that the N-terminal phosphorylation of TDP-43 facilitates its degradation. We identified that TDP-43 is one of the substrates of kinase B. Proteomic analysis revealed that kinase B phosphorylates several amino acids of TDP-43, and the analysis using phosphorylation-resistant mutants of TDP-43 exhibited that the two phosphorylations were necessary for the degradation of the aggregation-prone TDP-43. In addition, kinase B significantly reduced the disease-causative mutant of TDP-43 that recapitulates the pathological features of aggregation in ALS. Finally, a newly established phospho-specific TDP-43 antibody against the N-terminal site labeled parts of TDP-43 aggregations in ALS spinal motor neurons. Genetic silencing approaches against key aggregated proteins have been a trend in the therapy of neurodegenerative disorders. However, strategies that suppress TDP-43 overall may exacerbate the loss of TDP-43 function in the pathogenesis of ALS and FTLD and should be considered with caution. Targeting N-terminal phosphorylation of TDP-43 can be the ideal strategy for a disease-modifying therapy for ALS and FTLD.

[Curriculum Vitae]

Education

2001 M.D. Nagoya University, School of medicine, Aichi, Japan
2010 Ph.D. in Neurology, Graduate School of Nagoya University, Aichi, Japan

Professional Positions and Employment

2013-2016 Post-doctoral Fellow, Laval University, Quebec, Canada
2016-2018 Clinical Fellow, Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Aichi, Japan
2018-present Assistant Professor, Department of Neurology, Nagoya University, Graduate School of medicine, Aichi, Japan

S-22-5 The expression of STMN2 is associated with the TARDBP exon splicing in TDP-43 proteinopathy

一般演題
から採用○ Takuma Yamagishi¹, Akihiro Sugai², Shingo Koide¹, Osamu Onodera^{1,2}

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

[Objective] In TDP-43 proteinopathy, TDP-43 aggregates in the cytoplasm and decreases in the nucleus. TDP-43 aggregation is largely attributable to the intrinsically disordered region (IDR) encoded by the *TARDBP* intraexonic intron (exon). Meanwhile, nuclear TDP-43 dysfunction alters RNA metabolism, including decreased *STMN2* expression levels with the appearance of cryptic exon. However, the link between the *TARDBP* exon and these RNA defects is unclear. We aimed to clarify the relationship between the splicing status of the *TARDBP* exon and *STMN2* expression levels in brains collected at autopsy. [Methods] We analyzed the frontal cortex (n = 213) and cerebellum (n = 209) of 46 healthy controls and 238 patients with TDP-43 proteinopathy (174 amyotrophic lateral sclerosis [ALS], 39 frontotemporal lobar degeneration [FTLD], and 25 ALS/FTLD) from public RNA-seq data. Multiple regression analysis was performed with log-transformed *STMN2* expression level as the objective variable and factors such as the log-transformed splicing rate of the *TARDBP* exon as explanatory variables. [Results] *STMN2* expression level was independently associated with brain region, sequencing instrument, RNA integrity number, TDP-43 proteinopathy (standardized partial regression coefficient [SPRC] = -0.12, $p = 0.003$), and the *TARDBP* exon splicing rate (SPRC = 0.35, $p = 7.3e-10$). [Conclusions] *STMN2* expression levels decrease in relation to the reduced splicing of *TARDBP* exon, suggesting that IDR expression contributing to TDP-43 aggregation is enhanced in a state of nuclear TDP-43 dysfunction.

[Curriculum Vitae]

<Education>

2015 M.D. Niigata University, Faculty of Medicine
2019-present Ph.D. student, Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences (Neurology)

<Professional experience>

2015-2017 Resident, Niigata City General Hospital
2017-2018 Clinical Fellow, Department of Neurology, Niigata University Medical and Dental Hospital
2018-2019 Staff Physician (Neurology), Akita Red Cross Hospital
2019 Clinical Fellow, Department of Neurology, Niigata University Medical and Dental Hospital
2022-present Assistant Professor, Department of Neurology, Niigata University Medical and Dental Hospital

COVID-19罹患後症状・Long COVIDにおける神経症状：脳神経内科医の課題と対策

座長：中嶋 秀人 日本大学医学部内科学系神経内科学分野
雪竹 基弘 医療法人社団高邦会高木病院脳神経内科

〈ねらい〉

COVID-19は2020年にパンデミックとなり、感染者の増減を繰り返しながら流行が継続しているが、この間に様々な知見が蓄積され、ワクチンや治療薬も開発され様々な恩恵をもたらされている。しかしCOVID-19に罹患した一部の患者において、さまざまな罹患後症状があることがわかり、COVID-19罹患後症状・long COVIDなどと呼ばれ新型コロナ後遺症として問題となっている。COVID-19罹患後症状・long COVIDの症状は多岐にわたるが、認知機能障害やbrain fogなど神経症状が少なくなく脳神経内科としての対策も必要になる。しかし、これまでのところlong COVIDに対する特異的な診断法や治療が確立しておらず病態もわかっていないことが多い。本シンポジウムではlong COVIDを正しく理解し認識することを目的とし、COVID-19のup to dateとともにlong COVIDの神経症状について最新の情報を共有する。またlong COVIDと神経症状の病態を考察するとともに脳神経内科の診療におけるlong COVIDの神経症状の対応について着目し議論する。

S-23-1 COVID-19 : Up to date



○大曲 貴夫

国立国際医療研究センター 国際感染症センター

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) では、国内での第5波までの臨床像 (前期) と6波以降 (後期) では臨床像が異なっている。前期においては全体の80%の患者は軽症もしくは無症状であり、咽頭痛や微熱などの軽い風邪の症状が1週間程度続いた後徐々に軽快していく。しかし20%前後の患者では発症後1週間前後から咳や高熱が始め、呼吸不全を来す。甚だしい場合には進行性の呼吸不全を来し、人工呼吸や膜型人工肺による治療必要になる場合がある。これは概ね新規陽性者の1%前後である。後期は流行株がオミクロン株に移行し、かつ国民のワクチンの2回以上の接種率が80%を越えた時期である。呼吸不全を来す患者は全体の1%未満に、人工呼吸が必要となる患者は全体の0.02%程度まで低下した (東京都の実績)。一方、厚労省基準で軽症もしくは中等症であっても高齢者もしくは持病があるなどの理由で全身状態が悪化し入院を必要とする患者が増加した。また介護施設等に入所中の患者で軽症で必ずしも全身状態は悪くは無いが、医療提供や十分な感染防止対策が出来ないなどの理由で入院重点医療機関に入院する患者も多い。加えて低リスクであっても咽頭痛による節食不良や喉頭蓋炎の事例もある。小児の入院も増えている。このように後期では明らかに入院を必要とする患者の臨床像が変わってきている。

過去には中等症IIおよび重症の例を如何に早期に入院させるかが重要であった。6波以降の後期は患者の臨床像や医療ニーズの変化への対応が必要である。重症化を防ぐためハイリスク者への健康観察と医療提供が必要である。従来のように中等症II—重症の患者を中心に受け入れるための医療体制から、高齢者を中心として必ずしも呼吸不全はないが医療的ケアの必要な様々な患者を受け入れるため、受け入れる医療機関の幅を広げることが重要である。また通常はCOVID-19の患者の入院を受け入れていない医療機関でも、入院中の患者の発症が発症した場合には、自院内で診療を継続するなどの対応は最低限必要となる。

【略歴】

1997年、佐賀医科大学医学部卒業
2013年、Master of Science in Infectious Diseases (University of London)
2015年、医学博士号取得

1997年、聖路加国際病院内科レジデント
2002年、テキサス大学ヒューストン校内科感染症科クリニカルフェロー
2007年、静岡がんセンター感染症科部長
2011年、国立国際医療研究センター病院感染症内科科長
2012年より現職
2017年、同センター総合感染症科科長 (併)、AMR臨床リファレンスセンター長 (併)
2019年、センター理事長特任補佐 (併)

S-23-2 Long COVIDの神経症状・頻度・リスク



○中嶋 秀人

日本大学板橋病院 内科学系神経内科学分野

Long COVID・COVID-19罹患後症状は、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。症状は様々だが、神経症状には記憶障害、集中力低下 (brain fog)、不眠、頭痛、抑うつなどがあり、海外のシステマティックレビューではCOVID-19発症後6か月時点で54%に何らかの症状があり、神経筋症状では筋力低下37.5%、不安29.6%、集中力低下23.8%が認められた。また高齢者ではCOVID-19を契機に記憶障害と認知機能低下が顕性化し進行するリスクが高まることを示唆する報告もある。国内調査ではCOVID-19急性期以降に集中力低下、記憶障害、抑うつ、脱毛などが出現し、記憶障害、集中力低下、うつは6ヶ月後に約10%、12ヶ月後では約5%に認められ、これらの症状は遷延するも経過とともに頻度は低下した。国内調査の対象者はCOVID-19軽症が多く、海外に比べて各有症状者が少ないとされているが、それでも神経症状が10%以上に認められたことは診療上注意すべきである。また記憶障害、集中力低下、うつは軽症者にも頻度の高いlong COVIDの症状とされ、重症度との関連は多種多様であり、これらの症状の頻度と推移を理解しておくことは実際の患者を対応する上で重要と考えられる。

オミクロン株はデルタ株に比べてCOVID-19急性期症状が軽症であり、long COVIDのリスクも低くなるのが海外から報告されている。また大阪豊中市のオミクロン株が主となる新型コロナ感染者4000人の後遺症調査では、発症1ヶ月後に倦怠感、日常生活に支障、脱毛、咳、もの忘れ、集中力低下などが認められ、何らかの症状の残存比率は、発症1ヶ月で5.2%、2ヶ月で3.7%、100日で2.5%と経過とともに減少した。オミクロン株では後遺症の頻度は減少していると考えられるが、オミクロン株感染者の規模は以前の株に比べてはるかに大きいため、long COVID患者数は増加していると想定する必要がある。

Long COVIDは未だ不明点が多く、検査所見や診断マーカーはなく、診断は患者の訴えによるところが大きいが、まず医療従事者はlong COVIDを正しく理解し認識することが必要である。ワクチンは感染予防だけでなくlong COVIDの治療応用を期待させるものとも考えられ、その病態解明と治療開発に向けた研究が着実に進んでおり、患者自身の症状を共用することを心がけて患者にアプローチ・フォローアップすることが大切であると考えられる。

【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

S-23-3 Long COVIDの診断と診療現場



○水澤 英洋

国立精神・神経医療研究センター

2019年中国の武漢で始まったSARS-CoV-2によるCOVID-19は2023年になっても衰えず、わが国も現在第8波に翻弄されている。COVID-19は急性期にも様々な神経障害を来すが、長期経過後も様々な症状・徴候がみられlong COVIDあるいはpost COVID-19 condition (COVID-19罹患後症状) などと呼ばれている。COVID-19罹患後症状は、全身症状の倦怠感・関節痛・筋肉痛、呼吸器症状の咳・喀痰・息切れ・胸痛の他、記憶障害・集中力低下・不眠・頭痛・抑うつ・筋力低下・嗅覚障害・味覚障害などの精神・神経症状が多く、動悸・腹痛などは自律神経障害とも捉えられる。

Long COVIDの問題の一つは、上記の他にlong-term effects of COVID、chronic COVID、post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) など、その名称や定義が様々で定まっていないことである。わが国では厚生労働省が「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・別冊 罹患後症状のマネジメント」を発行しているが、そこで紹介しているWHOのCOVID-19罹患後症状(新型コロナウイルス感染が確認されたか、感染したと考えられるCOVID-19発症から3ヶ月で、少なくとも2ヶ月以上持続し、他の疾患の症状として説明がつかない状態)が診断の目安になると思われる。

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院では、2021年6月からCOVID-19後遺症外来を開始し、総合内科にて入院診療も行っている。総数は2021年12月までに157名、2022年5月までに359名であり、平均発症年齢は約41歳で男女比は約36:64であった。よくみられる症状・徴候は、多い順に嗅覚・味覚障害、疲労感、記憶障害、頭痛、脱毛、睡眠障害、痛み・しびれなどであった。経過は外来のみで徐々に改善する例から、重篤で入院加療を繰り返す症例まで様々である。Long COVIDの発症機序は未だ不明で診断法も治療法も確立していない。可及的速やかに実態を調査し、関連する基礎・臨床の専門家が協力し、国際的連携も進めながら、その病態の解明、治療法の開発を強力に進める必要がある。

【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、筑波大助教授を経て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、2021年4月同センター名誉理事、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エーター班長などを努めている。

S-23-4 Long COVIDの病態

○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



COVID-19罹患後の後遺症を、WHOではPost-COVID condition, 米国ではPost-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC)と呼んでいる。このうち、神経後遺症はneuro PASCとも呼ばれるようになり、注目を集めている。具体的には、認知・気分・睡眠障害、自律神経異常症、疼痛症候群、運動不耐(疲労)等が含まれる。本演題では認知機能障害を例としてneuro PASCの病態機序について議論を行う。まず認知症を呈する危険因子として、高齢者、急性期に入院治療を要する重症例、そして長期間の嗅覚・味覚障害を呈する症例が指摘されている。また認知症を来す病態機序については、持続的な感染による自然免疫の活性化、血液脳関門の破綻とそれに伴うサイトカインや免疫細胞の脳への侵入、dysbiosis、急性期の組織損傷の持続などが推測されている。注目すべき報告としては、患者血漿中にSARS-CoV-2ウイルス・スパイク蛋白が感染1年後でも認められるというもの、脳を含む非呼吸器系臓器への感染と複製が症状発現後230日目でも認められるというもの、軽度の呼吸器感染でもCCL11などのケモカインやミクログリア活性化が生じ、海馬の神経新生を障害するというものがある。また血清コレステロールの半減や、Epstein-Barrウイルスといった潜在性ウイルスの再活性化も報告されている。治療研究に関する動きとして、「SARS-CoV-2ウイルスの持続感染が long COVID の原因である」という仮説を検証するために、とくにウイルスが潜むreservoirを明らかにすること、また病態に基づく治療薬を開発することを目的とする国際組織Long COVID Research Initiative (LCRI)が発足している。また未査読論文ながら抗ウイルス剤ニルマトレルビルが、対照群と比較して、診断から3カ月後のPASCのリスク低減と関連することが報告された(ハザード比0.74)。以上のように、さまざまな病態機序の可能性が報告されているが、治療としては抗ウイルス剤やステロイド(コレステロール)等が有望視されており、今後の臨床試験の結果が期待される。

【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-23-5 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群とLong COVIDの共通する病態機序

○佐藤和貴郎

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部



Long COVID患者でみられる多様な症状が筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)に類似しており、実際にME/CFSの一般的な診断基準(カナダ基準)を満たす患者が少なくないと報告されている。ME/CFSの発症誘因の最大のものには感染症様症状で、事例として2003年のSARS-CoV感染後の集団発生や伝染性単核球症後の発症に関する疫学研究等がある。ME/CFSは倦怠感に加え、認知・睡眠の障害を含む多彩な神経症状を呈するが、疾患の本質的な特徴は「労作後の消耗」—身体的・認知的・情動的な労作後に起こる極端かつ遷延する症状悪化(起立不耐を含む多様な症状の悪化)—である。近年得られた知見をもとにME/CFSの病態機序として、自己免疫疾患の素因(家族歴、女性、リスク遺伝子)を背景に、様々な感染症が誘因となり、自己抗体などの免疫異常を介して神経炎症や循環障害(組織低酸素)が起こっているとの仮説が唱えられている。一方Long COVIDにおいてもウイルス(断片)の遺残・神経系を含む慢性炎症・自己免疫の重要性を示唆する報告が集まっている。ME/CFSとLong COVIDの共通する免疫異常の一例として、自律神経系や血流調節を担うG蛋白共役型受容体に対する自己抗体がある。抗β1あるいはβ2アドレナリン受容体抗体については、欧米の報告でも当院症例においてもME/CFS患者の約40%で陽性であるほか、我々の検討において、B細胞受容体のレパトアの偏倚(Sato et al. Brain, Behavior and Immunity, 2021)との関連や頭部MRIネットワーク解析における右背外側前頭前野や右中心前回との相関(Fujii et al. Journal of Neuroimaging, 2020)が認められ、神経免疫の異常の一端が明らかとなった。共通点の多いLong COVIDとME/CFSについて神経内科学の立場から、疾患の理解・病態解明が進むことが期待される。

【略歴】

2000年 4月 神戸市立中央市民病院 内科研修医
 2002年 6月 神戸市立中央市民病院 神経内科 専攻医
 2005年 6月 国立精神・神経センター 神経研究所 免疫研究部 流動研究員
 2009年 6月 Max Planck Institute of Neurobiology Department of Neuroimmunology Post-doctoral fellow
 2011年 7月 (独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 厚生科学研究員
 2012年 4月 (独)国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部 医員
 2013年10月 (独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部 室長
 2015年 4月 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 免疫研究部 室長

所属学会:

日本神経学会 専門医・指導医
 日本神経免疫学会 評議員
 日本臨床免疫学会(評議員)ガイドライン・ガイダンス委員会委員
 日本免疫学会
 日本内科学会
 International Society of Neuroimmunology (ISNI)
 Federation of Clinical Immunology Society (FOCIS)
 IACFS/MS (International Association of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis)

S-23-6 予防法・治療法と今後の課題

○植田 晃広^{1,2}

¹藤田医科大学 岡崎医療センター 内科学 脳神経内科、²藤田医科大学医学部 脳神経内科学

Long COVIDの予防と治療を考える上で、発症機序、危険因子、病態理解、ワクチンの効果、株による頻度や重症度の違いを整理するのは極めて重要である。Long COVIDの病態の全容は不明だが、中枢神経へのSARS-CoV-2の侵入経路は、経神経的経路と、経血行的経路が考えられている。経神経的経路は、嗅上皮、嗅球、前頭葉を介した拡がり、経血行的経路は、呼吸器系からウイルスが血液内に侵入し、血管炎や血行障害での低酸素の機序で血管・神経を障害しつつ脳内へ伝播するとされる。更に、I型INFに対する自己抗体などによるcytokine異常や、急性期COVID罹患前からの自己抗体の存在などの免疫異常の関与が報告された。危険因子は、集中治療室入室を含めた入院、喫煙、生活困窮、女性、肥満、高齢が指摘され、特に神経系症状を発症する危険因子は、高齢、感染前からの併存症の多さ、flail、急性期COVIDの重症度、症候性感染、罹病期間の長さが報告された。さらに早期診断の方法として、急性期COVID-19に罹患した患者がその時点でLong COVIDを発症する可能性を予測できるbiomarkerを含む危険因子として、2型糖尿病、SARS-CoV-2 RNAemia、EBウイルス血症、特異的自己抗体が新たに報告された。また、Long COVIDの認知機能低下例では、FDG-PETで、ADと類似した糖代謝機能低下パターンを認める報告があり、6ヵ月後には一般に改善していたが、代謝機能低下の継続・悪化例、認知機能障害の改善の無い例は、非可逆的な変化であることも予測される。予防では、ワクチン1回目接種でLong COVIDの症状発現のオッズが12.8%減少し、2回目接種では8.8%の減少が報告された。Long COVIDの発症率は、デルタ株で10.8%、オミクロン株で4.5%と株による発症率の違いがあるが、ワクチン接種を行い、標準予防策で急性期COVID-19を予防することがLong COVIDの予防につながると期待される。以上の点から予防法・治療法としては、危険因子の多い症例は特にCOVID-19の予防や早期治療が重要であり、急性期に十分に抗ウイルス療法を行い、ウイルス量を減らすことが、Long COVIDの発症を予防・軽症化する可能性がある。Long COVID発症後の治療は現時点では対症療法に留まるが、安易な免疫療法を避け、全人的に診療する必要がある。最後に、インフルエンザでもAD関連バイオマーカーの上昇が最近知られ、ウイルス感染が引き起こす神経変性プロセスも、今一度見直していく必要がある。

【略歴】

2003年 藤田医科大学医学部卒業
2005年 藤田医科大学病院 脳神経内科 医師
2007年 藤田医科大学医学部 脳神経内科学 助教
2011年 医学博士取得
2012年 藤田医科大学医学部 脳神経内科学 講師
2016年 同 臨床准教授
2020年 同 准教授
2021年 藤田医科大学 岡崎医療センター 内科学 脳神経内科 准教授
現在に至る
(2015年～2021年 藤田医科大学医学部 脳神経内科学 医局長)

【所属学会】
日本内科学会 認定内科医・総合内科専門医・指導医
日本神経学会 神経内科専門医・指導医・代議員
日本神経治療学会 評議員
日本神経感染症学会 評議員
日本神経免疫学会 評議員
日本老年医学会 高齢者栄養療法認定医・老年科専門医・指導医
日本頭痛学会 頭痛専門医
日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症認定医
日本末梢神経学会
日本脳卒中学会
日本認知症学会
日本てんかん学会

治せるジストニア! ~最近の進歩

座長：長谷川一子 国立病院機構相模原病院脳神経内
科・臨床研究センター神経難病研
究室

宮本 亮介 徳島大学医学部脳神経内科

〈ねらい〉

ジストニアは頻度が高いにもかかわらず、診断がしばしば困難であり、適切に治療した場合でも治療効果が十分に得られないことが儘ある疾患群である。本シンポジウムでは神経学会ジストニア診療ガイドライン2018以降に報告された遺伝性ジストニアについての最新の情報を提供するとともに、ジストニアの最近の治療法を取り上げる。ジストニアの治療はエビデンスが少ない領域であり、如何に診察・診断し、どの治療法を選択していくかが高い治療効果を得るためのポイントであり、かつ、速やかな治療開始が機能予後に重要であることは言うまでもない。ボツリヌス治療に当たっては適切な施術部位の選定について、髄腔内バクロフェン投与療法については、ジストニア治療での有効性の可能性について触れる。さらに、深部脳刺激療法の新たな展開について論じると共に、動作特性ジストニアの一つである音楽家のジストニアについての新しい試みについて紹介する。

S-24-1 遺伝性ジストニアの最近の進歩とボツリヌス治療



○宮本 亮介

徳島大学病院 脳神経内科

ジストニアは運動障害のひとつで、持続性の筋収縮に特徴づけられる症候であり、動作の異常あるいは姿勢の異常として観察される。ジストニアを一症候として示す疾患は多岐にわたるが、とくに、遺伝性があり、ジストニアを主症候とし、かつ他の神経変性疾患に属さない疾患群を遺伝性ジストニアと呼ぶ。遺伝性ジストニアの一部においては遺伝子座/原因遺伝子が同定されており、DYTという接頭辞と番号の組み合わせからなるシンボルが与えられている (DYT1、DYT2、DYT3など)。原因遺伝子が同定されているフェノタイプは20以上あり、また、最も新しく同定されたフェノタイプはDYT35である。これまで同定された原因遺伝子の機能は、dopamine synthesis、transcription、Ca homeostasis、extracellular matrix、D1R/A2AR関連に大別されるが、機能が不明なものもある。ドパ反応性ジストニアやGLUT1異常症などの一部を除き、遺伝性ジストニアに対する特異的治療は未だ存在しないが、原因遺伝子同定と機能解析により、治療ターゲットを同定しようとする取り組みが行われている。ジストニアの治療において、ボツリヌス治療は最もエビデンスレベルの高い治療法である。これまで臨床的に使用されていたA型ボツリヌス毒素は全てA1サブタイプであったが、最近我々はA2サブタイプのボツリヌス毒素を開発し、その安全性を確認した。A2サブタイプは、A1サブタイプと比較して拡散が少なく、また運動神経終末に早く入るため、ジストニアに対しての新たな良い治療法となることが期待される。

【略歴】

平成17年 4月 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 初期研修医
平成19年 4月 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 神経内科医員
平成21年10月 徳島大学病院 医員
平成23年10月 広島大学原爆放射線医科学研究所 分子疫学 特別研究員
平成25年 4月 徳島大学病院 医員
平成26年 7月 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 助教
令和 3年 5月 徳島大学大学病院 脳神経内科 特任講師

S-24-2 髄腔内バクロフェン投与療法:ITBはどこまで有効か?

○三島 大徳¹、宮下 真信²、長谷川一子²¹ 国立病院機構相模原病院 脳神経外科、² 国立病院機構相模原病院 脳神経内科

痙縮のコントロールに優れた特性のあるバクロフェン髄注療法 (ITB) ですが、ジストニア症例への特効性はなく限定的なADL改善効果にとどまるものと周知されていることと思います。経験した成人男性症例は、無症状から発症し5年の経過で食事の自力摂取が困難になってしまったほどで、顔面、頸部、上肢の症状を主体とする全身性ジストニアでした。ITBを行い、職場(フィールドワーク)に復帰し、週末はテニスを楽しむようになりました。わずかな自覚症状はあるものの、ジストニアの治療といていい状況に達しています。発表では、ITBによる症状経過をつぶさに観察できたこの代表症例を提示します。ジストニア症状改善の様子動画供覧やITBの実践の様子説明を行い、症状改善状況の分析によるITBの効果を示します。ITBは髄注用のポンプを体内に植え込む手術が必要なため外科的治療の一つに数えられていますが、もう一つの外科的治療である定位脳手術による脳深部刺激療法のような脳への直接侵襲がないため精神的にITBを受け入れやすく始めやすいのが一つの特徴です。定位脳手術のための特殊なフレームや脳深部電位の記録装置も不要なため、特に準備のない一般病院でもITBは行えます。凝固術のように脳に不可逆的侵襲も加わることもないなど、ITBには幾つもの利点があります。反面、ITBの継続にはポンプへの定期的な薬剤補充が必要で、2~3か月に一度の外来受診が必須になります。コロナ禍の外出制限下での管理はやや困難でもありました。ITBがどのタイプのジストニア症例に最適なのは検討を要しますが、ITBの奏効例の経験から、バクロフェン髄注療法がジストニア症例にもっと普及してもよいと感じております。

【略歴】

1992年 北里大学医学部卒、同年同大学医学部脳神経外科に入局。
2001年 現在の勤務先である独立行政法人国立病院機構に転出。
機能的脳神経外科は自分の専門分野の一つと思っており、脳神経内科の先生方と密に仕事しております。

S-24-3 ジストニアに対する定位脳手術—最近の進歩とこれからの課題—

○牟礼 英生^{1,2}¹ 倉敷平成病院 ニューロモデュレーションセンター、² 倉敷平成病院 脳神経外科

ジストニアに対する外科治療として主に脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) と定位的脳凝固術が行われている。不随意運動症全般の病態生理として、運動制御に関わる大脳基底核、小脳、視床、感覚運動皮質を含むネットワーク異常が基盤にあり、ネットワーク内で疾患特異的な異常同期活動が存在するというネットワークモデルが有力となっている。パーキンソン病ではネットワーク内でのβ帯域 local field potential (LFP) 異常同期が固縮・寡動と相関することはよく知られているが、ジストニアでも淡蒼球内でθ帯域LFPの過活動があり症状関連性が報告されている。これらの異常同期活動を遮断し運動ネットワークをモジュレーションすることがDBSまたは破壊術の治療機序と考えられている。ジストニア全般で最も多く選択されるDBSターゲットは淡蒼球内節 (GPi) であり、GPi-DBSの全身性ジストニア、頸部ジストニアに対する有用性は複数のランダム化比較試験によって実証されている。近年、視床下核 (STN) がGPiの代替ターゲットとなり得る可能性が指摘されているが高いエビデンスレベルの報告はなく今後の検討が必要である。また、近年登場した閉回路DBS (closed-loop DBS) は脳深部電極でLFPを測定し刺激装置でLFPを解析して脳刺激へフィードバックする刺激方法でありジストニアへの応用にも期待が寄せられている。凝固術に関しては、書痙に対する視床腹側 (Vo) 核凝固術の妥当性は症例報告の蓄積と臨床現場の経験からほぼ確立されている。また淡蒼球内節から視床への投射線維が集束する淡蒼球視床路 (Forel's H1野) の凝固が頸部ジストニアに対して有効とされる報告が増加しており注目されている。凝固術ではプラセボ群との比較試験が困難であるためエビデンスレベルの高い研究はないが、近年の高解像度MRIによるターゲティング精度向上や、DBSのデメリット (デバイス感染等)、MRIガイド下集束超音波療法の登場等によって凝固術が再評価されている。ジストニアに対する外科治療はエビデンスの乏しい分野であるが、外科治療の実例を提示し有効性と今後の課題について考察する。

【略歴】

1999年 徳島大学医学部医学科卒業 徳島大学医学部脳神経外科入局
2000~2006年 徳島大学医学部付属病院、健康保険鳴門病院等で臨床研修
2010年 徳島大学大学院医学研究科修了 (医学博士)
2009~2011年 Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore-LIJ Health System (米国) 博士研究員
2011~2012年 徳島大学病院脳神経外科 特任助教
2012~2016年 徳島大学医歯薬学研究部脳神経外科 助教
2016~2020年 徳島大学病院脳神経外科 講師
2020年~現在 社会医療法人全仁会倉敷平成病院 倉敷ニューロモデュレーションセンター センター長

S-24-4 音楽家の局所性ジストニアの病態生理学



○古屋 晋一

ソニーコンピュータサイエンス研究所

音楽家の課題特異的局所性ジストニアは、大脳皮質・皮質下の複数の領域の機能的ネットワーク異常と考えられている。非侵襲脳刺激や脳機能イメージング技術と、身体運動計測や感覚機能評価といった行動分析を組み合わせた結果、当該疾患に関する諸症状と関連する脳機能異常が明らかになりつつある。本講演は特に機械学習やAIを用いたデータサイエンスアプローチも組み合わせることで得られた、音楽家の課題特異的局所性ジストニアの病態生理学に関する最新の知見について紹介する。

【略歴】

ソニーコンピュータサイエンス研究所シニアリサーチャー・シニアプログラムマネージャー、ハノーファー音楽演劇メディア大学 音楽生理学・音楽家医学研究所 客員教授、一般社団法人NeuroPiano代表理事、東京藝術大学、京都市立芸術大学・東京音楽大学 非常勤講師、大阪大学基礎工学部、人間科学研究科を経て、医学系研究科にて博士(医学)を取得。ミネソタ大学 神経科学部、ハノーファー音大 音楽生理学・音楽家医学研究所、上智大学 理工学部にて勤務した後、現職。主な受賞歴に、ドイツ研究振興会 (DFG) Heisenberg Fellowship, Klein Vogelbach Prize, Alexander von Humboldt財団Postdoctoral Fellowship, 文部科学省 卓越研究員、ナイスステップな研究者など。音楽家の局所性ジストニアについて、非侵襲脳刺激 (TMS, tDCS) やfMRI, モーションキャプチャや筋電図、心理物理実験や機械学習を用いて、多角的な観点からのアプローチによる神経機序の解明を試みた研究に取り組んでいる。

自己免疫性筋炎 - どこまで分かったのか?

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
松村 剛 独立行政法人国立病院機構大阪刀
根山医療センター脳神経内科

〈ねらい〉

自己免疫性筋炎(特発性炎症性筋疾患)は、血清学や筋病理学の進歩に伴い、その分類や疾患概念が変わってきている。加えて、新たな病態が分かることで、病態に基づく治療も可能になってきている。本シンポジウムでは、主な自己免疫性筋炎がどこまで分かっているのかを、明らかになってきた病態を中心として第一線の専門家に語って頂く。

S-25-1 封入体筋炎はどこまで分かったのか?

○漆葉 章典

東京都立神経病院 脳神経内科



封入体筋炎 (inclusion body myositis: IBM) は病理学的に CD8陽性T細胞による非壊死線維の包囲・侵入と縁取り空胞を特徴とする。主に50歳以降に発症し、典型的には手指屈筋や大腿四頭筋がより高度に侵される。かつては欧米に多く、アジアでは数が少ないとされていたが、本邦では近年、欧米と同等の罹病率となっている。他の自己免疫性筋炎との大きな相違点として、ステロイドや免疫抑制剤などによる治療に抵抗性であることが挙げられ、特有の病態が存在していることが推察されている。

筋組織の遺伝子発現解析により、浸潤細胞はエフェクターメモリーT細胞 (TEM) や最終分化型エフェクターメモリーT細胞 (TEMRA) が主体であり、特にkiller cell lectin-like receptor G1 (KLRG1) がその細胞集団のマーカーとなることが見出された。またKLRG1陽性TEMやTEMRAはIBM患者末梢血においても増加していることが確認されている。

病理学的に診断された多発筋炎 (PM) 患者、すなわちMHC class Iを高発現する非壊死線維に浸潤するCD8陽性T細胞を有する患者を長期観察すると、IBMと同様の臨床経過を辿ることがかねてより報告されており、PMとIBMの異同が議論されている。PMとIBMの筋組織の遺伝子発現解析では、両者はほとんどの部分で共通することが確認された一方、IBMではcadherin 1 (CDH1) が特異的に過剰発現している。IBMではミトコンドリア異常を伴うことが知られているが、PM病理に加えてミトコンドリア異常を反映する病理所見を呈する一群がある (PM with mitochondrial pathology: PM-Mito)。我々はPM-MitoとIBMの筋組織の遺伝子発現を解析し、両者で類似した遺伝子発現パターンが見られる一方、IBMではKLRG1とguanylate-binding protein 6 (GBP6) が高発現していることを報告した。こうした結果を受け、我々はPM-MitoとIBMを一連のスペクトラムとして捉える考え方 (IBM-spectrum disease) を提唱している。

治療開発に関しては、KLRG1を標的としたモノクローナル抗体による治療が試みられつつある。またエフェクターT細胞の増殖抑制、制御性T細胞の分化促進、オートファジーの誘導などの作用を期待してシロリムス(ラパマイシン)の臨床試験が行われており、その結果が待たれる。

【略歴】

2006年 信州大学医学部 卒業
2006年 公立八鹿病院 臨床研修医
2008年 東京都立神経病院 脳神経内科 専門研修医
2012年 国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター
ゲノム診療開発部/神経研究所 疾病研究第一部 流動研究員；
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 博士課程
2016年 ビティエ・サルベトリエール病院 免疫内科/
Institute of Myology 筋炎研究チーム(フランス) 博士後研究員
2018年 東京都立神経病院 脳神経内科 医員
2019年 シャリテ医科大学 神経病理学(ドイツ) 客員研究員
2020年 東京都立神経病院 脳神経内科 医員
2022年 同 医長

S-25-2 免疫介在性壊死性ミオパチー
はどこまで分かったのか？

○久保田 暁

東京大学病院 神経内科

免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) は典型的には亜急性進行性の筋力低下、高度の血清creatinase (CK) 上昇、筋病理学的にリンパ球浸潤に乏しい壊死線維・再生線維の多発を呈する。血清自己抗体としては抗signal recognition particle (SRP) 抗体 (SRPミオパチー)、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 抗体 (HMGCRミオパチー) が強く関連しているが、血清自己抗体が陰性の例 (seronegative IMNM) もある。典型的な病理像ではリンパ球浸潤に乏しいが、抗体陽性例 (seropositive IMNM) では様々な病理像を取りうるため、近年の診断基準では血清自己抗体が陽性の場合には診断に必ずしも筋病理診断を必要としない。SRPミオパチーとHMGCRミオパチーはよく類似しているが、背景、合併症、臨床症状、検査所見、関連するHLA、病理所見などに違いが指摘されている。Seronegative IMNMは筋病理診断のみによる診断であるために不均一な群になっている可能性は有るが、seropositive IMNMとは違う疾患群を形成すると考えられている。近年、IMNMの病態機序に関する研究が盛んに行われている。抗SRP抗体、抗HMGCR抗体の培養筋細胞への付加により萎縮を来すことから、血清自己抗体自体に病原性があると考えられている。また、筋病理学的にしばしばmembrane attack complex (C5b9) が筋細胞膜に沈着する像が見られ、抗SRP抗体、抗HMGCR抗体のマウスへのpassive transferにより補体依存性にIMNM様の筋病理像が生じることから、補体も病態に関与していると考えられている。更に、seropositive IMNMではしばしばオートファジーの基質であるp62免疫染色で筋細胞質がびまん性・小顆粒状陽性に染色されるが、chaperone-assisted selective autophagy (CASA) pathwayの亢進および小胞体ストレスの病態機序への関連を示唆すると報告されている。加えて、ミトコンドリア機能障害、サイトカインの病態機序への関与を示唆する報告もある。最近の報告を中心に、IMNMについて論ずる。

【略歴】

2002年東京大学医学部卒業。2002年～2006年東京大学医学部附属病院を中心に研修。2007年東京大学大学院医学系研究科脳神経医学分野神経内科学入学。2011年同卒業、医学博士取得。2012年～2015年Department of Neurology, Columbia University Medical Centerにてpostdoc research fellow。2016年より東京大学医学部附属病院脳神経内科助教、2022年より同講師。

S-25-3 皮膚筋炎の病態は自己抗体ごとに異なるのか？



○沖山奈緒子

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学

炎症性筋疾患には、皮膚筋炎、抗合成酵素症候群、多発筋炎、封入体筋炎、免疫介在性壊死性筋症がある。抗合成酵素症候群は抗アミノアシルtRNA合成酵素 (ARS) 抗体で定義される疾患であり、皮膚筋炎では抗TIF1 γ 抗体、抗Mi2 β 抗体、抗MDA5抗体、抗NXP2抗体、抗SAE抗体が検出される。免疫介在性壊死性筋症例からも抗SRP抗体と抗HMGCR抗体が同定されていて、これらの自己抗体を筋炎特異的自己抗体と呼び、診断の重要なツールとなった。皮膚筋炎は、近位筋優位の筋炎、特異的な皮膚症状、間質性肺炎、内臓悪性腫瘍を、様々な程度で併発する、多彩な症候群であり、筋炎自己抗体ごとに臨床像がサブグループ分類されるというのは、すでに世界的コンセンサスになってきている。抗ARS抗体陽性例のみ若年患者に占める割合が低く、他は小児でも成人でも発症し得る。筋炎は、抗MDA5抗体陽性例では認められないか軽症であり、抗ARS抗体陽性例でも無筋症性皮膚筋炎もしくは間質性肺炎のみの症例もいる。他の筋炎特異的自己抗体陽性例では多くが近位筋から体幹筋の筋炎を発症し、特に抗NXP2抗体陽性例では遠位筋まで及びかつ治療抵抗性である。間質性肺疾患関連自己抗体は抗MDA5抗体と抗ARS抗体で、前者では急速進行性ILDが時に致死的で、後者では慢性経過を辿る。悪性腫瘍関連自己抗体は抗TIF1 γ 抗体、ついで抗NXP2抗体である。

臨床像は筋炎特異的自己抗体を手掛かりに解明されてきたが、抗体そのものが病原性か否かは議論的である。免疫介在性壊死性筋症では、患者血清中の自己抗体をマウスに移入し、補体依存性の筋炎を再現するため、抗体そのものが病原性を持つと証明された。一方、皮膚筋炎においては、演者らがマウスにTIF1 γ もしくはMDA5リコンビナント蛋白を免疫してこれらの抗原に対する自己免疫を成立させたところ、前者ではCD8 T細胞依存性の自己免疫性筋炎、後者ではCD4 T細胞依存性の間質性肺炎を発症した。この発症はB細胞や抗体に非依存性であった。つまり、皮膚筋炎ではT細胞が病原性であると示唆している。今後、トランスレーショナル研究にてさらに病態を解明すべき領域である。

【略歴】

1993年 山梨医科大学 入学
1999年 同上 卒業
1999年 東京医科歯科大学医学部附属病院皮膚科 研修医
2002年 同上 医員
2006年 理化学研究所ジュニアリサーチアソシエイト
2009年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 博士号取得
2009年 日本学術振興会 特別研究員
2010年 東京医科歯科大学医学部附属病院皮膚科 助教
2011年 米国立衛生研究所 客員研究員
2014年 筑波大学医学医療系皮膚科 講師
2022年～現在 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 教授

学会活動・賞罰等

日本皮膚科学会皮膚科専門医、日本アレルギー学会アレルギー専門医 / 指導医
日本リウマチ学会リウマチ専門医、日本臨床免疫学会免疫療法認定医
2010年 日本皮膚科学会基礎医学研究費 (資生堂寄付)
2012年 The Albert M. Kligman Travel Fellowships, Society for Investigative Dermatology
2013年 日本リウマチ学会研究奨励賞
2017年 皮膚医学研究基金 第9回ロート皮膚医学研究費
2021年 日本研究皮膚科学会JSID賞
2022年 日本アレルギー学会サノフィ優秀論文賞
2022年 日本研究皮膚科学会Sun Pharma RISING SUN AWARD 2022

S-25-4 抗合成酵素症候群はどこまで分かったのか?他にも独立した亜型は存在するのか?



○鈴木 重明

慶應義塾大学病院 神経内科

アミノアシルtRNA合成酵素 (aminoacyl transfer RNA synthetase, ARS) に対する自己抗体 (ARS抗体) は筋炎で検出される代表的な自己抗体であり、陽性となる症例の特徴的な臨床像は「抗合成酵素抗体症候群」(antisynthetase syndrome) と呼ばれている (1)。ARSは細胞質内に存在する酵素群であり、蛋白質合成時に転写RNAに結合し、転写RNAにアミノ酸をエステル結合させ、アミノアシル転写RNAの触媒として機能する。ARS抗体が陽性となる症例は、筋炎に加えて、間質性肺炎、機械工の手、レイノー現象、多関節症、発熱、などの多様な筋外症状を呈することが特徴であり、1992年にTargoffが「抗合成酵素抗体症候群」と命名した。

「筋炎の統合的診断研究」で、筋病理診断により筋炎と診断した460例の中で、抗合成酵素ミオパチーは51例 (11%) である。RNA免疫沈降法による解析ではJo-1抗体が15例 (29%)、OJ抗体が14例 (27%)、PL-7抗体が12例 (24%)、EJ抗体が5例 (10%)、KS抗体が1例 (2%) であった。抗合成酵素抗体症候群ではサブタイプに関わらず、比較的均一な臨床像を呈することが特徴である。本邦ではOJ抗体を除く5つの自己抗体がARS抗体として一括したenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)で測定可能となった。我々の研究からOJ抗体の頻度はこれまでの報告以上に多く、OJ抗体陽性例では他のサブタイプに比べて重篤な筋力低下、頸部筋力低下、筋萎縮の頻度が高かった。ELISAでARS抗体が陰性の場合であってもOJ抗体が陽性の可能性があることに注意が必要である。抗合成酵素症候群の筋病理では、筋線維自体の変化よりも筋線維を取り巻く部位 (筋束周囲) の変化が強いことが知られて、筋束周辺部壊死 (perifascicular necrosis) が特徴的である。

ステロイド単独で治療される症例は少なく、80%以上の症例で他の免疫療法が併用されていた。併用する薬剤についてエビデンスレベルの高い臨床研究が存在せず、本邦ではカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスが併用される場合が多く、再発時やステロイドによる治療効果が乏しい場合には免疫グロブリンを投与するが多かった。追加治療の決定や予後を左右するのは筋症状よりも間質性肺炎である。

その他の筋炎の自己抗体にはRNP抗体、Ku抗体、ミトコンドリアM2抗体があり、これらが陽性となる筋炎についても独立した亜型と考えられる。

【略歴】

1993年 慶應義塾大学卒業
1993年 慶應義塾大学内科学教室入局
1997年 慶應義塾大学医学部助手
1997年 ニューヨーク医科大学 Department of Cell Biology and Anatomy 留学
2003年 慶應義塾大学専任講師 (内科学・神経)
2007年 慶應義塾大学専任講師 (内科学・神経)
2019年 慶應義塾大学准教授 (内科学・神経)

受賞歴

2006年 慶應医学三四会 (さんしかい) 奨励賞
2009年 内科学会奨励賞
2014年 日本神経免疫学会創世賞
2016年 2015年度日本神経治療学会活動賞

専門領域

自己免疫疾患、重症筋無力症、炎症性筋疾患、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象

S-25-5 筋炎における筋線維の死はネクローシスなのか?



○神谷 麻理

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
膠原病・リウマチ内科

炎症性筋疾患 (IIM) の治療にはグルココルチコイドや免疫抑制剤が用いられるが、これらは非特異的な免疫抑制を作用機序とし、感染症を含む様々な副作用のリスクは避け難い。一方、現行治療では炎症が制御困難で筋力回復に長期間を要する症例がしばしば存在するうえ、治療の中心的役割を担うグルココルチコイドはステロイド筋症を介して筋力低下を増悪させる。従って、IIMの病態解明と、安全かつ筋力改善効果を有する治療戦略の開発が求められている。筋線維の細胞死は多発性筋炎 (PM) や皮膚筋炎 (DM) を含む、IIMの各サブタイプに共通の組織所見である。しかし、その詳細は未解明であり、筋線維の細胞死は分子によって制御されない、受動的な細胞死であるnecrosisと考えられてきた。

我々は、PM/DM患者の筋検体の組織学的解析や、PMにおける筋傷害を再現した*in vitro*モデルを用いた検証により、これらにおける筋線維の細胞死がnecroptosisであることを明らかにした。Necroptosisは形態的に細胞膜の破綻や細胞の融解を特徴とする細胞死であるが、分子によって厳密に制御されるプログラム細胞死である。さらにnecroptosisはダメージ関連分子パターン (DAMPs) などの炎症介在因子の放出を伴う炎症誘導性の細胞死と知られる。PMの筋傷害を再現した*in vitro*モデルにおける、筋管細胞に対するnecroptosis阻害は、筋管細胞の細胞死抑制のみならず、代表的なDAMPsであるHMGB1などの炎症介在因子の筋管細胞からの放出をも抑制した。また、PMマウスモデルであるC蛋白誘導性筋炎 (CIM) に対する、necroptosis阻害剤や抗HMGB1抗体を用いた治療は、筋組織への炎症細胞浸潤を抑制し、CIMに伴う筋力低下を改善させた。さらに、我々は筋線維のnecroptosisを主な標的とする新規治療法として、グルカゴン様受容体 (GLP-1R) 作動薬に着目した。GLP-1R作動薬には血糖降下作用のみならず、抗炎症や細胞死阻害、筋萎縮抑制作用が報告されている。PM/DM患者の炎症細胞浸潤を伴う筋組織において筋線維にGLP-1Rの発現亢進を認めた。CIMに対し、GLP-1R作動薬であるPF1801を投与したところ、筋力が回復し、組織学的な筋壊死や炎症所見が改善した。PF1801は*in vitro*において筋管細胞のnecroptosisを阻害した。その背景機序として、PF1801は筋細胞のnecroptosisを促進させるPGAM5の発現や活性酸素種の蓄積を抑制することを示した。

筋線維のnecroptosisは、IIMの新規治療標的として期待される。

【略歴】

2009年に東京医科歯科大学医学部を卒業。
2011年より東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科に入局。関連病院や同大学医学部附属病院にて専門研修を受ける。
2015年に同大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学に入局し、炎症性筋疾患の病態解明を目指した基礎研究を開始。
炎症性筋疾患の筋傷害を再現した細胞モデルを開発し、2019年に学位取得。
2019年より同講座特任助教、2021年より助教として勤務。非特異的な免疫抑制を介さず、かつ筋力回復に有効な炎症性筋疾患の治療法の開発を目標とした研究に従事。
2023年4月より米国ハーバード大学医学部ブリガムアンドウィメンズ病院 Research Fellowとして勤務。

神経遺伝学がひらくリピート病の新展開

座長：中森 雅之 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
 佐竹 渉 東京大学大学院医学系研究科神経内科

〈ねらい〉

次世代シーケンサーをはじめとする近年の遺伝学的解析法の発達により、遺伝子上の異常伸長リピートが原因のリピート病が続々と見出されている。本シンポジウムでは、日本の研究者が大きく関わっているリピート病であるCANVAS、ハンチントン病、ALS/FTD、SCA31について、その発見、病態の解明や治療法の開発へむけた取り組みについて、第一人者よりお話をいただく。

S-26-1 CANVASにおけるリピート配列の多様性

○宮武 聡子

横浜市立大学附属病院 遺伝子診療科



リピート伸長病とは、遺伝子内のリピート配列の異常伸長変異を原因とする疾患である。マイクロサテライト配列(ショートタンデムリピート)と呼ばれるリピート配列は、多くは3-6塩基くらいの配列が繰り返されるものであるが、不安定なマイクロサテライト配列が正常のバリエーションの範囲を超えて伸長するものがリピート伸長病と呼ばれ、表現型として神経筋疾患や神経変性疾患を呈することが多い。

2015年ごろからロングリード型の次世代シーケンサーの出力が向上し、リピート伸長病への応用が開始された。

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS)は、小脳失調、感覚性ニューロパチー、両側前庭障害を三徴とする、成人発症の多系統変性症である。2019年に本症の疾患責任変異として、RFC1遺伝子のイントロン2の領域に存在する両アレル性のAAGGGリピート伸長が報告された。当初欧米のコカサス系人種で同定されたこの変異は、その後、日本を含むアジア・アセアニア地域にも存在していること、ACAGGという病的リピート配列もあること、2つのアレルを持つ病的リピート配列の組み合わせにバリエーションがあること、表現型は3徴候がそろったCANVASの枠を超えてかなり幅広いこと、などが分かってきた。

CANVASで見つかったRFC1遺伝子のリピート伸長は、AluSx3というAlu配列の3'末端のポリA配列部位にある。ここは本来AAAAG配列が11個連なっているが、一般集団中で配列の多型性があることが知られ、通常のパターン以外に、AAAAG配列が伸長しているパターン、AAAGGという配列が伸長しているパターン、AAGGGという配列が伸長しているパターン、そのほかAAGAG、AGAGG、AGAAGなどの配列も報告されており、CANVASを引き起こす病的リピート配列がどのように出現したのか考える上で興味深い。

本講演では、RFC1遺伝子に見られるCANVAS関連の病的変異の多様性について、またその遺伝学的診断法やロングリードシーケンサーを用いた最近の私たちの解析結果について提示したい。

【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
 2022年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療科 准教授

S-26-2 ハンチントン病/DRPLA
のリピート短縮治療

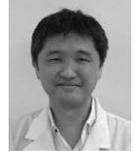
○中森 雅之

山口大学大学院 医学系研究科 臨床神経学

ハンチントン病は舞踏運動などの不随意運動のほか、認知機能障害や精神症状を呈する進行性神経変性疾患で、ハンチンチン遺伝子のCAG繰り返し配列(リピート)の異常伸長が原因である。この異常に伸長したCAGリピートが転写・翻訳されて生じる、ポリグルタミン鎖を含む異常蛋白が凝集体を形成し、線条体を始めとする脳神経細胞が障害される。こうした神経変性の原因として異常蛋白凝集体による細胞毒性が想定されており、これまで異常蛋白や細胞機能障害を標的とした治療開発が試みられてきたものの、根本的な治療法ははまだ確立されていない。一方、ハンチントン病での異常CAGリピート長は変動することが知られ、リピートが長いほど発症年齢が早く、また同一患者でも徐々に伸長して症状の進行に影響するといわれている。われわれは、ハンチントン病の根本的原因である異常伸長CAGリピートに着目し、これを短縮する治療法の開発に取り組んできた。この中で、CAGリピート伸長のきっかけとなるCAG slipped-strand構造に特異的に結合する核酸標的低分子NA(ナフチリジン・アザキノロン)が、ハンチントン病患者細胞でのCAGリピートを短縮することを見出した。さらに、ハンチントン病動物モデルであるR6/2マウス線条体へ直接NAを反復投与することで、異常CAGリピートが短縮し、蛋白凝集体形成が抑制される効果も実証している。また、ハンチントン病と同じく、CAGリピートの異常伸長が原因となるDRPLAにおいても、モデルマウスへのNAの脳室内持続投与によるCAGリピート短縮効果、異常蛋白低減効果、運動機能改善効果を確認している。これらのことは、異常伸長リピートDNAを標的とする核酸標的低分子によりCAGリピートを短縮・正常化させる、ハンチントン病やDRPLAの究極の遺伝子治療の可能性を示している。また、こうした核酸標的低分子によるリピート短縮治療は、CAGリピート伸長が原因である遺伝性脊髄小脳失調症はもとより、近年続々と見出されている様々なリピートの異常伸長が原因の筋萎縮性側索硬化症や神経核内封入体病など他の神経変性疾患への応用も期待できる。

【略歴】

1999年 大阪大学医学部 卒業
2007年 大阪大学医学系研究科 博士課程修了
2007年 ロチェスター大学医学部 神経学 博士研究員
2013年 大阪大学医学系研究科 神経内科学 特任助教
2016年 大阪大学医学系研究科 神経内科学 助教
2020年 大阪大学医学系研究科 神経内科学 特任准教授
2023年 山口大学医学系研究科 臨床神経学 教授
現在に至る

S-26-3 C9orf72-FTD/ALSにお
けるRAN翻訳の制御

○森 康治

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学

C9orf72のイントロンに存在するGGGGCCリピートの異常伸長は家族性FTD/ALSの原因遺伝子変異である。センス鎖方向、およびアンチセンス鎖方向に転写された6塩基リピートRNAは、それぞれRNA fociを形成する一方で、リピート関連開始コドン非依存性(RAN)翻訳と呼ばれる特殊な翻訳を受ける。その結果、ジペプチドリピートタンパク質(DPR)とよばれるジペプチドの繰り返しモチーフを持つタンパク質が翻訳フレームごとに産生される。一部のDPRは脳内に多量に蓄積しており、特に細胞毒性の強いものはC9orf72-FTD/ALSにおける神経変性のドライバーであるとも考えられている。そのためRAN翻訳を選択的に阻害し、DPRの産生を阻止することでC9orf72-FTD/ALSを治療できる可能性がある。最近我々は、C9orf72リピートRNAに結合するポルフィリン化合物TMPyP4がRAN翻訳を阻害することを見出し、その作用メカニズムを明らかにした。またルシフェラーゼレポーターを用いたRAN翻訳の内因性調整因子のスクリーニングも実施しているのでその一部をご紹介します。

【略歴】

2004年 愛媛大学医学部卒業
2010年 大阪大学 大学院医学系研究科 博士課程修了(精神医学、武田雅俊教授)
2010年 大阪府立急性期・総合医療センター精神科医員
2011年 フンボルト財団博士研究員、ミュンヘン大学博士研究員(Christian Haass教授)
2015年 大阪大学 大学院医学系研究科 精神医学 助教
2018年 大阪大学 医学部講師(併任)
2022年 大阪大学 大学院医学系研究科 精神医学 講師(現職)

精神保健指定医、精神科専門医・指導医、老年精神医学会専門医・指導医

S-26-4 SCA31の病態解明と治療開発



○石川 欽也^{1,2,3}、東 美和³、
青木 華古³、岩瀬 遼³、
石黒 太郎³、永田 哲也³、
水澤 英洋^{3,4}、横田 隆徳³

¹東京医科歯科大学病院 長寿・健康人生推進センター、²東京医科歯科大学大学院ゲノム健康医療学分野、³東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野、

⁴国立精神・神経医療研究センター

脊髄小脳失調症31型(SCA31)は常染色体顕性(優性)遺伝性の脊髄小脳変性症で、我が国において遺伝性脊髄小脳変性症の第3位の高い頻度を示す難病である。臨床的には60歳頃に歩行時のふらつきや呂律がまわらないなどの小脳機能の障害で発病し、徐々に悪化して発症後15年程度で歩行が極めて困難になる。また、他の脊髄小脳変性症に比べてこの病型は高齢者に多く、中には眼球運動障害や不随意運動など、様々な症候が伴いうることも認識されている。SCA31に対して、現在有効な根本的治療法はない。

この疾患は、強い創始者効果があることが特徴で、それを裏付けるように他の人種ではまだSCA31の報告はない。創始者効果は逆に、候補染色体領域内から真の原因を見出すことを困難にさせたが、2009年に多くの本学会会員のご協力を得て、ヒト16番染色体16q22.1に存在するBEAN-1 (brain expressed associated with NEDD4-1) とTK2 (thymidine kinase 2) という2つの異なる遺伝子が共有するイントロン領域に、5塩基繰り返し(リピート)配列(TGGAA)_n、(TAGAA)_n、(TAAAA)_n、(TAGAATAAAA)_nが存在することが、SCA31の原因であることを発見できた。その後、この疾患の主たる標的細胞である小脳Purkinje細胞の核内に、BEAN1遺伝子より転写された5塩基変異RNAリピートが、異常な高次構造(RNA foci)を形成していることを見出した。また、ショウジョウバエモデルでは、現在近畿大学脳神経内科の永井義隆教授らと共同研究を行った結果、変異RNAリピートの発現量と、RNA foci、そして細胞毒性の程度に関連があることや、変異RNAとの結合する蛋白TDP-43などが、RNAの異常な高次構造の形成を抑制し、細胞毒性をも軽減することなどを発見した。複雑なことに、変異RNAリピートからは変異ペプチドリピートが発現し、このペプチドリピートもまた、TDP-43などでその発現が抑制されていた。最近中谷らはSCA31の変異5塩基RNAリピートに結合する化合物を発見し、TDP-43と同様に変異RNAリピートの毒性を軽減することも発見した。

このように、SCA31の分子病態は徐々に解明され、次第に病態に基づく治療戦略計画も立ちそうな状況となってきた。一方で我々は、そのような治療候補薬が上がった場合に、患者での効果を判定する臨床指標や分子マーカーを有している必要がある。そのような研究も今後活発化してゆく必要がある。

【略歴】

1989年 3月 筑波大学医学専門学群卒業、1996年3月筑波大学大学院博士課程修了
1996年12月 日本学術振興会特別研究員など
1999年 4月 東京医科歯科大学神経内科助手(水澤英洋教授)
2003年 5月 同 講師
2015年 1月から現職

医療と患者を直接結ぶ：最新の
telemedicineが作る未来座長：長井 篤 島根大学医学部内科学第三
大山 彦光 順天堂大学脳神経内科

〈ねらい〉

新型コロナウイルス感染症との戦いが長期化する世界において、接触を介さないコミュニケーションツールとしてtelemedicineが脚光を浴びている。脳神経内科領域での遠隔診療に対する試みを共有することで、医療へのアクセスが容易になる世界を目指したい。さらに発語障害などコミュニケーション困難な難病患者にも言葉を届けたい。そのためには医療現場資料の有効活用や最先端の研究を製品化するノウハウが必要であり、アカデミックから企業設立した経緯を伺う。研究室から患者の自宅までを結ぶ最新医療システムの確立を目指してシンポジウムの開催を希望する。

S-27-1 Teleneurology (遠隔脳
神経内科) の現状と展望

○長谷川泰弘

新百合ヶ丘総合病院 脳卒中センター

遠隔医療の発達当初の目的は、その名の通り「遠隔地」であることが障壁となって提供することができない専門的医療をICTの利活用で可能とすることであった。このため諸外国ではtPA静注療法の均霑化を目的としたDtODの遠隔医療であるtelestrokeが早くから発達した。今日遠隔医療 (Telemedicine and Telecare) は、「通信技術を活用した健康増進、医療、介護に資する行為をいう」と幅広く定義され、脳神経領域の遠隔医療であるteleneurologyの対象も多岐にわたる展開が期待されるが、我が国ではオンライン診療 (DtOP) の保険診療化が先行し、emergency teleneurologyを含むDtODの遠隔医療の社会実装は遠隔画像診断等を除き未達成のままである。

診断が確定した患者の経過観察等は、患者が所有する家庭用機器 (smartphoneやPC等) を用いたオンライン診療の活用も可能であるが、完全な神経診察 (診療報酬D239-3相当) を要する場面が想定されるemergency teleneurologyや診断未確定の患者 (確定例でも症候の変動が見込まれる患者) を対象とする場合は、支援側神経専門医が自在にpan/tilt/zoom可能なカメラを備えたリアルタイム音声画像双方向性TV会議システム搭載の専用カートの普及とtelepresenterの育成が、DtOD診療の指針整備とともにteleneurologyの基盤として必要と思われる。これらの基盤整備によりNIH Stroke Scale、modified Rankin Scale、Barthel Indexなどの測定は対面診療と同様に可能であり、MoCA、UPDRS、SARA、EDSS等の評価についても検討が進んでいる。専用カートでは、他の医療機器からの入力も可能で、超音波、内視鏡などの映像を共有することができ、AIによる診断補助 (ASPECTS評価等) も実現している。技術を要する電気生理学的検査は、筋エコーやvideographyによる運動解析に置き換える等、疾患や目的により様々な工夫の余地がある。

GIS解析による日本神経学会の教育施設・准教育施設・教育関連施設への60分到達圏の人口カバー率は92.7%であった。非カバー人口 (推定9271万人) に対しては、専門医の派遣、巡回等、地域の実情に応じた努力が個別に行われているものと思われるが、すべての国民が居住する地域にかかわらず、脳神経内科医による診断や難度の高い治療まで、支払い可能な費用で受けることのできる、公平性、包摂性を考慮した医療の実現のためには、teleneurology (遠隔脳神経内科) の社会実装が急務と考えられる。

【略歴】

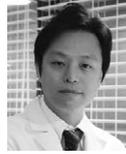
1980年鹿児島大学医学部卒業後、国立循環器病センター、内科・脳血管部門レジデントを経て、同センター研究所、脳血管障害研究室研究員。1992年米国留学 (拡散強調MRIによる局所脳虚血研究、マサチューセッツ大学医学部神経内科Marc Fisher教授)。1995年より国立循環器病センター研究所、脳血管障害研究室長を経て2005年より聖マリアンナ医科大学内科学 (神経内科) 教授。2016年大病院副院長、脳卒中センター長、てんかんセンター長を経て2020年より現職。

日本神経学会神経内科専門医 (指導医)、日本内科学会内科認定医 (指導医)、日本脳卒中学会脳卒中専門医 (指導医)
所属学会等：日本内科学会、日本神経学会 (功労会員、指導医)、日本脳卒中学会 (特別会員、指導医)、日本脳循環代謝学会 (名誉会員)、日本脳神経超音波学会 (名誉会員)、日本神経治療学会 (功労会員)、日本栓子検出と治療学会 (評議員)、日本てんかん学会、日本遠隔医療学会、日本心血管脳卒中学会、日本臨床倫理学会、World Stroke Organization、International Parkinson and Movement Disorder Society

6月2日(金) 8:00 ~ 9:30

第03会場(幕張メッセ国際会議場 2F 201)

S-27-2 双方向性3次元オンライン診療システムの現状と未来

○大山 彦光、小川真裕子、
関本 智子、波田野 琢、
服部 信孝

順天堂大学医学部 脳神経内科

遠隔医療は医療のアクセスを改善する新しい診療形態の一つである。特にパーキンソン病をはじめとした神経難病は、専門性が高く専門医への通院が不可欠であり、遠隔医療の重要性が高い。本邦では、遠隔医療のうち、医師-患者間において情報通信機器を通して患者の診察及び診断を行い、診断結果の伝達や処方等の診療行為をリアルタイムに行う行為をオンライン診療と定義し、保険収載されている。しかし、これまでのオンライン診療は、ビデオ通話を用いた2次元の情報のやり取りになるため、対面診療に比べ得られる情報に限りがある。この欠点を補う方法の一つとして、複合現実(MR)を応用した双方向性3次元オンライン診療技術がある。RGB深度カメラを用いて3次元スキャンした相手のホログラムを、ヘッドマウントディスプレイを介して表示するものである。医師と患者がそれぞれヘッドマウントディスプレイを装着することで、お互い離れたところにいるにもかかわらず、まるで目の前にいるかのように空間を共有することができる。現在、このシステムを使い、パーキンソン病専門の介護施設との間で実際に診療を行う実証実験が始まっている。3次元でオンライン診療を行う利点は、よりリアルな診察環境が再現できるだけでなく、全身の3次元動作情報を全てスキャンすることができるので、この3次元動作データを人工知能(AI)によって解析できることである。将来的には、AIによる診察補助情報などを複合空間上にリアルタイムで表示できれば、専門医でなくてもパーキンソン病の症状を正確に評価できるようになるかもしれない。さらに、このシステムを仮想現実(VR)上に用いることも可能で、メタバース空間での診療に応用できる可能性がある。メタバース空間内ではアバターを介して、自由にさまざまな体験ができ、医療応用の研究が始まっている。これらの研究が発展すれば、将来的には多くのことが病院に実際に足を運ばなくても済むようになることが期待される。

【略歴】

2002年3月 埼玉医科大学医学部医学科卒業
2002年5月-2006年3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-2010年3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-2011年6月 フロリダ大学 Movement Disorder Centerリサーチフェロー
2011年7月-2013年3月 順天堂大学脳神経内科 助教
2014年4月-現在に至る 順天堂大学 脳神経内科 准教授

フロリダ大学 神経内科 客員准教授(併任)
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)
順天堂大学大学院医学研究科 パーキンソン病治療開発講座 准教授(併任)
順天堂大学大学院医学研究科 神経疾患におけるPROに基づく統合データ解析講座 准教授(併任)
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)
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)
順天堂大学大学院医学研究科 パーキンソン病病態解明研究講座 准教授(併任)
順天堂大学大学院医学研究科 メディカルメタバース共同研究講座 准教授(併任)

S-27-3 アカデミック眼科医による医療AI企業の設立



○高橋 秀徳

自治医科大学眼科学

技術革新が続く現代においては、ベンチャー企業によって新技術を世に広めつつ、新産業を興すことも求められる。経済的繁栄が国民の健康に繋がることから、健康が目的である医療はベンチャーが特に求められる領域とも言える。日本における大学発ベンチャーの市場価値は2兆円程度まで増加しており、設立数も300社程度と過去最高を更新している。しかし起業意欲が国際的に見て低いことが課題である。本講演では、一大学眼科臨床医であった演者がAIと出会い製品を上市するまでの道のりを概説する。

AIは眼科領域においても実臨床に導入されつつある。既に眼底画像の高画質化AIや、眼底写真から視神経乳頭陥凹体積を推論するAI、眼底写真の健常逸脱部位を可視化するAIが認証を得ている。演者は大学眼科で臨床をしつつ動物実験や臨床研究をしてきた。2015年に松尾豊著「人工知能は人間を超えるか」と出会い、早速ヤフオクで中古GPUを落し、前教授がラベル付けした眼底写真を深層学習した。半年でそれなりの精度が出て、論文化して研究費を申請して、と好循環に持ち込んだ。以前から知財に興味があり、大学の知財部門に職務発明の届けをしてみた。実は大学卒業時に起業しなかった後悔があり、知財部門からも背中を押され、ネットの会社設立解説記事を見ながらDeepEyeVision合同会社を設立した。当初は知財の売り込みだけしていたが、「顧客である医師の仕事を奪う知財は使えない」と医療機器メーカーに言われ、自力で世に出す事にした。インキュベーション施設のDEEPCORE KERNELに入り、様々な起業指導と共に最高のCTOを紹介して頂いた。厚労省ベンチャー支援MEDISOからは医療分野の指導を頂いた。既に何でも診断する自作AIを自分の眼底健診業務に使っていたが、承認の想定を超えていて承認取得は困難だと知った。一部の疾患に限定して承認を目指そうにも数年と数億円の負担が重い。計測に留めて数ヶ月数千万円で済む認証を目指した。診断に一切関わらないように単に健常眼からの逸脱部位を可視化するだけのDeepEyeVision for RetinaStationとして、2021年に眼底カメラ用医療機器プログラム認証を取得した。翌年にはもう1つのAI医療機器プログラムの認証も取得した。上市後は多数の要望を頂き、細やかな改善を続けている。AIの民主化が進み有用なAIを作る医師は今後も増えるだろう。日々の臨床をAIとして社会実装する参考になれば幸いである。

【略歴】

2001年 東京大学医学部医学科卒業・東京大学眼科入局
2004年 東京大学大学院眼科学入学
2008年 同上修了
2008年 東京大学眼科助教
2009年 東京厚生年金病院眼科
2012年 自治医科大学眼科講師
2016年 DeepEyeVision合同会社設立(後に株式会社)
2017年 自治医科大学眼科准教授
2018年 日本眼科学会戦略企画会議第五委員会「次世代医療(AI、ビッグデータ、遠隔医療)委員
2020年 自治医科大学データサイエンスセンター副センター長・日本眼科AI学会評議員
現在に至る

S-27-4 脳波を活用した非侵襲BMI

○吉村奈津江^{1,2}¹ 東京工業大学 情報理工学院、² ATR 脳情報通信総合研究所

ブレイン・マシン・インタフェース(BMI)は脳活動信号を用いてロボットやパソコンを操作するシステムであり、脳卒中などの後遺症による四肢麻痺患者や筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の生活の質(QOL)向上などを目的として研究が進められてきた。BMIに利用される脳活動信号の中で、頭皮上の電極から計測する脳波は外科的手術が不要なため非侵襲的であり、かつ計測機器も他の手法と比較して低価格であることから、実用的応用が期待されている。しかしその一方で、大脳皮質の神経細胞の活動を頭皮表面から記録している性質上、計測した信号がどこの神経細胞の活動に由来するのかを特定することが困難、つまり空間分解能が低いことが問題点として指摘されている。そのため脳波を用いたBMIでは、後頭部から記録できる視覚誘発電位を用いた視線方向の判別や、頭頂部から記録できる事象関連脱同期を用いた運動意図の検出など、計測部位を限定したシステムで精度を向上させるための取り組みが主流である。講演者はこの取り組み以外に、脳波を用いたより詳細な情報抽出を目指しており、脳波を用いた筋活動の推定や音声信号の再構築、ALS患者のための意思抽出の可能性を示してきた。本講演ではこれらの一例を紹介するとともに、BMIがtelemedicineにどのように貢献し得るかについて議論する。

【略歴】

企業勤務を経て2006年東京医科歯科大学医歯学総合研究科にて医科学修士号取得、2009年電気通信大学大学院電気通信学研究科にて博士号(工学)を取得。2009年より東京工業大学産学官連携研究員、2010年より同大学男女共同参画推進センター助教、2015年より同大学精密工学研究所准教授、2016年より同大学科学技術創成研究院准教授、現在に至る。2017年~2019年 JSTさきがけ研究者、2022年よりJST創発研究者。主に脳波や磁気共鳴画像などの非侵襲的脳活動信号を用いた脳情報の解読とその科学的および工学的応用に関する研究に従事。

神経希少疾患に対する核酸医薬による個別化医療の展望

座長：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
中山 東城 ポストン小児病院

〈ねらい〉

希少疾患に対する創薬は、その患者数の少なさから費用、治験のハードルが高く、治療薬開発が進みにくい。このような中、近年米国を中心に神経希少疾患に対して個別に薬を開発し、被検者が一人の臨床治験“N-of-1治験”として患者に届ける試みが広がりを見せている。この新しいアプローチは多くの遺伝性神経疾患に応用可能である一方、その実現には、患者、医療従事者のみならず、関係業界、規制当局の理解と調整が不可欠である。本シンポジウムでは、IRUDにおける未診断疾患診断と治療への橋渡しの取り組みから、iPS細胞や核酸医薬を用いた神経疾患に対する個別化医療を含めた治療の試み、さらに新規医薬品を患者に届けるための法的規制や前臨床試験について、第一人者を演者に招き、神経希少疾患に対する新規創薬促進に向けた本邦における展望と課題、また医療アカデミアの創薬に果たす役割について、包括的にディスカッションする。

S-28-1 核酸医薬による神経疾患に対する個別化医療の取り組みと展望



○中山 東城^{1,2}

¹ハーバード医科大学ポストン小児病院、²東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経内科

近年の飛躍的な科学的技術と医薬品開発技術の進歩により、今や超希少疾患の遺伝的原因が見つかるだけでなく、たった一人の患者のために治療薬を作り、患者さんに届けることができるようになった。米国ハーバード医科大学ポストン小児病院では2018年、神経セロイドリポフスチン病の一女児に対し、患者の変異に合わせた核酸医薬を開発し、1例を対象とした医師主導治験の形で開発から1年で投与を行った。この先駆的な取り組み以降、核酸医薬を用いた被検者一人または少数で臨床治験を行う“N-of-1+治験(超個別化治験)”の試みが米国を中心に始まっている。

“N-of-1+治験”は治療法のない生命予後の極めて厳しい希少疾患に対する迅速な治療法開発に向けた新しい概念に基づくアプローチで、超希少疾病の患者や家族の希望の光となっている一方、その導入にはそれぞれの国の規制当局機関などの調整を含め多くの課題がある。2017年の初例のmilasenの治験申請の際には、当時該当するFDA申請方法がなかったため、FDAと事前協議を重ね、最も近い個別患者適用外使用治験に基づいて申請した上で、患者の緊急性を考慮した特別承認手続きがとられた。またこのmilasenの申請を受ける形で、ASOを用いた個別化医療の再現性の確保と、煩雑な開発プロセスの効率化を図るための特別検討委員会がFDAに発足し、2021年には指針が公表された。この指針は、重度の身体機能衰弱性または、生命予後不良の疾患に対して、主にアカデミアが非営利目的のASO個別化医療治験を行う際に安全性・有効性を担保しながら、治療薬開発から承認までのプロセスを時間的に軽減するための具体的な指針が示されている。

希少疾患の特殊性と米国の前例を踏まえると、核酸医薬による個別化医療は最も実現可能性の高い方法であると考えられる。一方でその実現には、各分野の専門家や研究協力者・製薬会社、規制当局、患者と患者団体、財政支援団体などの協力体制が必要不可欠であり、各国の関係者らが国ごとの「最適解」を見つけるプロセスが必要である。

【略歴】

2002年 東北大学医学部 卒業
2002年 仙台市立病院 小児科 (初期研修医)
2004年 東北大学病院 小児科 (後期研修医)
2004年 宮城県立こども病院 新生児科 (後期研修医)
2005年 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 (レジデント)
2007年 理化学研究所 脳科学総合センター (研修生)
2011年 東北大学大学院 医学系研究科 博士課程修了
2011年 東北大学病院 小児科 (医員)
2012年 東北大学病院 小児科 (助教)
2014年 ハーバード医科大学 ポストン小児病院 遺伝ゲノム部門(リサーチフェロー)
2022年 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経内科 (特任准教授)
2022年 ハーバード医科大学 ポストン小児病院 遺伝ゲノム部門(客室研究員)

S-28-2 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の成果と治療法開発への展望



○高橋 祐二、水澤 英洋

国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

希少・未診断疾患研究は大きな国際的潮流になっている。未診断疾患イニシアチブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD) は、希少・未診断疾患患者に対して、体系的に診断する医療システムと、患者情報を収集蓄積し共有するシステムの確立を目指して2015年に発足したオールジャパンの研究開発プロジェクトである。2022年度時点で37拠点病院・15高度協力病院・444協力病院・5解析センター・1データセンター・1リソースセンター・1コーディネーティングセンターで構成され、21分野における534名の専門家で構成された臨床専門分科会が活動している。全国縦断的・専門分野横断的なIRUD研究体制が構築され、現在も発展中である。

2022年9月末時点で21340人・7426家系がエントリーし、6479家系の解析を完了、2771家系で診断を確定、42.7%の診断率を達成した。新規原因遺伝子・新規疾患概念を46疾患で確立した。N-of-1家系、すなわち新規原因遺伝子候補は同定されているが複数家系ではないため確立に至らない家系が330家系存在した。リソースセンターにおいてゲノムDNA: 6610検体、Bリンパ芽球: 3992検体を保管し、30件 (111検体)の利活用の実績を挙げた。2021年3月時点で診断確定した2468家系においては、合計652遺伝子・1718変異が同定され、1113変異 (64.8%)が新規変異であり、一塩基置換が1416変異、挿入/欠失/重複が302変異であった。652遺伝子のうち298遺伝子は1発端者 (家系)のみしか認められない超希少疾患の原因遺伝子であった。標準化臨床情報Human Phenotype Ontology (HPO) に準拠し、国際標準のデータシェアリングプラットフォームMatchMaker Exchangeと連結可能なデータベースIRUD Exchangeを構築・運営し、2022年3月時点で6082家系の臨床情報・ゲノム情報が登録され共有された。新規病原性変異候補については、IRUD Beyondでモデル生物研究者レジストリとのマッチングを推進し、173遺伝子に関してモデル生物を作製し機能解析を実施した。

IRUDは希少・未診断疾患の遺伝子診断と原因解明に大きく貢献し、多数の診断確定例の臨床・遺伝学的情報の集積を達成している。IRUDで得られた病的バリエーション情報はこれらの希少難病の治療法開発に大きく貢献するものと期待される。

【略歴】

平成6 東京大学医学部卒業
 平成6 東京大学医学部附属病院内科研修医
 平成7 三井記念病院内科研修医
 平成8 日本赤十字社医療センター神経内科専修医
 平成9 東京通信病院神経内科専修医
 平成10 東京大学医学部附属病院神経内科非常勤医員
 平成11 東京大学医学系研究科脳神経医学専攻博士課程
 平成15 東京大学医学系研究科脳神経医学専攻博士課程修了
 平成16 東京大学医学部附属病院神経内科助手
 平成25 国立精神・神経医療研究センター・病院・第二神経内科医長
 平成28 国立精神・神経医療研究センター・病院・脳神経内科診療部長
 平成31 国立精神・神経医療研究センター・病院・特命副院長(併任)
 現在に至る

S-28-3 希少疾患に対する核酸医薬品適用のための非臨床安全性評価における課題と展望



○平林 容子

国立医薬品食品衛生研究所

近年急速に開発が進行中のオリゴヌクレオチド製剤 (以下、核酸医薬品) はデュシヤンヌ型筋ジストロフィーなど遺伝性疾患をはじめ、現在治療法の確立されていない様々な疾患への適用が期待されている。特に米国での適用例が報告されたことから、希少疾患への適用についても注目されている。一方、このものの安全性評価に関しては、通常、種々の化学修飾が付加されること、薬理作用が細胞内で発現する事を前提としていること、核酸の配列に依存するために標的特異性が極めて高く結果的に種特異性が高いこと、など、従来の非臨床安全性試験だけでは、十分な評価が出来ない懸念があるが、未だに国際協調されたガイドラインは存在しない。当演者は、産・学・官が密接に協力して、医薬品の品質管理及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備並びに国際調和の推進に資する研究を行うことを目的としたAMEDの医薬品等規制調和・評価研究事業 (ICH 研究班)の研究代表者を務めており、その研究分担課題のひとつとして核酸医薬品の非臨床安全性評価にかかる検討を重ね、世界に先駆けて、国内指針「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて (薬生薬審発0330第1号令和2年3月30日)」及びその「当該ガイドライン (案)に対する意見の概要と対応について」をとりまとめた。また、昨年6月には、製薬協の課題対応チームが収集した安全性評価において判断に迷う事例について、その解決にむけた考え方をICH研究班の対応メンバーと共に検討し、「核酸医薬品の非臨床安全性評価における疑問と考え方」(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌Vol53 (3))を発表している。

本講演では、核酸医薬品の安全性評価について、プラットフォームアプローチを含めた考え方とともに、希少疾患に適用する際の課題と展望についてご紹介したい。

【略歴】

1986年に横浜市立大学医学部を卒業し、1991年に横浜市立大学大学院医学研究科にて医学博士を取得。大学院在学中から、造血幹細胞研究に携わり、米国ブルックヘブン国立研究所、東京大学医科学研究所、横浜市立大学医学部病理学講座でのポストドクを経て、1996年、国立衛生試験所 (現・国立医薬品食品衛生研究所) 安全性生物試験研究センター毒性部に着任した。着任後は造血毒性研究を主体とし、更に、ICHのバイオテクノロジー応用医薬品ガイドライン専門家会議 (ICH S6) にて日本の行政側のトピックリーダーをつとめるなど、レギュラトリーサイエンス研究を進めてきた。2018年4月に国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長に就任し、現在に至る。

S-28-4 希少疾病超個別化医療の可能性～産業界から見たN-of-One医薬品創出への課題～



○梶井 靖

武田薬品工業株式会社 R&Dジャパンリージョン

有用性の科学的検証を伴う医薬品の製品化プロセスは、まず、対象となる病態を再現した何らかの非臨床モデルを構築し、そこで治療候補分子の有効性を評価することから始まる。次いで、有効性が示された候補分子の安全性を非臨床試験にて検討し、ヒトに投与した際の安全性が十分に予測できると判断された場合、安全性の確認を目的とした比較的小規模の臨床試験を実施した上で、対象疾患に対する有効性と安全性のバランスを科学的に検証する臨床試験を統計的に妥当な規模まで拡大して実施し、その結果に基づき、治療薬としての妥当性が各国の規制当局によって判断される。こうした慎重なプロセスによって承認された治療薬であってもなお、限定的な条件下で実施される臨床試験では見えない事象が実臨床で発生するリスクがあり、医薬品製造販売責任を担う製薬企業は品質を担保した医薬品の安定的な供給を行いながら市販後のモニタリングと最新情報に基づく適正使用を推進する義務を負っている。特定遺伝子の発現制御を目的とした核酸医薬品等の場合もこうしたプロセスによって患者利益の確保が図られているが、その標的配列の一部変更によって異なる少数の患者集団の医療上の利益が期待されるケースはN-of-One治療薬の可能性として近年議論されている。しかしながら、該当する臨床試験規模が大幅に制限される条件下において、配列および対象疾患の違いが有効性と安全性のバランスにどのような影響を与えるかを高い精度で予測することは容易ではない。また、少量多品種の品質管理は通常の大量単品種におけるそれとは必ずしも同等ではなく、単純な製造ライン転用は困難と予測される。このように、単に超個別化医療としての経済収支上の問題だけではなく、N-of-One治療薬の品質と共に有効性と安全性のバランスを担保し、治療対象者の利益をどのように確保するかという枠組み自体が重要であり、その枠組みに対して規制当局や医療機関と共に産業界がどのような役割を担うかという点を明確化し、広く社会的な合意を形成することが求められる。即ち、資金や技術的課題の解決以前に、誰がどのような役割と責任を担うかという医療実施上の基本フレーム設計がまずもって重要と考えられる。

【略歴】

東京大学農芸化学科卒、同大学院農学生命科学研究科修了、農学博士。国立精神・神経センター(当時)にて覚醒剤行動感作の分子神経薬理学的研究に従事した後、田辺三菱製薬にて中枢創薬研究に取り組む。その後、アツヴィ、ノバルティスの日本法人メディカル本部にて中枢神経領域の責任者を歴任し、第4相試験実施を含むメディカル活動を指揮。2019年4月より武田薬品工業にて現職であるHead of T-CiRA Discovery and Innovationを務め、iPS細胞技術やゲノム編集技術を駆使しながら難病・希少疾患治療方法確立に取り組んでいる。

Women in Neurology in the USA and Japan

Chairs : Vanda A. Lennon

Department of Neurology, Mayo Clinic, USA

Izumi Kawachi

Dept of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University, Japan

《Objective》

Women have always achieved excellence in Neurology. The symposium will focus on the role of women in neurology/medicine in the US and Japan. Four outstanding neurologists/scientists will gather to discuss 'Women in Neurology/Medicine' beyond generations and countries. We hope participants will enjoy learning more about the fantastic women in Neurology.

後援 : 日本内科学会

S-29-1 A woman's journey in translational neuroscience in Australia and North America



○ Vanda A. Lennon

Department of Neurology, Mayo Clinic, USA

Sydney University was my first exposure to biology. My neuroscience fascination arose at the dawn of T & B cell biology (W & E Hall Institute, Melbourne). PhD study of EAE made me doubt MS was autoimmune. Postdoctoral study led to the Salk Institute in 1972. In San Diego I had the opportunity to diagnose myasthenia gravis (MG) induced inadvertently in a rabbit by 2 postdoc fellows aiming to raise antibodies to demonstrate their ACh receptor's purity. Ensuing collaboration with Mayo Clinic clinician-scientists led to my recruitment to Rochester MN in 1978 to establish a Neuroimmunology Lab bridging Neurology, Immunology & Lab Medicine. My goal was to integrate diagnostic serology activities with autoantigen discovery, develop & validate informative animal & cell culture models for investigating autoantibody pathogenicity, & define cancer-predictive serologic profiles. In 2006 I established the world's 1st Autoimmune Neurology Fellowship program. In 50 years, immunology research globally has revolutionized treatment of cancer & immune-mediated disorders. Immunomodulatory & immunosuppressant therapies have improved outcomes for MS, a heterogeneous entity not yet understood pathogenically. My own lab's 4 decades of discovery impacted neurology practice at Mayo Clinic & internationally, yielding more precise diagnosis & appropriate treatment options, early cancer diagnosis, & serologic distinction of Lambert-Eaton syndrome from MG, autoimmune from genetic and degenerative dysautonomias, & neuromyelitis optica from MS. My small continuing research program focuses on glial cell immunobiology. I gratefully acknowledge staff & colleagues who enabled & encouraged my journey. A formula for career success: learn more than 1 new thing each day; beyond technology be mindful of basic physiologic principles; follow your passion; don't commit too early; never be discouraged; avoid political distraction; respect teachers, peers, technicians & students; treasure your family & friends.

[Curriculum Vitae]

Vanda A. Lennon, MD, PhD. Dorothy A. Adair Professor, Departments of Immunology, Neurology and Laboratory Medicine/Pathology, Mayo Clinic, Rochester MN. Distinguished Mayo Clinic Alumnus, 2018. Graduated in Medicine from the University of Sydney. Following Internal Medicine residency (McGill University, Montreal), and Ph.D. studies in Immunology (Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne), she spent 6 years at the Salk Institute in San Diego combining basic immunology and neurobiology studies (Assistant Professor, Salk Institute, 1973); adjunct Associate Professor in Neurosciences, University of California, San Diego, 1977). In 1978 she founded the Neuroimmunology Research and Diagnostic Serology Laboratory at Mayo Clinic, and in 2005 established the first Autoimmune Neurology Fellowship Program in North America. The focus of Dr. Lennon's continuing research is neurological autoimmunity targeting neurotransmitter receptors and plasma membrane channels in astrocytes, neurons, muscle, and cancer antigens that trigger tumor immunity and autoimmunity.

Memberships: the American Association of Immunologists, American Academy of Neurology, Society for Neuroscience, American Society for Neurochemistry, American Society for Clinical Investigation, Clinical Immunology Society, American Association of Medical Laboratory Immunologists, Federation of Clinical Immunology Societies, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (Honorary), the Neurological Society of Thailand (Honorary) and the Hong Kong Multiple Sclerosis Society (Honorary).

S-29-2 Female neurologists in Japan as the first baby-boomer generation



○ Keiko Tanaka^{1,2}

¹Dept. Animal Model Development, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Dept. Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, School of Medicine, Japan

Several female neurologists had been working at the Brain Research Institute, Niigata University when I started training as a neurologist in 1978. Each of them was actively managing daily work as a neurologist and scientist, together with the role of a mother. These had been a natural sight, and they were my life model until now. I started my research carrier in 1980 at the Department of Neurochemistry to investigate constitutional differences of muscle protein in various myopathies, diseases related to mitochondrial metabolism, and mechanisms of tetrahydrobiopterin deficiency; all of them were driven by my research motivation from my patients.

However, during this period, I had to shift my life weight to child care and work to offer diagnostic roles with muscle/peripheral nerve pathology, detection of autoantibodies in paraneoplastic neurological syndrome using western blot, and immunohistochemistry, and then with various newly developed methods, and this became my life long work.

Average female doctors of my age have felt some pressure from traditional Japanese morals in lifestyle and unwillingness to be a leader. However, thinking back to the history of females worldwide, many enthusiastic females had struggled and fought to gain equal rights of gender. Females of following generations, including me, were favored by their tenacious efforts, and now, we can more freely choose our way of living that is expanding with the times. However, the number of female leaders or those with important positions remained low with fewer opportunities for getting research funds, with lower income, etc., especially in Japan. Hence, we, as senior doctors, have roles to help young females improve these situations in many ways.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION :
Fukushima Medical College, MD 1976
Niigata University, MD, PhD 1987

EMPLOYMENT :
Research fellow Niigata University 1977-1987
Postdoctoral Fellow National Institute of Health, USA 1987-1989
Lecturer Niigata University 1989-2000
Associate Professor Niigata University 2000-2007
Director of Neurology Nishi-Niigata Chuo National Hospital 2007-2008
Professor Kanazawa Medical University 2008-2016
Project Professor Fukushima Medical University School of Medicine Niigata University 2016-present

AFFILIATED ACADEMIC SOCIETY:
Japanese Society of Neurology,
Japanese Society of Neuroimmunology,
Japanese Society of Neurological therapeutics,
Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

S-29-3 Women in Neurology in Japan since 1990s



○ Ritsuko Hanajima

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

Over these 30 years, general attitudes toward women have been gradually changed. In 1990's, less than 20% of the medical students were women in Japan. It was a kind of open secret that some departments did not welcome a woman doctor as a member of their department. People said that women should work twice as hard as men to get the same career progression in the academic field. In addition, in those days, the neurology department was not present in all university or hospitals. Students who would like to major in neurology and residents who would like to be a neurology specialist should find out the neurology training place by themselves. However, the resident applications to any departments were not as free as the present system. Students usually became a member of a certain department at their graduation university and developed their careers in the department. My graduated university had no neurology department at that time, but I fortunately joined a neurology department in another university after junior residency in a training hospital. I almost followed the career promotion process in the university hospital, passing the neurology board examination, going to graduate school of medicine, obtaining PhD, and studying abroad. The motivation for neurophysiological research let me to continue to make research. The number and level of my research papers considerably contributed to my academic career progression. This motivation was produced not only by myself but also by influence from my supervisors and colleagues.

Several my female classmates changed their position from the university to the health care centers or clinics, some of them even changed specialty, when they married and had children. Challenges related with child rearing is a big issue for gender discrimination in the academic activities. The above-mentioned situation for neurology has changed from my age, and I hope that the changes could help women neurologists making better carrier progressions.

[Curriculum Vitae]

1984-1990 : Yokohama City University
1990-1992 : Junior Resident in Medicine of Toranomon Hospital
1992-1995 : Clinical Fellow of the University of Tokyo Hospital
1995-1999 : The University of Tokyo, Graduate School of Medicine
2001-2003 : Research Fellow of the University of Toronto, Toronto Western Hospital
2003-2007 : Project Research Associate in University of Tokyo Hospital, Department of Neurology
2007-2014 : Assistant Professor of the University of Tokyo, Department of Neurology
2014-2017 : Associate Professor of Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine
2017-present: Professor of Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

Japanese Society of Neurology (Delegate), Asia and Oceania Section Movement Disorders (Treasurer), Japanese Society of Clinical Neurophysiology (Delegate), Japanese Society of Neurological Therapeutics (Delegate), Associate Editor of Brain stimulation, Associate Editor of JNNP

S-29-4 Women in Neurology in Japan in future



○ Yukiko Hayashi

Department of Pathophysiology, Tokyo
Medical University, Japan

Neurologists examine patients from top of head to tip of toe. There are wide variety of neurological diseases like stroke, dementia, movement disorders, headaches, epilepsy, neuromuscular diseases, and so on. Neurologists try to determine the localization of the pathology through the detailed neurological examination. In addition, the causes of the neurological diseases are variable, including vascular disorders, neurodegenerative disorders, autoimmune disorders, infection, tumor, metabolic disorders, and others. The scientific field is also diverse including neuroscience, neurophysiology, neurochemistry, neuropathology, neuroimaging, molecular genetics, and others. So, we neurologists are very familiar to diversity in this special scientific field.

On the other hand, how about the academic society in Japanese Neurology? The percentage of female medical doctors and specialists for neurology is increasing in Japan. Academic activities of female Japanese neurologists are also remarkable. However, the number of female Director and Councilor in JSN keeps quite few and seem to be quite difficult to increase. Generally, gender stereotypes reduce organizational efficiency and waste productive energy. For future development of Neurology in Japan, gender equality in the executive office of JSN is required. I will try to discuss how Japanese female neurologists can play an active part in neurology in near future.

[Curriculum Vitae]

1986-1991	Department of Neurology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan
1995-1999	Research Fellow/Research Scientist, Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan
1999-2013	Section Chief, Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Institute of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo, Japan
2013-present	Professor and Chairman, Department of Pathophysiology, Tokyo Medical University
2016-present	(Concurrently) Deputy Director General, Genetic clinic center, Tokyo Medical University
2018-present	(Concurrently) President, Tokyo Medical University

Board Certified Member of the Japanese Society of Internal Medicine,
Advising doctor of the Japanese Society of Neurology
Advising doctor of the Japanese Society of Human Genetics
Board member for Japan Muscle Society
Board member for Japanese Society of Human Genetics
Board member for Japanese Society of Physiology

The Dawn of A New Era - Therapy for GNE Myopathy

Chairs : Madoka Mori-yoshimura

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

Naoki Suzuki

Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan

《Objective》

GNE myopathy is a distal myopathy caused by mutations in GNE gene, resulting in reduced sialic acid synthesis. Phase 3 clinical trial with oral administration of aceneuramic acid was finished just recently, which may well become the world-first approved drug for GNE myopathy. Therefore, we are in the turning point for developing the therapy for this so-far intractable disease. In this symposium, after overviews of distal myopathies and GNE myopathy, the results of clinical trials with oral administration of aceneuramic acid will be presented. Current status of the ManNAc clinical trial led by NIH, and the demographics of the GNE myopathy in China will be discussed by the speaker from the US and China, respectively. Finally, future development of possible therapy beyond the sialic acid supplementation will be discussed.

後援 : 日本筋学会

S-30-1 Distal myopathy - an overview

○ Ichizo Nishino

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



Although proximal muscle diseases are predominantly affected in most muscle diseases, distal, usually leg, muscles are preferentially affected in a group of hereditary myopathies, which are collectively called distal myopathy. In Japan, two most common subtypes are GNE myopathy, which used to be called distal myopathy with rimmed vacuoles, and Miyoshi myopathy. In GNE myopathy, hamstrings in the thigh and tibialis anterior in lower legs are the most preferentially affected in lower limbs. Although it is called distal myopathy, peroneus brevis muscle, which is innervated more distally than tibialis anterior, is often relatively well spared, indicating that tibialis anterior muscle involvement is just one of the patterns of muscle involvement specific to each hereditary muscle disease. Miyoshi myopathy is caused by dysferlin deficiency. Another dysferlinopathy, limb girdle muscular dystrophy 2B/R2 is now known to be the same disease as Miyoshi myopathy based upon the large-scale muscle imaging analysis. Another important distal myopathy is oculopharyngodistal myopathy (OPDM), a rare autosomal dominant myopathy originally described by Satoyoshi et al in 1977. The disease is characterized clinically by ptosis, ophthalmoparesis, dysphagia and distal muscle weakness and pathologically by the presence of rimmed vacuoles in addition to angular atrophic fibers. Recently, CGG repeat expansions in the 5'UTR of four genes, *LRP12*, *GIPCI*, *NOTCH2NLC* and *RILPL1*, have been described as the cause of the disease. In my talk, I will briefly cover the above-mentioned myopathies.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ichizo Nishino, FAAN, FANA, is Director of Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). He obtained his M.D. in 1989 and Ph.D. in 1998 from Kyoto University. After 5 years of training in clinical neurology and 6 years of research fellowship, including 2 years at Columbia University, he was appointed to his current position in 2001. Currently, Dr. Nishino is a Visiting Professor at 6 universities: University of Yamanashi, Shinshu University, Kaohsiung Medical University (Taiwan), Fu Jen Catholic University (Taiwan), Peking University First Hospital (China), and Siriraj Hospital Mahidol University (Thailand). He is also serving as President of Asian-Oceanian Myology Center and Executive Board member in several societies including World Muscle Society.

S-30-2 Clinical characteristics and differential diagnosis of GNE myopathy



○ Madoka Mori-yoshimura

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

GNE myopathy (OMIN 605820), also known as distal myopathy with rimmed vacuoles or Nonaka myopathy, is an early adult-onset myopathy. GNE myopathy has been described as benign and non-progressive, but recent research has revealed its progressive nature and respiratory involvement. Oral sialic acid metabolite treatment can prevent muscle atrophy and weakness, and several clinical trials have shown promising results. Therefore, an accurate diagnosis in the early stages of the disease is critical. In this lecture, characteristics of GNE myopathy, care/therapy, diagnostic points, and differential diagnosis will be discussed.

[Curriculum Vitae]

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

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-30-3 Clinical trials of GNE myopathy in Japan



○ Naoki Suzuki

Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan

GNE myopathy is rare muscle disease affecting distal muscles like tibialis anterior. It was first reported in Japan in the 1980s, ahead of other countries, and has come to be called 'distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)', or 'Nonaka myopathy'. GNE gene, which encodes for a key enzyme in the sialic acid biosynthesis pathway, is mutated in the homozygote or compound heterozygote manner. The lack of sialic acid in skeletal muscle is the critical pathological process in GNE myopathy. GNE myopathy mouse model was established at NCNP, and oral supplementation of sialic acid improves the phenotype of these models. Base on these preclinical data, Phase I clinical trial in Japan was conducted at Tohoku University Hospital using aceneuramic acid (NeuAc), followed by the trials using slow release product of sialic acid. A global Phase II study (NCT01517880) initiated in 2012 in the USA and Israel showed a dose-dependent increase in blood levels and inhibition of the progression of upper limb functional decline. Phase II/III study was performed in Japan (UMIN000020683), and statistically significant improvements were observed in the primary endpoint. On the other hand, the international phase III study (NCT02377921) did not prove the drug's efficacy and the drug development was discontinued in other countries. In Japan, after discussions with PMDA, a double-blind study was again conducted to confirm the results of the phase II/III study in Japan and similar results were obtained successfully. As of December 2022, Regulatory approval is currently under discussion. I will review the history of NeuAc therapeutic development in Japan.

[Curriculum Vitae]

2001	Graduated from Tohoku University School of Medicine
2001-2002	Department of Neurology, Tohoku University Hospital
2002-2003	Iwaki Kyoritsu Hospital & Tohoku Kosei Nenkin Hospital
2003-2007	Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine
2004-2007	Graduate study at Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience
2007-2011	Clinical Fellow at Department of Neurology, Tohoku University Hospital
2011	Assistant Professor at Department of Neurology, Tohoku University Hospital
2011-2014	Postdoctoral Fellow, Eggan Lab, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, HSCI, Harvard University
2014-2019	Assistant Professor at Department of Neurology, Tohoku University Hospital
2019-2020	Chief physician, Department of Neurology, Shodo-kai Southern Tohoku General Hospital
2019-Present	Assistant Professor at Department of Neurology, Tohoku University Hospital

6月2日(金) 13:45 ~ 15:45

第03会場(幕張メッセ国際会議場 2F 201)

S-30-4 N-acetylmannosamine (ManNAc) in GNE myopathy: clinical trials and future prospects○ May Christine V. Malicdan^{1,2}¹National Institute of Health Undiagnosed Diseases Program, USA, ²Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, USA

GNE myopathy is a rare, autosomal recessive muscle disease characterized by slowly progressive skeletal muscle atrophy and weakness, and is due to bi-allelic mutations in the gene that encodes UDP-GlcNAc 2-epimerase/ManNAc kinase (GNE), the key enzyme of N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac, sialic acid) biosynthesis. Patients with GNE myopathy present in early adulthood with skeletal muscle weakness and atrophy, very slowly progressing from distal to proximal and from lower to upper extremity muscles, with relative sparing of the quadriceps. The disease leads to marked disability, wheelchair use, and dependent care. Since no therapies are approved for the condition, GNE myopathy treatment constitutes a significant unmet medical need.

We have previously shown that hyposialylation of muscle membrane glycans plays a major role in the molecular mechanism of the disease. In support of this, the Neu5Ac precursor N-acetylmannosamine (ManNAc) restored glycan sialylation and prevented muscle deterioration in GNE myopathy mouse models. A phase I trial (NCT016334750) showed that single doses up to 10 g ManNAc are safe and increased Neu5Ac synthesis in GNE myopathy subjects.

In this talk, we further present the findings of the 30-month open label phase II study (NCT02346461) which enrolled 12 participants, with a primary objective to determine long-term safety, tolerability, and pharmacokinetics. The secondary objective was to identify clinical endpoints suitable for future clinical trials. Our results showed that long-term administration of ManNAc is safe, restored intracellular Neu5Ac synthesis, improved GNE enzyme function, and increased the sialylation of muscle membrane glycans in GNE myopathy subjects. The phase II study also credence to the utility of the GNE myopathy disease progression model as a viable trial endpoint. We also discuss our continued effort in pursuing ManNAc as a treatment for GNE myopathy.

[Curriculum Vitae]

Dr. May Christine Malicdan completed her training in Neurology and Psychiatry in the University of Santo Tomas, Manila, Philippines. She then joined the laboratory of Dr. Ichizo Nishino at the Department of Neuromuscular Research in the National Center for Neurology and Psychiatry. In Dr. Nishino's laboratory, she found her unwavering interest in medical and translational research. With a joint partnership program between Dr. Nishino's laboratory and the University of Kyoto, she obtained her PhD in Neuroscience. Her work revolved on GNE myopathy, where she published pioneering work on preclinical trials using sialic acid. With a deep yearning for translational medicine, Dr. Malicdan moved to the US and joined the laboratory of Dr. William Gahl at the National Human Genome Research Institute of the National Institutes of Health as a visiting postdoctoral fellow and was trained in human genetics and bioinformatics. She then became a staff scientist, and, with a combined expertise in molecular and cellular biology, bioinformatics and genomics, lead research teams to achieve break-through discoveries in genetics, genomics and translational research. Dr. Malicdan is currently an Associate Investigator in the Medical Branch of NHGRI, and continues to define molecular basis of rare genetic disorders, specifically those that involve lysosomes.

S-30-5 Mutation profile of GNE Gene in Chinese cohort with GNE Myopathy: an update○ Wen-hua Zhu^{1,2,3}, Ke-xin Jiao^{1,2,3}, Jian-ying Xi^{1,2,3}, Chong-bo Zhao^{1,2,3}¹Department of Neurology, Huashan Hospital Fudan University, China, ²National Center for Neurological Disorders (NCND), China, ³Huashan Rare Disease Center, Shanghai Medical College, Fudan University, China

Objective GNE myopathy is a rare autosomal recessive distal myopathy caused by mutations in UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE), the bi-functional enzyme critical for sialic acid biosynthesis. Recent reports show that certain GNE variants cause severe thrombocytopenia with/without muscle weakness.

Methods In this study, we summarized the clinical features, hematological characteristics, and genetic profiles of 83 patients with GNE myopathy.

Results Different types of mutations were identified in our cohort, including missense mutations, nonsense mutations, small insertion/deletions, splice-site mutations, gross genomic rearrangements and a deep intronic mutation, expanding the spectrum of GNE mutational spectrum. The most frequent mutation in Chinese population was D207V, which related with a milder phenotype as the onset of the disease is much later in the compound heterozygotes with this mutation. Interestingly, half of the patients with the deep intronic mutation presented with thrombocytopenia, of which the underlying mechanism remains to be elucidated.

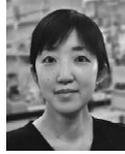
Conclusions GNE myopathy is among the expanding list of inherited myopathies associated with hematological abnormalities. Whether platelet sialylation defect might serve as a potential disease biomarker in GNE myopathy needs to be further clarified.

[Curriculum Vitae]

Department of Neurology, Huashan Hospital Fudan University, Shanghai, China
National Center for Neurological Disorders (NCND), Shanghai, China
Huashan Rare Disease Center, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China

Professor Wen-hua Zhu received her MD degree in 2003 at Fudan University, Shanghai, China. She completed a residency in Neurology in 2006. From 2006 till 2011 she worked at the Department of Neurology, Huashan Hospital on the multi-discipline diagnostic approach of neuromuscular disorders. She finished her PhD in 2011. From 2014 till 2016 she worked as a postdoctoral fellow at the National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan. Since 2011 she has been Staff Member of the Department of Neurology at Huashan Hospital. She became an associate professor in neurology in 2019. She is a member of Committee of Neuromuscular Diseases, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Professor Wen-hua Zhu has published more than 30 articles in peer reviewed scientific medical journal. Her main interest is to revealing the pathogenesis of hereditary muscle diseases, including GNE myopathy, oculopharyngodistal myopathy and various muscular dystrophies.

S-30-6 Therapy development for GNE myopathy beyond oral sialic acid supplementation



○ Wakako Yoshioka, Ichizo Nishino

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP),
Japan

GNE myopathy is caused by pathogenic variants in *GNE* gene encoding a bifunctional enzyme UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase, which catalyzes critical steps in sialic acid (SA) biosynthesis. Hyposialylation is considered to be the essential cause of muscle weakness in GNE myopathy. Following the proof of concept of oral SA supplementation therapy established in preclinical studies using a mouse model, clinical trials of NeuAc-ER supplementation to human patients has been conducted. Although international clinical trials failed to demonstrate desired effect, trials in Japan reached the significance, giving big hope to the patients and supporting the efficacy of SA supplementation in human. Even though, the efficacy is still limited, most likely due to difficulty maintaining the SA level at considerable concentration for sufficient period of time. Development of much more effective treatments are being awaited. I will introduce attempts to develop therapy beyond oral SA supplementation; 1. Antioxidant (oral N-acetylcysteine) that targets reactive oxygen species which ameliorates muscle phenotypes in a mouse model, 2. Gene therapies, a logical way to treat monogenic disorders, 3. Small molecules to activate enzyme activities, and 4. Cell transplantation therapy. Numerous efforts to find a cure are ongoing, and continuous, stable, and high sialic acid supplementation will be the key.

[Curriculum Vitae]

Initially trained as a nephrologist after graduating from Tokyo Medical and Dental University in 2007. She started muscle disease research at Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) in 2017 as a research scholar as she herself is a patient of GNE myopathy while being co-appointed as a genetic curator of nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. She has published papers on multidimensional analyses to elucidate the pathomechanism caused by the Japanese founder non-catalytic variant, and on nationwide survey to understand the extra-muscular manifestations and impact of pregnancy on disease progression. She is a recipient of World Muscle Society Best Oral Presentation Award in 2021 and Runner-up award in 2022. She is currently focusing on establishing a new therapy.

Lessons Learned from Imaging on Clinical Issues in Parkinson's Disease and related disorders

Chairs : Yasuomi Ouchi

Hamamatsu University School of Medicine,
Department of Biofunctional Imaging, Japan

Hitoshi Shimada

Department of Functional Neurology &
Neurosurgery, Center for Integrated Human
Brain Science, Brain Research Institute,
Niigata University, Japan

《Objective》

Parkinson's disease (PD) and related disorders present with a variety of clinical manifestations, including motor and non-motor symptoms, and their clinical course is diverse. This diversity complicates the treatment and care of PD and related disorders. The objectives of this symposium are: 1) to summarize clinical issues including diagnosis and treatment in PD and related disorders, 2) to discuss the limitations and future prospects of diagnostic imaging in PD and atypical parkinsonian syndromes, and 3) to understand the pathological basis behind various motor and non-motor symptoms and therapeutic interventions for them through imaging studies; 4) to understand the state-of-the-art imaging techniques to achieve disease-modifying therapies. Through this symposium, we aim to achieve a comprehensive understanding of PD and related disorders, leading to better medical practice.

後援 : 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
(MDSJ)

S-31-1 Clinical issues in Parkinson's Disease and Related disorders



○ Francisco Cardoso

The Federal University of Minas Gerais, Brazil

The aim of this talk is to describe some selected motor and non-motor clinical phenomena in parkinsonism. Axial abnormalities are increasingly described in patients with Parkinson's Disease (PD) and atypical parkinsonism. Antecollis describes severe flexion of the neck. This is more commonly seen in Multiple System Atrophy (MSA) but can also be found in PD, when it is often drug-induced. Camptocormia refers to flexion of the trunk when standing or walking but it disappears when the patient is lying down. Its pathogenesis remains to be determined but it is likely a result of multiple factors. A few patients with parkinsonism can develop cranial dystonia. This may happen in PD as a phenomenology of levodopa-induced dyskinesia. However, levodopa-induced oromandibular dystonia is more commonly related to MSA. Apraxia of the eyelid opening and blepharospasm in general occur almost often in tauopathies, particularly progressive supranuclear palsy. Impulse control disorders (ICD) are a group of conditions characterized by uncontrollable behaviors such as pathological sex, gambling, shopping, eating and others. Although highly correlated with exposure to dopamine agonists, there is growing evidence of increased impulsivity in de novo PD patients non-exposed to any pharmacological agent. A small group of PD patients treated with dopamine agents, particularly dopamine agonists, develop pathological jealousy, called Othello syndrome.

【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 260 peer-reviewed papers and 122 chapters of books.

6月2日 (金) 13:45 ~ 15:45

第06会場(幕張メッセ国際会議場 3F 302)

S-31-2 Challenges and Future Prospects for Diagnostic Imaging and Biomarker of PD and Atypical Parkinsonism

○ Taku Hatano, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan

Parkinson's disease (PD) is known as the commonest hypokinetic movement disorder. Patients with PD show parkinsonism, including bradykinesia, tremor, and rigidity. The diagnosis of PD is usually based on clinical symptoms. However, some patients have non-typical PD clinical findings and courses that are challenged for diagnosis. These cases may have atypical parkinsonism, such as progressive supranuclear palsy (PSP) and multiple system atrophy (MSA).

Furthermore, PD and related disorders are caused by neuronal degeneration. Patients with PD and atypical parkinsonism have many troublesome symptoms, and patients' quality of life gradually deteriorates due to the progression of neuronal loss. Therefore, early diagnosis and revealing pathomechanisms are essential for developing disease-modifying therapies. In this context, diagnostic imaging and biomarkers for PD and related disorders should be needed. In imaging biomarkers, cranial MRI, dopamine transporter imaging, and MIBG cardiac nerve scintigraphy have been available for diagnosing PD and related disorders in usual clinics. In addition, advanced diffusion MRI is able to grasp the abnormal findings of white matter microstructure. These imaging examinations will be clues for diagnosing PD and atypical parkinsonism and understanding the disease progression. Recent technologies also developed serum biomarkers for diagnosing these disorders. These markers will shed light on understanding and diagnosing PD and atypical parkinsonism.

[Curriculum Vitae]

He received his MD degree from Juntendo University in 1999. He graduated with his PhD in 2007 and was appointed Assistant Professor of Neurology at Juntendo University in the same year. Since 2011, Dr. Hatano has been Associate Professor of Neurology at Juntendo University.

His main research interests include the pathogenesis of Parkinson's disease.

In 2010, he received a silver medal for a case presentation at a Video Olympic event at the 14th International congress of PD & MD in Buenos Aires. In 2016, he received the Leadership Training and Development Program for Young Movement Disorder Neurologists in the international movement disorder society. In 2020, he received a grant from the Setsuro Fujii Memorial Osaka Foundation for the Promotion of Fundamental Medical Research and the Juntendo Academic Encouragement Award. He is a member of the International Congress Scientific Program Committee of the International Congress of the International MDS.

S-31-3 Gait-combined closed-loop brain stimulation can improve walking dynamics in Parkinson's disease

○ Yoshino Ueki

Department of Rehabilitation medicine, Nagoya City University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: Gait disturbance lowers activities of daily living in patients with Parkinson's disease (PD) and related disorders. However, the effectiveness of pharmacological, surgical, and rehabilitative treatments is limited. We recently developed a novel neuromodulation approach using gait-combined closed-loop transcranial electrical stimulation (tES) for healthy volunteers and post-stroke patients, and achieved significant entrainment of gait rhythm and an increase in gait speed. Here, we tested the efficacy of this intervention in patients with Parkinsonian gait disturbances.

Methods: Twenty-three patients were randomly assigned to a real intervention group using gait-combined closed-loop oscillatory tES over the cerebellum at the frequency of individualized comfortable gait rhythm, and to a sham control group.

Results: Ten intervention sessions were completed for all patients and showed that the gait speed ($F_{(1, 21)}=13.0$, $p=0.002$) and stride length ($F_{(1, 21)}=8.9$, $p=0.007$) were significantly increased after tES, but not after sham stimulation. Moreover, gait symmetry measured by swing phase time ($F_{(1, 21)}=11.9$, $p=0.002$) and subjective feelings about freezing ($F_{(1, 21)}=14.9$, $p=0.001$) were significantly improved during gait.

Interpretation: These findings showed that gait-combined closed-loop tES over the cerebellum improved Parkinsonian gait disturbances, possibly through the modulation of brain networks generating gait rhythms. This new non-pharmacological and non-invasive intervention could be a breakthrough in restoring gait function in patients with PD and related disorders.

[Curriculum Vitae]

1997- 1998 Resident in Internal Medicine, Kyoto University Hospital
1998- 2000 Physician, Department of Neurology, Takeda General Hospital

2000-2002 Physician, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

2002-2004 Kyoto University Graduate School of Medicine

2004-2005 Human motor control section, NINDS, NIH, USA
2007- Physician, Department of Neurology, Nagoya City University hospital

2009- Associate professor, Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medicine

1998- Assistant professor, Department of Rehabilitation medicine, Nagoya City University Graduate School of Medicine

2020- Professor, Department of Rehabilitation medicine, Nagoya City University Graduate School of Medicine

S-31-4 Pathophysiological Imaging of PD and APS -Toward Realization of Disease-Modifying Therapies-



○ Hitoshi Shimada^{1,2,3}

¹Department of Functional Neurology & Neurosurgery, Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan, ³Department of Neurology, Chiba University, Japan

Neurotransmitter imaging studies of the dopaminergic and non-dopaminergic nervous systems have been conducted in Parkinson's disease (PD) and PD-related disorders, and have contributed to the understanding of the pathogenesis of these diseases. Furthermore, many therapeutic agents have been developed in PD, contributing to the improvement of symptoms, activity of daily living (ADL), and quality of life (QOL). However, even in PD, where the greatest number of therapeutic agents have been developed in the field of neurodegenerative disorders, existing agents are limited to symptom-improving drugs, and the development of disease-modifying agents that inhibit disease progression has yet to be realized.

The brain pathology is characterized by the presence of alpha-synuclein aggregates in PD and tau changes in atypical parkinsonian syndrome (APS) such as progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). Since these abnormally accumulated proteins in the brain are assumed to be closely related to neurological disorders, they are pivotal therapeutic target molecules. Therapeutic agents targeting abnormal protein aggregates in the brain are expected to become candidate disease-modifying agents for PD and APS, and the development of imaging techniques to visualize brain abnormal proteins is an important issue in facilitating the development of these agents. In fact, the development of amyloid- β antibody drugs for Alzheimer's disease has progressed, and some of them are now in clinical use as disease-modifying drugs overseas.

In this talk, I will review the trends and future challenges in the development of imaging techniques for α -synuclein aggregates and tau changes to facilitate the development of disease-modifying drugs in PD and APS.

[Curriculum Vitae]

Dr. Shimada obtained his M.D. from Chiba University in 2003 and trained in Neurology at Chiba University Hospital and affiliated hospitals. He received his Ph.D. degree in Advanced Life Science from Chiba University, Japan, in 2009. He was a postdoctoral researcher from April 2009, a researcher from December 2009, senior researcher from July 2014, and the principal researcher from July 2017 at the Department of Functional Brain Imaging Research, National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Chiba, Japan. He has transferred to the Center for integrated human brain science of Niigata University as a professor as of April 1st, 2021. His current research interests include Molecular Neuroimaging (especially neuropathological imaging such as amyloid, tau, and synuclein PET imaging) in Neurodegenerative disorders, physiological background of psychiatric symptoms, human perception and cognition, and neuroplasticity.

Functional neurological disorders: updates and the role of neurologists

Chairs : Jon Stone

The University of Edinburgh, UK

Masahiro Sonoo

Department of Neurology, Teikyo University
School of Medicine, Japan

《Objective》

Functional neurological disorders (FND), previously called Hysteria, is a classical disorder which was known in the ancient Egypt. It is a common disease even now, and should be paid more attention in clinical medicine. The newest DSM-5 declared that the diagnosis of FND is now left to the neurologist. We should actively diagnose FND based on "positive signs" as early as possible, with minimal ancillary tests for exclusion diagnosis. Recently, the management as well as the diagnosis of FND attract the increasing interest of neurologists in the world. It is argued that the assessment by a neurologist even becomes the important step of the treatment. In this symposium, world experts will discuss updates regarding FND research and practice, especially focusing on the role of neurologists.

S-32-1 Functional weakness

○ Masahiro Sonoo

Department of Neurology, Teikyo University
School of Medicine, Japan



Functional weakness is one of the most frequent symptoms of functional neurological disorders (FND). Babinski said that functional paresis should not be diagnosed by demographic features or psychological triggers or motivations but by the features of the paresis itself, and discovered the Babinski's sign. This argument has been supported by succeeding researchers and was recently confirmed by the newest DSM-5. We should actively diagnose FND based on "positive signs" as early as possible, with minimal ancillary tests for exclusion. Many positive signs of functional weakness have been described. Negative Babinski's sign in paralyzed lower-limb and symmetrical tendon reflexes in asymmetrically paretic limbs are also such examples. Give-way weakness is famous but this is not a specific sign but can be observed in various organic disorders. The distribution of weakness is also characteristic: flexors and extensors are similarly impaired, in contrast to pyramidal weakness. Several signs to detect functional weakness utilizing synergy have been described. Babinski reported symmetrical whistling and platysma in unilateral paralysis of the face, and the trunk-thigh sign of Babinski, the latter being not much useful because weakness of gluteus maximus is rare in organic disorders. Hoover's test utilizes the synergy of iliopsoas and contralateral gluteus maximus. However, its procedure is often misunderstood, leading to unjustified devaluation. In fact, this test is sufficiently reliable. Sonoo abductor test utilizes the synergy of bilateral gluteus medius muscles. The examiner asks the subject to abduct each leg and observe the movement of the unabdected leg while exerting the same adducting forces by both hands of the examiner. Paradoxical wrist flexion is another positive sign reported by the speaker, which utilizes the greater involvement of an active movement in functional weakness. Nerve conduction studies and needle EMG are useful to verify functional weakness.

【Curriculum Vitae】

Education: 1989 Ph.D. (Dr. of Medical Science), The University of Tokyo
1982 M.D. The University of Tokyo, School of Medicine

Professional Experience:

2016-present Dean of Graduate School of Medicine, Teikyo University, Tokyo (concurrent)
2011-present Professor and Chairman, Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine
1992-2011 Assistant/Associate Professor, Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine
1991-1992 Guest Researcher, Department of Clinical Neurophysiology, Uppsala University Hospital, Sweden (Professor Erik Stålberg's laboratory)
1982-1991 Tokyo University Hospital and related institutions
Editorial board of Muscle and Nerve, Clinical Neurophysiology Practice, and Clinical Neurophysiology

Fields of Specialty: Neurological symptomatology (new positive signs of FND: Sonoo abductor test, paradoxical wrist flexion, MMT, myotome), Neuromuscular Electrodagnosis (Needle EMG, SFEMG, SEPs, NCS, ALS, CTS, true neurogenic TOS).

6月3日(土) 8:00 ~ 10:00

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

S-32-2 Functional Movement disorders: The Role of Neurologists



○ Masahiko Tomiyama

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

In recent years, the term "functional" is starting to replace "psychogenic" when referring to a specific group of movement disorders, with an increasing emphasis being placed on the role of neurologists in the management of these disorders. These conditions are common and disabling, and often difficult to diagnose. History taking and physical examination may highlight positive signs suggestive of diagnosis, which should not be based on exclusion. During examination, the distraction sign may be observed. When a functional movement disorder is present, the patient's movements may vary over time. The role of a neurologist is not only to diagnose functional movement disorders, but also explain to the patient that the patient has a distinct neurological disorder and provide clinical evidence that supports the diagnosis. It is useful to share the positive signs with patients when explaining the diagnosis. In this talk, I describe patients with functional movement disorders to demonstrate how the diagnosis is made and how one can explain the diagnosis to the patient. Once a patient accepts and understands the diagnosis, treatment can be initiated. Collaboration with psychiatrists and physiotherapists is essential to ameliorate functional movements.

[Curriculum Vitae]

Education	
1990	PhD in Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
1986	MD, Hirosaki University School of Medicine
Current Positions	
2019-	Professor, Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
Previous Positions	
2018	Director of Neurological Disorder and Stroke Center, Aomori Prefectural Central Hospital
2014-2018	Chief of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital
2009-2014	Chief of Stroke Care Unit, Aomori Prefectural Central Hospital
2007-2008	Associate Professor, Hirosaki University School of Medicine
1998-2006	Assistant Professor, Hirosaki University School of Medicine

S-32-3 Functional Neurological Disorder (FND) - an overview and "the assessment as treatment"



○ Jon Stone

University of Edinburgh, UK

The evidence for our understanding and approach to Functional Neurological Disorder (FND) in a neurology setting has undergone a significant change in the last 10-15 years in terms. In this lecture I will give an overview of these changes highlighting the following:

- FND is a **diagnosis of inclusion**, not exclusion, and should be made only when there are typical clinical features or signs on examination such as Hoover's sign, tremor entrainment test, or typical features of a functional seizure
- **Preceding stress** and/or previous/comorbid psychological trauma is a **risk factor for FND but only of MANY causes** and is quite often not present. It is not required for the diagnosis
- Positive diagnosis allows identification of FND alongside **comorbid neurological conditions** such as migraine, prodromal Parkinson's disease and epilepsy, which are **just as important** as 'stress' as risk factors for FND.
- **Persistent Postural Perceptual Dizziness (PPPD)** and **Functional Cognitive Disorder** are new subtypes of FND.
- We know more about the **neural substrates of FND** in the brain. Networks involved in agency, attention, limbic system and motor control are all implicated. FND is a condition that **OUGHT** to exist based on increasingly popular and robust predictive processing models of the brain.
- There is a wide range of evidence now for why **FND is genuine and not feigning or malingering**.
- Neurology treatment begins with **clear communication of the diagnosis** such as sharing evidence from positive clinical signs which provide evidence that there is a 'software' problem of the brain rather than a 'hardware' problem due to damage.
- There is randomized controlled trial **evidence for multidisciplinary therapy** which includes physiotherapy, occupational therapy, and speech therapy, and not just psychological therapy, although the latter remains important.

[Curriculum Vitae]

Professor Jon Stone is Professor of Neurology at the University of Edinburgh and Consultant Neurologist with NHS Lothian. Professor Stone has promoted a new transparent multidisciplinary approach to understanding, diagnosing, and communicating Functional Neurological Disorder (FND). In 2009 he made the first website (and now app) for patients with FND at www.neurosymptoms.org which is now widely used across the world. He has published over 300 articles in the area including large cohort, mechanism, and treatment studies, and led on new diagnostic criteria for FND in DSM-5 and ICD-11. He is the first Secretary and co-founder of the new international FND society (www.fndsociety.org). His awards include the Jean Hunter prize from the Royal College of Physicians (2014), Royal College of Psychiatry President's Medal (2017), the Ted Burns Humanism in Neurology Award from the American Brain Foundation (2020), and the John Walton Lecture Award from the Association of British Neurologists (2022).
www.neurosymptoms.org
www.fndsociety.org
<https://www.ed.ac.uk/profile/dr-jon-stone>
 Twitter: @jonstoneneuro
 Email: Jon.Stone@ed.ac.uk

脳神経内科の開発最前線、規制当局やAROとのコラボレーションを考えて進める開発

座長：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学
森豊 隆志 東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター

〈ねらい〉

脳神経内科の領域においては、昨今アカデミアも関わっての医薬品開発が盛んになっている。それらを支えているのは、さまざまな医薬品等の開発促進制度であり、またアカデミアのシーズ探索から非臨床試験をへてFirst in Human試験、早期探索試験などの医師主導治験の実施を支える臨床研究中核病院などに代表されるA R O (Academic Research Organization)の組織である。

本シンポジウムでは、国内におけるアカデミアの研究開発を進める上で知っておくべき開発促進制度や昨今の開発状況、AROの活動について理解するとともに、それらの支援のもとで承認に結びついた実例も踏まえて共有することで、国内におけるさらなるアカデミア発脳神経内科領域の医薬品開発促進のためのシンポジウムとしたい。

S-33-1 医薬品等開発のための公的支援策について

○正村 優子
厚生労働省

医薬品等開発については、日本医療研究開発機構 (AMED) を通じて、基礎研究の段階における革新的な技術開発に対する支援や、臨床研究・治験の段階における希少疾患の医薬品開発に対する支援等、基礎研究から実用化に至るまで一貫通貫の支援を行っている。脳神経内科領域の開発では、AMEDの「疾患基礎研究プロジェクト」の脳とこころの研究推進プログラム(文部科学省)において、精神・神経疾患メカニズムの解明等の研究開発を推進しており、他プロジェクトの臨床研究等と連携する研究支援体制を構築している。また、「医薬品プロジェクト」では、患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・治験の推進として、臨床研究・医師主導治験のプロトコール作成や実施に関して支援を行っている。さらに、産学官連携を介した創薬研究の振興の推進として、産学官共同創薬研究プロジェクト (GAPFREE) を実施している。本プロジェクトは、参画企業も一定の研究費を拠出し、その研究成果を参画企業による創薬等につなげることを前提に、アカデミアと参画企業による共同研究を行うプロジェクトである。

また、厚生労働省では、クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) 構想の取り組みとして、疾患登録システム (レジストリ) を活用した革新的な医薬品等の開発環境の整備を進めている。企業によるレジストリの利活用方法として、市場性調査、臨床試験計画時における実施可能性調査、患者リクルート、あるいは治験対照群としての活用や製造販売後安全性調査での活用等が挙げられる。また、レジストリデータが薬事申請データに利用され、承認を取得した医薬品、医療機器も少しずつ増えてきている。

CIN事業では、レジストリに関する相談対応や全国のレジストリ一覧の一般公開等を行っている。また、希少疾患・難病領域や小児領域等の医薬品・医療機器開発におけるレジストリの利活用をさらに促進させるための支援をしており、アカデミア等のレジストリ保有者とレジストリを活用したい企業とのマッチングを実施している。これに加え、企業による臨床試験や研究開発にレジストリを活用するための改修、レジストリを薬事申請へ利用する目的でデータの信頼性を確保するための改修等に対して支援している。

【略歴】

病院薬剤師を経て、2011年4月より北里大学病院臨床試験センターにてCRC (臨床研究コーディネーター) 業務、治験薬管理業務に従事。2022年4月より現職。

S-33-2 昨今の脳神経内科領域の新医薬品の動向

○上村 昌寛¹、佐久嶋 研²¹独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部、²独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部

脳神経内科の対象には、片頭痛といった機能性疾患や筋萎縮性側索硬化症といった神経変性疾患などのように多様な疾患が含まれる。近年、神経疾患の病態解明が進んだことにより、新しいコンセプトに基づいた医薬品の開発が加速し、実臨床で新規の治療薬を使用する機会が増えてきた。例えば、片頭痛では標的蛋白(CGRP)に特異的に作用するモノクローナル抗体製剤が、脊髄性筋萎縮症には標的mRNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤が使用可能となっている。これら新医薬品は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)での審査を経て、承認される。PMDAでは、複数の非臨床試験・臨床試験のデータに基づいて医薬品の効能・効果、用法・用量、臨床的な位置づけに加え、適正使用のために必要な注意喚起、市販後の安全対策などについても審査する。これらの論点における審査内容は、審査報告書にまとめられ、PMDAのウェブサイト上で一般に公開されている。審査報告書に記載されている内容は、医薬品を扱う医療関係者だけでなく、医薬品の開発に関わる研究者等にとっても新薬の特徴を把握する、新薬の開発戦略を立案する際などに参考となる情報である。本講演では、最近承認された新医薬品の審査報告書を参考に、臨床的な位置づけや効能・効果等は判断するにあたり議論された内容を紹介し、脳神経内科領域の新規医薬品の動向について私見を交えて述べたい。

【略歴】

所属・職名：
医薬品医療機器総合機構新薬審査第2部・審査専門員(臨床医学担当)

職歴：
2006年 4月 日鋼記念病院初期研修医
2008年 4月 新潟大学医学部総合病院脳神経内科レジデント
2009年 4月 竹田総合病院脳神経内科医師
2010年 4月 国立循環器病研究センター脳血管内科学部脳神経内科レジデント
2012年10月 新潟大学医学部総合病院脳神経内科医員
2013年 4月 新潟大学医学部総合病院高次救命災害治療センター特任助教
2018年 4月 新潟大学医学部総合病院脳神経内科特任助教
2020年 2月 新潟大学医学部総合病院脳神経内科助教
2022年 4月 現職(および新潟大学脳研究所非常勤講師)

資格：
日本内科学会総合内科専門医
日本神経学会認定脳神経内科専門医
日本脳卒中学会認定脳卒中専門医
日本内科学会認定総合内科専門医
日本神経学会認定脳神経内科指導医

学位：
医学博士(新潟大学)

学会：
日本内科学会、日本神経学会、日本認知症学会、日本脳卒中学会、日本脳神経超音波学会、日本脳血管・認知症学会

S-33-3 AROとは何か、AROが支えるアカデミアの研究開発



○森豊 隆志

東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター

AROはAcademic Research Organizationの略で、研究機関や医療機関等を有する大学等がその機能を活用して、医薬品開発等を含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織とされ(日本医療研究開発機構(AMED))、施設により「橋渡し研究推進センター」、「臨床研究推進センター」、「治験センター」など、様々な呼称が用いられている。AROが有する支援可能な機能としては、(1)シーズ・知財管理、研究費獲得、(2)医薬品製造、Cell Processing Center(CPC)、(3)非臨床試験、第I相試験専用病床、(4)治験施設支援機関(SMO)的業務、(5)開発業務受託機関(CRO)的業務、など開発の様々なステージに対応したものがある(戸高,日本臨床外科学会雑誌)。これらの業務を遂行するためには、(1)管理運営、(2)開発企画(プロジェクトマネージャー)、(3)臨床試験(スタディマネージャー、試験物管理担当、CRC、モニター、監査担当、安全性情報管理担当、統計担当、データマネージャー、IT担当)、(4)知財等、(5)法務、(6)非臨床試験、(7)製造品質(試験物品質管理、CPC)、(8)臨床研究倫理、(9)臨床研究に関する教育、(10)ARO広報、(11)ARO事務、などの業務に精通した人材が必要となる。文部科学省が認定している橋渡し研究支援機関(11機関)、厚生労働省が承認している臨床研究中核病院(14病院)で構成されるAMEDの革新的医療技術創出拠点のように、我が国における拠点として前述の機能や人材の多くを有するものから、治験管理を主とした支援のみを行う小規模なものまで様々なタイプのAROが存在し、アカデミアにおける研究開発支援を行っている。

2003年7月30日に改正薬事法が施行され、医師自らが主導して行う治験、いわゆる「医師主導治験」の実施が可能になった。制度が出来た当初は、治験届の数も少なかったが、その後、機能の充実したAROが整備されてきたこともあり治験届の数も増え、医師主導治験で得られたデータにより製造販売承認が与えられた事例も出てきている。今後も、アカデミアが強みとする再生医療等の先端医療分野や希少疾病に対する治療薬の開発などの成果が期待されている。

本講演では、アカデミアの研究開発におけるAROと上手く協力するためのポイントを含めて概説したい。

【略歴】

1986年 鹿児島大学 医学部 卒業
1986年 鹿児島大学 医学部 第三内科
1991年 国立療養所南九州病院 神経内科
1992年 米国ミネソタ大学 医学部 留学
1998年 鹿児島大学 医学部 生理学第一 講師
2001年 出水郡医師会立阿久根市民病院 神経内科 科長
2003年 愛媛大学医学部附属病院 創薬・育薬センター 准教授・副センター長
2010年 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部 審査役代理
2012年 東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室 特任准教授/臨床研究支援センター フェーズ1ユニット長
2015年 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 准教授・副センター長
2015年 東京大学医学部附属病院 臨床研究ガバナンス部 特任教授・部長
2018年 東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 教授・センター長
2021年 東京大学医学部附属病院 病院長補佐(臨床研究担当)
国立大病院臨床研究推進会議代表幹事、ARO協議会理事

S-33-4 取り下げ演題

S-33-5 脳神経内科領域の臨床開発研究におけるアカデミアへの期待 - 製薬企業の立場から



○藤本 陽子

ファイザー株式会社

脳神経内科領域はアンメット・メディカル・ニーズが高い疾患が多く、製薬企業にとって臨床開発研究の注力領域である。近年、細胞治療、遺伝子治療、核酸医薬といった新たな創薬モダリティが登場しているが、こうしたテクノロジーの応用においても脳神経内科領域は重要な領域である。その一方で、臨床開発研究の難易度が高い疾患領域の筆頭としても脳神経内科が挙げられる。臨床研究での効果判定が難しい疾患が多く、とくに昨今開発が進んでいる、神経変性疾患に対する疾患修飾薬はそのハードルを一層上げている。

このような脳神経内科領域での創薬の成功に向けてアカデミアに期待することは、製薬企業では不可能なアカデミアとしての特権や強みを生かした取り組みである。具体的には次の3点を挙げたい。一点目は、実臨床で集積されるリアルワールドエビデンスの構築である。実臨床における長期的な治療効果や副作用の評価に加え、臨床研究のベースラインとなる自然経過データ集積もきわめて有益である。その効果的な手段としてレジストリーの構築が挙げられる。二点目は、複数の企業に跨る医薬品や開発候補品を同一プロトコル中で評価するプラットフォーム試験の実施である。これは症例数が少ない疾患や進行性の疾患において極めて優れた仕組みであるが、企業単独では実施することが不可能でありアカデミアの主導に期待したい。三点目として、海外研究者との主体的な連携や患者へのアプローチ等、臨床研究のハブとしての国内臨床研究の推進を挙げたい。昨今、欧米を中心に製薬企業が関与せずにアカデミアやベンチャー主導で進められている治験の数が急増している。こうした治験を主導する研究者との主体的な連携や、企業治験の症例組み入れ推進や臨床開発研究の適正化に向けての患者への情報提供等は企業の手が届かない部分でありアカデミアに期待したいところである。

かつては製薬企業主導の臨床開発研究に対して企業から委託を受けたアカデミアが支援する流れが主体であったが、今後はアカデミアが主体となって製薬企業を巻き込んで進めていく流れも重要となることが欧米の先行事例から伺える。このような動きを日本国内で推進するためには、アカデミア、すなわち学会内や医療機関を結ぶ連携の強化、臨床研究に携わる人材の育成と確保、そして医療従事者と製薬企業の双方の意識改革が重要であると考えられる。

【略歴】

1992年 東京医科歯科大学 医学部 医学科 卒業
 2005年 東京医科歯科大学 大学院 医歯学総合研究科 脳行動病態学講座 卒業
 2022年 名古屋商科大学 大学院 マネジメント研究科 卒業
 1992年 東京都立神経病院 神経内科 東京都立墨東病院 内科 等に勤務
 1997年 米国デューク大学 免疫学教室 リサーチフェロー
 2001年 東京医科歯科大学 医学部附属病院 神経内科 等
 2002年 ファイザー株式会社 臨床開発企画部 神経疾患領域開発部長 等
 2013年 同 グローバルエスタブリッシュ医薬品事業部門 メディカル統括部長 等
 2019年 同 取締役 執行役員 ワクチン部門長
 2023年 同 取締役 執行役員 mRNA・抗ウイルス医薬品部門長
 現在に至る

若手研究者必見! 他学会から学ぶ研究トピックスと新しい潮流

座長: 村山 繁雄 大阪大学大学院連合小児発達学
研究科附属子どもの心の分子統御機
構研究センターブレインバンク・
バイオリソース部門

高橋 良輔 京都大学医学部附属病院脳神経
内科

〈ねらい〉

神経研究には基礎・臨床の多様な研究者が関わっており、その範囲はますます広がっています。また、ライフサイエンスの多くの領域で、異分野融合による研究の活性化が進んでいます。本シンポジウムでは、神経学会にかかわりの深い基礎分野の学会と共催で、各学会の研究の潮流や将来展望を詳細していただき、主として若手研究者に刺激やインスピレーションを与える内容にしたいと思います。

後援: 日本神経病理学会 / 日本神経化学会 / 日本神経科学学会 / 日本生物学的神経医学会

S-34-1 ホットトピックス—神経病理学会

○村山 繁雄^{1,2}¹大阪大学 小児発達学研究科、²東京都健康長寿医療センター

神経病理学会のホットトピックスとして、神経変性疾患病理研究において、診断品質管理における貢献と、全身剖検を基盤としている二点について述べる。

神経変性疾患は、異常蛋白蓄積が基盤であることが、形態病理と分子病理の両方から明らかとなった。タウ、アミロイドβ、TDP43蛋白が代表であり、これらの異常蛋白が神経回路網を通じてプリオン様伝播を示すとする仮説が現在注目されている。本邦においては、硬膜移植後クロイツフェルトヤコブ病(CJD)に端を発したプリオン病サーベイランスが、日本神経学会が総力で協力するかたちで継続している。臨床情報、脳波・画像所見、プリオン遺伝子検出による臨床サーベイランスと、剖検が得られた時の剖検脳免疫組織化学、Western blot検出による確実例の積み重ねが、委員会での承認のかたちで全例に行われている。神経学的所見、放射線画像、髄液バイオマーカー、プリオン遺伝子の病的変異と多型、Western blotで検出される立体構造の違い、通常染色と免疫組織化学所見評価により病型分類がなされている。日本神経病理学会ではこのプロトタイプに基づき、タウ、αシヌクレイン、TDP43についても同様の品質管理を行っている。

皮質基底核変性症(CBD)についてはブレインバンク委員会主導で、米国神経病理学会が行った中央診断に、Western blotとタウ遺伝子変異検出を加え、診断確立例を決定した。確立例凍結脳よりCBD 4リピートタウ蓄積部位を選定し、そこより蓄積タウを分離し、原子間顕微鏡で構造解析を達成することが出来た。同様に、多系統萎縮症、パーキンソン病のαシヌクレイン凝集体、筋萎縮性側索硬化症のTDP43凝集体の構造解析を行うことが出来た。さらにタウ線維の原子間顕微鏡による構造的差が、疾患を規定することが明らかになった。

一方、本邦の全身剖検を基盤とする病理診断を基盤とするブレインバンクは、欧米のブレインバンクが脳だけのリカバリーで、診断でなく所見である点と体制が異なる。レビー小体病理は中枢・末梢自律神経系を侵すため、本態解明には全身剖検が必要である。アルツハイマー病とパーキンソン病において、全身でDNA修飾が起きているとする研究成果は、この基盤の元に成立した。また、パーキンソン病body first、brain first仮説の検証には、本邦の体制が必須と考えられる。

【略歴】

1979年 3月 東京大学医学部医学科卒業医師免許取得。
1979年 6月 東京大学医学部附属病院神経内科医員。
1985年 11月 東京大学医学部脳研旧施設神経病理部門助教。
1988年 6月 東京大学医学博士号「Pick病の免疫組織化学的・超微形態的研究」。
1988年 7月 the University of North Carolina at Chapel Hill (U.S.A.) 神経病理学教室(鈴木衣子教授)クリニカルフェロー。米国医師免許取得。
1992年 10月 東京大学医学部附属病院神経内科助教。
1999年 6月 東京都老人総合研究所神経病理部門室長。高齢者ブレインバンク責任者
2013年 4月 神経内科部長、バイオリソースセンター部長・神経病理研究部長(兼)
2020年 4月 大阪大学大学院連合小児発達学研究科子どものこころの分子統御機構研究センターブレインバンク・バイオリソース部門常勤特任教授・東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク常勤特任研究員(クロスアポイント) 徳島大学、広島大学、大阪公立大学、東京医科大学、鳥取大学、同志社大学客員教授
神経病理指導: 国立国際医療センター、虎の門病院、横浜労災病院、亀田病院、国立病院機構大阪刀根山医療センター、相模原病院、静岡てんかん・神経医療研究センター等

S-34-2 iPS細胞技術を用いた神経疾患の病態解析と創薬研究



○岡野 栄之

慶應義塾大学医学部生理学教室

日本神経化学会は、創立当時から現在に至るまで、物質と細胞レベルで神経系の機能と病態を解明し、これに基盤を置いて、精神・神経疾患の治療法を目指している。その意味で、iPS細胞を用いた神経疾患の病態解析と創薬は、まさにその方向性に則った研究である。ヒトiPS細胞技術は、疾患モデル化や新薬開発に新たな機会を提供している。特に、神経疾患や精神疾患など、患部細胞や病原部位へのアクセスが制限されている疾患に対しては、その有効性が期待されている。我々は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、パーキンソン病など、40以上の神経・精神疾患から患者特異的iPS細胞を樹立した。

ALSは、上部運動ニューロン(MN)や下部運動ニューロン(LMN)の脱落を特徴とする神経変性疾患であり、約5~10%の家族性と約90%の孤発性ALSからなる。RNA結合性蛋白質をコードするFUSおよびTDP-43遺伝子の変異を有する家族性ALS患者由来のiPSC-MNsを用いて、FDA承認済み薬剤ライブラリーをスクリーニングし、ALSに関連する表現型(神経突起後退。その結果、ロピニロール(ROPI:既に抗PD薬として承認されているD2Rアゴニスト)を抗ALS薬として同定した。ALS患者由来の神経細胞を用いたROPIの抗ALS作用は、D2R依存性および非依存性メカニズムによることを明らかにした。In vitroの結果、ROPIは既存の抗ALS薬(リルゾール、エダラボン)よりも優れていた。孤発性ALS患者のうち、70%がROPI responderであった。これらの知見に基づき、ALSを対象としたロピニロール塩酸塩の第I/IIa相試験(ROPALS試験)を開始した。本試験では、安全性と忍容性を主要評価項目とし、治療効果を副次評価項目としている。ROPALS試験の結果、ROPIはALS患者に対して安全かつ有効な薬剤であると結論づけられた。ROPIは1年間の治療期間において、ALSの進行を有意に抑制し、呼吸不全になるまでの期間を延長した。この臨床試験により、iPS細胞を用いた創薬が新たな創薬スクリーニングツールとして有用であることが示された。ROPALS試験の経験を通して、今後深く研究すべきリバース・トランスレーションにおける多くの問題点が明らかになった。これらの課題について、聴衆の皆様と議論したい。

【略歴】

慶應義塾大学医学部助手、大阪大学蛋白質研究所助手、米国ジョンズホプキンス大学医学部研究員、東京大学医科学研究所助手、筑波大学基礎医学系教授、大阪大学医学部教授を経て2001年より慶應義塾大学医学部教授(現職)。医学研究科委員長、医学部長などを歴任。国際幹細胞学会(ISSCR)理事(2012~2017)。専門は分子神経生物学、幹細胞生物学、再生医学。医学博士。2022年より日本再生医療学会・理事長および日本神経化学会・理事長。2009年紫綬褒章受章、2014年ベルツ賞、2020年第18回高峰記念・第一三共賞、2021年上原賞、2022年持田記念学術賞受賞。

S-34-3 基礎神経科学研究のすゝめ—ゲームチェンジを目指して



○柚崎 通介

慶應義塾大学医学部生理学

私自身が臨床医として脳神経内科疾患患者さんと出会った30数年前とは大きく異なり、現在では多くの疾患の原因が解き明かされつつあります。その一方で、病態の本質的な過程に作用するdisease modifying therapyはまだまだ限られていることも現状です。基礎研究の知見に基づいた新しい治療・診断法を臨床現場に届けるためのトランスレーショナル(TR)研究は、今まさに病に苦しむ患者さんにとって極めて重要です。一方で、臨床の現場での注意深い観察結果を再び基礎研究に戻すリバーストランスレーショナル(rTR)研究も大切です。

一方、ゲームチェンジャーと言われるような新しい発見は、それぞれの疾患においていくらかTRとrTRのサイクルを回していてもなかなか生まれてきません。イノベーション(イノベーションを生み出すための研究)では、学問や研究領域を越えた横断的なアプローチこそが革命的(破壊的)イノベーションに重要であることが分っています。精神・神経疾患研究においても、疾患を横断的にとらえることによって共通原理を追究することができます。例えば興奮性・抑制性シナプスの間のバランス異常は、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患・発達障害やてんかん・認知症など多くの神経疾患に共通してみられます。これらの疾患はシナプスの機能的・形態的障害が病態の本体であるシナプス症(synaptopathy)と考えられています。また多くの神経変性疾患は異常タンパク質の凝集で起きるタンパク質症(proteinopathy)です。異常タンパク質の凝集過程では、エクソソームやリソソーム分泌、あるいは細胞間ナノチューブを介した伝播過程が共通病態として注目されています。多くの神経疾患における共通した最終的な病態は神経細胞死ですが、細胞死に至るまでの経路についてはまだまだ不明な点が残っています。このように、疾患概念を越えて共通する病態の解明を進めることが、基礎研究の醍醐味の一つであり、ゲームチェンジをもたらす新たな診断・治療法に繋がる可能性を秘めています。

本講演では、私の研究室で行ってきたシナプス形成・維持・分化を担う新しい分子機構についての研究成果と、それに基づいた新しいシナプス症の治療法の可能性について紹介しながら基礎研究の魅力についてお話しさせていただきます。

【略歴】

慶應義塾大学大学院医学研究科委員長、医学部生理学教授、医学博士。専門は神経科学(シナプス可塑性・シナプス形成と除去機構)。1985年自治医科大学医学部卒業後、大阪府立総合医療センター、大阪府健康医療部を経て1989年自治医科大学大学院入学(香川靖雄教授)。日本学術振興会特別研究員を経て1993年医学博士取得。同年Human Frontier Science Programにより米国ロッシュ・分子生物学研究所へ留学。1995年米国セントジュード小児研究病院・助教授、2002年同・准教授を経て2003年より現職。代表的受賞として2005年北里賞、2012年時英利彦記念賞、2012年文部科学大臣表彰。日本神経科学学会会長、日本脳科学関連学会評議員、日本生理学評議員、日本学術会議神経科学分科会副委員長、日本医療研究開発機構プログラムスーパーバイザー等を歴任。

S-34-4 今熱いトピックス：日本
生物学的精神医学会

○加藤 忠史

順天堂大学大学院医学研究科 精神・行動科学

精神疾患は社会的に影響が大きな疾患であるが、現時点では、診断は面接に頼っており、治療薬は偶然に近い形で発見されたものとその改良版が中心であり、精神疾患の原因解明と、病態を直接治療する治療法の開発が喫緊の課題である。

日本生物学的精神医学会は、1979年に世界生物学的精神医学会連合の下部組織の研究会として誕生した。創設時の会員数は120名であったという。1969年以後、精神神経学会が政治的活動の場と化し、研究が困難となり、その間、本学会が研究の火をともし続けた。1984年に学会に移行し、1997年には会員数は1648名を数えた。2021年7月現在、会員数は1169名となっている。その多数を精神科医が占めており、生物学的研究を行う精神科医と、臨床的観点を重視する基礎研究者の集う場となっている。現理事長は精神科医である加藤が勤め、副理事長はPhD研究者である岩本和也教授が務めている。過去10年にわたり、全ての大会を、日本神経精神薬理学会、日本神経化学会、日本臨床精神神経薬理学会などとの合同大会、あるいは連続開催という形で行ってきたが、2023年、久々に単独大会を行う予定である。

学会活動の最大の特徴は、2012年より毎年行っている若手研究者育成プログラムである。応募者の中から、奨励賞、最優秀奨励賞受賞者を選考し、最優秀奨励賞受賞者は全員がその後PIに成長し、将来計画委員になっていただき、学会の担っていただいている。

近年の神経科学の進歩に伴い、精神疾患解明の機運が高まっている。

現在盛んな研究領域としては、大規模ゲノム研究、大規模MRI研究、新規治療法の開発研究、モデル動物を用いた神経回路解析、新規バイオマーカーの探索、ゲノム・MRIなどのデータを元にしたデータ駆動型研究などである。

本シンポジウムでは、日本生物学的精神医学会における最近のトピックスについてご紹介したい。

【略歴】

1988年 東京大学医学部卒業。同附属病院にて臨床研修。
1989年 滋賀医科大学附属病院精神科助手。
1994年 同大学にて博士(医学)取得。
1995~1996年 文部省在外研究員としてアイオワ大学精神科にて研究に従事。
1997年 東京大学医学部精神神経科助手、1999年同講師。
2001年 理化学研究所脳科学総合研究センター(2018年より脳神経科学研究センター)精神疾患動態研究チーム チームリーダー
2020年4月より現職(順天堂大学医学部精神医学講座/大学院医学研究科精神・行動科学 主任教授)
2020年9月 順天堂大学気分障害センター センター長

受賞歴：

アジア神経精神薬理学会Lundbeck Science Award (2021)
国際双極性障害学会モーゲンス・スコウ賞(2019)
Brain and Behavior Research Foundation Colvin賞(2017)
ブレインサイエンス振興財団 塚原伸晃記念賞(2014)
日本生物学的精神医学会学術賞(1995)

瀬川病の病態解明と未来への提言 ~瀬川病発見50年を迎えて~

座長：寺尾 安生 杏林大学医学部 病態生理学教室
星野 恭子 瀬川記念小児神経学クリニック小児科

〈ねらい〉

瀬川昌也先生により瀬川病が発見され50年となる。瀬川先生は1970年、少量のL-dopaが著効する第1例目の経験より、発達に関連したドパミン代謝の異常が病態基盤にあることを見出していた。これらの観察は後に、プテリジン代謝機能解析や眼球運動による基底核回路の病態解析などにより裏付けられ、1994年一瀬らによりGCH1遺伝子が同定されるに至った。本シンポジウムはこの50年を振り返り、瀬川病の発見の歴史、病態代謝に基づく神経生理学的考察、昨今の臨床多様性や未解決な病態生理に焦点を当てた。久保田先生は初期症例の診療録から瀬川先生の考察を読み解く。寺尾先生は衝動性眼球運動の解析から病態に関する瀬川先生の仮説を考察する。一瀬先生はプテリジン代謝改変マウスを用いてジストニア・パーキンソニズムの発症機構を解析する。星野より、全国調査より非典型例、精神症状、長期経過等を考察し、瀬川病の未来への提言を行う。

S-35-1 瀬川先生の診療録から瀬川病成立の初期過程を読み解く

○久保田雅也

島田療育センター 小児科



瀬川病は主として小児期発症の日内変動を示す(午後から夕方にかけて増悪、睡眠により改善)一側内反尖足と歩行障害を初期症状とし、L-dopaの著効する姿勢ジストニアとして1971年瀬川昌也により報告された。今回、瀬川病の疾患概念確立前後の瀬川の診療録、著作、メモを読む機会を得たので、私が長年感じてきた「わからないけど何か大事なことが言われている」ことの内実を辿ってみた。

1. 瀬川病以前

瀬川は1962年に東大医学部を卒業し、東大小児科に入局。1964-65年は日本における神経学の勃興期として東大等に神経内科が開設された。瀬川は、当時の小児科高津教授に小児科でも神経外来を毎日行いたいと申し出て許可を得た。机ひとつで開いている部屋を移動し、細々と1か月に900人の患者を診るようになった。その後入局2年半で各班会議に出席したり、順天堂大学名誉教授榎林博太郎の神経科クリニックでの多くの患者の診察や集まっていた神経内科医の薫陶を受けるようになった。

2. 瀬川病第1例

1970年4月4日、脳性麻痺を疑われていた5才8か月の女児が歩行障害を主訴として東大小児科受診。4才頃からつま先歩行となり、徐々に悪化し、受診時には夜には歩行不能であったが、朝起床時や昼寝後に改善した。振戦はないが、下肢に筋強剛を確認、MGを除外した後L-dopaを投与すると劇的に症状は軽快した。

3. 睡眠ポリグラフによる病態解析

ある母親の「この子の唯一のとりえは、夜ふとんをはぐことを気にしなくてよいこと(ほとんど動かない)」という言葉をきっかけに睡眠ポリグラフにより夜間の体動と睡眠構造の精査から日内変動(睡眠により改善)の病態に迫ろうとした。

4. McGeerらによる黒質・ドパミン(NS-DA)ニューロン終末部におけるチロシン水酸化酵素(TH)のデータ

8才発症、51才まで未治療の患者の経過と併せ、終末部THの年齢依存性減衰から病態を考察。症候学的に胸鎖乳突筋と四肢の罹患側で線条体入力部と出力部病変の差異に言及。

5. 姿勢ジストニアと動作ジストニア

当時のカルテには捻転ジストニアと暫定診断してある患者が瀬川病と判明し、初期像と異なる動作ジストニアが合併することを記載。

瀬川昌也は徹底した観察の人である。成人症候学を援用し、様々な工夫を加え、発症年齢、症候の違いを詳細に比較し、神経系が固有の発達過程をとることから病態を解析した。神経学への偏愛とでもいふべき志向、「定型の拒否」が無意識の奥底にはあった。

【略歴】

1979年 九州大学工学部大学院 応用原子核工学専攻修士課程修了
1980年 富士通Social Science Laboratory (株) 辞職
1986年 佐賀医科大学医学部卒業
1986年 東京大学医学部附属病院小児科
1987年 都立神経病院神経小児科
1989年 都立府中療育センター小児神経科
1991年 都立八王子小児病院小児科
1993年 東京大学医学部附属病院小児科助手
2004年 都立八王子小児病院小児科医長
2007年 国立成育医療研究センター神経内科医長
2017年 同 診療部長
この間2015-2020年 東京大学教授兼任(大学院情報理工学研究所先端医療機器情報学連携講座)
2020年 島田療育センター副院長
2021年 同 院長
現在に至る

S-35-2 衝動性眼球運動の解析より瀬川病の病態を考える



○寺尾 安生

杏林大学病院 病態生理学教室

瀬川病 (SD) は小児期にジストニアを発症する常染色体優性遺伝の疾患である。瀬川らの臨床的検討によって、その病態は神経細胞変性を伴わない黒質線条体系の純粋なドパミン機能不全を基盤にすると考えられている。瀬川クリニックではSDにおいて視覚誘導性サッカード課題 (VGS) と記憶誘導性サッカード (MGS) の二つの眼球運動課題を用いて、衝動性眼球運動を評価することによりSDの大脳基底核 (BG) 機能の病態を調べてきた。SD患者30名と年齢を対照した健常者153名で課題の遂行能力が年齢とともにどう変化するかを調べ、これと比較してSD患者で、さらに男女の被験者でどのように眼球運動の遂行能力が異なるかを検討した。SD患者では健常者と比較してMGSの軽度の障害、即ち潜時の延長と成功率の低下を認めた。MGS課題は随意性の強い課題であるのに対し、VGSはより"反射的"に行うことのできる課題である。彦坂らの生理学的知見とも合わせ、SDでの所見はドパミン欠乏によるBGの直接路の機能障害によると考えられ、瀬川らの見解を裏付けるものである。他方SD患者ではVGSの潜時が健常者よりわずかに短くなる傾向があり、提示されたターゲットに対して反射的サッカードを行うことを抑制する能力 (眼球運動の抑制能力) も低下していた。後者はMGS課題で提示するキュー (cue) に対してSD患者は眼球運動を抑制できないという現象 (saccade to cue) がより多く見られる所見に反映されていた。この異常はBGによる抑制が解除されSCが脱抑制されること、視覚刺激に対するSCの興奮性が上昇していることなどが原因と考えられた。眼球課題のパラメータを男女の被験者で比較すると、SDのサッカード異常、とりわけSCの脱抑制を反映する異常は、男性患者、特に13-25歳の年齢層でより顕著であった。さらに男性SD患者では、MGS課題においてsaccade to cueが見られた試行で見られなかった試行よりもMGS潜時の遅延が起きやすいことが示された。以上の所見はドパミン欠乏が眼球運動異常を反映するだけでなく、眼球運動の抑制機能の障害を示唆した。また男性被験者におけるBG機能の成熟は女性より遅く、SD患者においてこの傾向がより顕著に見られることが示唆された。あわせてSDにおける異常所見をパーキンソン病の病態生理との関連でも論じる。

【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事務職員
 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

S-35-3 プテリジン代謝改変マウスによる瀬川病発症機構の考察



○一瀬 宏

東京工業大学 生命理工学院

瀬川病患者におけるジストニアは、GTPシクロヒドロラーゼI (GCH) 遺伝子の変異を伴う発現量の低下により、脳内でテトラヒドロピロプテリン (BH4) が不足してドパミン生成量が低下することにより発症することが明らかとなった [Ichinose H, et al. (1994) *Nature Genet*]. BH4はドパミン合成酵素であるチロシン水酸化酵素の補酵素であり、補酵素量がドパミン生成量の調節因子の一つとなっていることを示した。

瀬川病患者における脳内ドパミン欠乏はジストニア症状を示すのに対して、同じドパミン欠乏で発症するパーキンソン病では、筋固縮や無動などの症状が現れる。症状の違いは、ジストニアでは大脳基底核の神経回路のうちドパミンD1受容体を介する直接路の障害であり、パーキンソン病ではドパミンD2受容体を介する間接路の障害であると解釈されているが、それぞれの疾患でなぜ回路選択性が生まれるかは明らかとなっていない。我々は、瀬川病とパーキンソン病の発症機序の違いを明らかにするために複数種類のピロプテリン欠乏モデルマウスを作成し解析してきた。

BH4は核酸の一つであるGTPを出発材料としてGCH、ピロポイルテトラヒドロピロプテリン合成酵素 (PTS)、セピアピロプテリン還元酵素 (SPR) の三つの酵素により生成される。Pts欠損マウスの解析から、BH4欠乏によりTHタンパク質量が低下すること、さらに、BH4投与によりTHタンパク質量が回復することを発見した [Sumi-Ichinose C. et al. (2001) *J Biol Chem*]. Pts欠損マウスは致死となるため、ノルアドレナリンニューロンでPtsを発現させて長期生存できるマウス (Dps-PtsKOマウス) を作製したところ、このマウスは四肢協調運動機能の低下や尾懸垂試験での異常肢位などジストニア様の表現型を示した。また、生成第3段階のSpr欠損マウスは脳内モノアミンの著明な欠乏を示し、無動や振戦様の震えなどパーキンソン病様の表現型を示した [Takazawa C, et al. (2008) *Biochem Biophys Res Commun*; Homma D, et al. (2013) *J Neurochem*]. さらに、ドパミンニューロン選択的ピロプテリン欠乏マウスを作成し解析したところ、マイルドな運動機能の低下を示した。

これらのマウスの解析から、瀬川病におけるジストニアの発症機構について考察する。

【略歴】

昭和58年 東京工業大学理学部化学科卒業
 昭和60年 東京工業大学大学院総合理工学研究科生命化学専攻修士課程修了
 平成 元年 名古屋大学大学院医学研究科生化学第一専攻課程修了
 医学博士号取得 (名古屋大学)
 平成 元年 名古屋大学医学部生化学第一講座 助手
 平成 3年 藤田保健衛生大学総合医科学研究科分子遺伝学研究部門 助手
 平成 6年 フランス分子細胞遺伝生物学研究所 (IGBMC) に留学
 平成 8年 藤田保健衛生大学総合医科学研究所 助教授
 平成12年 同 教授
 平成15年 東京工業大学大学院生命理工学研究科分子生命科学専攻 教授
 平成28年 東京工業大学生命理工学院 教授 (組織換えによる名称変更)
 現在に至る

S-35-4 瀬川病の臨床多様性の検討 —全国調査の結果より—

○星野 恭子

瀬川記念小児神経学クリニック



瀬川昌也先生が第一例目5歳女児を報告してから50年以上経過し、2010年の全国調査では116名が報告されている。瀬川先生は「小児期に下肢ジストニアで発症、著明な日内変動、L-ドパが著効しその効果は持続する」と特徴づけられた。2022年DYT/PARK-GCH1常染色体顕性(優性)遺伝(GCH1AD) 488名のreviewでは、発症年齢中央値8歳、下肢から発症67%、ドパ反応性87% (Weissbach, 2022) とその特徴は変化していない。瀬川先生は、幼児期に下肢から発症する姿勢ジストニア型は脳基底核下行性出力路を、8歳頃より頸部、上肢の動作性ジストニアにて発症または思春期以降に斜頸、書痙、局所ジストニアを呈する動作型は、後に発達する脳基底核上行性出力路が関与すると推測された。352例の年齢別検討にて、下肢ジストニアは14歳以下85.4%に対し15歳以上は47.2%で上肢は20.8%であった (Tadic,2012)。神経生理学検査にて、基底核(視床皮質)上行性路が関与するgating SEPは動作型は異常を呈したが、姿勢型は正常で、姿勢型のジストニアは基底核から脳幹への下降性出力路の関与を示唆した(Kimura,2016)。GCH1発見以降、tyrosine hydroxylaseのみならずtryptophan hydroxylaseの表出異常の関与も判明し病態の理解が進む一方で、遺伝子診断に頼らざるを得ない非典型例も多く報告され、当院非典型的(n=6)は治療まで13.7±9.7年かかった(典型例2.7±1.9年)。治療はL-ドパ単剤(ドパストン散)を少量で開始し約20mg/Kg/日とするが、脱炭酸酵素の影響を受ける思春期以降はドパ脱炭酸酵素阻害薬(DCI)合剤を4-5mg/kg/日投与する。症状が残存する場合は抗コリン剤を併用する。これまで当院70例中37例が脳性麻痺と診断され10例が整形外科手術を受けていた(瀬川,2019)。精神心理面では、34%鬱病、19%不安症、9%強迫性障害(Tadic,2012)が報告されセロトニン神経の異常の関与が示唆されている。当院女性患者12名が17回の妊娠を経験。11回妊娠中症状増悪、12回レボドパ製剤内服。児の奇形はなく妊娠中のレボドパ製剤を推奨する(上東,2022)。11回は母乳栄養しており安全性が確認された(川井,2023)。パーキンソン病への移行が議論となるが、当院幼児期発症50歳以上患者にパーキンソニズムは認めていない。現在、瀬川病の全国調査を行っており、本シンポジウムで一部結果を報告する。瀬川先生が発見した瀬川病の臨床像を世界に発信していきたい。

【略歴】

職歴	役職
1990年 東邦大学第一小児科学教室	日本小児神経学会評議員
2000年 瀬川小児神経学クリニック	日本産婦人科学会評議員
2003年 早稲田大学理工学部薬理学	日本パーキンソン病・運動障害疾患学会評議員
2005年 埼玉医科大学総合医療センター小児科	MDS Task Force and Pediatric member.
2010年 南和歌山医療センター小児科医長	日本小児神経学会社会保険・薬事委員会委員
2014年 小児神経学クリニック院長	日本小児神経学会チェック診療ガイドライン策定WG委員
2017年 現職	日本小児神経学会 子どもの眠り研究会世話人
受賞歴	公益社団法人神田医師会理事
2013年 優れた「早寝早起き朝ごはん」運動の推進にかける文部科学大臣表彰	NPO法人日本トゥレット協会理事
2018年 第28回 日本外来小児科学会 優秀演題賞	千代田区いじめ問題調査委員会委員
2021年 日本医師会赤ひげ大賞功労賞	千代田区医療的ケア児等支援協議会委員
	子どものこころのケア研究会世話人
	東京都医師会学校精神保健検討委員会
	不眠研究会世話人
	子どもの早起きをすすめる会発起人
	極少量エルドパ療法研究会発起人

治療につながるニューロパチーの鑑別診断

座長：小池 春樹 佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科
 能登 祐一 京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

〈ねらい〉

末梢神経障害(ニューロパチー)は様々な原因によって生じるが、原因と特定することによって病態に基づいた治療が可能である場合が多く、早期診断が重要である。ギラン・バレー症候群(GBS)とCIDPは免疫性の機序が関与する代表的なニューロパチーであり、確立された治療法があることから教科書に記載される機会も多く、広く知られている。これに対して代謝・中毒・薬剤・栄養・遺伝などの要因に関連したニューロパチーは実際の患者数は多いにも関わらず、臨床像や原因が多様であることも相まって十分な理解が得られておらず、初期にGBSやCIDPと診断され適切な治療が行われないことも多い。このことから、GBS・CIDP以外の疾患をよく知り、ニューロパチーの全体像を俯瞰した上でニューロパチー患者の診療にあたるのが重要である。本シンポジウムではこのような観点からニューロパチーの症候、電気生理、原因の多様性および治療について、それぞれの分野のエキスパートに講演をしていただく。

S-36-1 電気生理学からみたニューロパチーの鑑別診断

○中村 友彦

浜松医科大学医学部附属病院 脳神経内科



末梢神経障害は軸索障害と脱髄に大別される。電気生理検査においては軸索障害では複合筋活動電位や感覚神経活動電位における振幅の低下が特徴である。

緩徐進行性で対称性遠位優位、感覚優位で軸索障害パターンを呈していれば、糖尿病などの代謝性ニューロパチー、ビタミン・葉酸欠乏による栄養障害性ニューロパチーや化学療法・有機溶媒などの薬物・中毒性ニューロパチー、血管炎に伴うニューロパチー、軸索型のシャルコー・マリー・トゥース病(CMT)2型などの遺伝性ニューロパチーを考える。感覚失調を主徴とする軸索障害優位のニューロパチーの所見があれば、腫瘍性・傍腫瘍性ニューロパチーを考慮する。

脱髄の所見が得られた場合は、慢性炎症性脱髄性多発神経炎CIDPをまず考える。しかし糖尿病、筋萎縮性側索硬化症、遺伝性ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、アルコール性ニューロパチーなどがしばしばCIDPと誤診される。

また症状が一本の肢・神経に局限している場合は、局所圧迫性神経障害が鑑別となる。CMT1も代表的な脱髄性疾患の一つであるが、CIDPとは異なり、伝導ブロックや時間的分散のない均一な速度低下を呈する。なお、CMT X 1では時間的分散と伝導ブロックがみられることがあり、注意が必要である。

遠位優位型CIDP(DADS)は遠位に局限する障害分布が顕著なCIDPの亜型である。MAG抗体関連IgM MGUSニューロパチーもDADSと同様の遠位優位性を示すが、遠位潜時の著明な延長が何より特徴的で、それに一致する感覚異常もあるが、伝導ブロックはまれである。非対称で上肢の神経障害の場合は多巣性CIDPか多巣性運動ニューロパチーを考慮するが、典型的CIDPとは異なり非対称でまだらに遠位に偏る分布を示す。

POEMS症候群もCIDPに電気生理学的に類似するが、CIDPは遠位に優位な伝導遅延があり上肢と下肢の神経差が少ないのに対し、POEMSでは遠位よりも中間セグメントでの優位な伝導遅延ととくに脛骨神経での著明な振幅の低下があること、また伝導ブロック、時間的分散が稀であるという点で鑑別する。

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーは感覚運動小径線維ニューロパチーであるが、感覚及び運動軸索優位の多発神経根神経障害を呈することがある。脱髄所見としては正中神経遠位潜時延長があり、正中および尺骨でも感覚速度の低下がよくみられる。しかし伝導ブロックがないことでCIDPと鑑別が可能である。

【略歴】

1995年 名古屋大学医学部卒業
 1995年 社会保険中京病院 研修医
 1997年 同 神経内科 専攻医
 2000年 名古屋掖済会病院神経内科 医員
 2002年 北海道大学医学部リハビリテーション科 医員
 2003年 名古屋大学大学院医学系研究科 入学
 2006年 名古屋大学医学部附属病院神経内科 医員
 2007年 名古屋大学大学院医学系研究科 満期退学
 2010年 名古屋大学医学部附属病院検査部神経生理部門 助教
 2018年 同 講師
 2021年 同 准教授
 2021年 浜松医科大学医学部附属病院脳神経内科 特任教授/
 神経・難病センター長

S-36-2 病理学からみたニューロパチーの鑑別診断



○佐藤 亮太

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

神経生検は末梢神経障害の病態を直接証明できる唯一の検査法であり、血管炎、アミロイドーシス、サルコイドーシス、リンパ腫の確定診断には必要不可欠である。一方、電気生理学的な診断技術や遺伝子診断技術が発展してきたことによって、多くの末梢神経疾患で神経生検は積極的に推奨される検査ではなくなってきた。現在の脳神経内科診療における神経生検の位置づけは、血管炎などを組織学的に証明するか、診断困難な症例に対して最終診断の一助として考慮される検査である。実際の臨床では、血管炎性ニューロパチーが強く疑われる症例であっても、末梢神経生検で診断が確定できる症例は少なく、臨床所見や他の検査所見と総合的に解釈して最終診断をくだす必要があることが多い。

鑑別診断の絞り込みに役立つ末梢神経病理所見は案外多く、その代表的な病理所見が、小径線維に目立つ神経線維脱落である。多くの末梢神経疾患が大径線維優位に障害されていくのに対して、アミロイドーシスやアルコール性ニューロパチーなどの一部の疾患では小径線維から障害が進行する。また、神経障害の分布に注目することも鑑別診断に役立つ。遺伝性疾患や代謝性疾患では、末梢神経に均一な病態をきたすため、神経線維脱落や脱髄の分布も均一である。一方、血管炎やCIDPなどの炎症性疾患では、末梢神経の様々な部位に病巣を形成するため、神経障害の分布に偏りがみられることが多い。再生神経線維の有無に注目することも重要であり、再生神経線維が極めて少ない場合には、アミロイドーシスやHu抗体陽性傍腫瘍性ニューロパチーなどが重要な鑑別疾患にあげられる。逆にいえば、再生神経線維が多く観察される場合に、これらの疾患は鑑別の上位にあがらない。このように、病理標本で観察された軸索障害や脱髄が、どのような軸索障害/脱髄で、どのような分布を示しているのかに注目することによって、鑑別に有用な情報が得られる。近年、nodopathyという概念が広く知られるようになり、末梢神経横断面の観察に加えて、電子顕微鏡で末梢神経縦断面を観察することが必須となり、ランビエ絞輪の超微形態を観察することによってnodopathyの鑑別が可能となった。本シンポジウムでは、末梢神経病理所見から想定される病態や鑑別疾患について概説し、鑑別診断に役立つ末梢神経病理所見の読み方を紹介する。

【略歴】

学歴・職歴

2011年 山口大学医学部医学科卒業
2011年 山口県立総合医療センター 初期臨床研修医
2013年 山口大学大学院医学系研究科神経内科学
2014年 山口県立総合医療センター
2015年 国立病院機構門門医療センター
2017年 山口大学大学院医学系研究科神経内科学(大学院)
2021年 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 助教

所属学会

日本内科学会
日本神経学会
日本神経病理学会
末梢神経学会
日本認知症学会
日本脳卒中学会
Peripheral Nerve Society

S-36-3 日常診療で遭遇する機会の多い薬剤・代謝・栄養性ニューロパチー



○小池 春樹

佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科

末梢神経障害(ニューロパチー)は様々な要因で生じることが知られており、病態に応じた治療が可能な場合が多いことから、不可逆な変化が生じる前の早期診断と治療介入が重要である。診断は病歴、臨床症候、血液・髄液検査所見、画像所見、電気生理学的所見、病理学的所見などに基づいて総合的にこなうが、原因が多様であるために確定が困難であることも多い。ニューロパチーをきたす主な疾患のうち、ギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)などの炎症性・免疫介在性ニューロパチーや、シャルコー・マリー・トゥース病や遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスによるニューロパチーなどの遺伝性ニューロパチーでは、病態の解明とともに、それぞれの病態に基づいた治療法が開発されており、多くの研究者の注目を集めている。このためこれらの疾患に関する研究成果の発表も右肩上がりに増えており、臨床の現場においても重要な疾患として位置づけられている。これに対して、薬物の投与、糖尿病、尿毒症、アルコール依存症、栄養欠乏などに伴うニューロパチー、いわゆる薬剤性、代謝性および栄養欠乏性のニューロパチーは日常診療の場で遭遇する機会が多いにも関わらず、鑑別診断の上位に挙げられ見過ごされることも多い。これらのニューロパチーでは原因を的確に見極めて、その原因を取り除く必要があり、不可逆な変化が生じる前の早期診断が重要となる。本日は、このような観点から代表的な薬剤性、代謝性および栄養欠乏性のニューロパチーについて概説する。

【略歴】

1995年 3月 東北大学医学部卒業
1995年 6月 春日井市民病院臨床研修医
1997年 4月 愛知県済生会病院神経内科医員
2002年 3月 名古屋大学大学院 医学系研究科修了(医学博士)
2002年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科医員
2008年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科客員研究者
2008年10月 名古屋大学医学部附属病院 病院助手
2009年 4月 名古屋大学医学部附属病院 病院助教
2013年 2月 名古屋大学医学部附属病院 病院講師
2014年 4月 名古屋大学医学部附属病院 講師
2016年 1月 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授 現在に至る

所属学会

日本神経学会(代議員)、日本内科学会、日本末梢神経学会(理事)、日本神経病理学会(理事)、日本自律神経学会(評議員、第68回日本自律神経学会総会 副会長)、日本神経免疫学会、日本老年医学会、日本神経治療学会、Peripheral Nerve Society、

その他

Nutrition, Editorial Advisory Board
Neurology and Therapy, Editorial Board
Neurology and Clinical Neuroscience, Editorial Board
世界神経学連合/WHO合同COVID-19関連神経筋疾患に関するコアグループメンバー

S-36-4 遺伝性ニューロパチーにおける早期治療の診断の必要性と最新の治療



○関島 良樹

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

遺伝性ニューロパチーには100を超える原因遺伝子が同定されている。この中で、遺伝性運動性ニューロパチーに分類される脊髄性筋萎縮症や、遺伝性アミロイドポリニューロパチーに対しては、核酸医薬などの画期的な疾患修飾療法が実用化に至っている。本講演では、遺伝性アミロイドポリニューロパチーのほとんどを占める遺伝性ATTR (ATTRv) アミロイドーシスの最新治療について概説する。

ATTRvアミロイドーシスは、トランスサイレチン(TTR)遺伝子変異に起因する致死性の常染色体顕性遺伝疾患である。本症は以前は長野県や熊本県などの集積地のみ存在する稀な疾患と考えられていたが、近年の疾患啓発により患者は日本全世界に存在する比較的頻度の高い遺伝性ニューロパチーであることが明らかになっている。現在の本邦の患者数は約500名であるが、未診断例が多く潜在的には1000名以上の患者が存在すると推測される。

本症に対する疾患修飾療法としては1990年代から肝移植が実施され患者予後が劇的に改善したが、侵襲性、ドナー不足、移植後のアミロイドーシスの進行などの問題があった。2000年代に入りTTR四量体の不安定化が本症の原因であることが明らかになり、四量体安定化薬であるタファミジスの有効性が証明され、2013年に本邦で認可された。続いてTTR mRNAを標的とした低分子干渉RNA (siRNA) 製剤であるパチシランが開発され、本剤が血中TTR濃度を約80%低下させ、末梢神経障害の進行を停止させることが示された。パチシランは世界初のsiRNA治療薬として2019年に本邦で認可された。さらに2022年には、第2世代のsiRNA製剤であるブトリシランの有効性が証明され認可された。現在、CRISPR-Cas9システムを利用した*in vivo*ゲノム編集薬であるNTLA-2001の治験も進行中である。このような疾患修飾療法の開発に伴い、遺伝性ATTRアミロイドーシスの早期診断が以前にも増して重要になっている。脳神経内科医をはじめとする臨床医の診断能力の向上に加え、at riskの家族に対する情報提供および適切な発症前診断の推進が必要である。

【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

脳卒中遠隔医療の夜明け

座長：長谷川泰弘 新百合ヶ丘総合病院脳卒中センター

藤本 茂 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

〈ねらい〉

日本各地に一次脳卒中センターが整備され、脳梗塞超急性期のrt-PA静注療法や機械的血栓回収療法を迅速に施行する医療体制の整備が進んでいる。しかし、なお地域格差は大きく、特に僻地・離島のような医療資源が乏しい地域のいは課題が大きい。一方で、2022年度の診療報酬改定では、遠隔サポート (Telestroke) によるrt-PA静注療法に対する超急性期加算が認められる。脳卒中急性期医療において、今後ますます遠隔医療が果たす役割は大きくなることが予測される。本シンポジウムでは、脳卒中遠隔医療の現状、今後の可能性について議論する。

S-37-1 僻地・離島における脳卒中診療に係る医療資源の現状と課題



○益子 貴史

自治医科大学内科学講座神経内科学部門

脳卒中は疾病に伴う死亡および要介護の原因として最上位に挙げられる疾患であり、超高齢化社会に突入する日本において、脳卒中診療の発展とその対策は重要課題である。特に近年では虚血性脳卒中に関して超急性期における血栓溶解療法 (rt-PA) や血栓回収術といった再開通療法の進歩が目覚ましく、その実施体制を整えることは神経予後の改善に直結する典型的な対策の一つといえる。再開通療法の実施体制においては、係る脳卒中専門医数が重要とされる。しかしそこには僻地と都市部における専門医の偏在という問題が長年指摘されてきた。2018年に脳卒中・循環器病対策基本法が成立したことにより、脳卒中診療の全国均てん化への取り組みが加速する契機となった。その一例として全国の各医療圏における一次脳卒中センター (PSC) の施設認定と脳卒中専門チームによる365日24時間のrt-PA実施体制づくりが挙げられる。一方で、僻地と都市部における専門医の偏在という根底にある問題は解消されていない。すなわち、僻地・離島など専門医の少ない地域からPSCにトリアージ・搬送する体制の問題は依然残っている。さらには急性期にPSCで精査決定された二次予防治療を慢性期に元の医療圏に戻ってから維持継続できているのかという課題も残る。近年では、この偏在の打開策として遠隔医療が着目され、各地で変革が進んでいる。しかしながら、遠隔医療の推進の土台となる僻地・離島の人材や設備を始めとする医療資源の実態はまだまだよくわかっていない。演者が所属する自治医科大学は卒業後全国の僻地・離島診療に貢献する人材を輩出することを建学の精神とする組織である。これまで僻地・離島医療を反映する卒業生ネットワークを利用して脳卒中に関わる僻地・離島の医療資源について調査してきた。僻地・離島における医療資源の現状や課題に着目しこれからの脳卒中診療の均てん化の展望について議論したい。

【略歴】

経歴：

2007年 富山大学医学部医学科卒業
2010年 自治医科大学内科学講座神経内科学部門医員
2016年 自治医科大学大学院医学研究科博士課程修了
2016年 同 助教
2022年 同 講師/自治医科大学附属病院 医療の質向上・安全推進センター (兼務)

学会・その他：

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・指導医)、日本脳卒中学会 (専門医・指導医)、日本脳神経超音波学会 (認定検査士)、日本臨床倫理学会 (臨床倫理コーディネーター)、日本栓子検出と治療学会 (事務局長)

S-37-2 長崎における脳卒中遠隔医療



○辻野 彰¹、大塚 寛朗¹、
立石 洋平¹、日宇 健³、
諸藤 陽一³、中道 親昭²、
岩永 洋⁵、忽那 史也⁵、出雲 剛³、
案田 岳夫⁴、松尾 孝之³、八坂 貴宏⁶、
一宮 邦訓⁷、竹島 史直⁸、向原 茂明⁹

¹長崎大学病院 脳神経内科、²長崎医療センター 高度救命救急センター、³長崎大学病院 脳神経外科、

⁴長崎医療センター 脳神経外科、

⁵長崎医療センター 脳神経内科、⁶長崎県対馬病院、

⁷長崎県上五島病院、⁸長崎県五島中央病院、

⁹長崎県壱岐病院

長崎県(人口約130万人)には8つの二次医療圏があり、4つの医療圏は長崎市から直線距離で約100キロから約200キロあたりにある離島(平均人口約3万人)である。長崎県の脳卒中遠隔医療(Telestroke)の中心は、ヘリコプターによる施設間搬送である。それぞれの離島には県立病院(Spoke)があり、長崎医療センター(Hub)と間には、2004年からあじさいネットで電子カルテが共有され、2006年からドクターヘリが運行開始となり、2013年から最新の救急画像診断支援システム(SYNAPSE)が導入された。離島から本土へのヘリ搬送は、昼間運用のドクターヘリと県防災ヘリに加えて、夜間や悪天候時に自衛隊ヘリが利用できる環境である。離島の県立病院には、脳神経内科や脳神経外科の常勤医師は不在で、非専門医が急性期の脳卒中診療を担っている。離島でtPA静注療法を普及させるために、2017年からSpokeにおいて超急性期脳梗塞プロトコル発動基準(病院前評価)が導入され、Spoke-Hub間の離島施設前脳卒中ホットラインシステム(isolated islands stroke hotline system: I-SHOT)が運用開始された。その結果、tPA静注療法のdrip & ship実施件数は、運用開始早々、2017年から年間20件前後をキープし、血栓回収療法も可能となっている。現時点では、その有効性や安全性は本土における治療と遜色ない。しかしながら、door to needleには約2時間を要しており、システムにはまだ改善の余地がある。また、現地スタッフに対するアンケートでは、非専門診療に対する不安も少なくはない。これまでの長崎県における経緯を勘案すると、医療資源の乏しい地域のtelestrokeに重要な点は、1)現地の非専門医とコメディカルのモチベーション、2)救命救急医の積極的なサポート、3)前方連携と後方連携の連動、4)行政の体制設備整備に対するサポート、5)脳神経内科と脳神経外科の相互理解と協力であると考えられる。

【略歴】

平成元年 3月:宮崎医科大学卒業
平成元年 6月1日~平成2年7月31日:長崎大学医学部附属病院 第一内科研修医
平成9年 8月1日~平成13年3月2日:米国Mayo Clinic 神経内科留学(Engel AG)
平成18年 1月1日~平成18年3月31日:長崎大学医学部附属病院 へき地病院再生支援・教育機構 講師
平成18年 4月1日~平成19年3月31日:長崎大学医学部附属病院第一内科(神経内科)助手
平成19年 4月1日~平成21年5月31日:長崎大学病院 第一内科(神経内科)助教
平成21年 6月1日~平成23年9月31日:長崎大学病院 第一内科(神経内科)講師
平成23年10月1日~平成26年7月29日:長崎大学病院 脳卒中センター 准教授
平成26年 8月1日~現在:長崎大学病院 脳神経内科 教授
平成29年10月1日~令和元年9月30日:長崎大学 副学長(社会貢献)
令和2年 4月1日~現在:長崎大学病院 副院長(経営)

S-37-3 栃木県における脳卒中遠隔医療



○竹川 英宏¹、藤本 茂²

¹獨協医科大学 脳卒中センター、²自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

脳卒中専門医不在の医療機関に搬送された急性期脳卒中患者は、脳梗塞に対するrt-PA静注療法(IV tPA)や機械的血栓回収療法(MT)を始め、適切な急性期治療をなされない可能性がある。脳卒中の遠隔医療(telestroke)は、患者が搬送された医療機関とは別の医療機関で勤務する医師が、搬送先医療機関で撮像された画像を讀影し、主に初期治療、IV tPAの可否を診断する。これにより、IV tPAの機会喪失を防ぎ、MTをはじめ高度医療が必要な患者の迅速な搬送や専門医の迅速な搬送先医療機関への移動が可能となる。

栃木県は6つの医療圏に分類され、県が認定する「脳卒中の急性期治療を担う医療機関」がそれぞれ2から5病院存在するが、IV tPAおよびMT施行数は決して多くない。この要因の一つには「脳卒中の急性期治療を担う医療機関」が24時間365日、IV tPAおよびMTが対応困難な施設があることがあげられる。実際、日本脳卒中学会的一次脳卒中センター(PSC)は2022年現在、全ての医療圏に認定施設があるが、県庁のある宇都宮医療圏と、獨協医科大学病院と自治医科大学附属病院のある県南医療圏以外は1施設しかない。

一方、栃木県では医療連携システムの一環として「とちまるネット」が導入されている。この「とちまるネット」は急性期医療機関である情報提供施設が、開業医などに検査結果などを提供するシステムであり、開業医は自院のパソコンから急性期医療機関の診療情報を確認することができる。本システムの活用により新たな支出がなくtelestrokeの導入が可能であり、「とちまるネット」を用いたモデル事業が検討された。すでにtelestrokeの有効性、安全性について多くの報告があり、日本脳卒中学会からtelestrokeのガイドラインも公表されたが、栃木県医師会の「とちまるネット」運営委員会からtelestrokeの安全性、すなわちIV tPAの施行とPSCへの搬送の安全性を証明することが求められた。このため、モデル事業として獨協医科大学病院と2医療機関、自治医科大学附属病院と1医療機関が連携しtelestrokeの運用を開始した。

本発表では栃木県における「とちまるネット」を用いたtelestrokeのモデル事業の内容と現状につき報告する。

【略歴】

1992年 4月 獨協医科大学 医学部 医学科 入学
1998年 3月 獨協医科大学 医学部 医学科 卒業
1998年 5月 獨協医科大学 神経内科 臨床研修医
2000年 4月 獨協医科大学 大学院 内科学(神経)入学
2004年 3月 獨協医科大学 大学院 内科学(神経)修了
2004年 4月 獨協医科大学 神経内科 助手
2009年 4月 獨協医科大学 神経内科 講師
2012年 4月 獨協医科大学 神経内科 准教授
2014年 4月 獨協医科大学病院 超音波センター長(現在に至る)
2018年 4月 獨協医科大学病院 脳卒中センター長(現在に至る)
2018年10月 獨協医科大学病院 脳卒中センター 教授(現在に至る)

S-37-4 当院における遠隔情報共有を用いた脳卒中診療の取り組み



○坂井健一郎、奥村 元博、
貴田 浩之、高橋潤一郎、中田 遼志、
北川 友通、佐藤 健朗、小松 鉄平、
作田 健一、三村 秀毅、井口 保之

東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科

従来、オンライン診療(遠隔診療)は対面診療の補完として、離島や僻地の患者など限定的に行われることが想定されていた。近年の情報通信技術等の著しい進歩により、オンライン診療に対する現場の要請が高まったことを受け、2018年に「オンライン診療の適切な実施に関する指針」が発出された。これに伴いオンライン診療は、情報通信機器を用いて1) 医師対医師(D to D); 遠隔画像診断や遠隔病理診断など、特定領域の専門的な知識を持っている医師と連携して診療を行うもの、2) 医師対患者(D to P); 医師が患者と離れた場所から診療を行うもの、と大きく2つに分類されている。

当院ではコミュニケーション型ICTアプリケーションを用いて、D to Dを主とした医療者間の遠隔情報共有に基づく脳卒中診療を行っている。このICTアプリケーションを用いて患者来院前情報、患者診察情報、患者画像情報を共有することで、来院から再灌流療法までの時間短縮やベッドコントロールの円滑化に寄与している。本シンポジウムではこれらの取り組みを中心に紹介し、遠隔情報共有の有用性について概説する。

【略歴】

2005年 3月 関西医科大学 医学部 卒業
2005年 4月 福井県済生会病院研修医として研修開始
2007年 4月 川崎医科大学脳卒中医学講座臨床助教および同附属病院シニアレジデントとして勤務
2011年 4月 川崎医科大学大学院(神経病態生理学Ⅱ)入学
2014年 3月 同院学位受領
2015年 4月 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科助教および同附属病院神経内科診療医員
2018年 2月 同附属病院診療医長
2020年10月 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科講師

現在に至る

所属学会

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本脳神経超音波学会、日本栓子検出と治療学会、日本脳神経血管内治療学会

資格

日本内科学会認定内科医、日本内科学会総合内科専門医・指導医
日本脳卒中学会認定脳卒中専門医・指導医、日本神経学会専門医

S-37-5 遠隔医療ガイドライン



○橋本洋一郎

済生会熊本病院 脳卒中センター

1990年台に脳卒中ユニットやrt-PA静注療法の有効性が示され、2000年台に脳卒中センターの認定が世界的に行われるようになった。米国では一般病院、急性期脳卒中応需病院(遠隔支援でrt-PA静注療法)、一次脳卒中センター(PSC: 24/7rt-PA静注療法可能)、血栓回収脳卒中センター(TSC: 24/7機械的血栓回収療法可能)、包括的脳卒中センター(CSC: 24/7高度な外科治療・血管内治療可能)といった脳卒中治療ピラミッドが構築されている。米国では国土が広く脳卒中の遠隔医療(telestroke)が発達し、米国遠隔医療学会から2017年にTelestroke guidelineが発表され脳梗塞超急性期に焦点をあてたTelestrokeによるD to D中心の運用指針が示されている。

わが国では2017に出された「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」に関する報告書で医療資源の乏しい地域と医療資源が豊富な地域の脳卒中の急性期診療提供のための施設間連携のネットワークのイメージが図示され、山口大学病院と関連病院が行っている遠隔画像診断治療補助システム: Telesa (Tele-Stroke Advance)が紹介された。日本脳卒中学会では脳卒中診療の均てん化をするために、2016年12月に発表した「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」でPSCとCSCの提唱を行い、2019年より一次脳卒中センターの認定(TSCに相当するPSCのコア施設は2020年より委嘱)を開始した。2次医療圏に最低1つのPSCをめざしたが、ない地域はPSCネットワーク(複数でカバーする)、合区(1つのPSCが2つの2次医療圏をカバー)、遠隔支援でrt-PA静注療法を支援などの全国全ての2次医療圏でrt-PA静注療法が可能な制度設計を行う必要性が生じた。そのような中で、遠隔支援のためのガイドラインが必要となり、日本脳卒中学会の脳卒中医療向上・社会保険委員会の中に遠隔医療プロジェクトチームが作られ、座長の鈴木倫保先生を中心に「脳卒中診療における遠隔医療(Telestroke)ガイドライン」(日本脳卒中学会 Telestrokeガイドライン作成プロジェクトチーム)が作成された(脳卒中 42 443-463, 2020)。項目はTelestrokeの形態と範囲、対象とする疾患の範囲、施設基準といしの資格及び体制、Telestrokeに使用するシステム、医師対医師の遠隔医療における責任者分界点について、契約についての6つである。なおTelestrokeで必須となる機器については付録として「Telestrokeシステム機器ガイドライン」の作成がなされた。

【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
1993年 熊本市立熊本市民病院 脳神経内科
(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)
2022年 済生会熊本病院 脳卒中センター 特別顧問

学会: 日本脳卒中学会(理事、代議員、評議員、専門医、指導医)、日本頭痛学会(理事、代議員、専門医、指導医)、日本禁煙学会(理事、評議員、禁煙認定専門指導医師、2015年会長、熊本県支部支部長)、日本栓子検出と治療学会(2005年会長、名誉会員)、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(代議員、専門医、指導医、2015年九州地方会会長)、日本臨床栄養代謝学会(終身認定医)
日本内科学会(認定医、指導医)、日本心血管脳卒中学会(評議員)、日本脳神経超音波学会(評議員)、日本脳ドック学会(評議員)、日本医療マネジメント学会(評議員)、日本神経治療学会(功労会員)、一般社団法人くまもと禁煙推進フォーラム理事長、日本脳卒中協会常務理事、日本頭痛協会理事、日本脳卒中医療ケア従事者連合監事

歴史セッション

6月2日(金) 13:45 ~ 15:45

第07会場(幕張メッセ国際会議場 3F 303)

こんなにも面白い神経学の歴史

座長：山脇 健盛 福島生協病院脳神経内科
 福武 敏夫 亀田メディカルセンター脳神経内科

〈ねらい〉

脳神経内科の診察、診断、治療の進歩は、先人たちの鋭い洞察と豊富な臨床経験を礎に、医師のみでなく、様々な人たちの協力や助けがあって生まれたものです。歴史的発見や種々の学説を知り、究めることによりはじめて脳神経内科の、ひいては医療の本質を理解することができると考えられます。そして過去を知り、現代に生かし、未来へ繋げることも我々の責務と言えます。

第61～63回学術大会では「歴史セッション」という形で採択いただきました。いずれも大変好評のうちに終えることができ、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ければと思います。

これを機会にさらに多くの脳神経内科医が神経学の歴史に興味をもっていただけることを望みます。

HS-1 Dejerineの弟子たち
SottasとThomas

○岩田 誠

メディカルクリニック柿の木坂 神経内科



Dejerine夫妻の数多くの弟子たちの中には、冠名症候群や徴候によって名を残す人物がいる。Dejerine-Sottas病のSottas、Dejerine-Thomas型オリヅ橋小脳萎縮症のThomas、Dejerine-Roussy症候群として知られる視床症候群のRoussy、Tinel徴候のTinelなどである。今回は、そのうちSottasとThomasにつき、これまであまり語られることのなかった彼らの生涯と業績について紹介してみたいとおもう。

【略歴】

1967年東京大学医学部卒 東京大学神経内科を経て1994年東京女子医科大学神経内科主任教授、2004年東京女子医科大学医学部長、2008年東京女子医科大学を定年退職後、同大学名誉教授。日本神経学会名誉会員、日仏医学会名誉会長、フランス国立医学アカデミー外国人連絡会員、米国神経学会(ANA)外国人フェロー

歴史セッション

公募 Jp

6月2日 (金) 13:45 ~ 15:45

第07会場(幕張メッセ国際会議場 3F 303)

2日

HS-2 マルセル・ブルースト:『失われた時を求めて』と記憶・時間の神経学の誕生



○河村 満^{1,2}

¹奥沢病院 脳神経内科、²昭和大学脳神経内科

ブルーストは自身の喘息診療を介して多くの神経学者と交流があった。代表作『失われた時を求めて』は、フランス文学の最高傑作とされ、文学領域のみならず、多方面から多数の評論が出版されている。この作品は、神経学的にも重要であり、ブルーストの創作のアイデアの源泉は記憶・時間の神経学とも関連する。本講演では、特に、ブルーストと記憶・時間の神経学の誕生に焦点をあて、考察する。

【略歴】

1977年(昭和52年)	横浜市立大学医学部卒業
1978年(昭和53年)	千葉大学神経内科開設時に同科入局
1994年(平成6年1月)	同講師
1994年(平成6年2月)	昭和大学神経内科助教授
2001年(平成13年)	同科教授
2008年(平成20年)	昭和大学病院附属東病院長
2017年(平成29年)	奥沢病院名誉院長
2020年(令和2年)	昭和大学脳神経内科名誉教授

HS-3 歴史の中の失語症 — 権力者が言葉を失う時



○小長谷 正明

国立病院機構鈴鹿病院

失語症は、古代エジプトの医学パピルス やヒポクラテスの医書に、頭部外傷後の言語障害が書かれているが、その後15世紀まで記録がない。17世紀に、脳卒中後の右片麻痺と運動性失語が散発的に報告され、1762年にMorgagni は左脳の病変を指摘した。文学では、ゲーテが1796年刊行の『ウィルヘルム・マイステルの修行時代』の中で右片麻痺と喋れなくても言葉を理解できる老人を描写している。

日本では、1746年に脳卒中を発症した第8代将軍徳川吉宗の病変が、側近の小笠原政登(まさなり)による『吉宗公御一代記』に「御言舌御もとおりかね、御右の方御手足御叶わざるなり」と右片麻痺と言語障害を書き記し、問いかけには簡単な言葉で返答したので運動性失語症と考えられる。発症3年後でも言語不明瞭なままで、小笠原によれば「言葉出きかね、ドモリ候ようなる」と、語間代が出現している。先の将軍なので、手厚い介護やりハビリを受け、御殿のバリアフリー化がなされ、5年後の1751年に68歳で薨去した。

吉宗は発症1年前に将軍職を辞して大御所となり、長男で障害者の9代将軍家重の後見を意図したが、自身が闘病とりハビリの日々を送ることになった。その結果、家重を不適当とする次男田安宗武の動きがあり、政情不安が起こったと、オランダ商館長の聞書に残されている。幸い、徳川の世は天下泰平となっており、鎌倉殿の時代や3代家光と弟の確執のような血生臭い事態にはならなかった。

失語症が深刻な世界史事件となったのは、ロシア革命後のソビエト連邦である。1917年ロシア革命を指導し、ソビエト連邦のトップとなったレーニンは1922年3月ごろから、右半身のしびれと発語障害のTIAを繰り返したが、回復すると、革命家に休息はないと旺盛な活動をした。12月に本格的な脳梗塞となったが、言語機能は保たれており、一度は後継者指名したスターリンの批判論文を発表したが、23年3月に右片麻痺と運動性失語の再発作が起こり、1年後の56歳で亡くなった。その間、元来地下活動家だったスターリンはレーニン派を追い落とし、独裁者としてロシアと世界を混乱させた。彼は1953年倒れているところを発見され、意識はあるが発語できなかった。医師団を粛清していたので、ろくな治療を受けられず、数日後、76歳で亡くなり、冷戦時代の世界に東の間の雪解けが訪れた。剖検で、レーニンは左半球の広範な梗塞、スターリンは左半球の出血が確認されている。

【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	アメリカ・メリーランド大学神経内科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院院長退任、同名誉院長に就任

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「難病にいちど遺伝子治療」
 中公新書「ヒトラの農毛沢東の摺り足」|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気」
 など

歴史セッション

6月2日(金) 13:45 ~ 15:45

第07会場(幕張メッセ国際会議場 3F 303)

HS-4 脳神経発見・命名の歴史



○廣瀬源二郎

浅ノ川総合病院 脳神経内科

脳神経発見・命名の歴史は脳解剖の歴史と共にあり古代エジプトに始まる。アレキサンダー大王がアレキサンドリア大博物館内に解剖学校を開校し、招かれたHerophilusはヒト解剖が許され公衆面前で解剖を行ったのは紀元前3世紀頃とされ、さらに門弟Erasistratusも引き続き解剖を許され解剖学研究に貢献した。ローマ時代Galenがアレキサンドリアで解剖を研究するも人体解剖は許されず、前任のHerophilus-Erasistratus研究を踏襲、わずかに許されたブタとサル解剖のデータを加え紀元後200年頃解剖学を記録として残すためギリシャ語で"*On anatomical procedure*"を発刊し、嗅神経を含めず脳神経が7対あると記載したのが最初の発見・命名である。ギリシャからローマに伝承された解剖学は、その後東方のアラビア医学に溶け込まれ、やっと13世紀になり欧州に医学の流れが戻った。14世紀にイタリア・パドア大学解剖学者Vesaliusが遂に人体解剖を許され、Galenの多くの誤りを訂正して新たな人体解剖学書"*De humani corporis fabrica*"を1543年に発刊した。ただ脳神経についてはGalenを踏襲し7対を木版画で示した。パドア大学黄金期を迎えたイタリアでは多くの解剖学者が競って脳解剖を行い、Vesaliusの後継者ColomboやEustachiusらが別々に外転神経と滑車神経を加えて9対脳神経を図版として残している。この頃には画家Leonardo da Vinciも解剖学に興味を持ち種々の解剖学図を残している。英国市民戦争で神学から医学に転向したThomas WillisはOxford大学でヒト解剖を始め1664年に"*Cerebri Anatome*"をラテン語で出版し嗅神経から始まる9対脳神経を記載し、また脳固定保存術を使い詳細な大脳底面・頭蓋底図を木版から銅板エッチングへと進化した印刷技術を利用し広く普及させた。その後も欧州解剖学者の報告が処々でみられ、ゲッティンゲン大学卒の解剖学者Samuel Soemmerringはオランダ、イギリスにも遊学、1778年Willisの9対脳神経説に挑戦し12対脳神経を過去に命名されたものを取りこみ博士論文とし提出、これが現在の12対脳神経となったのである。

【略歴】

廣瀬源二郎、MD, Ph.D. 現職；浅ノ川総合病院脳神経センター長・てんかんセンター長

1966年；京都府立医科大学卒業、1966-1967年；米国防空軍病院(立川)内科インターンおよび内科レジデント、1968-71年；ヴァージニア大学医学部神経学レジデント、1971年；ハーバード大学医学部神経学教室、Longwood Neurology Programフェロー、1973年；金沢医科大学講師、内科学、1974年；金沢医科大学助教授、内科学(神経内科主任)、1986年；金沢医科大学教授、神経内科学、1993年；Fellow of the American Neurological Association (FANA)、2005年；金沢医科大学教授定年退職、2005年；金沢医科大学名誉教授、2005年；医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院常勤顧問、脳神経センター長兼てんかんセンター長、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

脳卒中治療ガイドライン2021の解釈と新たなエビデンス

座長：井口 保之 東京慈恵会医科大学 内科学講座
脳神経内科板橋 亮 岩手医科大学医学部 内科学講座
脳神経内科・老年科分野

〈ねらい〉

脳卒中治療ガイドライン2021が発刊され1年以上が経過した。抗血小板療法や抗凝固療法に関する新たな推奨が書き込まれ、日常診療により活かせる内容となっているが、再発を繰り返す症例への対応、高度腎機能患者や超高齢者への治療選択、急性期抗凝固療法のあり方など、ガイドラインでは十分に示せていない部分も残っている。また、新たな抗血小板薬の認可や新たな直接阻害型傾向抗凝固薬の用量設定の登場もあった。ガイドラインの解釈と新たなエビデンスを組み合わせ治療方針を組み立てる流れについて、エキスパートから概説していただき、理解を深める。

G-01-1 急性期抗血小板療法
～DAPTの選択～

○藤本 茂

自治医科大学内科学講座神経内科学部門



脳梗塞の急性期治療においては、適切な抗血栓薬の選択が欠かせない。非心原性脳梗塞においては、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール、プラスグレル、オザグレルナトリウムなどの抗血小板薬を用いる。アスピリンは単独でも脳梗塞急性期治療における高いレベルのエビデンスを有しており、推奨されている。さらにアスピリンとクロピドグレルとの抗血小板薬2剤併用療法 (dual antiplatelet therapy: DAPT) はCHANCEとPOINTの2つの大規模臨床試験で、アスピリン単剤に比べ、優れた脳梗塞再発抑制効果を示し、ガイドラインでも非心原性脳梗塞の急性期治療として推奨されている。注意が必要なのは、DAPTの期間はCHANCEが3週間に対し、後者は3ヶ月であり、後者ではDAPT群の大出血の頻度がアスピリン群に比べ有意に高かった点である。よってアスピリン+クロピドグレルのDAPTは4週間以内に適切な単剤に切り替えることが求められる。単剤の選択においては、CSPC, CSPS2, CAPRIE, PRASTRO1~3, などの臨床試験の結果を参考に、脳梗塞の病型に応じて適切に選択する。しかし、頭蓋内外の脳血管に中等度以上の狭窄を有するなどの再発の高リスク症例においては、短期間のDAPTでは不十分な場合も想定される。CSPS.comでは、シロスタゾールとアスピリンまたはクロピドグレルとを組み合わせたDAPT群では、アスピリンまたはクロピドグレルの単剤群に比べ長期使用でも大出血の頻度が増えなかった。シロスタゾールを用いたDAPTは長期使用に耐えうると考えられるが、急性期のデータはない。クロピドグレルはCYP2C19遺伝子多型により、血小板凝集抑制効果に差が生じることが知られており、CHANCEのサブ解析でも、急性期DAPTの効果にも影響がある可能性が示唆されている。よって急性期DAPTの新たな選択肢が求められており、現在臨床研究が進行中である。急性期抗血小板療法においては、DAPTが中心となるが、頭蓋内出血などの大出血への最大限の配慮が重要となる。また急性期治療から慢性期治療への切り替えのタイミングと薬物選択については、急性期医療機関と回復期医療機関、かかりつけ医との詳細な情報共有が求められる。

【略歴】

九州大学平成5年卒業 九州大学内二内科入局
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13年5月 独立行政法人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 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
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, 2025年会長)
日本心血管脳卒中学会(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)
Mt. Fuji Workshop on CVD (世話人)
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

G-01-2 急性期抗凝固療法～DOAC開始のタイミングと薬剤選択～



○田中 亮太

自治医科大学 附属病院脳卒中センター・内科学講座神経内科学部門

脳卒中治療ガイドライン2021では非弁膜症性心房細動(NVAF)を伴う急性期脳梗塞患者に直接阻害型経口抗凝固薬(DOAC)を投与する事を考慮しても良いことが初めて記載された(推奨度C エビデンスレベル低)。一方、心房細動を基盤とした心原性脳塞栓症急性期は大梗塞や出血性梗塞への移行が多いため、出血と再発両者のリスクを考慮した適切な時期に抗凝固療法を開始する必要がある。NVAFを有する脳梗塞ないし一過性脳虚血発作(TIA)発症後にDOACあるいはワルファリンを投与された国内と欧州の観察研究の比較検討では、DOAC治療群はワルファリン治療群に比して脳梗塞、頭蓋内出血、および死亡の複合イベントが有意に少なかった(HR 0.82; 95%CI 0.67-1.00, P=0.05)。一方脳梗塞発症後のDOACの開始時期はいわゆる"1-3-6-12 day rule"がconsensus opinionとして提唱されていたが、実臨床と解離している。実際SAMURAI-NVAF研究に登録された急性期脳梗塞/TIA症例499例の発症からDOAC開始までの中央値は4日(IQR, 2-7日)で、さらに3日以内の早期治療群と4日以降の晩期治療群の比較では、脳梗塞や出血合併症、死亡の発生は両群で差は示されなかった。SAMURAI-NVAF研究とRELAXED研究の併合解析ではTIAと脳梗塞の重症度別(軽症、中等症、重症)にDOAC開始時期を分類し、各群の中央値より早期に開始した早期治療群と以降に治療開始した晩期治療群の比較を行った。90日以内の脳卒中と全身塞栓症は早期治療群で有意に少なく(1.9% vs 3.9%, adjusted HR 0.50, 95%CI 0.27-0.89)、大出血は両群で差は無かった(0.8%vs 1.0%)。このことからNVAF併存のTIAと脳梗塞の重症度別示した"1-2-3-4-Day" ruleがDOACの開始時期として妥当であることが報告されている。現在心房細動を合併したTIA/脳梗塞症例における早期DOAC導入に関する複数の無作為比較試験が進行中である。最近報告されたTIMINGは発症72時間以内の脳梗塞急性期に早期DOAC導入群(発症4日以内)と晩期導入群(5-10日)に割り付け、非劣勢を証明するRCTである。90日後の脳梗塞再発、症候性脳内出血そして死亡の複合エンドポイントは早期導入群で少なく、晩期治療群に対して非劣勢が示している。

今後の検証を要するが、現時点で心房細動を有する脳梗塞急性期における早期DOAC導入は妥当であると考えられる。本シンポジウムを通じDOAC早期導入のエビデンスを概説し、実臨床のあり方について考察する。

【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) 授与
- 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)
順天堂大学医学部 神経学講座 客員教授
- 2023年 1月 外部委員
- 2018年 4月 AMED循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業プログラムオフィサー
- 2019年 4月 AMED循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業課題評価委員
- 2020年 12月 日本神経学会専門医認定委員会委員
- 2021年 4月 日本脳卒中学会医療介護連携WG委員
- 学位 医学博士(2003年3月)
- 資格 日本内科学会認定医
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
日本頭痛学会指導医

G-01-3 出血高リスク患者に対する抗凝固療法



○須田 智、木村 和美

日本医科大学 脳神経内科

一般に、抗凝固薬内服中の出血性合併症リスク評価としてHAS-BLEDスコアが用いられ、3点以上が出血高リスクと判断される。臨床で特に問題となるのは、頭蓋内出血を起こした際に、抗凝固療法を再開すべきか否かの判断であろう。頭蓋内出血後の抗凝固薬再開の有無とイベントとの関係を調査した検討では、再開群は非再開群に比べて血栓塞栓症イベントが低下している一方で頭蓋内出血の再発は同等であるとする研究が多く、メタ解析でも示されている。脳卒中治療ガイドライン2021では、抗血栓薬服用中に合併した脳出血では、再出血のリスクを勘案して、抗血栓薬を再開することは妥当である(推奨度B エビデンスレベル中)としている。しかし、扱われている報告の殆どは登録研究であり、重症例では再開されていないという選択バイアスがある事も考慮されるべきである。再開の時期は、本邦のガイドラインでは明記されていないが、欧州不整脈学会のガイドラインでは脳出血から4~8週間後、米国のガイドラインでは7~8週間後の開始が推奨されているが、明確なエビデンスがあるわけではない。抗凝固薬内服中の脳卒中患者を登録したPASTA研究のサブ解析では、脳出血患者の67%が入院中に抗凝固薬を再開されており、再開までの日数の中央値は7日であった。退院までの短期間の観察であるが、再開群と非再開群で脳出血の増大や再出血などの出血性イベントおよび血栓塞栓症イベントに差がなかった。現在、本邦からSAFE-ICH研究が進行中であり、その結果が待たれる。また、昨今のデバイスの進歩で長期的に抗凝固療法が推奨される非弁膜症性心房細動患者で出血高リスクの患者に対しては、抗凝固療法の代替療法として左心耳閉鎖システムが考慮されるようになり、選択肢が広がっている。

本講演では、脳卒中治療ガイドライン2021や欧米のガイドライン、PASTA研究をもとに出血高リスク患者に対する抗凝固療法を中心とするマネージメントについて概説したい。

【略歴】

- 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 入局
- 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

6月2日(金) 8:00 ~ 9:30

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

G-01-4 非心原性脳梗塞に対する慢性期抗血小板療法～有効且つ安全な薬剤選択～



○上野 祐司

山梨大学大学院 内科学講座神経内科教室

脳梗塞は再発をする度に機能障害が増悪するため、再発予防を目的とした抗血栓療法は重要な治療戦略である。また、脳梗塞慢性期抗血栓療法は脳神経内科のみならず、一般内科医や非専門医でも処方する機会が少なくなく、最も汎用性が高い脳卒中診療の一つと言える。血栓の再形成や進展を防ぐ有効、かつ、頭蓋内出血に代表される出血合併症を防ぐ安全な薬物選択が肝要である。非心原性脳梗塞に対する抗血小板療法は本邦ではアスピリンやシロスタゾール、クロピドグレルがこれまで推奨されてきた。しかし、これらの抗血小板内服下でも脳梗塞は年間3~8%再発する。特に動脈硬化のリスク因子を多く有する場合に再発が多い傾向がある。クロピドグレルは動脈硬化のハイリスク症例ではアスピリンに比較して脳梗塞を含む血管イベント抑制効果がある。しかし、クロピドグレルはCYP2C19遺伝子多型により抗血小板作用が減弱することが知られており、特に我々アジア人種ではCYP2C19遺伝子多型の頻度が欧米人より多く脳梗塞再発予防効果が低い患者が少なくない。プラスグレルは同様にチエノピリジン系抗血小板剤であるが、CYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくい。PRASTRO試験の結果から、再発リスクの高い大血管アテローム硬化または小血管の閉塞に伴う脳梗塞においてプラスグレルの有効性と安全性が示され、我々の非心原性脳梗塞に対する治療法の選択肢が拡大した。

抗血小板薬の併用であるが、急性期では標準治療として推奨されているDAPT(アスピリンとクロピドグレルの併用)は脳梗塞慢性期においては勧められない。一方、CSPS.comではアスピリンまたはクロピドグレルとシロスタゾールの併用療法は脳梗塞再発を抑制し、且つ、出血合併症を増加させないことが示された。そのため、頸部・頭蓋内動脈狭窄・閉塞や血管危険因子を複数有する非心原性脳梗塞には、シロスタゾールを含む抗血小板薬2剤併用は妥当であるとされている。

本講演では今日までの非心原性脳梗塞に対する慢性期抗血小板療法のエビデンス、脳卒中治療ガイドライン2021における慢性期抗血小板療法の推奨、PRASTRO試験におけるプラスグレルの有用性について概説する。

【略歴】

(学歴)

平成12年3月 順天堂大学医学部卒業
平成16年4月 順天堂大学院医学研究科神経学講座入学
平成20年3月 順天堂大学院医学研究科神経学講座 博士課程修了
平成20年3月 神経学 博士取得

(職歴)

平成12年4月 順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科研修医
平成15年4月 順天堂大学脳神経内科助手
平成16年6月 川崎医科大学神経内科脳卒中部門
平成20年4月 順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科助教
平成21年4月 米国シガン州ヘンリーフォード病院 客員研究員
平成23年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科 助教
平成25年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科 准教授
平成26年4月 順天堂大学医学部神経学講座 准教授
令和 4年7月 山梨大学大学院総合研究部医学域内科学講座神経内科教室 教授
現在に至る

資格： 日本内科学会総合専門医・指導医、日本神経学会認定専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医・指導医

受賞歴：平成23年度 順天堂大学脳神経内科同窓会 水野賞
平成26年度 第39回日本心臓財団 草野賞
令和 3年度 順天堂大学医学部同窓会 学術奨励賞

G-01-5 ESUSへの抗血栓治療の戦略



○西山 康裕、齊藤 智成、木村 和美

日本医科大学付属病院 脳神経内科

潜在性脳梗塞とは、様々な検査を行っても原因の特定に至らない脳梗塞であり、他の脳梗塞の臨床病型を除外することで診断される。このうち塞栓性機序が推定されるものを塞栓源不明脳塞栓症 (embolic stroke of undetermined source: ESUS) と呼ぶが、この概念が提唱されてからおよそ10年が経過した。この間、抗凝固療法が有効であろうという前提のもとに行われた2つの大規模な介入試験が日本人患者を含めて行われた。しかしながら、いずれもアスピリンを上回る有用性は証明されなかった。この原因は、様々な解析が行われたが、推測の域を出ていない。よって、ESUSに対する適切な治療戦略は、臨床判断に迷うことがしばしばである。脳卒中治療ガイドライン2021にはESUSに対する抗血栓療法として、「アスピリンを選択することは妥当である」と第一項目に記載されているが、実に歯痒い状況である。ESUSの診断基準は必ずしも塞栓性脳梗塞だけを含むとは限らない、あるいは経食道エコー検査が必須ではないことなど、曖昧にしている部分が多く、診断と適切な治療が必ずしも結びつかないことも悩む要因である。

こうした中で治療に結びつける一つの試みとして、心房細動をどのように発見するかが重要である。ESUSの大部分は潜在性発作性心房細動が主要因と考えられるので、植込み型心電計の挿入が有効であるとの報告がみられるが、再発が多い急性期での挿入は難しく、患者への負担も少なくない。そこで我々は、より効果的な方法を探った。脳梗塞の既往を有する非弁膜症性心房細動患者に対して抗凝固療法にカテーテルアブレーションを追加で行うことが脳梗塞再発に有効かを調べる研究(STABLED研究)が現在進行中である。そのサブ研究として、主に急性期のESUS患者を対象とし、DURANTA®という心房細動を検出するための新しいデバイスを用いた。このデバイスは胸部にモニターのように貼り付けるだけで、非侵襲的かつ簡便に、wirelessでリアルタイムに心電図波形を見ることができ、かつ記録が可能である。本研究は多施設共同前向き研究として進められ、247人が登録された。本学会では、このデータを含め、現在までのESUSの概要と診断、治療などについてupdateする予定である。

【略歴】

1996年 日本医科大学 医学部 卒業
1996年 日本医科大学第二内科入局
1998年 日本医科大学大学院 入学
2002年 日本医科大学大学院 修了
2002年 日本医科大学付属病院第二内科 助手
2004年 塩田病院脳卒中センター 神経内科医長
2007年 日本医科大学付属病院 神経・腎臓・膠原病リウマチ部門 助教
2010年 米国スタンフォード大学 脳神経外科
2013年 日本医科大学付属病院 神経脳血管内科 病院講師
2014年 日本医科大学武蔵小杉病院 神経内科 病院講師
2016年 東京都立多摩総合医療センター 神経・脳血管内科 医長
2017年 日本医科大学付属病院 神経・脳血管内科 准教授
2018年 日本医科大学付属病院 脳神経内科 准教授(科名変更、現職)

主な所属学会

日本内科学会(総合内科専門医、指導医)
日本神経学会(代議員、専門医、指導医)
日本脳卒中学会(代議員、専門医)
日本脳循環代謝学会(評議員)
日本認知症学会
American Heart Association (AHA)
Society for Neuroscience (SFN)

G-01-6 再灌流療法の新たなエビデンス



○山上 宏

国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

脳梗塞急性期の再灌流療法として、静注血栓溶解療法 (IVT) と機械的血栓回収療法 (MT) の有効性が確立し、ガイドラインで強く推奨されている。

アルテプラゼを用いたIVTは、発症4.5時間以内の脳梗塞患者に対する有効性と安全性が示されており、わが国ではアルテプラゼ0.6mg/kgの投与を来院後1時間以内に開始することが強く推奨される。発症時刻が不明である急性期脳梗塞に対しても、頭部MRIでDWI-FLAIRミスマッチを認める場合はアルテプラゼ静注療法を考慮してもよい。近年、テネクテプラゼを用いたIVTのランダム化比較試験 (RCT) が海外で数多く行われている。NOR-TEST 2 partA試験ではテネクテプラゼ (0.4mg/kg) がアルテプラゼよりも有効性・安全性ともに劣っていたが、AcT試験ではテネクテプラゼ (0.25mg/kg) のアルテプラゼに対する非劣性が証明された。わが国では脳主幹動脈閉塞例を対象とするT-FLAVOR試験が進行中であり、国内での承認が待たれる。

MTの有効性は、まず発症早期の内頸動脈 (ICA) または中大脳動脈 (MCA) M1閉塞による脳梗塞患者を対象としたRCTによって確立し、次に画像診断で選択された患者を対象として最終健常確認時刻から24時間以内まで示された。適応があればMTを来院から可及的速やかに開始することが推奨される。これまでのRCTでは、来院時の画像において虚血病変が小さな患者が対象であったが、RESCUE-Japan LIMIT試験では広範囲虚血病変を有するICAまたはMCA M1閉塞例においてもMTが転帰を改善させることが示された。本学会の開催までに、欧米での試験結果も発表される予定である。また、2022年にはATTENTIONとBAOCHEの2試験により、脳底動脈の急性閉塞による脳梗塞患者に対する経動脈的血行再建療法の有効性が示されている。MT単独療法とIVTとMTの併用療法を比較したRCTは、わが国のSKIP研究をはじめとして6試験が行われ、転帰や頭蓋内出血の発生には差は無いものの、非劣性が証明されたのは2試験のみであった。どのような患者でMT単独療法を考慮して良いのか、今後の検討が必要である。

再灌流療法に関する多くのRCTが進行中であり、次々と新たなエビデンスが報告されるため、今後も注目していく必要がある。

【略歴】

1993年3月 国立浜松医科大学医学部卒業
 1993年4月 大阪大学医学部第一内科入局
 1993年7月 星ヶ丘厚生年金病院内科医員
 1997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
 2000年4月 大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科
 2005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
 2007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
 2012年4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長
 2016年4月 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長
 2019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
 役職：
 日本神経学会 特別代議員
 日本脳神経血管内治療学会 理事
 日本脳卒中学会 評議員
 日本脳神経超音波学会 理事
 日本栓子検出と治療学会 理事
 日本脳循環代謝学会 幹事
 ガイドライン作成：
 脳卒中治療ガイドライン2021 作成委員
 脳卒中治療ガイドライン2021 [追補2023] 作成委員
 経皮経管的血栓回収用機器 適正使用指針 第4版 作成委員
 静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正使用指針 第3版 作成委員

ALS診療ガイドライン2022 : 最新のエビデンスとプラクティス

座長：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学
 漆谷 真 国立大学法人 滋賀医科大学内科学講座 脳神経内科

〈ねらい〉

2013年に日本神経学会監修ALS診療ガイドラインが発刊されてから10年近い年月が経った。いまだに根治療法のない疾患ではあるが、この10年間でALSに関する新たな知見が数多く報告され、ALS診療も大きく様変わりした。とくにiPS創薬や核酸医薬を含めた複数の治験が行われており、一定の成果を上げている。診療に関しても、新たな診断基準の提唱がなされ、薬物治療、呼吸ケア、栄養療法、緩和医療においても大きな進歩が見られている。またNIV、TIVに関連する知見や新たな課題も明らかになってきた。これらの発展をもとに2022年に本学会より新たなALS診療ガイドラインが発刊された。本教育コースでは、新ガイドラインに基づきALS診療に関する最新のエビデンスを紹介するとともに学会としての指針を提示したい。

G-02-1 ALSの臨床像および病態 UPDATE

○熱田 直樹

愛知医科大学医学部内科学講座(神経内科)



我が国のALSの臨床像として、年間2.2人/10万人発症し、有病率は9.9人/10万人、発症率は加齢と共に上昇し、70歳台でピークとなり80歳台で低下し、男性は女性に比して1.3-1.5倍発症率が高く、発症から死亡もしくは気管切開を伴う換気補助療法(tracheostomy invasive ventilation: TIV)が必要となるまでの期間中央値は48か月と報告されている。個別の患者では進行や予後は相当に多様であり、発症年齢が高齢、球麻痺発症、呼吸障害発症、前頭側頭型認知症の合併、機能評価スケールの低下率が大きいこと、早期からの複数領域への進展、早期からの顕著な体重減少は生存期間の短さに関連する。努力肺活量低下や頸部屈筋力低下はその後の予後不良を示す徴候である。TIVが導入されると生存期間が大幅に長くなることが示されており、生存期間中央値が6.7年延長したことが報告されている。生存期間のTIVによる延長は若年群でより顕著であり、発症年齢が50歳未満の患者ではTIV導入群の発症からの5年生存率が93.4%、10年生存率が74.1%と長期生存が見込まれる。

球麻痺症状や呼吸障害を含む運動機能障害がALSの中核的症候であるが、様々な非運動症候も存在する。前頭側頭葉機能低下を中心とする認知機能障害、情動調節障害、疼痛、抑うつ、倦怠感、睡眠障害、筋痙攣、流涎、便秘などが挙げられる。これらの中には適切な介入で症状緩和をはかれるものもあり、留意が必要である。TIV施行患者においても様々な非運動症候が問題となり、排尿障害、血圧不安定、中耳炎、肺炎、低体温、巨舌などがみられる。

ALSの病因、病態として非遺伝的要因と遺伝的要因が存在し、両者は蛋白質分解不全やRNA代謝異常など多くの共通点で病態に関わりと想定されている。家族性ALSでは約50%で既知の原因遺伝子変異が見出され、我が国での頻度はSOD1遺伝子、FUS遺伝子、TARDBP遺伝子の順に多い。孤発性ALSでは一部でこれらの家族性ALS原因遺伝子変異を認める他に、ゲノムワイド関連解析から複数の疾患感受性遺伝子が明らかとなってきている。

このように、前回のALS診療ガイドライン2013以降の10年でALSの臨床像および病態について、我が国において多くの知見が示された。これらのまとめと解説を行いたい。

【略歴】

平成 8年 3月 名古屋大学医学部医学科卒
 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)

G-02-2 ALS薬物治療の進歩

○和泉 唯信

徳島大学病院 臨床神経科学分野(脳神経内科)



筋萎縮性側索硬化症(ALS)診療ガイドライン2023が刊行される。本ガイドラインでは2つのClinical Question(CQ)、10項目のQuestion and Answer(Q and A)を設けた。

2つのCQはリルゾールとエダラボンの2剤を取り上げた。これらは日本におけるALSの保険承認薬であり、ALS患者において、リルゾール内服とエダラボン点滴それぞれの治療を行うことを条件付きで推奨する、とした。ともに推奨の強さ2「条件付き推奨」、エビデンスの確信性B「中」である。

薬物治療のQ and Aとして、薬物治療にはどのようなものがあるか、リルゾール投与上の注意点、エダラボン投与上の注意点、強オピオイド、治験情報、代替療法の説明、疾患修飾療法はどこまで進んでいるか、再生医療の現状、を取り上げた。強オピオイドについては、ALSの苦痛(呼吸苦、疼痛など)にはモルヒネが有効であり、苦痛出現の早期からの使用が望ましく、症状に応じて漸増する。治験情報については、国立保健医療科学院の臨床研究情報ポータルサイト(<https://rctportal.niph.go.jp/>)において網羅的に検索できる。代替療法は患者が自発的に使用していることも多いが、患者・家族から問われた場合は、代替療法がALSに対して有効である医学的根拠はないことを説明する。多くの薬剤の疾患修飾効果が検証されているが、開発中で未承認の薬剤は、有効性に加えて安全性も未確認であり、臨床試験・治験以外で用いることは推奨しない。今回のガイドラインではSOD1変異によるALSに対するトフェルセンのみ記載したが、FUSやC9orf72などの遺伝子異常によるALSの核酸医薬も開発されつつある。

ガイドラインの性質上、ある一定の期間までの論文などで構成せざるを得ず、今回も2021年12月末までのもので作成した。特に治療研究の進歩は著しく、それ以降もSodium Phenylbutyrate-Tauroursodeoxycholic AcidのFDAの承認、高用量メチルコバラミンの早期患者への有効性確認と希少疾病用医薬品の指定、エダラボン懸濁液のFDAと日本での承認などが発表されている。

【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 翠清会梶川病院脳神経外科
 1996年4月 財団法人住友病院神経内科(亀山正邦院長)
 1998年8月 微風会ピハ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

G-02-3 ALSの診断・臨床検査 UPDATE

○野寺 裕之

天理よろづ相談所病院 脳神経内科



筋萎縮性側索硬化症(ALS)診療ガイドライン2023では診断・検査につき以下のような12個のQ&Aが設定され、本講演で概説する。【ALSの診断】診断は、上位および下位運動ニューロン障害の存在、進行性の経過、除外診断、によってなされ、臨床・補助検査所見を総合して診断する。【診断基準】El Escorial診断基準は感度が低いため改訂され、筋電図基準を改善すべくAwaji基準、ついでupdated Awaji基準が提唱された。診断グレードを廃止し、診断プロセスを簡略化したGold Coast診断基準は前向き研究による検証が待たれる。【鑑別すべき疾患】ALSと鑑別すべき疾患は、他の運動ニューロン疾患、多巣性運動ニューロパチー、頸椎症、封入体筋炎などの炎症性筋疾患がある。【線維束性収縮のみを示す場合】将来ALSに発展する可能性を除外できず、長期間の経過観察を要する。【電気生理学的検査の意義】針筋電図は下位運動ニューロン障害を鋭敏に検出するのに有用である。神経伝導検査は脱髄性ニューロパチーの除外のために必須である。【針筋電図の施行筋の選択】身体を、脳幹・頸髄・胸髄・腰仙髄領域の4部位に分け、脳幹領域と胸髄領域では各1筋、頸髄領域と腰仙髄領域では、神経根支配と末梢神経支配の異なる2筋を選択する。【呼吸筋の評価】病歴・症状・身体所見のほか、努力肺活量(FVC)、経皮動脈血酸素飽和度(SpO₂)、咳嗽最大流量(CPF)、終末呼気二酸化炭素分圧(EtCO₂)、終夜酸素飽和度測定、動脈血ガス分析が用いられている。【診断に有用な画像検査】ALSを積極的に診断するための画像検査は確立されていないが、頭部・脊髄MRIは除外診断に必要である。【上位運動ニューロン障害の評価法】経頭蓋磁気刺激による中枢運動伝導時間の延長、運動誘発電位の振幅低下、大脳運動野皮質内抑制機構の異常、脳・脊髄MRIによる運動野と錐体路の信号変化が報告されている。【診断における血液・脳脊髄液検査の意義】血液検査および脳脊髄液検査は、診断の際に他疾患の除外を行うために意義がある。血液・脳脊髄液の特異的マーカーは未確立である。【Split hand徴候(解離性手内筋萎縮)の意義】Split hand徴候とは、母指側の手内筋(母指球筋・第一背側骨間筋)が萎縮するのに対し、小指側の筋(小指球筋)が比較的保たれる所見であり、ALSに特異性が高い。【神経筋エコー検査の意義】エコーでは神経・筋萎縮、線維束性収縮が検出できるが補助検査に留まる。

【略歴】

1993年 京都大学医学部医学科卒業
 1996年 インディアナ大学 脳神経内科レジデント
 1999年 ロチェスター大学 筋電図・神経筋疾患フェロー
 2001年 徳島大学 医学部 臨床神経科学 助教
 2009年 コーネル医科大学 末梢神経疾患フェロー
 2010年 ハーバード大学 脳神経内科 助教授
 2012年 徳島大学 医学部 臨床神経科学 講師
 2019年 金沢医科大学 医学部 神経内科学 准教授
 2021年 天理よろづ相談所病院 神経筋疾患センター長・脳神経内科 副部長
 現在に至る

6月2日 (金) 13:45 ~ 15:45

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

G-02-4 筋萎縮性側索硬化症の栄養障害と栄養療法



○清水 俊夫

東京都立神経病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)においては、病初期から体重減少を認めることは広く知られている。1999年、初診時の体格指数(BMI)が18.5kg/m²未満の患者は極めて生命予後が悪いということが報告されたのを皮切りに、その後、体重減少やその速度と生命予後との関連について数多くの報告がされてきた。ALSの体重減少の原因は多要因であると言われている。骨格筋量の減少、嚥下障害による食事量の低下は言うまでもないが、生命予後と関連していることから疾患特有の病態生理があると考えられている。最近の研究で明らかになってきた重要な2つの要因のうちの一つは、エネルギー代謝の亢進である。間接カロリメーターで測定した基礎代謝量の増大や二重標識水法で測定した総消費エネルギー量の増大が報告されており、代謝量が大いほど生命予後が不良であると言われている。もう一つは、視床下部病変である。ALSは多系統変性疾患であることは確立されつつあるが、視床下部にも早期からTDP-43の蓄積と萎縮が認められ、食思不振や体重減少と関連すると報告された。

近年のもう一つのトピックスは、ALSにおける栄養介入の報告である。SOD1マウスでの高脂肪食療法の有効性の報告ののち、ALS患者における高エネルギー食の生命予後改善効果に関する第2相、第3相試験の結果が報告された。とくに400kcal/日のアドオン高脂肪食が、急速進行性のALSの生命予後を改善し、リン酸化ニューロフィラメントの増加も抑制したとの報告がなされ、疾患修飾治療としての栄養療法に注目が集まっている。また診断後のBMIの増加は生命予後の改善と関連するという報告もなされ、診断時からの栄養介入の重要性が示唆されている。

日本人の病初期ALS患者の至適摂取エネルギー量の算出のための計算式が2つ報告されている。どちらもHarris-Benedict式から算出した基礎代謝量を元に、ALSの重症度スコア(ALSFRS-R)や一回換気量を用いて算出するものである。どちらの式もHarris-Benedict式から求めた量よりもかなり多い量を算出する式となっており、臨床的応用とその効果が期待されている。

栄養に関する他の治療法としては、グレリンもしくはその作動薬やケトン食などが可能性として論じられており、今後の治験に期待したい。

【略歴】

1985年3月 金沢大学医学部卒業
 1985年5月~1988年3月 東京女子医科大学大附属病院・茅ヶ崎徳洲会病院にて研修
 1988年4月 東京都立神経病院神経内科勤務
 1997年1月~12月 サントラルア病院(ローマ)に留学(神経生理学)
 1998年1月 東京都立神経病院 神経内科に復職
 2003年6月 東京都立神経病院 神経内科医長
 2013年4月 東京都立神経病院 脳神経内科部長
 2022年4月 東京都立神経病院 副院長、現在に至る
 [学位]
 2013年3月 福島県立医大大学院卒業(医学博士)
 [資格・役職]
 日本内科学会 認定内科医・指導医
 日本神経学会 専門医・指導医・代議員、ALS診療ガイドライン作成委員
 日本臨床神経生理学会 認定医・代議員
 日本神経治療学会 評議員、緩和ケアガイドライン作成委員
 日本神経損傷・栄養学会 理事
 日本難病医療ネットワーク学会 評議員
 日本緩和医療学会 呼吸器症状ガイドライン改訂WG員
 [受賞歴]
 2020年度日本神経治療学会治療活動賞「筋萎縮性側索硬化症の栄養・代謝障害に対する治療法の確立を目指して」

G-02-5 ALSの呼吸管理：UPDATE



○藤田 拓司

神経内科クリニック 神経内科

【はじめに】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位下位運動ニューロンの進行性変性疾患であり、横隔膜をはじめとする呼吸筋も障害される。呼吸不全・気道感染症はALSの主な死亡原因であり非侵襲的人工換気(NIV)や排痰補助装置利用等は生存期間・QOLに影響するため、ALS診療において呼吸管理は重要である。

【気道浄化法】

気道浄化法は咳嗽増強を目的とした中枢側と末梢の分泌物を中枢側へ動かす末梢側があり、徒手、バッグパブルマスク、排痰補助装置(MI-E)等を用いた方法がある。

【NIV】

Bourkeら(2006)の発表以降、倫理的な問題からNIVの無作為化比較試験の実施は困難となり効果に関するエビデンスは不十分なままである。これまでの観察研究から呼吸症状の改善に加えて、①非気管切開生存期間の延長、②生活の質の改善・維持、③睡眠障害(睡眠の質)の改善、④呼吸機能低下の抑制が示唆されている。

生存期間延長にはより早期(FVC 65%→80%)に導入することが勧められている。

換気量保障型圧制御換気(VTPCV)、特に球麻痺型ではauto-EPAP等を使用しEPAPを調整する設定が提案されている。

気管切開侵襲的人工換気(TIV)を希望しないケースでは、進行期にはNIVのみでは呼吸苦が遷延することがあり導入前に十分に説明する必要がある。球麻痺、認知行動障害を伴うケースではアドヒアランス不良のため継続困難なケースが少なくない。

しかし観察研究においても機器や設定等の調整が難しく、また機器の進歩もあり以前のデータとの単純に比較できず、質の良い研究デザインは難しいという現実がある。

【TIV】

導入基準や時期について普遍的なガイドラインはない。

本人が希望し、NIV、MI-Eを適切に使用してもSpO₂ 90%以上、pCO₂ 50mmHg未満が維持できない場合、分泌物が適切に処置出来ない場合に導入する。

緊急的なTIV療法開始はトラブルが多く、待機的に導入する方が望ましい。推奨される設定はないが、急性期におけるTIVの設定は流用できない。一般的にVTPCV等の容量制御を伴う設定が用いられる。一回換気量は標準体重1kgあたり8mLL程度に設定する。

【長期TIV管理での非運動症状・合併症】

進行期ALSでは非運動症状も認め、舌肥大、自律神経障害、耐糖能異常、低体温症等がある。長期TIV療法の合併症として感染症、胆石症・尿路結石、褥瘡等がある。感染症は中耳炎、気道感染症、尿路感染症、胆石胆嚢炎等である。

【略歴】

平成5年、神戸大学医学部を卒業。
 神戸市立中央市民病院、済生会中津病院神経内科、仙台往診クリニックでの勤務を経て
 平成11年、在宅医療を中心に行う大阪北ホームケアクリニック開設。
 平成20年4月、神経難病患者の診療を中心に行う(医)拓海会 神経内科クリニックを開設。
 在宅医療に従事する傍ら、東京医科歯科大学大学院・医療経営学講座で「在宅医療」「医療連携」のコスト分析に関する研究を行う。
 神経内科認定専門医・指導医
 日本難病医療ネットワーク学会評議員

G-02-6 ALS患者の療養とケア
UPDATE

○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

十年一昔とは、よく言ったもので、ALS療養を取り巻く環境は、四半世紀の間に大きく変容した。先人達のたゆまぬ努力のおかげで、社会制度が充実し、諸外国では類をみない療養のかたちである「難病ケア」と呼ばれる領域が存在している。

日本神経学会によるALSガイドラインでは、2002、2013そして、2022とおおよそ10年ごとに改訂がされてきた。今回の最も大きなUPDATEは、Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し作成された経過の中で、はじめてClinical Question・CQに治療(薬剤)が2つ挙がったことといえよう。メディカルスタッフを初めて委員としたこともUPDATEともいえるかもしれない。

療養とケアに関する項目は、重要な臨床課題として、Question and Answer (Q&A)として整理された。その変遷を辿ると2002での「病名・病期の告知」「支援ネットワーク」「在宅ケア」「QOL評価」「呼吸管理・栄養管理」「対症療法、緩和ケア」「介護・福祉」という章建てから2013では、「告知、診療チーム、事前指示、終末期ケア」「対症療法」「嚥下・栄養」「呼吸管理」「コミュニケーション」「難病ネットワーク、福祉サービス、災害時の対処」となり、2022は、2013を踏襲した形で「患者・介護者対応」「対症療法」「嚥下・栄養」「呼吸管理」「コミュニケーション」「療養生活支援」となった。この「患者・介護者対応」の中に、多職種診療、病状説明、終末期対応が含まれている。時代によって言葉の変遷に、何を大切にしたいかの理念が宿っている。例えば、告知から病状説明という流れは、インフォームドコンセントから協働意思決定というように、協働が強く意識された表れともいえる。一方で、終末期の定義の難しさなど、時代が進んでも変わらぬ課題も山積していた。

機器や薬剤、科学技術の進化により、ケアに使える選択肢は増えてきた。しかし、当然のことながら知らなければ使えない。この情報格差を解消するために、ガイドラインがあるともいえる。シンポジウムでは、療養・ケアに関する変わりゆくこと、変わらず護られていくべきことを紹介しながら、今後のUPDATEについての議論の深まりを期待したい。特に、ケアにおいては、対症療法で取り上げられた症状の多くが、「非運動症状」として体系化されることが求められよう。ALSでは、起こらないはずの症状が認知され、ケアされる、そんな10年後でありたいと願っている。

【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科 看護学専攻卒業
1998年~2002年 東京女子医科大学病院(脳神経センター看護師)
2002年~2006年 特定非営利活動法NPO エスアールアカデミージャパン(呼吸療法講座企画・運営)
2002年~2004年 東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科 看護学専攻(看護学修士)
2004年~2007年 東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科 フロンティアヘルスサイエンス分野(保健科学博士)
2007年 財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所
2011年 財)東京都医学総合研究所(統合移転)運動・感覚システム研究分野
2020年 公財)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(ユニットリーダー)現在に至る

Beyond the clinical practice guideline for epilepsy

Chairs : Kiyohito Terada

Yokohama Minoru Epilepsy &
Developmental Clinic, Japan

Kazutaka Jin

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

《Objective》

Four years have already passed since clinical practice guidelines for epilepsy 2018 were published. They should be updated for patient management in clinical practice. In this session, four speakers discuss the current trends beyond the clinical practice guidelines for epilepsy. Dr. Tatum has recently published guidelines about routine EEG and long-term video EEG monitoring. He will show the process to make the guidelines and future direction of the role of EEG. Dr. Akamatsu will talk about the history and future prospective of the Japanese epilepsy guidelines. Dr. Jin will review prescription trends in anti-seizure medications for adult patients with epilepsy in Japan. He will also talk about updated recommendations in selection of anti-seizure medications. Dr. Iwasaki will present current status and future direction of surgical treatments.

G-03-1 Long-term Video-EEG Monitoring: Guidelines to Patient Management



○ William O. Tatum

Department of Neurology, Mayo Clinic, USA

There are more than 65 million active cases of epilepsy in the world each year affecting people of all ages and genders, ethnic backgrounds and cultures. Seizures impair normal neurological function and impart safety risk including morbidity and mortality and one-third of people with epilepsy remain uncontrolled by antiseizure medication. Therefore, arriving at a definitive diagnosis and considering a presurgical evaluation are crucial touchpoints for clinicians when seizures remain uncontrolled. EEG is a cornerstone to identifying and monitoring epileptiform activity in people with epilepsy. Because seizures are brief paroxysmal manifestations, a standard 20- to 30-minute-long EEG often has limited yield. Inpatient long-term video-EEG monitoring (LTVEM) is the reference standard to provide a definitive diagnosis, classify seizures/epilepsy syndromes, quantify seizure/spike burdens, and characterize seizures as part of a comprehensive presurgical evaluation. Inpatient LTVEM is the reference standard to provide a definitive diagnosis when standard EEG in conjunction with a clinical approach to diagnosis and management is unrevealing. Last year, the Working Group of the ILAE and the IFCN developed a clinical practice guideline to identify the minimum standards for performing LTVEM. After reviewing the published literature, limited high-level evidence was found and it involved specific aspects of LTVEM. The evidence was identified, and level and quality of information classified to support key aspects and outline minimum standards for performing LTVEM. We seek to outline clinical indications, technical requirements, and essential practice elements essential to evaluating people with seizures and epilepsy. These recommendations are important for Neurologists and clinicians to avoid misdiagnosis in people without epilepsy, classify and quantify seizures and epilepsy syndromes, and expedite non-medical management when seizures remain uncontrolled.

【Curriculum Vitae】

Dr. William O. Tatum IV is professor of Neurology in the Mayo Clinic College of Medicine. He completed training in Neurology at Loyol University and Epilepsy/Clinical Neurophysiology at Graduate Hospital and University of Pennsylvania. He is a senior consultant and board-certified in Neurology, Clinical Neurophysiology, and Epilepsy. He chairs the division of Epilepsy at the Mayo Clinic in Florida and is the director of the Epilepsy Center and Monitoring Unit. He is past president of the ABCN, ACNS, and past Chair of the AAN Clinical Neurophysiology section previously serving the board of directors for the Neurodiagnostic Society and Epilepsy Foundation. He has authored/co-authored more than 250 peer-reviewed manuscripts, 47 book chapters, and edited/co-edited 8 books/editions in the field of epilepsy and clinical neurophysiology. He is the past Book editor and on the editorial board for the Journal of Clinical Neurophysiology and previous Editor-in-Chief of Epilepsy and Behavior Reports. He lectures nationally and internationally, and the principal investigator for ongoing pharmacologic and device trials in epilepsy. Research interests include medical and surgical treatment of drug-resistant epilepsy, epilepsy monitoring and seizure semiology, and EEG/clinical neurophysiology. He has intramural and extramural grant funding and holds patents/patents pending for intraoperative monitoring sensing devices.

G-03-2 The development of Japanese epilepsy guidelines



○ Naoki Akamatsu

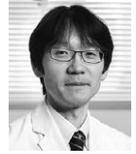
Department of Neurology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Japan

In Japan, the first clinical practice guideline for epilepsy was published by the Japanese Society of Neurology (JSN) in 2002. Japan Epilepsy Society (JES) had published guidelines for several topics from 2005. Owing to the recent advances of epileptology and accumulation of new knowledge, it has become necessary to revise the guideline. The four medical societies, JSN, JES, Japanese Society of Neurological Therapeutics and Japanese Society of Child Neurology got together to newly publish an epilepsy clinical guideline for the practitioners in 2018. The guideline committee consists of neurology and epilepsy specialists representing the four societies. The primary target of the guideline was focused on the general and neurological practitioners who are treating the epilepsy patients. The format of the guideline is designed to be user friendly as possible and therefore described in the format of "clinical questions (CQ)". The CQs are selected covering epilepsy practice comprehensively including diagnosis, treatment, surgery, pregnancy, social issues. Recommendations are concisely described. The evidence level for the references is shown based on literature review by the committee. The guideline is published in October 2018. The revision of the 2018 guideline is now undergoing.

[Curriculum Vitae]

1987 Graduate University of Occupational and Environmental Health School of Medicine (UOEH)
 1992 Resident, Clinical Fellow, Cleveland Clinic Epilepsy Center
 1995 Fellow doctor, Department of Neurology, UOEH
 2011 Assistant Professor, Department of Neurology, UOEH
 2014 Professor, Department of Medical Technology and Sciences, IUHW
 2017 Professor, Department of Neurology, School of Medicine, IUHW

G-03-3 Beyond the Japanese epilepsy guidelines: medical treatment



○ Kazutaka Jin

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

Medical treatment is the initial and main treatment option for patients with epilepsy. Newer generations of antiseizure medications (ASMs) have appeared in the past 15 years in Japan.

First, I will review prescription trends in ASMs for adult patients with epilepsy in Japan. A retrospective cohort study was conducted using the database of health insurance claims between 2015 and 2019. Newer ASMs became more widely prescribed throughout the study period in populations with both prevalent and incident epilepsies, as well as the subpopulation with focal epilepsy. Levetiracetam was the most frequently prescribed of the newer ASMs. The advantages of newer ASMs such as better safety profiles may have led to the increasing proportions of prescriptions and newer ASMs may increase the treatment options for patients.

Four years have already passed since clinical practice guidelines for epilepsy 2018 were published in Japan. They should be updated for patient management in clinical practice. In this talk, NICE guideline published in April 2022 and recent expert opinions (USA, South Korea, and Spain) are reviewed and the selection of ASMs is discussed based on them. Classification of seizure types and epilepsies should be considered before ASMs are selected for each patient with epilepsy. Lamotrigine and levetiracetam would be the first-line ASM for focal epilepsy. Valproic acid, lamotrigine, and levetiracetam would be the first-line ASM for generalized epilepsy, although the use of valproic acid should be avoided in women of childbearing age. The current position of lacosamide and perampanel should be discussed beyond the clinical practice guidelines. I will talk about updated recommendations in selection of ASMs.

[Curriculum Vitae]

Kazutaka Jin is a board-certified neurologist, clinical neurophysiologist, and epileptologist. He is Associate Professor of the Epileptology Department at Tohoku University Graduate School of Medicine. He is a member of Epilepsy Clinical Practice Guideline Development Committee in Japanese Society of Neurology and Japan Epilepsy Society.

He graduated from Tohoku University School of Medicine in 1996. After residency in Tohoku University and affiliated hospitals, he obtained PhD thesis in 2007. He had subspecialty training (clinical neurophysiology/epileptology) in Cleveland Clinic from 2007 to 2010. Then, he has been working in the Epileptology Department at Tohoku University Hospital. He was appointed as the current position in 2015.

The main research interest is the diagnosis and treatment of epilepsy, focusing on electromagnetic source imaging, relationship between epilepsy and sleep, relationship between epilepsy and autonomic nervous system, and antiseizure medications.

G-03-4 Beyond the Japanese Epilepsy Guidelines: Surgical Treatment



○ Masaki Iwasaki, Keiya Iijima,
Yuiko Kimura, Yuu Kaneko

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

It has long been argued that epilepsy surgery is one of the most underutilized therapeutic intervention in medicine. Based on the health insurance claims, the annual number of epilepsy surgery per population in Japan is about half of that in the United States.

The Japanese guidelines on the treatment of epilepsy state that drug-resistant epilepsy (DRE) is defined as when epileptic seizures are not controlled for a sustained period by two or more appropriately selected anti-epileptic drugs (AED) used alone or in combination. It is advisable to consider surgical indications promptly when DRE is suspected. When patients with DRE have surgically remediable etiology such as unilateral hippocampal sclerosis, low-grade epilepsy-associated tumors, and cavernous malformation, the surgical indication should be considered at an early stage of treatment because post-operative seizure freedom is highly expected and even the discontinuation of AED is possible in a subset of patients. Early seizure control is especially important in children and young adults.

The chance of seizure control by the next drug becomes smaller as the number of previously-failed AEDs increases. Surgical treatment should be considered when six or more AEDs failed to control patient's seizures. The comprehensive presurgical evaluation may identify the removable epileptogenic focus even in patients without focal MRI abnormalities. Palliative surgery such as vagus nerve stimulation may alleviate patient's seizures.

Stereoelectroencephalography (SEEG) is increasingly used for pre-surgical evaluation of epilepsy. SEEG enables the exploration of deep structures, including the hippocampus, insula, and cingulum. Presurgical evaluation with SEEG is expected to improve diagnostic accuracy and surgical outcome. The future introduction of less invasive procedures may expand the indications for surgical treatment.

[Curriculum Vitae]

M.D., 1997	Tohoku University School of Medicine, Sendai, 1991-1997
Ph.D., 2001	Tohoku University School of Medicine, Sendai, 1998-2001
2001-2004	Research Fellow, Epilepsy and Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation
2006-2009	Neurosurgery staff, Kohnan Hospital, Sendai
2009-2014	Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine
2014-2016	Associate professor, Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine
2016-present	Director, Department of Neurosurgery, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

レクチャーマラソン

LM-01-1

診断にMRI画像を役立たせるために
～「この所見ならこの疾患」的なものも含めて～

杉山淳比古

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

神経疾患の診断において、病歴から経過を把握し、疾患カテゴリーを推定するとともに、病歴聴取と神経診察で部位診断を行って、これらの組み合わせによって疾患を絞り込むことが重要と(もちろん)考えています。画像検査は、諸検査のなかの一つにすぎませんが、一方で①背景病態・病理の推定が可能(なこともある)、②無症候性病変を検出できる(かもしれない)、③特異度の高い所見から診断に直結できる(ことも稀にある)という点で日常臨床において有用性が高く、病歴聴取・神経診察で検出しきれない情報が得られる可能性があります。問診・神経診察の腕をみがき、そしてあわせて神経画像の読影に習熟することで、早く、正確な診断にいたれるはずと信じて研鑽してきました(つもりです)。本レクチャーでは、MRIを中心に画像検査の意義について具体例を交えながら概説します。また、国立精神・神経医療研究センターの放射線部に国内留学し、放射線部からの視点で読影・診断に寄与(できたかはわからないが)した経験をふまえ、画像をオーダーするとき、検査施行のとき、検査施行後にどのように放射線科医師や放射線技師とコミュニケーションをとるとよいかなどもお話してみます。最後に、脳神経内科医が覚えておくとたまたま診断に直結ができるかもしれない、疾患特異性が高い画像所見についてもちらほら述べていきます。熟練の脳神経内科の先生方は、画像の読影も得意とする先生が多く、そうした先生から見ると門前の小僧のレクチャーかもしれません。神経放射線の専門医から見ると、放射線科の専門医でもないのに画像のレクチャーをするなんてと思われるかもしれません。それでも、全体として、「神経疾患の診断にもっと画像(MRI)を役立たせるようになりたい」と思う脳神経内科医にとって、少しでも実用的なお話ができたらと思って、レクチャーをしてみます。

【略歴】

2007年 3月23日 千葉大学医学部卒業
 2009年 4月 1日 千葉大学神経内科に入局、以後関連病院で勤務
 2012年 4月 1日 千葉大学大学院医学薬学府 博士課程(神経内科学)入学
 2015年 9月28日 千葉大学大学院医学薬学府 博士課程(神経内科学)卒業
 2016年 4月 1日 国立精神・神経医療研究センター 放射線診療部に国内留学
 2017年 5月 1日 特任助教(千葉大学医学部附属病院 総合医療教育研修センター)
 2019年10月 1日 助教(千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学)
 2021年 9月 1日 診療講師(千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学)
 現在に至る

受賞

千葉大学医学薬学府長表彰(2016年)
 日本神経放射線学会 学会賞(2018年)
 千葉医学会 奨励賞(2018年)
 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres ビデオセッション銀賞(2021年)
 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres ビデオセッション金賞(2021年)

レクチャーマラソン 02

Jp

5月31日(水) 14:20 ~ 15:20

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

座長: 中嶋 秀人 日本大学医学部内科学系神経内科学分野

LM-02-1

新型コロナウイルスの神経合併症

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



新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の急性期の神経筋症状は36.4%~88.0%と頻度は高い。特徴的な味覚・嗅覚障害のほか、頭痛、めまい、筋障害といった非特異的的症状も多く認められること、重症例では意識障害の合併が多いことを認識する必要がある。また神経筋合併症として、脳血管障害、髄膜脳炎・脳症、運動異常症・運動失調症、多発性硬化症/抗MOG抗体関連疾患、免疫介在性ニューロパチー、重症筋無力症、筋炎などが報告されている。脳炎、脳症の中には自己免疫性脳炎と考えられる症例や、急性出血性壊死性脳炎、急性散在性脳脊髄炎などの特殊な脳炎も報告されている。病態機序としては、①中枢神経系や筋へのウイルスの直接感染、②血管内皮細胞への感染、③血液脳関門の破綻、④血栓形成、⑤間接的な神経障害が示唆されている。⑤としては高サイトカイン血症や感染後/傍感染性の免疫介在性反応が注目されている。

一方、COVID-19の罹患後症状として、ブレイン・フォグや認知症、疲労、自律神経障害などが出現する。世界保健機関はpost COVID-19 condition (PCC) という用語を、アメリカ国立衛生研究所はpostacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) という用語を提唱した。現在、PCCはウイルスの直接的・間接的な影響による病気をとらえる広義の用語として、臨床現場、医療制度への負担の評価、サーベイランス等に使用されるのに対し、PASCはウイルスの直接的影響により病気をとらえる狭義の用語として、臨床現場で使用されるのが一般的である。とくに持続する神経症状はneuro-PASCと呼ばれる。PASCの特徴としては20歳代にピークがあり、働き盛りにかけて多く、女性優位である。neuro-PASCについては、①認知・気分・睡眠障害 ②自律神経異常症 ③疼痛症候群 ④運動不耐性の4つに分類することが提唱され、またメタ解析では、疲労、ブレイン・フォグ、睡眠障害が多いことが示されている。とくに注目されていることは、これらの症状がいつまで持続するか、またCOVID-19感染は認知症の危険因子であるかということである。本講演では急性期から慢性期の神経合併症とその病態、臨床試験など治療の展望について提示したい。

【略歴】

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

LM-03-1

末梢神経障害の臨床

神田 隆

山口大学医学部 神経・筋難病治療学



末梢神経障害は紛れもなくcommon diseaseです。こう言うと怪訝な顔をする方もたくさんおられるでしょうか。実は末梢神経障害は、日本でおおよそ1,000万人の患者がいると推定される、脳血管障害、てんかん等に並ぶcommon diseaseなのです。にもかかわらず、末梢神経障害を苦手としている脳神経内科医は決して珍しくありません。「いやー、末梢神経障害は難しくて」「いろいろ検査してもなかなか診断がつかなくて」。よく耳にする言葉です。

私は末梢神経障害の診断・治療が"易しい"というつもりは全くありません。数ある神経疾患の領域の中で、とっつきにくい、難しいものの代表の1つであろうとさえ思っています。末梢神経疾患の中には治療可能なもの、長期の治療戦略を考えないといけないもの、急いで診断・治療を完成させないと患者の人生を狂わせてしまうものが決して少なくありません。とっつきにくいからと言って避けて通るわけにはいかないのです。しかし、common diseaseであるにもかかわらず十分な診断・治療を受けていない末梢神経疾患の患者さんは依然多数おられます。また、整形外科、リハビリテーション科はもちろんのこと、あらゆる臨床各科との連携が必要であるのも末梢神経障害の特徴です。末梢神経は全身に張り巡らされているのです。そして、末梢神経疾患診療の中心を担う診療科は脳神経内科において他にはありません。

本日のレクチャーの主な目的は、これから脳神経内科診療の第一線に立とうという若い先生方に、末梢神経疾患の考え方を身につけてもらうことにあります。病歴、臨床所見の重要性はいうまでもありません。これに加えて、末梢神経疾患の診断には、画像検査、電気生理学的検査、病理検査、遺伝子を含む検体検査など多方面の知識が必要です。しかし、いずれをとっても、"AがあればBの診断、そして治療Cの実施"というようなストレートな運用ができる疾患は末梢神経障害ではとても少ないのが現状です。時間は限られていますので全検査を網羅することはできませんが、それぞれの検査の限界、利点をしっかりとらえて"考える"診断・治療をするにはどうすればいいか、本レクチャーで体得していただければ演者としては望外の喜びです。経験豊かなシニアの先生には、多面的なアプローチからもう一度末梢神経疾患の知識の整理をしていただく機会になればと願っています。

【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学生化学・分子生物学教室研究員
 1994年1月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科助手
 1999年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科講師
 2000年1月 東京医科歯科大学大学院医学総合研究科認知行動医学系脳行動病態学講座脳神経機能病態学部門助教
 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
 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)
 現在に至る

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、日本神経病理学会評議員
 2009~ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員
 2021年5月 日本神経学会(診療・教育部門)

レクチャーマラソン 04

Jp

6月1日 (木) 8:45 ~ 9:30

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

座長：阿部 康二 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

1
日

LM-04-1

一線臨床医のための症例報告の書き方

平賀 陽之

千葉労災病院 脳神経内科



はじめに：多くの臨床医が最初を書く医学論文は症例報告と思われる。一方、症例報告の書き方を学ぶ機会ほとんどない。本レクチャーでは、特に英文での症例報告の書き方についてコツをまとめる。

1. 症例報告の意義：症例報告は根拠に基づく医療の最下層だが、臨床研究は症例報告から始まることも多い。多くの新しい疾患、検査、治療が1症例から報告されてきた。症例報告により、臨床医の個々の経験とlearning pointの共有ができる。症例報告では、学会発表とは比較にならないほどの深い考察が必要である。立案、指導医との議論、文献の検索、執筆、査読者とのやり取りを通して、多くの考え方と知識を得られ、臨床力を向上できる。
2. 症例報告のための心がけ：好奇心を持ち、日常診療で常に患者の病態生理と解剖に注意し、文献を検索する習慣を持つことが重要である。
3. 報告に値する症例：症例報告は稀さのみを重視するべきではない。症例報告には明確なlearning pointが必要である。例として、予期しなかった2つの疾患の関連、よく知られている疾患の非典型的な臨床像、新しい診断方法、病態にせまるヒント、新しい副作用、などがあげられる。神経系では、症候と画像の対応もよくある症例報告の型である。
4. 注意点：序論ではなぜその症例を発表するのかを簡潔かつ明確に記載する。序論と考察が一般論や総説にならないようにする。考察では過剰な一般化を避ける。例として、ある治療が1例で有効であったからといって、その治療が疾患全体に有用である、とはしない。和文論文でよく見かけるが、「稀で貴重と考えられたので報告した」と「世界初」の表現は避ける。
5. 査読への対応：可能な限り早期に対応する。返答が難しい査読者からのコメントにも何らかの修正を加えるように努力する姿勢をみせる。
6. 採択されるコツ：適切な症例を選択する、英文と投稿規定を守る、症例のマネージメントに問題がないかを再確認する、投稿する雑誌で同じような症例が発表されていないかを確認する、特に序論と考察で盗用を避ける、編集者と査読者には真摯に対応する。

おわりに：最初の症例報告が採択されるまでには多くの時間と労力を要する。それでも、臨床医には症例のlearning pointを見つける楽しさと自分の論文が世にでる嬉しさを経験してほしい。本レクチャーがその一助となれば幸いである。

【略歴】

1999年3月秋田大学医学部卒業。1999年4月千葉大学医学部神経内科に入局。鹿島労災病院、松戸市立病院、旭中央病院内科を経て、2006年4月千葉労災病院に赴任。2015年4月千葉労災病院神経内科部長(2019年脳神経内科に改称)、現在に至る。

所属学会:

日本神経学会(専門医・指導医・代議員)、日本内科学会(総合内科専門医・指導医・関東地方会幹事)、日本脳卒中学会(専門医・指導医)、日本頭痛学会(専門医・指導医)、日本抗加齢医学会(専門医)、日本化学療法学会(抗菌化学療法認定医)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員・インフェクションコントロールドクター)

レクチャーマラソン 05

Jp

6月1日(木) 15:35 ~ 16:35

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

座長: 池田 昭夫 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

1
日

LM-05-1

ビデオ脳波でみるてんかん学

赤松 直樹^{1,2}¹ 国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科、² 国際医療福祉大学成田病院 てんかんセンター

てんかんの3次医療センターでは、ビデオ脳波モニター検査は必須の検査とされている。てんかんビデオ脳波モニター検査は、diagnosisおよびpresurgical evaluationの2点が主要な目的である。diagnostic monitoringでは、てんかん発作か非てんかん発作かの鑑別、てんかん発作だとすれば発作型の同定のために行われる。Presurgical evaluationは、薬剤治療抵抗性のてんかんで焦点切除等の外科手術の際の焦点診断のために行われる。頭皮電極モニター検査では、通常1-7日間程度24時間持続脳波ビデオ記録をおこない、発作間欠期でてんかん放電および発作時脳波、発作時ビデオを記録する。ビデオ脳波の意義、適応、方法、得られる結果については一般神経内科も知っておくべきである。

本公演では、実際に記録した発作時脳波・ビデオを供覧し、てんかんおよび関連疾患の診断について解説する。百聞は一見に如かず、である。てんかん発作症候学の習得には、発作ビデオをみるのが最も効果的である。てんかん症候学の知識なしに病歴聴取を行っても、正確な診断に到達することは困難である。

てんかんを診療する脳神経内科医は、出来れば研修中にビデオ脳波モニターを行っている施設部門において短期間でよいので研修することが望ましい。近年、大学病院・一般病院でてんかんセンターが開設され、てんかんビデオ脳波モニター検査が可能になってきている施設が増加し、研修の機会も増えている。

【略歴】

学歴

昭和56年 兵庫県立西脇高等学校卒業
昭和62年 産業医科大学医学部医学科卒業
平成5年 産業医科大学大学院博士課程(博医甲第77号)

免許・資格

産業医学ディプロマ(産業医科大学産業医学基本講座修了認定)
米国医師免許ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduate) Certificate
専門医 日本神経学会、日本てんかん学会、日本臨床神経生理学会、日本頭痛学会、日本内科学会総合内科

職歴

昭和62年 産業医科大学病院・小倉記念病院 研修医
平成4年 米国Cleveland Clinic病院 神経内科レジデント、てんかんセンターフェロー
平成7年 社団法人日本健康倶楽部福岡支部(専属産業医)
平成9年 産業医科大学 神経内科助手、平成18年同講師
平成23年 産業医科大学 神経内科准教授
平成26年 国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 医学検査学科教授
平成29年 国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科教授

レクチャーマラソン 06

Jp

6月1日(木) 16:35 ~ 17:35

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

座長：稲葉 彰 関東中央病院神経内科

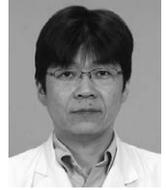
1日

LM-06-1

ここまでは自分でやりたい末梢電気生理

国分 則人

獨協医科大学病院 脳神経内科



電気診断は、主に患者に筋力低下や感覚障害がみられるときに行われる。診断の流れは、病歴聴取や身体診察から、まず現在の症状の原因となる病巣がどこにあるかを推定し、検査計画を立てる。この中に電気生理検査も含まれる。電気生理検査では予想した所見と検査結果が異なるときに、検査メニューをアレンジしつつ診断を進めることが出来る。そして最後に診断確定に必要な検査を予定することになる。電気生理検査は、患者の臨床観察による機能診断と検査所見との比較が重要になる。

上肢の運動神経伝導検査で電極を貼付し、CMAPを記録するのは（もちろん一緒に収縮するその他の筋電位も混入するが）、短母指外転筋、小指外転筋、示指伸筋である。これらの筋はそれぞれ正中神経、尺骨神経、橈骨神経が支配する最遠位筋であり、主な支配根はそれぞれT1+C8、C8、C8である。一方で、上肢の感覚神経伝導検査で電極を配置するのは示指、小指、母指などである。この領域の支配神経はそれぞれ正中神経、尺骨神経、正中神経と橈骨神経となる。支配根はC7、C8、C6である。従って、短母指外転筋（T1+C8）に筋力低下があり、母指（C6）に感覚障害があれば、まず頸椎症性神経根症は否定出来、その他の尺骨・橈骨神経支配筋に異常がなければ正中神経障害と考えられる。このパズルは文字にすると非常にややこしいが、電気生理検査を日頃行っていれば憶えてしまう。

多発ニューロパチーの電気生理検査の場合は、それが脱髄性か軸索性ニューロパチーかの判別、脱髄であればその分布、軸索変性線維あるいは生き残っている線維の推定などが目的となる。脱髄の電気生理所見の特徴は伝導速度の低下であるが、脱髄の判定はCMAP振幅が充分保たれている場合には信頼性があるが、軸索変性が強くCMAP振幅が非常に低い場合はあまりあてにならないことに留意すべきである。軸索性の判定には針筋電図の自発電位の確認が有用である。強い筋力低下があっても自発電位が極端に少ない場合は軸索はまだ変性していない可能性が考えられる。

一般診療においては、運動・感覚神経伝導検査、F波検査、針筋電図の組み合わせでほとんどがカバー出来ると考えて良い。いずれも習得は容易なので、神経筋疾患診断に携わる医師は是非身につけたい。

【略歴】

1996 (平 8)年 獨協医科大学卒業
 1998 (平10)年 獨協医科大学病院・学内助手(神経内科)
 2008 (平20)年 獨協医科大学病院・学内講師(神経内科)
 2012 (平23)年 獨協医科大学病院・学内准教授(神経内科)
 2020 (令 2)年 獨協医科大学病院・学内教授(脳神経内科)

所属学会

日本内科学会,日本神経学会,日本臨床神経生理学会,日本神経治療学会
 日本神経学会,日本臨床神経生理学会,日本末梢神経学会

資格

日本内科学会認定内科医,日本神経学会専門医,日本神経学会指導医,日本臨床神経生理学会専門医(筋電図・神経伝導分野),日本臨床神経生理学会指導医(筋電図・神経伝導分野)日本臨床神経生理学会代議員,日本末梢神経学会代議員・理事

主な研究分野:

神経生理学的手法を用いた免疫介在性ニューロパチーの研究

LM-07-1

認知症の鑑別と治療

森 悦朗

大阪大学大学院連合小児発達学研究科行動神経学

2
日

認知症とは、社会的・職業的機能に影響を及ぼすほど重度の、複数の認知領域における後天的な認知機能低下のことを指す。認知症の鑑別というのは、認知症性疾患間の鑑別にとどまらず、広く認知機能障害をもたらす病態や疾患の鑑別にほかならない。認知症の診断には、認知機能の低下や日常生活動作の障害について、本人および家族などの情報提供者から病歴を聴取し、さらに臨床医による徹底したmental status examinationを行い、記憶、言語、注意、視空間認知、遂行機能、気分などの障害を特定する。MMSEのような認知障害スクリーニング検査は、認知評価の開始と整理に役立つ。さらに、神経心理学的検査は認知症があるかどうか、どの認知ドメインが障害されているのかを判断するのに有効である。神経学的検査は、認知症の病因を特定するのに有効である。例えば、パーキンソン病などの運動障害や局所的な神経学的異常は原因疾患を特定するのに役立つ。脳の神経画像は、局所的な萎縮、血管病変、水頭症、腫瘍などの構造変化、さらに局所脳機能障害をも明らかにする。若年発症、急速進行、非典型的な認知症では、脳脊髄液検査や遺伝子検査を追加することもある。治療法としては、認知症という病態一般に対して、歩行などの運動、社会活動の維持など、非薬物療法が勧められる。また、アルツハイマー病やレビー小体型認知症に対するコリンエステラーゼ阻害剤や、特発性正常圧水頭症に対する脳脊髄液シャント術など特定の疾患に対しては特異的治療法が存在する。それに加え、本年になって、FDAはアルツハイマー病に対してlecanemabを認可した。本邦でも承認申請がなされ、近々に承認される可能性が高い。この薬剤が承認されたなら、認知症全体の鑑別や治療のストラテジーに対する影響は小さくないと思われる。当然、それを機に認知症の診療がより妥当な方向へと舵を切っていかなければならない。

【略歴】

1977年 3月 神戸大学医学部卒業
 1982年 3月 神戸大学大学院医学研究科博士課程(内科学系)修了 医学博士
 1982年 4月 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
 1990年11月 Scripps Clinic and Research Foundation (米国加州) 研究員
 1993年 4月 兵庫県立高齢者脳機能研究センター 附属病院診療部長 兼 臨床研究科長
 2003年11月 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野教授
 2017年 3月 同上停年退職, 東北大学名誉教授
 2017年 4月 大阪大学招へい教授, 公益財団法人日本生命済生会付属日生病院顧問
 2017年10月 現職

日本神経学会 専門医, 指導医
 日本脳卒中学会 専門医, 名誉会員
 日本認知症学会 評議員, 専門医, 指導医
 日本高次脳機能障害学会 理事, 編集委員
 日本正常圧水頭症学会 理事
 Acta Neurologica Scandinavica: Editorial Board (2011~)
 European Neurology Editorial Board (2013~)

6月2日(金) 9:10 ~ 10:10

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

座長: 長谷川一子 国立病院機構相模原病院脳神経内科・臨床研究センター神経難病研究室

LM-08-1

自分流不随意運動の診かた

宇川 義一

福島県立医科大学病院 ヒト神経生理学講座



2日

不随意運動の患者診察では、どのような事を考え、何を見て、診断して治療するのかを、簡単に要約すると

- 1 症状を詳しく見て、詳細に記述する。不随意運動が出現する条件、出現部位、動きの速さ、動きの規則性など。必ずビデオをとる。
- 2 記述した所見を客観的に示すためには、表面筋電図などの生理学的検査。
- 3 既報告のどのタイプの不随意運動になるかを考える。これまでに記述された不随意運動は、20種類以上ある。細かい違いを鑑別しても治療に大きな差異がない。個人的な大まかな分類を述べる。大雑把に4つのグループに分類する。振戦、ミオクローヌス、舞踏病・バリスムス、ジストニア・アテトーゼの4種類。
- 4 病因の検査は、画像検査、生化学的検査、遺伝子検査などである。
- 5 すべての情報を集めて、治療法を選択する。

本講演では、随意運動とは何か、そして上述の大雑把な4グループの患者のビデオを提示して、今後多くの患者を診察する若い人の助けとしたい。

随意運動とは 運動を行う神経経路として重要なのは、最終指令を脊髄に送る皮質脊髄路・毛様体脊髄路・赤核脊髄路・前庭脊髄路などの下行路、これらの最終下行路を制御する小脳と大脳基底核である。小脳、大脳基底核は、下行路から情報が小脳・大脳基底核に入り、内部で情報を処理し、ここからのアウトプットを視床を介して下行路に送り、全体として下行路にループを作り、下行路を制御している。小脳ループ、大脳基底核ループである。病的でない随意運動には、意図的に行おうとしている意図的運動と、意図的ではないが病的でない運動として歩行、排尿、呼吸、さらにくしゃみなどの反射などが含まれる。これら以外の病的で患者が日常困っている動きが不随意運動である。

不随意運動とは 意図しない発火が、上述の随意運動発生経路のどこかに起きれば、不随意運動が発生することになる。すなわち、上述の4種類のどの不随意運動でも、上述の下行路、小脳ループ、大脳基底核ループのどこかでおかしな発火が起きれば発症する。以下のビデオで主な不随意運動を提示する。

振戦: パーキンソン病、本態性振戦、末梢神経障害性振戦、機能的振戦、皮質性振戦

ミオクローヌス: 皮質性ミオクローヌス、CJD, SSPE, 低酸素性脳症、陰性ミオクローヌス

舞踏病・バリスムス: ハンチントン病、糖尿病による高浸透圧性脳症、視床下核出血

ジストニア・アテトーゼ: 痙性斜頸、DYT1, 瀬川病、高血糖性脳症

【略歴】

1978年 東京大学医学部医学科 卒業
 1980年 東京大学医学部附属脳研究施設 神経内科 入局
 1983年 東京大学 神経内科 助手
 1987年 ロンドン留学 (Institute of Neurology, Professor Marsden)
 1990年 東京大学 神経内科 助手に復職
 1997年 東京大学 神経内科 講師に就任
 2007年 福島県立医大神経内科教授に就任
 2012年4月~2016年3月 副院長
 2016年4月 研究・地域医療担当理事 副学長
 2017年4月 脳疾患センター長
 2018年4月 福島県立医大・神経再生医療学講座・教授
 2020年4月 福島県立医大・ヒト神経生理学講座・教授

所属学会

1. 日本神経学会 評議員、理事、監事
2. 日本臨床神経生理学学会 評議員、理事、監事
3. 日本内科学会 評議員
4. 日本ヒト機能マッピング学会 事務局長 2015-
5. Movement disorders society Japan
6. Movement disorders society
7. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
8. Society for Research on the Cerebellum Faculty 2007-
9. Secretary general of International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) 2014-2018
10. The president of Asia Oceanian Section of IFCN 2021-

6月2日(金) 10:20 ~ 11:20

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

座長: 大槻 美佳 北海道大学大学院保健科学研究院

LM-09-1

高次脳機能障害の診かた

河村 満^{1,2}¹ 奥沢病院 脳神経内科、² 昭和大学脳神経内科2
日

神経症候は患者の病歴(すなわち症状)と他覚的な神経徴候とを介して医師と患者が接する媒介と言い換えることができる。また、「神経症候学」はそれらの情報を整理整頓し学にまで高めた学問領域で、単なる診察法とは異なる。さらに、「神経症候学」は基礎医学と臨床医学の接点でもあり、これは脳科学と神経学との接点と言うこともできると思う。高次脳機能障害の症候診断は特殊技能ではなく、「神経症候学」の続きであるという心構えが必要である。さらに、できれば、丁寧に病歴を聴き、それを脳科学の視点から解釈する必要がある。

いかに患者の内観を正確に聞き出すか、そしていかに徴候をとるは案外簡単な場合もあるが、実際にはとても難しいことが多い。すなわち、医学的知識を持たない患者にとって、自分の病状を医師に正確に伝えることはしばしば至難の業なのである。また脳神経内科医は神経解剖の知識、つまり脳の局在機能や脳回路の知識を生かして病歴を咀嚼する必要がある。神経診察の結果を今まで診てきた他の患者との比較をしながら、脳科学の頭で情報をまとめ、整理する必要がある。これも容易なことではない。このレクチャーでは、これらの難しい点をできればわかりやすく説明したいと思う。

1) 所見の取り方: 病歴聴取の段階で、内観を客観的に捉える必要がある。さらに、適切な評価法(試験と検査)の種類を知っておく必要がある。

2) 神経解剖学: 神経学の基礎は解剖学にあるが、主として大脳症候である高次脳機能障害を診る場合に特に重要なポイントになるのはBrodmann領野を知り、連合野概念の理解していることである。これらについての要点を整理して、解説する。

3) 脳画像・病理: 神経解剖学を知り、さらにMRI・脳血流SPECTなどの脳画像を理解する。特に、脳溝と脳回の同定方法に習熟する必要がある。それに加えて神経病理学の知識を持てば、さらに上級のレベルに達したといってもよい。神経病理学的知識として必要な知識、具体的にはALS-D、Marchiafava-Bignami病の病態などを示したい。

5) 臨床神経心理症候学の実際: 高次脳機能障害症例の症候診断のポイントを、DVD映像をいくつか呈示してレクチャーする(具体的には、発語失行、肢節運動失行など)。

【略歴】

1977年(昭和52年) 横浜市立大学医学部卒業
 1978年(昭和53年) 千葉大学神経内科開設時に同科入局
 1994年(平成6年1月) 同講師
 1994年(平成6年2月) 昭和大学神経内科助教授
 2001年(平成13年) 同科教授
 2008年(平成20年) 昭和大学病院附属東病院長
 2017年(平成29年) 奥沢病院名誉院長
 2020年(令和 2年) 昭和大学脳神経内科名誉教授

レクチャーマラソン 10

配信 Jp

6月2日(金) 13:35 ~ 14:35

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

座長: 平野 照之 杏林大学医学部脳卒中医学教室

LM-10-1

脳神経内科が責任を負う脳出血診療

豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科



あなたのご施設は、脳卒中救急患者を「CTで黒なら内科、白なら外科が診る」という方針で臨んでいませんか？日本は、急性期脳出血患者を内科系医師が診る機会が少ない、世界的にも稀な国である。急性期脳出血患者の過半は外科治療を要さず、このような脳出血患者に「脳外科医と患者情報を共有しながら脳神経内科医が責任を負って診療する」ことは適切である。しかしながら、治療効果の高い脳出血内科治療法は少ない。【**血压管理**】収縮期140 mmHg未満を目標とする急性期降圧は適切で、その後慢性期の再発予防には130 mmHg未満、脳出血再発リスクが高い場合（抗血栓薬服用例など）では120 mmHg未満の降圧が推奨される。【**緊急止血治療**】抗凝固療法中の脳出血患者に対して、各抗凝固薬に特異的な中和薬で緊急止血を行うことが勧められる。抗血小板療法中の脳出血に対する血小板輸血は有効でない。一般的な急性期脳出血へのトラネキサム酸などによる止血治療は、エビデンスが低い。遺伝子組換え活性型第VII因子（ノボセブン[®]）は、臨床試験において多数例で急性期血腫拡大抑制効果が認められた唯一の薬剤である（現時点で脳出血への適応外である）。発症後2時間以内の脳出血への同薬剤の静脈内投与の有効性と安全性を検討する国際共同医師主導試験FASTESTが進行中で、国内からも多くの症例が登録されている。【**その他の治療**】鉄キレート剤や脳保護薬、抗血小板薬関連脳出血へのデスマプレッシンなどが、臨床試験として試みられている。【**脳神経外科との連携**】脳出血患者を主に脳神経内科が診ることを勧めるが、とくに急性期に脳神経外科医との連携は不可欠で、血腫増大時の手術タイミングを逃さないよう、普段から連携を構築する。また内視鏡下血種除去術など、低侵襲外科治療の開発にも、期待が寄せられる。

【略歴】

1962年 福岡県 北九州市生まれ
 1987年 九州大学医学部 卒業 → 九州大学 第二内科に入局
 1989年 国立循環器病センター レジデント
 1996年 米国アイオワ大学医学部 研究員
 2002年 国立病院機構九州医療センター 脳血管内科科長
 2005年 国立循環器病研究センター 脳血管内科医長
 2010年 同 部長
 2013年 脳血管部門 部門長
 2017年 国立循環器病研究センター 副院長
 現在に至る

おもな所属学会

日本神経学会 理事、日本脳卒中学会 理事、日本高血圧学会 理事、日本脳循環代謝学会 理事、日本心血管脳卒中学会 運営委員、World Stroke Organization (世界脳卒中機構) 理事、Asia Pacific Stroke Organization (アジア太平洋脳卒中機構) 執行部役員 など

おもな研究活動

国際多施設共同「FASTEST試験」、 「AXIOMATIC-SSP試験」、 「CHARM試験」の国内研究代表者
 国内多施設共同「日本脳卒中データバンク事業」の代表者
 国内多施設共同「T-FLAVOR試験」の研究代表者

医学雑誌審査委員

米国AHA機関誌 “Stroke”のconsulting editor

6月2日(金) 14:45 ~ 15:45

第02会場(幕張メッセ国際会議場 2F 国際会議室)

座長：能登 祐一 京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

LM-11-1

しびれの神経学：なぜしびれるの？

桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

2
日

末梢神経障害は多発ニューロパチー、単ニューロパチー、多発単ニューロパチーに大別され、様々な基礎疾患により生じる。多発ニューロパチーは糖尿病性、アルコール性、化学療法剤による薬剤性が三大疾患であり、国内患者総計は500万人を超える。単ニューロパチーの最多は手根管症候群であり、国内患者数は約300万人と推定される。すなわち一般成人の約10%が何らかの末梢神経障害によるしびれを有しており、しびれ・神経障害性疼痛の病態の理解と病態に即した治療は日常臨床において重要であるのみならず、今後の脳神経内科学における臨床研究の主要テーマの一つである。

末梢神経障害が起こるとなぜしびれ・痛みが生じるかについてのメカニズムは末梢イオン機構を中心に近年かなり解明が進んでいる。一次性イベントは末梢感覚神経軸索興奮性増大による自発発射であり、慢性化に伴い最終的には大脳辺縁系の中樞性感作が惹起され難治性疼痛へと進展する。末梢軸索における興奮性を規定する因子として、静置膜電位、持続性Na電流、電気原性Na/Kポンプ、内向き整流電流の4要素が存在する。過換気症候群では呼吸性アルカローシスにより持続性Naチャンネルが著明に活性化されて感覚・運動軸索の興奮性が増大して自発発射が起こることが証明されている。正座後の下肢のしびれなど虚血に伴う異常感覚は(1)虚血中の電気原性Na/Kポンプ麻痺による脱分極、(2)虚血解除後の電気原性Na/Kポンプの過活動による過分極と内向き整流電流による異所性脱分極、という二つの段階の膜電位・イオン電流変化によって説明することができる。末梢神経障害においては軸索再生に伴う持続性Naチャンネルの強発現と電流増加が軸索自発性発射を惹起する。本講演では末梢性機序(イオン機構)を分かりやすく解説し、さらに脳機能画像による大脳辺縁系感作の評価を含めた疼痛・しびれ診療の将来像について概説する。

【略歴】

[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(代議員)、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/MMN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)

レクチャーマラソン 12

Jp

6月3日(土) 8:00~9:00

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

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

LM-12-1

臨床医のための筋病理

杉江 和馬

奈良県立医科大学病院 脳神経内科



近年、筋疾患の分野でも画期的な治療法が次々と開発され、筋疾患の診断確定の意義はますます高まっている。筋疾患の診断において、多数の原因遺伝子や筋炎特異自己抗体が発見されている現在でも、『筋病理』は依然臨床の現場で重要な役割を果たしている。実際、多くの筋疾患が筋病理に基づいて定義され診断に欠かせない。例えば、自己免疫性筋炎では治療法の異なる封入体筋炎の鑑別に、筋病理は重要な情報を与えてくれる。先天性ミオパシーでは筋病理が診断名に直結する。とはいえ、全例で筋生検をすべきというわけではなく、筋疾患を診療する臨床医はその適応を知っておく必要がある。

筋生検は体制が整った施設で、適切な部位から筋組織を採取し検体作成する必要がある。施行部位には筋力低下が軽~中等度認められる筋を選ぶ。高度に筋力低下・筋萎縮を示す筋では、十分な検体を得られない可能性があり避けるべきである。骨格筋MRIは生検部位の決定に有用である。全身の筋が侵されている場合は、通常上腕二頭筋で行う。皮下脂肪が少なく筋に到達しやすく、タイプ1・2A・2B線維がモザイク状に同じ割合で分布している。組織化学染色・免疫組織化学染色が必須であるため、生検筋は凍結固定する。筋の横断面での病理検査を可能にするため筋線維が垂直になるよう固定することが大切である。

最も重要な染色は、ヘマトキシリン・エオジン、ゴモリ・トリクローム変法、NADH-TRの3つである。これらの染色で数多くの筋疾患が診断に至る。疾患によっては、ミオシンATPaseやチトクロームC酸化酵素、コハク酸脱水素酵素、PASなど、種々の組織化学染色を組み合わせで診断する。さらに、現在、多くの筋ジストロフィーでは欠損蛋白が明らかになり、各種抗体を用いた免疫組織化学染色で確定診断に至る。ジストロフィンやジスフェルリン、サルコグリカン、ラミニン α 2、 α ジストログリカン、エメリン、カベオリン3、コラーゲン6などが挙げられる。自己免疫性筋炎では、浸潤T細胞でのCD4/CD8発現や、筋組織でのMHCクラスI/IIや補体C5b9、TDP-43、リン酸化タウなどの評価が診断に重要である。

本講演では、実際の筋疾患症例の筋病理標本を呈示しながら、臨床の現場における筋病理の大切さ、筋生検と検体作成のポイント、臨床に活かす筋病理について、最近の知見を含めて解説する。

【略歴】

1995年 奈良県立医科大学医学部 卒業
 2001年 奈良県立医科大学大学院医学研究科博士課程 修了
 2001年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究員
 2003年 りんくう総合医療センター 神経内科 副医長
 2004年 奈良県立医科大学 神経内科 助手
 2006年 奈良県立医科大学 神経内科 講師
 2014年 奈良県立医科大学 神経内科 准教授
 2017年 奈良県立医科大学 神経内科 教授
 2018年 奈良県立医科大学 脳神経内科(名称変更) 教授 現在に至る

レクチャーマラソン 13

Jp

6月3日(土) 9:00 ~ 10:00

第12会場(東京ベイ幕張ホール 2F No. 5, 6)

座長: 水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター

LM-13-1

運動失調の診かた

小野寺 理

新潟大学脳研究所 神経内科



大脳が、局在神経症状について盛んに論じられるのに比して、小脳自身では、そのような形で論じられることが少ない。歴史的には、虫部、半球などの症候学で語られてきた。しかし、小脳を理解するためには、まず、その機能と、それを発揮するためのシステムを理解する必要がある。血管障害とことなり、変性疾患では、このシステムへの選択性を持つ場合が多く、小脳症状と言っても、その色合いはかなり異なる。小脳には3つの入力情報があり、それに応じた出力がある。入力路としては、大脳、脊髄、前庭の入力路がある。日常の臨床でも、この入力路毎に考える診療により、さらに臨床能力を増すことができるのではないかと考えている。小脳の機能解剖と、それを侵す代表的な疾患と、その症状について、皆さんと学びたいと考えている。

参考文献 Masayoshi Tada et al. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: lessons from recent research on cerebellar systems. J Neurol Neurosurg Psychiatry . 2015 Aug;86 (8):922-8.

【略歴】

学歴:

平成 5年 3月 新潟大学大学院医学研究科内科系博士課程卒業

職歴:

平成 7年 7月 米国デューク大学神経内科リサーチアソシエイト

平成10年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助手

平成14年 5月 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野准教授

平成23年10月 同教授

平成28年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門脳神経内科学分野教授

令和 2年 2月 新潟大学脳研所長(兼務)

令和 4年 8月 新潟大学医歯学総合病院病院長補佐(兼務)

学会 日本内科学会, 日本神経学会, 認知症学会, 等

資格 日本神経学会専門医 認知症学会専門医 内科学会総合内科専門医

学会での役職 日本神経学会理事, 認知症学会理事, 等

受賞歴 平成14年度 第39回 ベルツ賞佳作受賞

平成20年度 日本神経学会賞受賞

平成21年度 新潟大学学長表彰

令和 3年度 第149回新潟日報文化賞受賞

主要研究領域 脳小血管病 脊髄小脳変性症 筋萎縮性側索硬化症

International Education Course

Glamping with the Experts for Mastering Movement Disorders

Chairs : Mitsutoshi Yamamoto
TAKAMATSU NEUROLOGY CLINIC, Japan
Hitoshi Shimada
Department of Functional Neurology &
Neurosurgery, Center for Integrated Human
Brain Science, Brain Research Institute,
Niigata University, Japan

《Objective》

Movement disorders include not only Parkinson's disease-related disorders but also a variety of hyperkinetic and hypokinetic disorders. While a variety of ancillary diagnostic tests may assist, minute neurological examination skills and updated knowledge of the various disorders are necessary to reach an accurate diagnosis. Minute neurological examination skills can be close in on the true nature of the condition of illness. In this course, top experts in each field are invited as speakers, and the aim is to learn not only hyperkinesia and hypokinesia, which are basic movement disorder diseases, but also functional (psychogenic) movement disorders that are clinically problematic to distinguish from these neurological diseases. The aim of the course is to provide a comprehensive overview of these diseases.

IE-1 Hyperkinetic Movement Disorders

○ Francisco Cardoso

The Federal University of Minas Gerais,
Brazil



The aim of this talk is to provide an overview of the phenomenology of hyperkinetic movement disorders. Hyperkinetic movement disorders are a large group of heterogenous conditions that have in common the presence of involuntary movements. Tremor, a rhythmic oscillatory movement resulting from contractions of antagonist muscles, is the most common hyperkinesia found in adults. Its main cause is exacerbated physiological tremor. In contrast, tics are the most common movement disorders in children. They are characterized by movements that are part of the normal repertoire but are done in a purposeless manner. Dystonia, the second most common hyperkinesia in adults, is often under-recognized. It results from patterned contractions of muscles leading to abnormal postures and/or twisting movements. Cervical dystonia (spasmodic torticollis) is the most common dystonia in adults. Chorea, dance-like movement, results from a random flow of continuous muscle contractions. Stroke is the most frequent cause of acquired in adults whereas Sydenham's chorea accounts for the majority of acquired chorea in children. In contrast, Huntington's disease and Benign Hereditary Chorea are the most common etiologies of genetic choreas in, respectively, adults and children. Finally, myoclonus and stereotypies are other hyperkinetic disorders.

【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 260 peer-reviewed papers and 122 chapters of books.

6月1日 (木) 8:00 ~ 9:30

第06会場(幕張メッセ国際会議場 3F 302)

IE-2 Hypokinetic movement disorders

○ Taku Hatano, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan

Movement disorders (MD) can be defined as neurologic symptoms that are either an excess of movement, hyperkinetic, or paucity of voluntary and automatic movements; hypokinetic.

The most well-known hypokinetic MD is parkinsonism, which is usually caused by dysfunction of the nigrostriatal pathway in basal ganglia. However, other causes include hypothyroidism, cataplexy, and drop attacks. Moreover, it is essential that hypokinetic movement disorders DO NOT include palsy and spasticity.

Parkinson's disease is the highest prevalent disorder presented with parkinsonism. But differential diagnosis is sometimes challenging. Even though patients with parkinsonism were assessed by MD specialists at the first visit, the accuracy of clinical diagnosis was 79.6% (95% CI 46%-95.1%). Refined diagnosis after follow-up assessment of MD specialists increased to 83.9% (95% CI 69.7%-92.6%) but trivial improvement. This finding indicates that around 20% of patients with parkinsonism are challenged to identify PD or atypical parkinsonism (Rizzo et al. Neurology 2016;86:566-576). In the lecture, we will provide videos that include patients with hypokinetic movement disorders and discuss how to diagnose hypokinetic movement disorders with audiences.

[Curriculum Vitae]

He received his MD degree from Juntendo University in 1999. He graduated with his PhD in 2007 and was appointed Assistant Professor of Neurology at Juntendo University in the same year. Since 2011, Dr. Hatano has been Associate Professor of Neurology at Juntendo University.

His main research interests include the pathogenesis of Parkinson's disease.

In 2010, he received a silver medal for a case presentation at a Video Olympic event at the 14th International congress of PD & MD in Buenos Aires. In 2016, he received the Leadership Training and Development Program for Young Movement Disorder Neurologists in the international movement disorder society. In 2020, he received a grant from the Setsuro Fujii Memorial Osaka Foundation for the Promotion of Fundamental Medical Research and the Juntendo Academic Encouragement Award. He is a member of the International Congress Scientific Program Committee of the International Congress of the International MDS.

IE-3 Functional movement disorders

○ Genjiro Hirose

Neurological Center, Asanogawa General Hospital, Japan

Functional movement disorders (FMD) represent a group of disorders where there are often distressing neurological signs and symptoms which can not be explained by any known disorders. FMD were previously named as psychogenic movement disorders, hysteria, conversion disorders, somatization or factitious disorders. The time has come to rename the disorders with the revision of DSM-V criteria from "*conversion disorder*" to "*functional neurological symptom disorders*". Since arguments for changing "*psychogenic*" to "*functional*" have been prevailing. The term *functional* is not optimal and we should be allowed to use the terms *functional* and *psychogenic* interchangeably. Prevalence of FMD accounts for 2-20 % of patients in movement disorder clinics. Women are more frequently affected and the mean age of onset is around 40, although FMD may present at any age. Phenotypically mixed FMD is the most common (25%), followed by tremor, weakness, dystonia, gait disorder, myoclonus and parkinsonism. Common risk factors for developing FMD include female sex, younger age, emotional disorders, interpersonal problems and psychiatric illness. Precipitating factors occurring in close proximity with the onset are often identified. Perpetuating factors such as pain, ongoing psychosocial stress, untreated anxiety, disability-related financial benefits or litigation may present in the patients. FMD is now thought to be a complex neuropsychiatric condition best conceptualized using a biopsychosocial framework in which the mixture of predisposing factors, precipitating events and perpetuating factors strengthen abnormal symptoms over time. Clinical features of FMD often begins abruptly within seconds to minutes and progresses to maximum disability rapidly. The diagnosis of FMD is a process involving careful history and examination for positive hallmark signs such as distractibility, variability and entrainability. Will explain these difficult terms in my talk.

[Curriculum Vitae]

Genjiro Hirose, M.D., Ph D., FANA, Director of Neurological Center, and Epilepsy Center, Asanogawa General Hospital, Kanazawa City, Japan

Medical School; Kyoto Prefectural University of Medicine (1959-1966)

Medical intern and resident at USAF Hospital, Tachikawa, Japan (1966-1968), Neurology Residency at University of Virginia (1968-1971) Fellow, Department of Neurology, Harvard Medical School, Longwood Neurology Program, Boston (1971-1973), Academic position; Assistant professor, Department of Medicine at Kanazawa Medical University (1973-1974), Associate Professor, Department of Medicine, Chief Neurologist of Division of Neurology, Kanazawa Medical University (1974-1985), Professor & Chairman, Department of Neurology, Kanazawa Medical University (1985-2005), Emeritus Professor, Kanazawa Medical University (2005), Full-time Consultant, Neurological Center, Asanogawa General Hospital (2005~2023)