

プレナリー

大会長講演

Plenary Lecture

受賞者講演

5月22日 (木) 13:15 ~ 14:00

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：佐古田三郎 オーガニッククリニック

Pr

適々斎塾から大阪大学における神経学の潮流

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学



日本神経学会は昭和35(1960)年に設立されたが、その源流は明治35(1902)年に神経学者の三浦謹之助と精神医学者の呉秀三によって創設された日本神経学会にあり、数えて123年の歴史がある。さらに辿ると、日本神経学会50年誌には、Erwin Bealzが明治9(1876)年に来日し、初めて神経学を教授したと記載されている。

今回、適々斎塾から大阪大学における神経学の潮流について講演する。大阪大学医学部の起源は、緒方洪庵が天保9(1838)年に創設した適塾にまで遡る。緒方洪庵は、「日本の近代医学の祖」と言われているが、「神経学の祖」としても多くの功績を残していることが明らかになった。明治維新以降、オランダよりA.F. Bauduin、続いてC.J. Ermerinsらが来日、最新の医学を教授し、その中で神経疾患についても講義をした貴重な著書が現存している。これらの著書が出版されたのは、Erwin Bealzが来日した以前のものである。以降現在に至るまでに、大阪大学が日本の神経学へ多大な貢献をしていることがわかった。日本最初のALSの剖検例、パーキンソン病の剖検例におけるドパミン低下の発見、垂井病の発見など、大阪大学で行われた世界的に重要な研究成果についても紹介する。

最後に、現在の我々の教室の研究について紹介したい。変性疾患グループでは「パーキンソン病剖検例における α シヌクレインタンパクの構造研究」、「経口GLP1阻害剤を用いたパーキンソン病治療薬医師主導治験」や「パーキンソン病の集束超音波療法」、免疫グループでは「重症筋無力症における胸腺の解析研究」、脳卒中グループでは「癌と脳卒中の研究」や「脳梗塞における新規治療薬の基礎研究」、神経病理グループでは「大阪大学ブレインバンク設立」など、現在取り組んでいる最新知見を紹介する。これらの研究も、若い医師が先人に倣い、神経内科に対して情熱を持つきっかけになることを切に願う。

【略歴】

1985年 3月 順天堂大学医学部 卒業
1990年 6月 順天堂大学医学部 脳神経内科学 助手
1996年 7月 米国 NIH, NINDS留学 (visiting associate)
2006年10月 順天堂大学脳神経内科 助教授
2009年 7月 北里大学医学部神経内科学 教授
2011年 9月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
2012年 4月 大阪大学医学部附属病院 遺伝子診療部 部長 兼任
2016年 4月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター センター長 兼任 現在に至る

[所属学会活動など]

日本神経学会前理事、日本神経病理学会前理事(2023年大会長)、日本遺伝子細胞治療学会理事(2023年大会長)、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会理事・前代表理事(2016年大会長)、日本脳卒中学会理事、日本神経治療学会理事、日本難病医療ネットワーク学会理事・前理事長(2013年大会長)、日本脳血管・認知症学会理事、日本認知症学会代議員(2023年副大会長)、日本神経科学会評議員、日本神経化学会評議員

Pr

Trends in Neurology at Osaka University from the Tekitekisaijuku

Hideki Mochizuki

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

The Japanese Society of Neurology was established in 1960; however, its origins date back 123 years to the founding of the original "Japanese Society of Neurology" in 1902 by neurologist Kinnosuke Miura and psychiatrist Hideyo Kure. Further research reveals that Erwin Beal arrived in Japan in 1876 and became the first medical professional to teach neurology.

I will explore the history of neurology and Osaka University, focusing on the flow from Tekijuku to Osaka University's School of Medicine. The origins of Osaka University's School of Medicine date back to Tekijuku, established in 1838 by Koan Ogata. While Koan Ogata is known as "the father of modern medicine in Japan," further investigation reveals that he also made significant contributions as "the father of neurology." After the Meiji Restoration in 1868, A.F. Bauduin and later C. J. Ermerins from the Netherlands introduced modern medicine to Japan, including lectures on neurological disorders. Their valuable publications from that era still exist today as highly significant historical materials. These works were published before Erwin Beal arrived in Japan. Since then, Osaka University has made significant contributions to the field of neurology in Japan and has been responsible for notable achievements, including the first autopsy case of ALS in Japan, the discovery of dopamine reduction in the brain of a Parkinson's disease patient, the identification of Tarui disease, and other significant contributions.

Finally, I will introduce our department's research projects. The Degenerative Disorders Group is conducting studies on "structural research of alpha-synuclein protein in autopsied brains of Parkinson's disease patients" and "a physician-led clinical trial using oral GLP-1 inhibitors as a treatment for Parkinson's disease." The Immunology Group is pursuing "analytical studies on the thymus in myasthenia gravis," while the Stroke Group is conducting "studies on cancer and stroke" and "basic research on new treatments for cerebral infarction." Furthermore, the Neuropathology Group is working on "establishing the Osaka University Brain Bank." It is hoped that these efforts will inspire young physicians to follow in the footsteps of their predecessors and develop a passion for neurology.

[Curriculum Vitae]

Dr. Mochizuki is the Professor and Chair of the Department of Neurology at Osaka University. He earned his MD and PhD degrees from Juntendo University and completed his neurology residency at Juntendo University (1985-1987) and Tokyo Metropolitan Neurological Hospital (1987-1989). He then completed a postdoctoral fellowship in the Developmental and Metabolic Neurology Branch of NINDS/NIH in Bethesda, Maryland, under the mentorship of Roscoe Brady (1996-1998). He returned to Japan to serve on the faculty of Neurology at Juntendo University for eleven years, until he was appointed Professor at Kitasato University (2009-2011) and subsequently at Osaka University (2011-present). He serves on the editorial boards of Neurotherapeutics, Scientific Reports, Movement Disorders, and the Japanese Journal of Stroke. His research interests include Parkinson's disease, focusing on its pathogenesis through neurochemical, molecular, and cell biological studies, as well as novel therapeutic approaches using gene therapy and focused ultrasound (FUS).

PL-01-1

Future Therapy for Parkinson's Disease. The role of Blood Brain Barrier Opening

José A. Obeso^{1,2,3}¹ HM-CINAC, Fundación HM Hospitales and HM Puerta del Sur Hospital, Spain,² Universidad CEU-San Pablo, Spain, ³ CIBERNED, Instituto Carlos III, Spain

A high number of symptomatic treatments are available for Parkinson's disease (PD) and several newer pharmacological approaches are under development. Accordingly, the management of PD is continuously becoming better controlled and exhibiting reduced disability. However, there is no disease modifying therapy capable of slowing/stopping the pace of neurodegeneration. Immunotherapy by administering antibodies against specific and relevant proteins such as amyloid, tau and synuclein have been developed experimentally and some are tested in clinical trials. However, it is agreed that such antibodies do not cross the blood brain barrier (BBB) readily, i.e. less than 1 % reaches the CSF. A similar situation can be said for gene therapy since viral vectors do not access the brain either.

Low-intensity focused ultrasound (at 220 KHz, Insightec) can be safely delivered and applied in patients to achieve focal BBB opening to facilitate the delivery of neurotherapeutic agents into disease-vulnerable brain regions. This is achieved using low energy delivery and a contrast agent rich in microbubble particles administered intravenously during sonication.

We (CINAC, Madrid, Spain) have shown that the methodology is safe and feasible in Parkinson's disease-dementia patients targeting the parieto-occipito-temporal cortex. We also described the safety of focal BBB opening of the striatum and the substantia nigra pars compacta, including bilateral and simultaneous openings. One pilot study (Sunnybrook, Toronto) used BBB opening to enhance putamen engagement of glucocerebrosidase delivered intravenously in patients with GBA1-related PD. Experimentally, CINAC and Prof Takada (Kyoto university) and collaborators reported focal delivery of viral vectors to the putamen and midbrain in adult normal and parkinsonian monkeys via BBB opening.

Altogether, the current evidence indicates the possibility of delivering therapy where is most needed very early in disease evolution.

[Curriculum Vitae]

Director of the Centro Integral de Neurociencias (Madrid), Full Professor of Neurology (Catedrático) in Navarra and CEU-San Pablo Madrid and Principal Investigator of CIBERNED (Spanish Neurodegeneration Network). He got his MD and doctoral degree at the University of Navarra and completed the neurologist residence in San Sebastian. He spent 2 years in the Institute of Psychiatry (London), under the direction of Prof. Marsden, a world leader in movement disorders. His current Google Scholar H-index is 121, > 62 000 citations and counts 43 citation classic (> 300 citations) including 8 articles over 1000 cites. He has contributed to teaching and academia with over 100 book, including the Harrison's Textbook of Medicine. Top 25 Best Investigators in the field of Parkinson Disease worldwide and listed as Highly Cited Researcher every year. He has participated as a guest in more than 450 national and international conferences and has organized more than 60 congresses. He served as Editor in Chief of the Movement Disorders journal (2010-2019), transforming it to a frontrunner publication in Clinical Neurology (IF=10.2). In 2017, he was appointed to the Neurology Chair of the Royal National Academy of Medicine of Spain. In 2023 was among the Humboldt's foundation (Germany) awardees.

PL-02-1

制御性T細胞による免疫疾患の治療

坂口 志文

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

23
日

プレナリー

制御性T細胞 (Regulatory T cells、以下Tregと略) は、正常個体中に存在し、免疫自己寛容の維持、様々な免疫応答の抑制的制御に必須のT細胞群である。Tregは転写因子Foxp3を特異的に発現し、細胞表面には高親和性IL-2レセプターおよび共抑制分子CTLA-4を高発現する。これらの分子の遺伝子を含め、Tregの発生・機能に関係し、その一遺伝子変異が自己免疫病、アレルギーなどの免疫疾患を惹起する免疫疾患は現在Tregopathyと呼ばれている。その典型例として、Foxp3遺伝子異常によるIPEX症候群では、高頻度にI型糖尿病、甲状腺炎、炎症性腸疾患のみならず、重篤なアレルギー（皮膚炎、食物アレルギー）を発症する。実際、実験的にTregを除去するとマウスに自己免疫性神経炎など様々な免疫疾患を誘導できる。一方、Tregを標的として免疫疾患の治療が可能であり臨床的にも様々な試みが現在進んでいる。例えば、正常T細胞にFoxp3を発現させると、機能、表現型の点で内在性Tregと同等のTreg様細胞に転換できる。しかしながら、Foxp3の発現のみでは、Tregの遺伝子発現プロファイルあるいは機能的安定性を付与できない。Foxp3遺伝子のみならず、CD25、CTLA-4などTreg機能を司る遺伝子のTreg特異的エピジェノム制御が重要である。さらに、臨床で究極的に必要とされるのは抗原特異的免疫抑制であり、Tregに如何に抗原特異性を付与するかが重要である。そのためには、免疫疾患を媒介する抗原特異的エフェクターT細胞、メモリーT細胞をTregに転換するのが理想的である。実際、活性化エフェクター、メモリーT細胞の特定のシグナル経路を阻害すれば、Foxp3の発現を誘導でき、また抑制機能を付与できる。さらに、T細胞におけるサイトカインシグナル、副刺激シグナルを操作することでTreg特異的エピゲノムを誘導し、機能の安定化を図ることができる。本講演では、Tregによる免疫抑制の分子機構、およびTreg機能、細胞系譜の維持機構、さらに様々な免疫炎症疾患の治療に向けてヒトTregの臨床応用の可能性について議論したい。

【略歴】

1976年京都大学医学部卒業。京大病理、愛知癌センター研究所、京大免疫研究施設を経て1983年医学博士取得。1983年よりJohns Hopkins大学、Stanford大学博士研究員、1989年Scripps研究所Assistant Professor、1992年科学技術振興事業団「さきがけ」研究専任研究員、1995年東京都老人総合研究所免疫病理部門・部門長、1999年より京都大学再生医科学研究所教授、2007年より同研究所長、2011年4月より大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授、2017年より大阪大学名誉教授。2004年William B. Corey Award、2008年慶応医学賞、2009年紫綬褒章、2012年学士院賞、2015年Canada Gairdner International Award、2017年Crafoord Prize受賞、2019年文化勲章、2020年Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize、Robert Koch Award受賞。米国科学アカデミー外国人会員。

5月23日 (金) 14:00 ~ 14:45

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

Chair : Takehiko Yanagihara

Tane General Hospital Department of Neurology, Japan

PL-03-1

Recent advances in clinical trials for the treatment of Parkinson disease

Olivier Rascol^{1,2,3}¹Neurosciences and Clinical Pharmacology at Toulouse University Hospital, France,²Clinical Pharmacology at University of Toulouse, France, ³Clinical Investigation Center INSERM, France

Within the last few years, a substantial number of novel therapeutic targets have been identified and have been tested in clinical trials for the treatment of Parkinson's disease (PD). Several of these trials have assessed novel chemical entities, while others followed a repurposing strategy, targeting at dopaminergic or non-dopaminergic mechanisms considered as relevant to potentially improve our current management of people with PD.

Several trials have tested "symptomatic" interventions or new modes of delivery of existing medications, to manage early or late stages of PD, motor or non-motor parkinsonian symptoms or levodopa-induced complications like fluctuations or dyskinesia. Other "neuroprotective" trials have aimed at slowing down the rate of progression of PD over time, in a global or in personalized approach, following our progresses in understanding the potential role of genetic variants in the pathophysiology of neuronal death in PD. Biotherapies have also been moving forward, with the emergence of highly reproducible and standardized Good Manufacturing Practice industrial processes allowing to generate large numbers of progenitors with an authentic midbrain phenotype to be grafted and assessed in Phase 2b programs.

The present lecture will summarize and illustrate with examples the main recent attempts and achievements in the field.

[Curriculum Vitae]

Doctor Olivier Rascol is a neurologist specialized in Movement Disorders, Professor of Clinical Pharmacology at Toulouse University Hospital. Dr Rascol is running Toulouse Clinical Investigation Centre (CIC14136) since 1994 and Toulouse Space Clinic since 1998.

He is coordinator of Toulouse Expert Center for Parkinson Disease (PD) and of the national French Reference Center for Multiple System Atrophy (MSA). Dr Rascol is the chair of the NS-Park/F-CRIN Network on clinical research in PD since 2010 and of the National French Clinical Research Infrastructure Network F-CRIN.

As a clinical neuropharmacologist, Pr Rascol's main fields of interest are clinical trials, biomarkers and pharmaco-epidemiology of PD, MSA and other movement disorders. Pr Rascol has been involved in the development of most marketed antiparkinsonian medications within the last 30 years. He is currently running several trials for disease progression (neuroprotection) or symptomatic management of PD and MSA in collaboration with national and international academic and industry partners. Pr Rascol is a scientific advisor for French and European scientific organisations, patients' associations, drug agencies and international pharmaceutical companies.

Pr Rascol has been invited worldwide to give more than 550 lectures in Europe, North America, South America and Asia, and published 600 articles in international scientific journals.

PL-04-1

Physician scientistとしての私の疾患研究・臨床研究

門脇 孝^{1,2}¹ 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 院長、² 日本医学会・日本医学会連合 会長24
日プレナ
リー

私は患者から出発し基礎研究・臨床研究を経て患者へ還元するという立場で40年間の研究を行ってきた。その一端を若い研究者に伝えたい。

1. 基礎・疾患研究として発生工学によるインスリン作用と糖尿病の分子機構解明、アディポネクチン受容体(AdipoR)同定と立体構造・機能解明、臨床・展開研究として2型糖尿病遺伝子の同定、J-DOIT3-無作為化治療研究、糖尿病薬・肥満症薬の臨床開発、AdipoR活性化低分子化合物・抗体の創薬開発を行ってきた。臨床に立脚したりサーチクエスチョンから出発し得られた結果は臨床と照らし合わせることで、臨床ニーズとシーズ開発をマッチングすること、クリニカルクエスチョンから出発しエビデンスを構築すること、基礎・疾患研究から臨床・展開研究へ、最終的には患者に還元するサイクルとフィードバックを重視してきた。

2. 予測と不一致の結果が得られた時こそ研究の飛躍のチャンスである。例えば、1) インスリン受容体細胞内基質IRS-1欠損マウスが糖尿病をきたさなかったという予測と不一致の結果は、IRS-2同定のきっかけとなった。2) PPAR γ ヘテロ欠損マウスのインスリン感受性が良好であったという予測と不一致の結果は、小型脂肪細胞仮説の提唱やアディポネクチンのインスリン感受性亢進作用同定のきっかけとなった。3) AdipoRがGPCRと逆向きの構造を取るという予想外の結果は、全く新規のシグナル伝達経路・立体構造の発見のきっかけとなった。このように、仮説から予測される結果と不一致の結果が出た場合には、仮説との矛盾を止揚し発展した仮説を提唱することで、真理への飛躍的接近に繋がる。

3. 科学者が目指すべき点として、①敬虔：実験事実・観察にのみ忠実、②勇気：事実の前にはどんな権威にも怯まない、③情熱：科学的真理へのたゆまぬ接近の努力、④創造：新しい仮説の提唱や法則の発見に向けた自由な発想などが挙げられる。科学者には共に真理を希求する良き仲間のコミュニティー(学会)があり、真理への希求という共通目標を持っているからこそ、互いに理解し合い、認め合い、公正に相互評価し、協調と競合により向上することができる。若い科学者が情熱と憧憬を抱いて学会に加わり切磋琢磨・飛躍することで、学会が活性化されることを期待したい。

【略歴】

1978年 東京大学医学部医学科卒業
1980年 米国国立衛生研究所(NIH)糖尿病部門留学
1996年 東京大学医学部第三内科講師
2001年 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科助教授
2003年 同 教授
2011年 東京大学医学部附属病院長(～2015年)
2018年 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・生活習慣病予防講座特任教授
2020年 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院院長

学会活動：日本内科学会理事長、日本糖尿病学会理事長、日本肥満学会理事長を歴任。現在、日本医学会/日本医学会連合会長、IDF(国際糖尿病連合)理事、IDF-WPR(西太平洋地区)理事長

受賞歴：持田記念学術賞(2002年)、日本糖尿病学会賞(ハーグドーン賞)(2004年)、日本医師会医学賞(2007年)、上原賞(2007年)、紫綬褒章(2010年)、武田医学賞(2011年)、日本内分泌学会賞(2012年)、日本肥満学会賞(2013年)、日本学士院賞(2013年)、藤原賞(2018年)、Claude Bernard Medal of EASD(ヨーロッパ糖尿病学会賞) 2020年

5月22日(木) 14:25 ~ 14:55

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
西山 和利 北里大学医学部 脳神経内科学

AW-1

パーキンソン病の病態と疾患バイオマーカーの開発

波田野 琢

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科



パーキンソン病は動作緩慢、筋強剛、振戦などの運動機能障害が前景となる神経変性疾患である。病理学的に黒質緻密部のドパミン神経細胞が主に変性し、レビー小体を伴うことが特徴である。しかし、神経変性はドパミン神経細胞のみならず、青斑核、迷走神経背側核などの脳幹諸核、帯状回などにもおよぶ。そのため、運動症状のみならず、多彩な非運動症状も呈する。

疫学研究より、パーキンソン病発症の原因として、最もリスクが高い因子は家族歴であり、その他、大気汚染、農薬、頭部外傷などが挙げられている。さらに、ドパミンは代謝されるとカテコールアルデヒドであるDOPALや活性酸素が産生される。このことより、遺伝的な背景に加えて、環境因子、加齢が関与し発症することが考えられる。私は本疾患を遺伝子の視点から病態解明するため、家族性パーキンソン病の原因であり、さらに孤発性パーキンソン病のリスク遺伝子である α -synuclein および LRRK2 に焦点を当てた研究を行ってきた。 α -synuclein は脂質膜に結合し膜輸送などの機能を有することが知られており、脂質代謝とパーキンソン病の関連に着目した。脂質代謝に関連するプロサボシンや PLA2G6 と α -synuclein 凝集の関連について解析を行い、原因メカニズムに重要であることを突き止めた。さらに、加齢および環境因子の暴露がリスクであるという視点から、脳の変性疾患のみならず、全身疾患と考えて血液からのバイオマーカーを探索してきた。メタボロミクスではカフェインの低下が関連していることを明らかにした。さらに酸化型アルブミンを酸化ストレスの指標として、パーキンソン病は全身の酸化ストレスが亢進していることを示した。さらに、 α -synuclein seed が血液に存在することを見出し、本疾患をバイオリジカルに捉えることができる可能性を示した。本講演ではこれまでのパーキンソン病の解明への取り組みについて紹介する。

【略歴】

1999年3月 順天堂大学医学部 卒業

1999年4月 順天堂大学脳神経内科 入局

2007年3月 順天堂大学医学部大学院 卒業

2007年4月 順天堂大学脳神経内科 助教

2011年4月 順天堂大学脳神経内科 准教授

2023年4月 順天堂大学脳神経内科 先任准教授 現在に至る

受賞歴

2010年 第14回 MDS Video Olympic 銀賞

2013年 順天堂大学臨床研修センター 臨床研修医ベストチューター賞

2020年 順天堂大学医学部同窓会学術奨励賞

2021年 第一三共 TaNeDS 助成金

2023年 上原記念生命科学財団2023年度研究助成金

2024年 日本神経学会賞 学術研究部門

所属学会 日本神経学会、神経治療学会、日本内科学会、日本認知症学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)、日本神経科学学会、International Parkinson and Movement disorder society (MDS)

専門医 神経内科専門医、指導医、総合内科専門医、内科認定医、認知症専門医

その他 日本神経学会代議員、神経治療学会評議員、MDSJ理事(実行委員)、AMED課題評価委員、The MDS Congress Scientific Program Committee (CSPC)、MDS-AOS Officer, Treasurer-elect

5月22日 (木) 14:25 ~ 14:55

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
西山 和利 北里大学医学部 脳神経内科学

22
日

AW-2

わが国の脳神経内科医のてんかん診療と脳波の包括的専門教育と診療向上

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



1985年の卒業時点で欧米と日本の脳神経内科診療の違いの一つは、慢性てんかん・急性症候性発作・臨床脳波の位置付けであった。欧米では重要な脳神経内科疾患だが、日本では精神科・脳外科・小児科主体、成人てんかん診療で脳神経内科の参画は僅かだった。卒後5年目の米国留学で学んだ臨床てんかん学、臨床脳波学、てんかん外科術前評価の脳内脳波解析と焦点同定手法を、日本国内でも米国同様に行える様に京都大神経内科故木村淳教授、京都大臨床脳生理の故柴崎浩教授より御下命を受けた。その後てんかんと脳波の臨床と教育に以下の様に進めてきた。

1) 欧米レベルの包括的てんかん診療の初期構築：京大病院内で長時間ビデオ脳波モニター（1991年）、てんかん外科（1992年）、脳内電極埋め込み（1995年）、「包括的てんかん診療と脳波専門医レベルの教育」を開始した。

2) 包括的てんかん診療体制と院内教育体制の構築：頭皮脳波判読は、包括的てんかん診療では最も基盤となる技能で、20年前から脳波判読会を毎週水曜日夜に大学院博士課程医師の脳波判読の実地指導を開始し、神経内科、関連診療科、検査部技師、京都市内近辺の医療関係者が出席した。

3) 教育体制の学外・全国的展開。a) 脳波ハンズオン:2010年から日本神経学会年次学術集会で、b) 近畿地方会での脳波判読セミナー:2012年から。c) 関西地区の脳波筋電図セミナー:2008年から日本臨床神経生理学会の関連講習会、年1回。d) 京大病院EEG/Epilepsy fellowship:2011年から若手医師を対象に計25名が修了した。e) 日本神経学会のfellowship（脳波モニタリング）。f) 脳波セミナーアドバンスコース:日本臨床神経生理学会の主催セミナー、夏に2日間の脳波のhands-onコース。g) 毎週のWebシステムの脳波判読教育:20年前から開始。資料等はmailing listで210名近く配信する。上記の全ての教育諸活動は、参画関連スタッフ・専門修練医・所属大学院生・関連部局関係者など多くのメンバーが協力しあって初めて成り立ったことに對し、心から感謝します。

最後に、デジタル脳波の普及、急性脳疾患でのcritical care EEGの重要性が飛躍的に進んだ。しかしながら、たとえばAIでの脳波判読は有用だが、AIの教師データは専門医の視察判読でありそれを超えることはできず、今後も専門医教育が肝要である。同時に頭皮のデジタル脳波はニューロンとアストロサイトを臨床で記録解析でき今後の臨床での発展を期待する。

【略歴】

【学歴/職歴】

1985年 佐賀医科大学医学部附属病院研修医(内科)
1988年 佐賀医科大学附属病院医員(内科神経筋)
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
(神経内科てんかん・臨床神経生理学)
1991年 京都大医脳病態生理学講座助手
2000年 同上臨床神経学助手
2001年 同上講師
2007年 同上准教授
2013年 同上てんかん・運動異常生理学講座教授
2018年 京都大医学部附属病院てんかん診療支援センター長
【学会等】
日本てんかん学会理事長(2017)、副理事長(2011)など、
国際抗てんかん連盟(ILAE):Executive committee member (2017),
Chair of ILAE Asia,Oceania (2017) など

【受賞歴】

1997年 日本てんかん学会20回Juhn and Mary WADA奨励賞
2002年 てんかん治療研究振興財団研究褒賞
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Excellent Teacher表彰
2016年 Seino Memorial Lecture in 11th Asian Oceanian
Congress of Epilepsy
2022年 The Asian and Oceanian Outstanding Achievement
Epilepsy Award
2023年 The Ambassador for Epilepsy awards of ILAE/IBE 2023
2024年 日本神経学会賞診療教育部門
2024年 日本臨床神経生理学会学会賞

大会長校企画シンポジウム

5月21日(水) 13:20 ~ 15:20

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

シャルコー生誕200年特別企画 シャルコーと神経学

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＞

2025年はシャルコー生誕200年に当たります。シャルコーの業績は、神経学に大きな軌跡を残し、日本の神経学の発展にも多大な寄与をされています。今回は、岩田誠先生のご指導のもと、シャルコーの業績を中心にしたシンポジウムを開催し、若手医師にも神経学の始まりについて学んで頂きたいと思います。

HQ-01-1 臨床神経学の創始者
Jean-Martin Charcot
(1825-1893)



○岩田 誠

メディカルクリニック柿の木坂

生粋のパリっ子であるJ-M Charcotは、1862年に教授資格保持者としてサルペトリエール病院に赴任した。この時、彼の医学部同級生である親友Vulpianも、同時にサルペトリエール病院に赴任した。彼ら二人は、サルペトリエール病院に入院していた患者を診療し、亡くなった患者の病理解剖を行い、それまで全く知られていなかった神経系を侵す病気を見出した。多発性硬化症、パーキンソン病、脊髄癆、脊髄性筋萎縮症、そして筋萎縮性側索硬化症などである。Vulpianは、フランスでも最も早く顕微鏡観察を行った研究者の一人であり、その影響下で、Charcotも臨床観察を続けた患者が亡くなると病理解剖を行い、それまでは未知であった病態の解明を試みた。そのような臨床における実践こそが、今日の臨床神経学を支える土台になったのである。

【略歴】

東京女子医科大学名誉教授 パリ大学外国人助手資格保持者 日本神経学会名誉会員 仏国立医学アカデミー外国人連絡会員 米国神経学会外国人フェロー

5月21日(水) 13:20 ~ 15:20

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

HQ-01-2 シャルコーの神経写真学から学ぶ



○河村 満

昭和医科大学

はじめに：シャルコー・火曜講義について概説し、火曜講義の図は写生で描かれたことを示す。

シャルコーの神経写真学：1878年、サルペトリエール病院に神経写真部門が生れた背景を述べ、神経写真学にまつわるいくつかの話題について紹介したい。1) 伸展型パーキンソン病：1888年6月12日の第22回火曜講義で、シャルコーは、それまで「振戦麻痺」と呼ばれていた疾患を「パーキンソン病」と改称することを提唱した。その際講義に提示された症例バシェールは特殊なタイプで、振戦はみられず、さらに伸展型である。伸展型パーキンソン病は、現代の眼から再検討すると、パーキンソン病以外の例えばPSPであった可能性がある。患者観察・記録はこの頃、患者の写生から写真撮影に変化したことも示したい。2) ネリー徴候とネリー(1880-1961)：シャルコーのもとには世界中から多くの人が集まった。イタリアも例外ではない。ネリー徴候(錐体路徴候の一つ)を記載したイタリア人脳神経内科医ネリーはシャルコーに学び、神経写真学的業績をあげた。ネリーは多くの写真と動画記録を残し、それらは現在閲覧可能である。

アルベール・ロンド(1857-1917)について：「シャルコーの神経写真学」を最も強力に支えた、しかし本邦ではあまり知られていない写真技師アルベール・ロンドの業績について、いくつかの資料(ロンドの著書など)を紹介したい。

まとめ：シャルコーは写生し、弟子たちに写真撮らせ、ロンドは連続写真を研究し、その後の動画開発に大きな影響を与えた。「シャルコーの神経写真学」は写真から動画に姿を変えつつあるが、神経学の基本として現在でも存続している。特に神経症候学・神経心理学領域では研究技法としても活用され続けている。また、今後も画像・映像解析技術(AIなど)は進歩し続け、神経学に影響し続けると考えられる。

【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) ~ 2025年(令和 7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
2025年(令和 7年)	昭和医科大学脳神経内科名誉教授(学校名変更のため)

HQ-01-3 Charcotと先駆者 Duchenne



○小長谷正明

独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院

CharcotはMéthode anatomo-cliniqueと称して、Salpêtrière病院の膨大な症例の臨床病理学的な対比を行い、近代神経学の礎を築いた。神経学領域には、Charcot病(筋萎縮性側索硬化症:ALS)、Charcot-Marie-Tooth病をはじめ、多くの冠名事項があり、影響の大きさが窺われる。その彼をして「神経学の師」と言わしめた人物がいる。19最年長のDuchenneである。

Duchenneは1806年に英仏海峡に面したBoulogne-sur-Merで生まれ、パリで医学を学んだ後に故郷で開業したが、1842年に再びパリに出て大病院や高名な医学者の元に入局し、アンテルヌだったCharcotとも知り合った。1862年にCharcotがSalpêtrièreの医長になると、同病院に迎え入れられ、Charcotからは彼に顕微鏡の使い方や神経病理学を、彼は写真技術を伝授して影響し合った。

彼は創意工夫として電気生理学的診断、電気治療、筋肉の針生検、写真術などが挙げられる。皮膚の上から誘導コイルの電流で筋収縮の反応から電気生理学的診断を行い、(この装置の)黒い箱を持った小さな老人と言われながら病院を巡って、多くの症例を経験した。また、呼吸筋を含む種々の筋肉の生理的意味を明らかにし、電気刺激による顔面筋収縮を写真撮影した表情の研究も高く評価された。

彼はL'Electrisation Localisée(1872)の中で自身の主要疾患として、進行性運動失調症(脊髄癆)とともに進行性筋萎縮症、小児萎縮性麻痺(ポリオ)、球麻痺、仮性肥大麻痺(Duchenne型筋ジストロフィー:DMD)を挙げ、また、Guilain-Barré症候群やALSと考えられる症例も記載しており、神経筋疾患研究の糸口を拓いている。彼の進行性筋萎縮症剖検例での脊髄前根萎縮から、Charcotは筋萎縮は前角障害によると考え、自身の蓄積症例からALSの概念を提唱した。Duchenneは進行性球麻痺も記載し、独立疾患としたが、Charcotらは剖検例でALSの部分症状と明らかにし、後にDejerineが運動ニューロン病の疾患概念を確立した。さらに、CharcotはDMDの前角は正常であり、いわゆる進行性筋萎縮症における筋原生と神経原生の差異を認めている。また、Duchenneが詳細に観察したポリオや脊髄癆などの病理所見などを明らかにし、これらの病態解明に大きく寄与した。

Duchenneは終生教授職や大病院のポストに着くことはなかったが、二人の私的交流も長く続き、1870年の普仏戦争の際にはCharcotに財産を託してイギリスに一時亡命しているほどであった。1875年、Duchenneは脳血管障害で亡くなった。69歳。

【略歴】

独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院名誉院長
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、ミオパチーなどの研究を行った。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」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「ヒトラーの震え毛沢東の摺り足」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

5月21日(水) 13:20 ~ 15:20

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

**HQ-01-4 CharcotはSherlock Holmesに影響したか？
ー神経診断学と探偵学ー**

○福武 敏夫

亀田メディカルセンター 亀田神経センター 脳神経内科

Charcot (1825-1893) は多才・多能の人であり、医師となつての若い時期には痛風と関節リウマチの鑑別や胆嚢炎の診断(多発性硬化症の3徴は捨て去られたが、胆嚢炎の3徴は今なお用いられている)、白血病や肺炎など内科領域で立派な仕事を成した。脳出血と脳軟化(梗塞)の鑑別のために直腸温に着眼し、水銀体温計をフランスで初めて使った(鑑別には失敗)。その他の新しい技術も診断や治療に取り入れようとした。スケッチが得意で写真も導入した。Charcotはその後、顕微鏡を用いた臨床-病理学的対応から多くの主な神経疾患を確立し、同時に観察を重視する診断法も提唱し、世界からの多く学徒を育てた。Charcotは何度もイギリスを訪問しており、イギリス好きだという複数の論考も後年発表されている。

30余年遅れて、イギリスではConan Doyle (1859-1930) という内科研修医がThe Lancetに白血病や痛風について投稿しており、学位論文は脊髄癆をテーマとし、Charcotの論文(1881年の英語版)にも言及している。一方で作家を志し、1886年にSherlock Holmes (SH) 物語第一作『緋色の研究』を発表した。彼はウィーンに眼科修行に出かけ、ロンドンで開業するも短期間で閉院して、SH物語で世界的な名声を得ていった。その中で編み出した探偵学の手法は観察と推論、そして新しい科学技術を重視していて、Charcotの神経診断学に通じるものがあり、SHは神経内科医だとしてたり、神経診断と探偵業との類似性を指摘したりする論考もある。Doyleもよく海外に行き、15回もフランスへ、妻の病氣療養で長期にスイスへ、講演旅行で1ヶ月アメリカへ、観光旅行でエジプトやイタリアへと出かけている。Doyleはスケッチにも長け、カメラ好きで写真専門誌にも投稿している。

両者は時期を異にしても同じ医学雑誌を読み、両国を頻繁に行き来しており、CharcotがSHを知っていても全くおかしくないが、その証拠は見当たらない。しかし、ドイルは神霊学や催眠術に関心を移したときにもCharcotを引用しており、SHにCharcotが影響したのは間違いのないと思われる。

【略歴】

学歴・職歴:

- 東京大学数学科中退、医学系予備校講師を経て、1981年千葉大学医学部卒業、同神経内科(平山恵造教授)に入局。千葉大学病院や千葉県救急医療センターなどに勤務。
- 2000年千葉大学神経内科(後に大学院医学研究院)助教授(服部孝道教授)。
- 2003年から亀田メディカルセンター脳神経内科部長、2024年10月から顧問。
- 2004年から千葉大学医学部非常勤講師、2021年から福島医科大学臨床教授。
- 自慢できる仕事:
 - ・世界初の症状-局在記載(帯状回梗塞→尿閉; 中心前回梗塞→単独肩麻痺; 右縁上回出血→乗り物酔いし易さ; 内側膝状体梗塞→錯聴; 右頭頂葉出血→カタレブシー、糖尿病患者の橋梗塞[神経束]→単独外転神経麻痺)。
 - ・母指探し試験や遺伝性脳小血管病(CARASIL)などの臨床研究。
 - ・単著で「神経症状の診かた・考え方、第3版(2023)」、『育髄臨床神経学ノート』(三輪書店、2014)
 - ・医学における漢字の歴史研究(日本漢字学会正会員)

HQ-01-5 三浦謹之助とシャルコーの師弟関係○下畑 享良¹、岩田 誠²¹ 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科、² メディカルクリニック柿の木坂

【目的】日本の近代医学の先駆者である三浦謹之助(1864-1950)は、晩年ジャン・マルタン・シャルコーのもとで学んだ。サルベトリエール病院での留学期間はわずか8ヶ月であったが、三浦はシャルコーを生涯の師と仰いだ。本講演では三浦によるシャルコーの回想を通して、三浦とシャルコーの間にはどのような師弟関係が築かれていたのかを探り、シャルコーの影響を受けた帰国後の三浦の業績を示すことである。

【方法】文献・書籍のハンドサーチ。

【結果】三浦はシャルコーについて、「一番患者を詳しく診た人」、「物を観察することに重きを置く人」「よく観察して経験を積む人」「たくさん仕事をする人(=論文を書く人)」、「ちっとも驕らない人」と述べている。また三浦は、シャルコーの診断法が視診を重視し、「瞬間診断(Augenblicksdiagnose)」を実践していたことを紹介し、この診断法が三浦に強い印象を与えたことを示している。帰国後、三浦はKubisagariや筋萎縮性側索硬化症、脚気などの臨床に取り組み、精神医学との共同研究も精力的に行った。また三浦は帰国後に、シャルコーに2通の手紙を送っている。1通目はそれまでに訪ねた土地とそこで診た病気のことを報告している。2通目は、1893年の年始の挨拶状であったが、将来的に神経学を専門とし、東京大学に神経疾患のための部門の新設を進言するつもりであると記されている。しかしこの提案は実現せず、その後、1964年まで70年遅れることになる。もし三浦の提案が受け入れられていたら、日本の脳神経内科学の歩みは今はずいぶん違ったものになったと推測される。

【結論】三浦はシャルコーの患者や神経学に対する姿勢に大きな影響を受けた。帰国後、神経疾患のための部門の新設は実現しなかったが、日本の神経学の発展に大きく貢献した。

【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

日本神経学会、日本神経治療学会、日本脳循環代謝学会、日本脳卒中学会、日本脳血管・認知症学会、日本難病医療ネットワーク学会、日本神経摂食嚥下・栄養学会、日本神経救急学会(以上理事)、日本神経病理学会(監事)、米国神経学会フェロー (FAAN)、米国脳卒中学会フェロー (FAHA) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA) 専門員 株式会社OhGooD代表取締役社長

適々斎塾から大阪大学における神経学の潮流

座長：木下 允 大阪大学大学院医学系研究科 医学
専攻情報統合医学講座神経内科学
岡崎 周平 独立行政法人国立病院機構大阪医
療センター 脳神経内科

<ねらい>

大阪大学医学部の歴史は、緒方洪庵によって設立された適々斎塾にまで遡る。適々斎塾から大阪府医学校などを経て現在まで180年以上の神経学の潮流を知ることで、日本の神経学の新たな歴史を学んで頂きたい。

HQ-02-1 緒方洪庵先生について

○木下タロウ

大阪大学感染症総合教育研究拠点



緒方洪庵は、幕末の50年余を生きた蘭学者・医師である。大坂、江戸、長崎で蘭学と西洋医学を習得したのち、大坂で医業のかたわら蘭学塾である「適塾」を主宰し、その後日本の近代化を支えた多くの門下生を育てた。塾では訳書によらず原書を用いた塾生相互の教育を重視し、モチベーションの維持に工夫を凝らした。洪庵は多くの蘭書を翻訳し、西洋医学の普及に努めた。実地においては安政5年のコレラパンデミックに際し、3つの蘭書からコレラの治療法に関する部分を急ぎ翻訳出版し、コレラ治療に経験のない医師たちに無料で配布した。また、ジェンナーによる発明後50年かけて長崎にもたらされた牛痘ワクチンをいち早く入手し、近畿一円に種痘所のネットワークを作って大規模に種痘事業を展開し、多くの命を救った。牛痘ワクチンは生きたウイルスであり、当時は子供から子供へ植え継ぐことでしか維持できず、継代に失敗して絶やしてしまうことが多かったが、種痘所のネットワークによって安定な維持を実現し、大規模化に成功した。門下生の長与専斎は洪庵の遺志をつぎ、明治新政府において公衆衛生行政に尽力し、検疫体制の整備、牛の皮膚によるワクチンの大量供給、医師国家試験制度、薬局方の整備などを成し遂げた。適塾の医学は、門下生を通じて大阪大学医学部、東京大学医学部へとつながっている。「適塾」の建物は戦災を免れ、現在は大阪大学の管理のもと史跡・重要文化財として保存、一般公開されている。

【略歴】

1974年	東京大学農学部卒
1977年	東京大学大学院農学系研究科修士課程修了
1981年	大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
1982年	大阪大学医学部細菌学、助手
1982-1985年	ニューヨーク大学医学部研究員
1988年	大阪大学医学部細菌学、講師
1990-2017年	大阪大学微生物病研究所、教授
2003-2007年	同所長
2007-2024年	大阪大学免疫学フロンティア研究センター、主任研究者
2011-2017年	大阪大学適塾記念センター副センター長(兼任)
2017年	大阪大学名誉教授
2017-2022年	大阪大学微生物病研究所、寄附研究部門教授
2022年-現在に至る	大阪大学感染症総合教育研究拠点、拠点長補佐、特任教授

5月22日(木) 15:10 ~ 17:10

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

22
日大会長校企画
シンポジウムHQ-02-2 緒方洪庵先生とC.J.
Ermerins先生と神経学

○望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学



緒方洪庵は、天保9(1838)年に大坂船場に適塾を開き、数多くの人材を育てた。西洋医学を日本に広め、天然痘治療にも貢献し、日本の近代医学の祖と言われる。教育者としての洪庵は、学問の前に人は平等であるとし、塾生を成績だけで序列化する完全な実力主義を貫いた。門下生数は、入門者の署名帳(姓名録)に記載されただけでも636人、このほかに通いの塾生など1000名を超える。その中には福澤諭吉・橋本左内・大村益次郎・長与専斎など、その後日本各地で活躍した人材が多く輩出された。緒方洪庵の著書には、『病學通論』、『扶氏経験遺訓』、『脚氣論』、『別理別理漢錫蘭』など多数あるが、神経学の基礎となる記載が豊富に含まれており、「振戦」、「舞蹈病」、「破傷風」などの神経用語が多数作られた。

明治元(1868)年、明治天皇が大坂を視察し、病人救済の必要性を強く感じられ、政府により緒方惟準とオランダより来日していたA.F.Bauduinに大阪仮病院の設立が指示された。続いてC.J.Ermerinsらが来日、最新の医学を教授し、その中で神経疾患についても講義をした。その講義を高橋正純らが翻訳して講義録や著書を作成し、明治天皇への献上を目的として印刷され、現在も宮内庁にも保管されている。それらは大阪大学医学史資料展示室に現存しており、今回詳細に解説する。また、Ermerinsの口述がまとめられ『日講紀聞』と題して出版され、多くの分野にわたる著作が現存している。『日講紀聞』には、『薬物学』、『原病学通論』、『産科論』、『外科各論』、『生理新論』、『生理各論』、『原病学各論』、『皮膚科論』が含まれる。その中に『神経病論』という日本最初と思われる神経学の専門書物を確認できた。また、『原病学各論』では、「振戦麻痺：パーキンソン病」、「運動神経麻痺：進行性筋萎縮症」など、多数の神経疾患が日本の教科書の中で初めて取り上げられており、これらについても一部紹介する。

【略歴】

1985年 3月 順天堂大学医学部 卒業
1990年 6月 順天堂大学医学部 脳神経内科学 助手
1996年 7月 米国 NIH, NINDS留学 (visiting associate)
2006年10月 順天堂大学脳神経内科 助教授
2009年 7月 北里大学医学部神経内科学 教授
2011年 9月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
2012年 4月 大阪大学医学部附属病院 遺伝子診療部 部長 兼任
2016年 4月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター センター長 兼任
現在に至る

【所属学会活動など】

日本神経学会前理事、日本神経病理学会前理事(2023年大会長)、日本遺伝子細胞治療学会理事(2023年大会長)、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会理事・前代表理事(2016年大会長)、日本脳卒中学会理事、日本神経治療学会理事、日本難病医療ネットワーク学会理事・前理事長(2013年大会長)、日本脳血管・認知症学会理事、日本認知症学会代議員(2023年副大会長)、日本神経科学会評議員、日本神経化学会評議員

HQ-02-3 大西鍛、和田豊種と神経学

○武田 雅俊

大阪河崎リハビリテーション大学学長



大西鍛(おおにしきたう)は1861(文久1)年4月18日三重県津市の士族の家に生まれ、同志社英学校で英語を勉強した後、1888(明治21)年に帝国大学医科大学を卒業した。輔俣の下で精神病の手ほどきを受け、半年後の1888(明治22)年9月、27歳時に大阪医学校教諭となり、精神病学と生理学を担当した。1894(明治27)年4月に大阪医学校に大西鍛を医長として、わが国二番目の精神科が設置された。そして1898(明治31)年に神経科が新たに設置され、大西鍛が科長を併任し診療科名は「精神神経科」となった。大西鍛は1905(明治38)年に、ウイン大学ベネディクト教授のもとに留学し、主に神経疾患の電気治療を習得した。2年間の留学を終えて帰国し、1907(明治40)年から大阪市高麗橋にて医院を開業した。回転電気治療器を用いた医業に励んだが、大阪府下の開業医の中でも最も患者が多かったという。1931(昭和6)年3月17日71歳で没した。

第三代教授を勤めた和田豊種は、明治13年8月6日は大阪府生まれ。大阪東洋学館を経て1899(明治32)年に大阪府立医学校を卒業した。母校の助教諭となったが、日露戦争に応召され2年間満州での軍医生活を送った。1909(明治42年)に精神病学教諭に就任し、爾来1941(昭和16)年まで32年間にわたり精神科教室を主宰した。和田豊種は、精神疾患と神経疾患の両方の研究を推し進めたが、診療科名を「神経科」とした。当時の神経病は、今でいう精神病も神経病も含まれていたからであろう。梅毒性麻痺性痴呆の治療では、ワグナーとヤウレックによるマラリア療法が発表されると、直ちにその追試を行い我が国の先達となった。1919(大正8)年に流行した脳炎がエコノモ型嗜眠性脳炎であることを明らかにし、その経験を踏まえて1933(昭和8)年に流行した脳炎は、それまでの脳炎とは異なる新しい型の脳炎であることを明らかにし日本脳炎と呼ぶことを提唱した。大阪帝国大学付属病院長、大阪大学医学部学友会理事長を勤め1941(昭和16)年5月7日に没した。

【略歴】

昭和24年佐賀県生まれ。東京大学入学(昭和43年)、米国ダートマス大学卒業(昭和47年)、大阪大学医学部卒業(昭和54年)、大阪大学医学系大学院卒業(昭和58年)。
大阪大学医学部精神医学教室助手(昭和59-60年)、米国フロリダ大学およびペイラー医科大学留学(昭和60-62年)、大阪大学精神医学講師(平成1-8年)、大阪大学医学系研究科精神医学教授(平成8-27年)、藍野大学学長(平成27-30年)、大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター長(平成30年-令和2年)、令和2年4月から大阪河崎リハビリテーション大学学長
これまでに日本精神神経学会理事長(平成24年~29年)、日本生物学的精神医学会理事長(平成23~25年)、世界老年精神医学会(International Psychogeriatric Association; IPA)理事長(平成21~23年)、世界生物学的精神医学連盟(World Federation of Societies of Biological Psychiatry; WFSBP)理事長(平成27~31)、世界精神医学会(World Psychiatric Association; WPA)学会担当理事(平成26年~31)のほか、日本老年精神医学会、日本認知症学会、日本神経化学会、日本神経精神薬理学会、日本神経精神医学会、日本末病システム学会などの理事を歴任。

5月22日(木) 15:10 ~ 17:10

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

22
日

大会長校企画シンポジウム

HQ-02-4 佐野勇先生とパーキンソン病

○佐野 輝

鹿児島大学



昭和32年(1957年)の日本精神神経学会において佐野勇によって発表された宿題報告「精神疾患の薬物療法—自律神経遮断剤を中心として—」は、日本における抗精神病薬の使用経験の最初の集大成であったが、当時はdopamineが脳内に存在することすら明らかではなく、当然まだ薬理作用機序はわかっていなかったchlorpromazineやreserpineの投与によって患者に薬剤性のパーキンソニズムが生じることを報告した。1958年、Carlsson(2000年にdopamineの脳内発見とParkinson病や抗精神病薬の作用機序にdopamineが関わることを評価されてノーベル賞受賞)が、ウサギ脳の中にdopamineが存在することを報告した。佐野勇は、翌1959年に急性死の人間の脳を用いて、40カ所に分けてcatecholamineの脳内の分布を調べ、nucl. caudatis, putamen, pallidum, nucl. ruberなど錐体外路系の核にdopamineが非常に選択的に高濃度に含まれていることを発見し、dopamineと錐体外路系の機能との関係に着目したが、これは国際的にも初めての錐体外路系とdopamineの関係を論じた重要な発見であった。さらに、1959年の夏に佐野らはParkinsonの患者の脳のdopamineを測定し、これが国際的にも最初の本病dopamine含量に関するデータであり、本病患者の脳線状体におけるdopamineは著明に低下していた。1960年の2月の第1回神経病理理想談話があり、講演要旨が同年10月に「神経研究の進歩」に印刷になった。そこには世界初のParkinson病のDOPAによる治療経験も述べられていた。DL型のDOPAを水に溶かし煮沸して殺菌しParkinson病患者に200mgの静脈注射を行なったところ、注射後15分から30分頃に数分間著明な筋強剛の消失、振戦の停止などをみることが事実多いが、効果は一過性で、数分後にはもとの状態になり、DOPAによる治療は実用価値はないとの結論に達したと述べられた。

佐野勇は、抗精神病薬の国内初使用、ドーパミンのヒト脳での詳細な分布を世界で初めて明らかにし、Parkinson病のDOPA療法を世界でも初めて試みた国際的にも著名な精神神経科医、42歳から大阪大学医学部教授。享年50歳。

【略歴】

学歴

昭和56年 神戸大学医学部卒業

昭和60年 愛媛大学大学院医学研究科博士課程 修了(医学博士号取得)

職歴

昭和60年4月 - 昭和61年 7月 愛媛大学医学部助手採用(神経精神医学講座)

昭和61年8月 - 昭和63年 7月 米国ミシガン大学精神衛生研究所で研究に従事(学外研修)

昭和63年8月 - 平成 3年12月 愛媛大学医学部助手(神経精神医学講座)

平成 4年1月 - 平成 8年 8月 愛媛大学医学部附属病院講師(精神科神経科)

平成 8年9月 - 平成14年 8月 愛媛大学医学部助教授(神経精神医学講座)

平成14年9月 - 平成15年 3月 鹿児島大学医学部教授(神経精神医学講座)

平成15年4月 - 平成31年 3月 鹿児島大学大学院医学総合研究科教授に配置換(精神機能病学分野)

平成21年4月 - 平成25年 3月 鹿児島大学医学部副学部長兼任

平成25年4月 - 平成29年 3月 鹿児島大学医学部長・医学科長兼任

平成29年4月 - 平成31年 3月 鹿児島大学大学院医学総合研究科長兼任

平成31年4月 - 令和 5年 3月 鹿児島大学長(任期4年)

令和 5年4月 - 現在 鹿児島大学長再任(任期2年)

HQ-02-5 垂井清一郎先生と垂井病

○狭間 敬憲

大阪南医療センター 神経内科



代謝学の権威、垂井清一郎先生(先生)は、自著、糖尿病物語で、緒方洪庵著の「病学通論」において、弟子を思うやさしさに感銘され、教育者として高く評価した。ご自身の座右の銘「優しい医者」や難病患者へのやさしい寄り添いなど、そこに起因しているに固くない。一方、先生は垂井病の発見をはじめ、独自の着想で新しいものも多く遺し、蕉風俳諧の「不易流行」の理念で大阪大学(阪大)の発展に寄与された。神経学での業績の一旦を示す。研究における遺し

先生は、1953年阪大医学部を卒業後、翌年第二内科に入局され、1965年、筋phosphofructokinase (PFK) 欠損症の世界第一例目を報告された。代謝病に興味を持たれ、たまたま、糖尿病についての総論を書く機会があり、時を同じくして、筋糖尿病を疑う患者の生検筋にグリコーゲンが蓄積していたため、解糖系異常を疑い、阪大栄養学の同級生の田中武彦先生の助言と、グループ内の先生方の協力等で、PFK欠損症を発見された。さらに、1978年第二内科の教授になられ1990年、正常のPFK遺伝子の構造や病因となる変異遺伝子の構造を教室の若い協同研究者と共に明らかにされた。研究を継続性してくれた若い教員を見守る優しい目があった。

適々斎塾の継承

国の難病対策開始から遅れること3年、大阪府は、1975年に大阪府特定疾患研究会を設立した。先生は、1978年から、一部会の神経筋研究会の会長に就任され、大阪府への難病後援が開始された。大阪神経筋難病医療福祉相談など在宅難病患者の医療環境改善に尽くされ、1987年、府立唯一の基幹総合病院の府立病院に神経内科が設立された時、教室からスタッフを派遣し、難病行政強化を図った。退官前、1989年、阪大医学部付属病院神経内科教授を兼任された。根底には、緒方洪庵の「病学通論」や、「扶子医戒の略」に基づく難病患者や、不治の病の患者への、自分の生活を抜きにした、やさしい寄り添いがあると考えられる。後年、阪大神経内科の発展を喜ばれる手紙や、国立病院へ転勤時の、「減私奉公」の手紙など、懐かしい。

人を遺す

「人を遺すを上とする」、後藤新平の名言である。先生は、心優しく、強い、神経医を多数輩出された。教育の根本に流れる思想は、「優しい医者、考える医者」であり、哲学者中村雄二郎と議論を交わした、「科学の知」と「臨床の知」の行き交いに基づく、芸術的かつ芸術的講義も懐かしい。

【略歴】

1978年 3月 大阪大学医学部卒業

1978年 6月~1979年 6月 大阪大学第二内科 研修医

1979年 7月~1981年 6月 国立呉病院内科 研修医、医員

1981年 7月~1987年 9月 大阪大学第二内科 医員、助手

1987年 9月~2006年 3月 大阪府立病院 神経内科 診療主任、医長、部長

2006年 4月~2016年12月 大阪急性期・総合医療センター 神経内科 主任部長(大阪難病医療情報センター長兼務)

2017年 1月~2020年 3月 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 神経内科部長

2020年 4月~ 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 神経内科医師

所属学会

日本内科学会、日本神経学会(専門医、指導医)、日本臨床神経生理学会、

日本リハビリテーション医学会、日本脳卒中学会、日本人類遺伝学会、

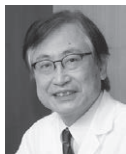
日本難病医療ネットワーク学会(名誉会員)

5月22日(木) 15:10 ~ 17:10

第01会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

22
日

HQ-02-6 額田忠篤先生と脈管グループ



○北川 一夫

地方独立行政法人 市立吹田市民病院 脳神経内科

額田忠篤先生は昭和33年大阪大学卒業で第一内科に脈管グループ(現在の神経内科教室の脳卒中グループの前身)を創設された先生です。卒業後薬理学教室で医学博士を取得され昭和38年からMcGill Universityで2年間留学し帰国後大阪大学高次神経薬理研講師を務められました。昭和42年に第一内科(阿部裕教授)に入局され高血圧グループ(G)に所属され、昭和44年から医学部講師として高血圧、脳卒中を臨床研究テーマとした脈管Gを創設されました。R I 脳循環測定(木村和文先生 恵谷秀紀先生、その後橋川一雄先生、奥直彦先生、加藤弘樹先生)、超音波エコーを用いた脳循環測定(米田正太郎先生、その後主なメンバーは半田伸夫先生、實学英隆先生、坂口学先生、橋本弘行先生、永井洋二先生、山上宏先生、岡崎周平先生)、プロスタグランディンの測定、脈なし病(高安病)等の臨床研究を推進されました。また昭和53年頃から松本昌泰先生が砂ネズミを用いた脳虚血基礎研究を立ち上げ、以後北川、大槻俊輔先生、桑原敬介先生、八木田佳樹先生、佐々木勉先生、藤堂謙一先生、大山直記先生方が脳虚血基礎研究に関する研究業績を挙げました。脳卒中学会理事も長年務められ大阪大学に脳卒中を専門とする内科がある事を全国に周知されました。昭和55年に国立大阪南病院に副院長として赴任され、平成5年から6年間国立大阪南病院院長を務められました。平成11年退官され、平成23年春、瑞宝中綬章を受章され、平成24年80歳で永眠されました。私が額田先生とご一緒したのは昭和59年からの2年間で当時副院長でしたがよく病棟に来られ研修医であった私にご指導をいただいたことを感謝しています。一言でいうと親分肌の先生でした。脈管Gは名称を脳循環Gと変更して第一内科から神経内科に合流するまで続き、現在の神経内科の脳循環研究室に引き継がれています。額田忠篤先生のあと責任者は木村和文先生(大阪船員保険病院名誉院長)、松本先生、北川と引き継がれ神経内科教室に合流しました。脳卒中領域における内科を代表するグループとして、脳卒中学会草野賞を米田先生、井坂吉成先生、北川、大槻先生、桑原先生、三輪佳織先生が受賞、日本脳卒中学会学術集会会長と美原賞受賞を松本先生と北川が主宰、受賞しました。これら脳卒中領域での活動の源は、第一内科脈管Gであり改めて額田先生の先見の明とご尽力に感謝いたします。

【略歴】

現職
地方独立行政法人 市立吹田市民病院 理事長

経歴
昭和58年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
58年 7月 大阪大学医学部付属病院研修医(第一内科)
59年 7月 国立大阪南病院内科研修医
平成2年11月 米国コロムビア大学医学部研究員
9年10月 大阪大学助手(内科学第一教室)
19年 4月 大阪大学大学院医学系研究科准教授(神経内科学)
26年 4月 東京女子医科大学 脳神経内科学教授・基幹分野長
令和6年 4月 市立吹田市民病院 理事長

受賞
平成3年 日本脳卒中学会 草野賞
令和元年 公益信託美原脳血管障害研究振興基金 美原賞

主な所属学会
神経学会(名誉会員、理事2018-2024 施設認定委員会委員長、診療向上委員会委員長)、
脳卒中学会(理事2015-2025、Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease編集委員長、第44回日本脳卒中学会学術集会会長)、
脳ドック学会(理事、第34回総会会長予定)、
脳神経超音波学会(理事、第41回総会会長)、
脳循環代謝学会(名誉会員)

国際脳循環代謝学会(Board of Directors2015-2019、JCBFM Editorial Board2018-2021)世界脳卒中学会(Board of Directors2018-2024)

HQ-02-7 柳原武彦先生とMayo Clinicの神経学



○吉峰 俊樹

医療法人医誠会

柳原武彦先生は1960年に大阪大学医学部を卒業され、日米両国でのインターンを経て1962年にMayo Graduate School of Medicineに入学、Mayo Clinicのレジデントとなり、1966年に終了後は引き続き特別研究生として英London UniversityとスウェーデンGothenburg Universityで脳蛋白代謝の研究に取り組み、1971年にMayo Clinicのスタッフ、1978年に教授となりました。

Mayo Clinicは1973年米国で初めてCT scanを導入した施設として有名ですが、米国内で脳卒中克服に向けた機運が高まるなか柳原先生はいち早くXe吸入法による局所脳血流量測定を臨床に導入し(Stroke 1984)、脳外科とともに積極的に脳卒中診療を推進されました。(Meyer, J Neurosurg 1985)柳原先生はMayo Clinicのスタッフの常として神経学の全領域に秀でておられましたが、脳卒中領域では脳循環の血行力学的特性と神経症状との関係を緻密に検討し、hemodynamic strokeの神経症候学に新たな視点をもたらしました。一風変わった「反復性の不随意運動」(Ann Neurol 1985)や「進行性ないし散発性の一側下肢筋力低下」が実は内頸動脈病変によることや(Arch Neurol 1988)、「原因未確定の一過性意識消失」の一部が両側性頸動脈病変によることなどを明らかにし(Arch Neurol 1989)、いずれも外科治療が有効であることを報告されておられます。

柳原先生は臨床と同程度に基礎研究に力を注がれ、おそらく世界で最も早く脳虚血に免疫組織的研究を取り入れ、砂ネズミの脳虚血モデルにおいて(Stroke 1978)、海馬の特定部位では数分という虚血超早期に微小管蛋白の免疫反応が消失することを見出しました(J Neuropath Exp Neurol 1985)。さらに、この部位選択性が虚血程度の差ではなく、脳組織自身の虚血脆弱性による可能性を示し(Matsumoto, Brain Res 1987)、同部位では血流再開後のc-fos、HSPなど初期応答遺伝子の発現が遅れ(Tomimoto, Acta Neuropath 1999)、血流再開後の組織中p-Cr、ATP値の回復も遅く、ミトコンドリア機能の回復がわずかに遅れていることを示唆されています(Ueda, J Neurochem 1999)。

柳原武彦先生におかれましてはMayo Clinicでご活躍の真最中にご帰国いただき、大阪大学の神経学教室を立ち上げ、教室の臨床と研究の基盤を築いていただきました。関係者としてただただ感謝しかありません。

【略歴】

1975年、大阪大学医学部卒業、脳神経外科専門医。1980~1982年、米国Mayo Clinic 神経科研究員、1995~1996年、文部省長期在外研究員(ドイツ、米国)、1998年、大阪大学脳神経外科教授、2005年、大阪大学医学部附属病院脳卒中センター長、2010年、同未来医療センター長、2016年、大阪大学名誉教授、大阪大学国際医工情報センター特任教授、医療法人医誠会特別顧問・常務理事。専門は脳腫瘍、脳卒中、機能的脳神経外科(てんかん、パーキンソン病)。主な研究は脳機能局在の研究、ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)の開発。Mayo Clinic 神経学研究賞、日本心臓財団・日本脳卒中学会草野賞、日本脳神経外科学会ガレーヌス賞、日本脳神経外科学会斎藤眞賞、大阪府医師会医学教育功労賞、大阪大学総長顕彰。

HQ-02-8 佐古田三郎先生と神経学

○中辻 裕司

富山大学学術研究部医学系 脳神経内科



柳原武彦教授が1999年に退官され、2000年に佐古田三郎先生が大阪大学神経内科教授に着任されました。佐古田先生は1975年に大阪大学医学部を卒業後第三内科に入局、同内科で遺伝研究グループに属されました。米国コロンビア大学で分子生物学を学んで帰国後、大阪大学の診療科別再編の波で、第一内科、第二内科、第三内科から神経系の臨床、研究に携わっていた多様な経歴を持つ者たちが神経内科教室に参集したのですが、遺伝研チーフであった佐古田先がグループを率いて神経内科に合流し、多様な経歴を持つ人の融合を推進しました。

まず、佐古田先生は従来の神経内科教授としての職務以外に多様な業績を上げられています。医学統計学を医学部に開設し兼任教授となり、その必要性を神経内科にも浸透させました。今ではその重要性は誰もが認めるところですが、当時いち早くその必要性に気づき行動に移されました。また、早くから医工連携の重要性に気づき、大阪大学国際医工情報センター（MEIセンター）の開設に中核的役割を果たし、兼任教授となり、さらに広島大学工学部の兼任教授も務めました。つまり神経内科教室内の融合にとどまらず、神経内科・医学部以外の異分野との融合と協力の関係構築に貢献されました。

この医工連携による基盤の上に、神経内科におけるパーキンソン病を対象とした動作解析グループを誕生させたことが、佐古田教授時代の阪大神経内科の先進で独創性のある動作解析研究に発展したと思います。神経症候の評価は個々の神経内科医の経験に基づいた主観的で、正確性に欠ける面が多いものです。佐古田先生はこの不正確さを数式で克服できないか、パーキンソン病における立位姿勢制御や歩行障害といった運動障害を筋トーンの計測、安静起立の計測、指タップ運動の計測の3点から動作解析に取り組み、神経内科医のみでは克服困難な客観的な解析、評価法を開発されてきました。この研究は、臨床現場での診断精度を高めるとともに、治療効果判定や、リハビリテーションの効果的な設計にも寄与するものです。

2010年3月退官後、国立病院機構刀根山病院院長を経て、2019年からオーガニッククリニックの院長を務められていますが、病気の本質を見る眼と、斬新なアイデアでパーキンソン病患者さんや医療関係者に大きな影響を与え続けておられます。

【略歴】

1986年 鳥取大学医学部卒業
1986年 大阪大学医学部附属病院(第三内科) 医員
1987年 公立学校共済組合近畿中央病院内科 医員
1995年 米国ケースウエスタンリザーブ大学
ニューロサイエンス部門リサーチフェロー
2000年 大阪大学医学部神経内科 助手
2003年 大阪大学医学部神経内科 講師
2014年 大阪大学医学部神経内科 准教授
2016年 富山大学附属病院神経内科 教授
2019年 富山大学学術研究部医学系脳神経内科 教授

神経学の未来を切り拓くゲノム医療

座長：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
高橋 祐二 国立精神・神経医療研究センター
脳神経内科

＜ねらい＞

最近、進歩が著しいゲノム研究とその医療での活用について、神経疾患を中心にわが国と世界の現状を学び、今後の展望を理解することをめざす。

まずこれまでわが国のゲノム医療を牽引してこられた元厚生労働大臣でゲノム医療推進研究会の代表の塩崎恭久先生からわが国のゲノム医療戦略をお話いただいた後、未診断疾患や単一遺伝子病、多因子疾患を含む神経疾患のゲノム研究の最先端とその医療への実装の現状について解説していただく。最後に、神経学を支えるゲノム診療・研究の未来とその重要性をご理解いただきたい。

HQ-03-1 「患者起点・患者還元」のゲノム医療の一層の推進

○塩崎 恭久

一般財団法人勲草日本イニシアティブ



「ゲノム解析なき診療科なし」と言われているなど、今後ゲノム解析は医療全般に必要なものになること必至と思われる。

2012年に英国ではキャメロン首相が「10万ゲノムプロジェクト」を宣言、2018年には同プロジェクトを達成させ、以降、Genomics England での研究とNHSの臨床医療での医療実装・患者還元が車の両輪として強力に推進され、関連産業の育成も含め、国家プロジェクトとしてゲノム医療が推進されている。

一方、米国では、2015年のオバマ米大統領による「プリシジョン・メディシン・イニシアティブ」を契機にゲノム医療の研究・医療実装が進み、ゲノム検査の実施率では、我が国の30倍とも言われる程、国民的医療として広く普及されつつある。

翻ってわが国においても、2016年の「がんゲノム医療推進コンソーシアム」、2019年のがん遺伝子パネル検査の保険適用に続き、神経系疾患など難病も含む「全ゲノム解析等実行計画」が2019年末にスタートした。

しかし、いまだ国家プロジェクトとしての位置づけに乏しく、保険適用範囲の拡大ペースも遅々たるものであり、ゲノム医療は国民の手に十分届いていない。さらに、研究と医療実装の好循環、遺伝カウンセラーの国家資格化、バイオインフォマティクスの医療職化等ゲノム医療のインフラ整備、関連産業育成、などいずれを見ても歩みは極めて遅いし、力不足だ。がんゲノム医療では、ゲノム検査結果から治療に辿り着く患者はわずか1~2割。難病分野でも、未診断疾患や治療法が未整備な疾患は依然として多数存在する。

この際は、原因となる遺伝子異常を同定するのに四半世紀掛かっていたものが、全ゲノム解析を利用すれば、数日でできるようになるようなゲノム医療の目覚ましい技術進歩の成果をフルに活かし、AIも活用しながらこれまで治療法のなかった患者に、創薬を含めた新たな個別化医療を提供することを可能としなければならない。

そのためには、全ゲノム解析プロジェクトの事業実施組織は、独立した政府出資のガバナンスの利いた特殊会社とすべきだ。柔軟かつ透明に、未知のフロンティアの開拓可能な、この道に精通する世界レベルの人材が司令塔としてのボードとスタッフを構成し、「研究促進と医療実装の好循環」を創り出せる態勢整備を一日も早く実現すべきだ。

【略歴】

東京大学教養学部教養学科卒、ハーバード大学行政学大学院行政学修士。
日本銀行勤務の後、衆議院8期、参議院1期務める。
大蔵政務次官、外務副大臣、内閣官房長官・拉致問題担当大臣、厚生労働大臣などを歴任。

現在は、ゲノム医療推進研究会主宰。
一般財団法人勲草日本イニシアティブ 代表理事、
特定非営利活動法人 子どもイノベーション アドヴァイザー、
CEPI 国際親善大使(Global Goodwill Ambassador)、
薬剤耐性問題に関する Global Leaders Group メンバー、
公益財団法人日本感染症医薬品協会 「βラクタム抗菌薬原薬産化委員会」委員長、他。

HQ-03-2 未診断疾患と単一遺伝子疾患

○水澤 英洋^{1,2}¹ 国立精神・神経医療研究センター、² 東京科学大学

ゲノム医療とはゲノム情報を活用した診断、治療、予防などである。最も分かり易いのは遺伝子診断で、中でも1つの遺伝子の病的な変異によって疾患が発症する単一遺伝子病の診断と思われる。一方、難病の多くは希であり、希少疾患とか稀少難病と呼ばれ、遺伝子変異が関与していることが多い。稀少難病はその希少性の故に臨床像のみでは診断することが難しく、遺伝子治療の可能性も含め、原因となる遺伝子変異を同定する努力が世界的に行われている。近年、約30億塩基対からなる全ゲノム情報を正確かつ短時間に解析する技術が進展し、臨床検査のレベルになってきている。

わが国では、2015年からAMEDによる未診断疾患イニシアチブ(IRUD)が開始され、全国どこにいても、どのような症状でも、未診断に苦しむ患者の網羅的ゲノム解析を行う体制が整備され、大きな成果をあげている。2024年秋には40のIRUD拠点病院と12の高度協力病院にIRUD診断委員会が置かれ483もの協力病院や掛かり付け医から患者が紹介され、9446家系26905検体の登録、7564家系の解析により3656家系(48.3%)で診断を確定した。新規原因遺伝子30、新しい表現型・疾患概念18が含まれ、もう1家系あれば診断が確定する可能性の高いN of 1家系は350であった。診断が確定した原因遺伝子812で2355の変異が同定され、網羅的遺伝子検査の診療実装に貴重なデータが得られ、中には直接治療に結びつく例もみられた。Matchmakerと互換性のある IRUD Exchangeには6880家系の情報がHPPOを用いて登録され、国内外と共有・連携されて成果が出ている。また、小動物モデル、iPS細胞、ゲノム編集などを用いて診断率を上げ、治療法開発をめざすIRUD Beyondも発展している。

OMIMによれば単一遺伝子病の原因遺伝子は約10000とされ、ヒトの疾患を来す病的分子回路の重要な構成分子と考えられるが、その内まだ3000余りは同定されていない。この難病遺伝子の全容解明は単に当該遺伝子変異による希少疾病のみならず、多くのコモンな疾患の解明や治療にも貢献すると期待される。IRUDは全エクソン解析を用いているが、全ゲノム解析も加えることにより、更に発展すると思われる。

【略歴】

1976年東大医学部卒。同大学神経内科入局、1981年浜松医大第一内科助手、1982年東大病院・脳神経内科助手、1983年浴風会病院神経内科医師、1984年筑波大神経内科講師。1986-88年米国Einstein医科大留学、筑波大助教授を経て1996年東京医歯大神経内科教授、2008年同大学脳統合機能研究センター長、医学部附属病院副院長、2011年同大学医学部医学科長。2014年国立精神・神経医療研究センター理事・病院長、東京医歯大特任・名誉教授。2016年同センター理事長、2021年理事長特任補佐・名誉理事長。2010-14年日本神経学会代表理事。2016年PRION2016会長、2017年第23回World Congress of Neurology会長。2014-17年AMED“運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究”、2014-20年厚労省“運動失調症の医療基盤に関する調査研究”、2015年-現在AMED“成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究(IRUD)”、2020-24年厚労省“難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究”などの研究代表者。

HQ-03-3 多因子疾患におけるゲノム研究の歴史と未来

○磯部 紀子

九州大学大学院医学研究院 神経内科学



多因子疾患とは、複数の遺伝的要因と環境要因等、様々な要因が関連して発症に至る疾患を指す。代表的な中枢神経系自己免疫性疾患である多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD)において、他の多くの自己免疫性疾患と同様、第6番染色体上の主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC)領域に最も強い疾患感受性を有するが、これまでの一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)を用いたゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)やそれらのメタ解析等によろい、MHC領域以外にも疾患感受性に関わる遺伝子領域が複数存在することが明らかになってきた。一部の遺伝子領域においては、生物学的な関連メカニズムの同定にも至っており、ゲノム解析の成果は、疾患の病態解明にも役立っている。

近年、GWAS等で得られたゲノムデータを用い、各個人における当該疾患や表現型に対する遺伝的凝集度を数値化する仕組みである、polygenic risk score (PRS) が頻繁に用いられるようになった。PRSを算出することにより、遺伝的リスク凝集度と疾患表現型との関連や予後予測への応用も試みられている。

本講演では、多因子疾患であるMS、NMOSDを中心に、これまでのゲノム解析の歴史、最近の研究、今後の個別化医療への応用の可能性についてお話を。

【略歴】

平成15年 3月	九州大学医学部医学科 卒業
平成15年 5月	九州大学病院 研修医
平成17年 3月	済生会福岡総合病院神経内科 レジデント
平成19年 4月	九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻 入学
平成22年 4月	九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻 早期修了 学位取得
平成22年10月	米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経内科 博士研究員
平成24年 4月	日本学術振興会 海外特別研究員
平成26年 4月	日本学術振興会 特別研究員(PD)
平成29年 4月	九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 准教授
令和 2年 4月	九州大学大学院医学研究院神経内科学 特任准教授
令和 3年 4月	九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

学会活動:

日本神経学会(専門医、評議員)、日本神経免疫学会(神経免疫診療認定医、理事)、日本内科学会(総合内科専門医、評議員)、日本脳卒中学会、日本神経治療学会(評議員)、日本難病医療ネットワーク学会(評議員)、日本臨床免疫学会(理事)、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Scientific Program Committee Chairperson)、International Society of Neuroimmunology (international advisory board)

HQ-03-4 ゲノム医療・ゲノム医学 研究の未来



○辻 省次

国際医療福祉大学 ゲノム医学研究所

次世代シーケンサーの飛躍的な発展により、網羅的なゲノム配列解析を遺伝性疾患の診断確定に用いるゲノム医療が発展してきている。これまでは、臨床診断から1つの遺伝子を候補として解析を行っていたのに対し、次世代シーケンサーを用いる解析は、全エクソン、さらにはゲノム全域を解析対象として、網羅的に解析できることから、多数の遺伝子を候補として同時に解析でき、診断確定を進める上で極めて有効な方法となっている。さらに、遺伝性疾患に対して有効性の高い治療法の開発も進められており、診断から治療へと社会の期待が高まっている。

一人のゲノムには、300万以上の変異が存在し、解析対象遺伝子を絞り込んだとしても、多数の変異が見出され、疾患発症の原因となっているかどうか、適切に解釈することが大きな課題となっている。網羅的ゲノム配列解析、インフォマティクス解析を含めて、体外診断薬としてのキットの提供は実現しておらず、laboratory-developed test (LDT) として用いられる段階にとどまっており、その点で、研究としての位置づけが重要な領域が多く含まれ、アカデミアの研究室の果たす役割が大きい。一方、医療法の改正(平成29年)が施行されたことから、アカデミアの研究室にとって、診療の用に供する検査の実施が困難になってきていることも、わが国のゲノム医療、ゲノム医学研究の大きな足かせとなっている。

網羅的ゲノム解析技術を用いた遺伝子診断の診断確定率は40%程度にとどまっている。その背景には、構造変異やリピート伸長変異など、現在の次世代シーケンサーでは検出困難な変異の存在、解析対象遺伝子が適切に設定されていない、原因遺伝子が未発見の疾患であるなど、さまざまな要因が考慮される。この点で、ゲノム医療と、ゲノム医学研究がシームレスに統合された進め方が何よりも求められる。

神経疾患には、パーキンソン病などで代表されるように孤発性疾患が多く、単一遺伝子疾患として位置づけられるのは5-10%程度にとどまる。臨床遺伝学研究からは、孤発性神経疾患においても、発症に関与する遺伝的要因が存在することを示されており、このような孤発性神経疾患に対して、しっかりした構想で、スケールの大きいゲノム医学研究プロジェクトを推進し、孤発性神経疾患の発症機構の解明、治療法開発研究の推進が何よりも求められる。

【略歴】

昭和51年 3月 東京大学医学部医学科卒業
昭和51年 5月 自治医科大学内科 ジュニアレジデント
昭和53年 4月 自治医科大学神経内科 シニアレジデント
昭和54年 1月 国立栃木病院内科 厚生技官
昭和56年 4月 自治医科大学神経内科 助手
昭和57年11月 東京都臨床医学総合研究所 流動研究員
昭和58年11月 自治医科大学神経内科 助手
昭和59年 4月 National Institutes of Health, Visiting Fellow
昭和62年 5月 新潟大学医学部附属病院神経内科 助手
平成 3年11月 新潟大学脳研究所神経内科 教授
平成13年 2月 新潟大学脳研究所 所長
平成14年 7月 東京大学・大学院医学系研究科脳神経医学専攻・神経内科 教授
平成19年 4月 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻長
平成27年 4月 東京大学ゲノム医科学研究機構長
平成29年 4月 国際医療福祉大学教授
平成29年 5月 東京大学大学院医学系研究科分子神経学講座特任教授
平成29年 6月 東京大学 名誉教授
平成30年 4月 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所長
令和 2年 3月 国際医療福祉大学成田病院遺伝子診断センター長

24
日

大会長校企画シンポジウム

Neuroscience Frontier Symposium

Discovery of new repeat expansions unveils the diverse pathogenesis of spinocerebellar ataxias

Chairs : Andreas Puschmann

Neurology, Lund University, Sweden

Yoshitaka Nagai

Department of Neurology, Kindai University
Faculty of Medicine, Japan

《Objective》

Recent progress in the whole genome sequencing technology leads to discovery of various repeat expansion mutations either in protein-coding and non-coding regions in spinocerebellar ataxias. These repeat expansions could trigger either loss of function or gain of function at RNA and protein levels. Especially, discovery of repeat-associated non-AUG (RAN) translation tremendously expands our understanding of the pathomechanisms, implying their convergence between coding and non-coding repeat expansion disorders. In this symposium, distinguished scientists will present their cutting-edge researches, and we will discuss the diverse pathogenesis unveiled by new repeat expansions in spinocerebellar ataxias.

NFS-01-1 GGC repeat expansions in ZFH3 cause SCA4



○ Andreas Puschmann^{1,2}

¹ Dept. of Neurology, Lund University, Sweden, ² Dept. of Neurology, Skåne University Hospital, Sweden

Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4) was first described in a large kindred of Swedish origin in Utah, USA, by Gardner et al. in 1994 (abstract) and Flanigan et al. in 1996. A second large family with the same disease was studied in Northern Germany in 2003 by Hellenbroich et al. Both groups reported linkage to chromosome 16q22. In Sweden, our group described the clinical phenotype in two kindreds in 2011, and in 2023 reported that exonic GGC repeat expansions in the *ZFH3* gene cause this disorder in these two and in three additional families. Three other groups have identified the same genetic cause almost simultaneously, all using bioinformatic software to search for novel repeat expansions. SCA4 is an autosomal dominant cerebellar ataxia. Age of onset has until now been observed between 12 to 65 years and correlates inversely with the number of GGC repeats. The phenotype of SCA4 also includes sensory and autonomic neuropathy, and mild motor neuron involvement. The disease is much more severe in young-onset patients, who develop marked dysautonomia with orthostatism that in advanced disease stages may standing and upright sitting impossible. Dysarthria and dysphagia occur. The most severely affected patients also had mild behavioral/cognitive changes.

The GGC repeats encode for polyglycine, and neuropathology showed p62-positive intraneuronal inclusions. SCA4 thus belongs to the growing group of polyglutamine diseases. Until December 2024, 17 SCA4 families have been described, to our knowledge. All of them originate from Sweden or Germany. Shared founder haplotypes have been reported and estimated the founder event occurred 20-30 generations or 2000 years ago. We carefully analyzed the architecture of the GGC repeats: In non-expanded alleles, there are interruptions (AGT, GGT, others) within the area with GGC repeats. We hypothesize a succession of events where interruptions gradually are lost by spontaneous mutations, before uninterrupted GGC areas start to expand.

【略歴】

Andreas Puschmann is senior consultant neurologist at Skåne University Hospital and professor of neurology at Lund University, Sweden. He works with movement disorders and within national Swedish center units for neuromuscular and neurometabolic diseases. His research focuses on genetic causes of movement disorders and he leads the Clinical neurogenetics research group at Lund University (<https://portal.research.lu.se/en/organisations/clinical-neurogenetics>).

CV outline:

1996-2003	Medical studies and dissertation (Heidelberg and Munich, Germany)
2004-2009	Resident in neurology (Skåne University Hospital, Lund, Sweden)
2009-	Consultant neurologist (Skåne University Hospital, Lund, Sweden)
2009-2010	Visiting researcher at Mayo Clinic Florida, USA (with Prof. Zbigniew K. Wszolek)
2011	PhD thesis entitled "Heredity in Parkinson disease" (Lund University)
2014	Associate professor in neurology (Lund University)
2024	Professor in neurology (Lund University, research and special clinical duties)

Associate Editor for the journal "Parkinsonism and Related Disorders" 2018-2023
President-elect of "International Association of Parkinsonism and Related Disorders", IAPRD
98 publications in PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1dMeu0zscdXQb/bibliography/public/>),
h-index 30.
Research support obtained from Swedish state and regional government as well as from patient organizations and private/philanthropic foundations.

NFS-01-2 Pathogenesis of RFC1 repeat expansions disorder

○ Fumiaki Tanaka, Hiroshi Doi

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

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a late-onset, autosomal recessive neurodegenerative disorder caused by expansions of the AAGGG/ACAGG repeats in intron 2 of *RFC1*. This condition is now recognized as *RFC1* repeat expansion disorder or *RFC1*-spectrum disorder due to a range of phenotypes, including Parkinsonism, extending beyond the three classic symptoms. Expansions of repeat sequences in non-coding genomic regions are a significant cause of several neurodegenerative diseases. Three major hypotheses have been proposed regarding their pathogenesis: (1) loss of function of the disease-causing gene, (2) RNA toxicity, and (3) repeat-associated non-AUG (RAN) toxicity.

We analyzed the pathological differences between two CANVAS patients with different genotypes, AAGGG-exp and ACAGG-exp. In the ACAGG-exp patient, there was a more significant reduction in neurons/fibers in the cerebellar cortex, inferior olive nucleus, anterior horn, and ventral root. In contrast, degeneration of the vestibular nucleus was more severe in the AAGGG-exp patient. A previous report did not detect RNA foci in an AAGGG-exp patient, but our analysis identified RNA foci in various regions in both genotypes. In the ACAGG-exp patient, RNA foci were larger in Purkinje cells, DRG neurons, inferior olive nucleus, and anterior horn cells, which aligned with the more severe pathology observed in these regions. In contrast, RNA foci in the vestibular nucleus were larger in the AAGGG-exp patient. This suggests that the size of RNA foci may correlate with the severity of neurodegeneration, supporting the RNA toxicity hypothesis.

Additionally, we established sensory neurons from iPSCs derived from CANVAS patients and demonstrated the presence of RNA foci in ACAGG-exp neurons. However, no clear RNA foci formation was observed in AAGGG-exp neurons. We also successfully generated Purkinje cells from iPSCs, which will aid in further understanding the pathogenesis of CANVAS.

[Curriculum Vitae]

1986: Graduated from the Nagoya University School of Medicine
 1993: Medical Staff, Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine
 1999: Visiting Scientist, Neurogenetics Branch, National Institutes of Health (NIH)
 2002: Medical Staff, Department of Neurology, Nagoya University 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

NFS-01-3 High-Resolution Repeat Analysis of SCA27B with Nanopore Sequencing: A Step Forward in Neurogenetics

○ Satoko Miyatake

Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital, Japan

Repeat expansion diseases are a group of diseases caused by abnormal expansion of tandem repeats. To date, more than 60 disease-associated repeat loci have been identified, many of which are associated with neuromuscular diseases.

Due to the nature of these sequences, expanded repeat sequences are often difficult to approach using conventional PCR methods or short-read next-generation sequencing, making accurate genetic diagnosis and identification of the novel disease-causing locus challenging.

Long-read sequencing has emerged as an attracting new method that could be a breakthrough in genomic medical research, particularly for the detection of variants in non-unique regions, repeat expansions, structural variations, or for phasing on a larger scale. With the rapid improvement in sequencing quality and the development of bioinformatics tools, this technique has been applied to human disease genome research, and recently novel non-coding repeat expansion diseases have been successfully identified.

In this talk, we would like to share our recent experience in studying repeat expansion diseases using nanopore sequencing, with a focus on SCA27B, *GAA-FGF14* ataxia in Japanese.

[Curriculum Vitae]**Education**

- M.D. - Faculty of Medicine, Nagasaki University, Japan (1998)
- Ph.D. in Medical Science - Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Japan (2012)

Academic Appointment

- 2012-2015: Postdoctoral Fellow, Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University
- 2015-2017: Assistant Professor, Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital
- 2017-2022: Lecturer, Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital
- 2022-present: Associate Professor, Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital

NFS-01-4 Molecular mechanisms of RAN translation and neurodegeneration in SCA36



○ Yoshitaka Nagai^{1,2}

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

Expansion of repeat sequences either in the coding or noncoding region of the causative gene is responsible for more than 50 inherited neuromuscular disorders, including various types of spinocerebellar ataxias (SCAs), C9orf72-linked amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia (C9-ALS/FTD), Huntington's disease, and myotonic dystrophies, which are collectively called repeat expansion disorders. SCA36 is caused by an abnormal expansion of GGCCTG repeat in the first intron of the NOP56 gene, which belongs to noncoding repeat expansion disorders. Expanded GGCCUG repeat RNA is accumulated as RNA foci, and is unconventionally translated into repeat peptides such as poly (Gly-Pro) by repeat-associated non-AUG (RAN) translation in SCA36 patient's tissues. However, which of these pathological hallmarks contributes to the SCA36 pathogenesis and the molecular mechanisms of RAN translation remain largely obscure. To elucidate the pathomechanism of SCA36, we tried to establish *Drosophila* models of SCA36, which offer the advantages in rapid and genetic *in vivo* analysis. We found that expression of expanded (GGCCTG) 113 repeats caused compound eye degeneration, while normal (GGCCTG) 7 repeats did not. Furthermore, GGCCUG repeat RNA foci, and poly (Gly-Pro) peptides were detected in fly tissues, indicating successful establishment of novel SCA36 fly model. We next performed genetic screening, and identified TDP-43, which suppresses poly (Gly-Pro) expression and eye degeneration in SCA36 flies, without affecting the repeat RNA levels and foci. Surprisingly, we found that FUS, on the other hand, enhanced poly (Gly-Pro) expression and eye degeneration in SCA36 flies. Our findings suggest that repeat peptides produced by RAN translation rather than repeat RNA itself could contribute to the SCA36 pathogenesis. Furthermore, RNA-binding proteins could regulate the RAN translation, which would lead to developing potential therapies for SCA36 and other repeat expansion disorders.

[Curriculum Vitae]

Biography

2022- Vice President, Life Science Research Institute, Kindai University
2021- Professor and Chairman, Dept of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine
2016-2020 Professor, Dept of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine
2008-2016 Section Chief, Dept of Degenerative Neurological Diseases, National Center of Neurology and Psychiatry
2007-2008 Associate Professor, Div of Clinical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine
2001-2007 Assistant Professor, same as the above
2000-2001 JSPS Postdoctoral fellow, Dept of Molecular Medical Science, Osaka Bioscience Institute
1997-2000 Research Associate, Div of Neurology, Duke University Medical Center, USA
1995 PhD Osaka University Graduate School of Medicine
1990 MD Osaka University Medical School

Awards

2023 The Award from Japanese Society of Neurological Therapeutics
2016 The Award from Japan Society for Dementia Research
2003 The Award for Young Investigator of Japanese Society for Neurochemistry

Nucleic acid medicine and cellular medicine in the treatment of neurological diseases and the leading edge of research

Chairs : Shin-ichi Muramatsu

Neurological Gene Therapy, Jichi Medical University, Japan

Haruhisa Inoue

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

《Objective》

In 2017, the antisense nucleic acid nusinersen was approved as the first spinal muscular atrophy (SMA) treatment, targeting disease genes for intractable neurological diseases and changing the paradigm of conventional therapeutic thinking. Meanwhile, the era of cellular medicine, in which cells themselves are used as medicines, is currently in progress, driven by the birth of iPS cells. Transplantation therapy of cells for Parkinson's disease and other neurological disorders is about to begin as a real regenerative medicine and cell therapy.

In this symposium, world-class speakers who are trying to conquer intractable neurological diseases for which no curative therapy has been available, with the modality of nucleic acid medicine or cellular medicine, will discuss their research and development.

NFS-02-1 Progress of Heteroduplex oligonucleotide (HDO) to muscle and CNS



○ Takanori Yokota

Department of Neurology and Neurological Science, Institute of Science Tokyo, Japan

DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) is composed of a complementary RNA strand bound to a delivery ligand hybridized to an ASO with PS of DNA 12-20 bases in length. We have recently succeeded that DNA/RNA and DNA/RNA HDO in efficiently crossing the blood-brain barrier (BBB) and choroid plexus epithelial cell line by intravenous administration and controlling the gene expression of the brain and spinal cord. We succeeded in suppressing the target gene by 70-90% in a brain and spinal cord. Furthermore, we have discovered that novel artificial nucleic acids and phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMO) are effective on the main chain and complementary chain of HDO. These effects include improving target RNA structures or blocking connection target RNAs and proteins. In current nucleic acid therapeutics, intrathecal administration is fundamental for effective gene regulation in the central nervous system. Furthermore, we have discovered that novel artificial nucleic acids and PMO are effective on the main chain and complementary chain of HDO. These effects include improving target RNA structures or blocking connection target RNAs and proteins.

【Curriculum Vitae】

Award:

2001 Award of 42nd Japanese Neurological Association
2003 Award of 56th Japanese Vitamin Association
2006 Award of 18th Meeting of Japanese Society of Neuroimmunology
2021 Award of 33th Meeting of Japanese Society of Neuroimmunology
2022 Award of 18th Meeting of Oligonucleotide Therapeutics Society
2023 The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Awards for Science and Technology

Extracted Papers:

Mitsugu Yanagidaira, et al. Nat Commun. 2025 (in press).
Hasegawa J, et al. Nat Commun. 2024;15:7530.
Ohagi M, et al. Nat Commun. 2021;12:7344.
Nishina K, et al. Nat Commun. 2015;6:7969.
Sasaguri H, et al. Nat Commun. 2018;9:2892.

NFS-02-2 Silencing FUS and Other Rare Genetic Forms of ALS



○ Neil A. Shneider

Columbia University, USA

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease for which no effective therapy is available for the vast majority of patients. However, for ~15% of ALS patients with a pathogenic variant in an ALS gene, antisense oligonucleotides (ASOs) and related antisense technologies offer a promising therapeutic strategy. Approved ASOs and active clinical trials of candidate antisense therapeutics for relatively common, genetic forms of ALS caused by C9orf72 and SOD1 mutations offer hope to familial ALS patients and asymptomatic carriers with these mutations.

To apply this technology to ALS patients with ultra-rare mutations in the gene *Fused in Sarcoma (FUS)*, we worked with Ionis Pharmaceuticals to develop an ASO called jaccifusen (ION363) and conducted an investigator-initiated trial of this therapeutic that led to an ongoing phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of ION363 in FUS-ALS (NCT04768972). To extend these gene-based therapeutic strategies to ALS patients with other ultra-rare mutations for whom no commercial option is feasible, Columbia University partnered with the n-Lorem Foundation to launch Silence ALS, a non-profit initiative to develop and deliver optimized ASOs for ALS patients with ultra-rare mutations, including those requiring an individualized, allele-specific approach.

In early efforts, we have developed a series of individualized ASOs that selectively target the mutated TDP-43 transcript of ALS patients with rare pathogenic mutations in *TARDBP*, building on our first-in-human dosing of a patient with an allele-specific TARDBP ASO in October 2022. More recently, Silence ALS has developed a non-allele-specific ASO targeting *CHCHD10*, a gene associated with ALS and frontotemporal dementia (FTD). To date, we have treated 8 CHCHD10-ALS patients with plans to expand this treatment program internationally. Additional programs aim to target ultra-rare mutations in other ALS genes, including ANXA11, KIF5A, and PFN1.

[Curriculum Vitae]

Dr. Shneider is the Claire Tow Associate Professor of Motor Neuron Disorders and the Director of the Eleanor and Lou Gehrig ALS Center at Columbia University. He is an investigator in the Center for Motor Neuron Biology and Disease where his lab focuses on the study of models and mechanisms of ALS and the development of novel therapeutics for ALS and related disorders. Dr. Shneider worked with Ionis Pharmaceuticals to develop ION363 (jaccifusen), an antisense oligonucleotide (ASO) for ALS patients with rare mutations in the Fused in Sarcoma (FUS) gene. Dr. Shneider is a graduate of Harvard College and earned his M.D. and Ph.D. degrees at the Columbia University College of Physicians and Surgeons. In partnership with n-Lorem and Columbia University, Dr. Shneider founded Silence ALS, an initiative to develop ASOs for ALS patients with ultra-rare, pathogenic mutations in ALS genes. Dr. Shneider was co-chair of the Translating Fundamental Research into Potential ALS Therapies Working Group for the NIH ALS Strategic Planning Workshop, and is a multi-PI for the Access for ALL in ALS Consortium (ALL ALS), a community of 35 research sites across the United States conducting a combined longitudinal natural history study and biomarker collection study for ALS.

NFS-02-3 Microglia replacement for neurological disease therapy

○ Schuichi Koizumi^{1,2}¹ Dept Neuropharmacol, Grad Sch Med, Univ Yamanashi, Japan, ² Yamanashi GLIA Center, Japan

Microglia have a high capacity to repopulate in the adult brain. Microglial survival requires signaling via the colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R), and the removal/repopulation of microglia can be triggered by turning ON/OFF of CSF1R antagonists. Using this microglial replacement protocol ("reset"), we show its effect on Alexander disease (AxD). AxD is a primary astrocytic disease caused by mutations in GFAP, but microglial activation occurs in the AxD brain as well. It is well known that many neurodegenerative and psychiatric diseases are accompanied by microglial activation, leading to neuroinflammation. Therefore, removal of microglia is considered one of the strategies for the treatment of these diseases. However, we found that microglial removal with CSF1R antagonists exacerbated AxD pathology. This suggests that microglia, or at least some populations of them, play a beneficial role in AxD pathology. We found that reset, but not elimination of microglia ameliorated AxD pathology. Thus, we suggest that microglial replacement may be a better therapeutic strategy for AxD and possibly for other neurological diseases. We also report on the mechanisms underlying the therapeutic effect via microglial reset by RNAseq analysis.

[Curriculum Vitae]

1992: Ph.D., Kyushu Univ, Fukuoka, Japan
 1992-1995: Posdoc, National Institute of Health Sciences (NIHS), Tokyo, Japan
 1996-1999: Posdoc, Univ Cambridge, Cambridge, UK. (Prof. Mike Berridge)
 1999-2003: Researcher, NIHS, Tokyo
 2003-2006: Senior Researcher, NIHS, Tokyo
 2007-present: Professor, Dept Neuropharmacol, Grad Sch Med, Univ Yamanashi, Japan
 2017-2021: Vice Dean, Facult Med, Univ Yamanashi
 2021-present: Director, Yamanashi GLIA Center
 2023-present: Dean, Facult Med, Univ Yamanashi

NFS-02-4 Stem cell gene therapy for brain tumor

○ Masahiro Toda

Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine, Japan

Malignant glioma is the most aggressive primary brain tumor with a poor prognosis, characterized by diffuse infiltration into the normal brain parenchyma. The development of novel therapeutic modalities is urgently needed. We have shown that human induced pluripotent stem cells (iPSCs)-derived neural stem cells (NSCs) have a high tumor-tropic migratory capacity. Thus, we established the concept of gene therapy using iPSCs-derived NSCs as a cellular delivery vehicle for the treatment of malignant glioma. As a therapeutic gene, we focused on the yeast cytosine deaminase (yCD) suicide gene because of its efficacy and safety demonstrated in clinical trials. In addition, the uracil phosphoribosyl transferase (UPRT) gene was fused to the yCD gene to enhance the anti-tumor effect. To achieve stable transgene expression, yCD-UPRT was inserted into a housekeeping gene locus in iPSCs using CRISPR/Cas9-mediated genome editing. Time-lapse imaging of organotypic brain slice cultures demonstrated the tumor-tropic migratory capacity of iPSCs-yCD-UPRT-derived NSCs and bystander killing of glioma stem cells. Implantation of these NSCs into the brain of human glioma stem cell xenograft mice resulted in a significant therapeutic effect. The suicide gene-expressing iPSCs may be a platform that contributes to the safe regenerative medicine by reducing the tumorigenic risk of stem cell therapy. In this presentation, I will review the gene cell therapy for brain tumors using human iPS cell-derived NPCs and the prospects for future clinical applications.

[Curriculum Vitae]

- 1987 M.D. Keio University School of Medicine
- 1995 Research Fellow, Department of Neurosurgery, Georgetown University Medical Center
- 1997 Instructor, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
- 1999 Instructor, Institute for Advanced Medical Research, Keio University School of Medicine
- 2012 Associate Professor, Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine
- 2020 Visiting professor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine University of Padjadjaran
- 2020 Professor, Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine

Societies:

- Director, The Japan Neurosurgical Society
- President, Japanese Society for Neuroendoscopy
- Director, Japan Society for Pituitary and Hypothalamic Tumor
- Director, The Japanese Congress for Brain Tumor Surgery
- Director, Japanese Society for Skull Base Surgery
- Director, Japan Society of Gene and Cell Therapy

NFS-02-5 iPSC-based therapy for Parkinson's disease

○ Jun Takahashi

Center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University, Japan

We pursue a cell replacement therapy for Parkinson's disease (PD) using induced pluripotent stem cells (iPSCs). To this goal, we have developed a method for 1) scalable dopaminergic (DA) neuron induction on human laminin fragments and 2) sorting DA progenitor cells using a floor plate marker, CORIN. The grafted CORIN+ cells survived well, functioned as midbrain DA neurons in the PD model rats and monkeys, and showed a minimal risk of tumor formation. Based on these results, we started a clinical trial to treat PD patients at Kyoto University Hospital in 2018. The trial evaluated the safety and efficacy of transplanting human iPSC-derived DA progenitors into PD patients' putamen. Using a stereotaxic surgical technique, we implanted approximately 5 or 10 million cells into the bilateral putamen of the patients. The target was seven patients, and we finished the two-year observation of all patients in 2023. In this talk, I will summarize this project.

[Curriculum Vitae]

Jun Takahashi is a professor and director of the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto, Japan. He graduated from the Kyoto University Faculty of Medicine in 1986 and thereafter started his career as a neurosurgeon at Kyoto University Hospital. After he earned his Ph.D. from the Kyoto University Graduate School of Medicine, he worked as a postdoctoral research fellow at the Salk Institute (Dr. Fred Gage), CA, U.S.A., where he started research work on neural stem cells. After returning to Kyoto University Hospital, he conducted functional neurosurgery including deep brain stimulation and also research work on stem cell therapy for Parkinson's disease. In 2012, he became a full professor at CiRA, pursuing stem cell therapies for Parkinson's disease patients. As a physician-scientist, he has laid the groundwork for the clinical application of iPS cells and started the world's first clinical trial for Parkinson's disease using iPS cells in 2018.

Basic Science of alpha-Synuclein

Chairs : Stella M. Papa

Emory University, USA

Ryosuke Takahashi

Kyoto University Office of Research

Acceleration (KURA) , Japan

《Objective》

Alpha-synuclein (aSyn) is considered a culprit for Parkinson's disease (PD). The physiological and pathological functions of aSyn, however, remain largely unclear. In this symposium, world experts and rising stars in this field will discuss the role of aSyn in PD based on current research results.

NFS-03-1 Research priorities to understand the role of alpha-Synuclein in Parkinson's disease



○ Stella M. Papa

Emory University, USA

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by clinico-pathological signatures. *a*-Synuclein (*a*Syn) aggregation is a prominent feature of PD pathology, but its role in the pathogenesis and progression of the disease is still unclear. This creates problems for developing therapies that could specifically halt or slow down the neurodegenerative process. Whether *a*Syn pathology is the causative mechanism or a major contributor to cell dysfunction, degeneration, and death is yet to be proven. In fact, a primary role of *a*Syn pathology versus an epiphenomenon of an alternative molecular process impacting proteostasis remains a matter of debate. Solving this conundrum likely requires innovative research to address several key questions about *a*Syn accumulation in PD. *a*Syn binds to membranes and is predominantly located to presynaptic terminals where it participates in neurotransmitter release, but other physiological functions that may also be altered in PD have been less investigated. One major question is about how *a*Syn function and dysfunction relates to its misfolding and aggregation. The mechanisms triggering the aggregation pathway seem to be related to increased levels and build-up of *a*Syn, but also multiple causes from an altered proteostasis network that are plausible have not been ruled out. Another point is the distribution of *a*Syn pathology in certain CNS and PNS regions, which is important to address the question of neuronal vulnerability to *a*Syn toxicity. Then there is the point of prion-like *a*Syn propagation that may play a role in the progression of PD pathology, but there is evidence for and against this mechanism. These are some of the major knowledge gaps that are considered in the discussions of research priorities and potential experimental strategies. This presentation will summarize the currently proposed research priorities to help understand the role of *a* Syn in PD.

【Curriculum Vitae】

Stella M. Papa, M.D. is a Professor at the Department of Neurology, Emory University School of Medicine, and Core Scientist at Emory National Primate Research Center. She completed her studies in Medicine (M.D.) at National University of Buenos Aires, Argentina, and her post-doctoral trainings at University of Navarra, Spain, and NINDS, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. Dr. Papa leads a research team dedicated to experimental therapeutics for Parkinson's disease (PD) and Movement Disorders. Her research for PD is focused on improving the sensorimotor network function through the regulation of striatal circuits, as well as halting the progression of neurodegeneration through targeting disease mechanisms. Dr. Papa's laboratory uses genetic, electro-physiological, and pharmacological strategies to manipulate mechanisms in vivo with temporal precision and cellular resolution. She uses rodents and primates to model PD pathology for studies for disease-modifying therapies. Her work is based on multidisciplinary projects with collaborations worldwide, such as Stanford University (US), Osaka University (Japan), Università Cattolica del Sacro Cuore (Italy). Dr. Papa chairs the Emory University Research Committee for Biological and Health Sciences. Dr. Papa has served in multiple national and international scientific review panels and contributed to various scientific societies chairing committees and panel of experts.

NFS-03-2 Molecular mechanisms of Parkinson's disease: from classification to treatment○ Tiago F. Outeiro^{1,2}¹ University Medical Center Goettingen, Germany,² Newcastle University, UK

Protein misfolding and aggregation are common events in a wide variety of neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's or Parkinson's disease (PD). Aging is the major known risk factor for the development of neurodegenerative diseases, but mutations in several genes are associated with familial forms. In PD, aggregation of alpha-synuclein (ASYN) in Lewy bodies and the loss of dopaminergic neurons from the substantia nigra, are typical pathological hallmarks. Our limited understanding of the molecular mechanisms underlying protein aggregation and neurodegeneration has complicated both early diagnosis as well as the development of novel therapeutic approaches. Therefore, efforts to integrate different levels of biological information are necessary to improve disease definition. In our studies, we exploit different model organisms and employ diverse molecular approaches to unravel the molecular basis of neurodegenerative disorders. We are using novel cellular models where central aspects associated with ASYN dysfunction are recapitulated and we are now using powerful imaging approaches to investigate how different types of protein-protein interactions influence conformational changes in ASYN and how those relate to the initial oligomerization events associated with its toxicity. Altogether, our approaches will contribute for the development of novel strategies for therapeutic intervention in protein misfolding disorders.

[Curriculum Vitae]

Prof. Tiago Outeiro graduated in Biochemistry at the University of Porto and was an Erasmus student at the University of Leeds in the UK. Prof. Outeiro did his PhD thesis at the Whitehead Institute for Biomedical research - MIT. He was then a Postdoctoral Research Fellow in the Department of Neurology of the Massachusetts General Hospital - Harvard Medical School where he focused on the study of Neurodegenerative disorders such as Parkinson's and Alzheimer's disease. Prof. Outeiro directed the Cell and Molecular Neuroscience Unit at IMM, Lisbon, from 2007 to 2014, and is currently Full Professor and the Director of the Department of Experimental Neurodegeneration at the University Medical Center Goettingen, in Germany. Prof. Outeiro holds a joint Professor position at Newcastle University in the UK, and is an invited Professor at the University of the Algarve. Prof. Outeiro has authored >360 research articles in international journals and participates in various international boards and in collaborative projects with the aim of identifying the molecular basis of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. He has been awarded multiple prizes and grants in Portugal, Germany, from the European Union, and from other international funding agencies.

NFS-03-3 Alpha-synuclein as a blood biomarker

○ Ayami Okuzumi, Taku Hatano, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan

Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA), and dementia with Lewy bodies (DLB) are collectively known as alpha-synucleinopathies, characterized by the aggregation of alpha-synuclein (α -syn). α -Syn, an amphipathic protein, can misfold into abnormal beta-sheet conformations, triggering fibrillization and forming oligomers, protofibrils, and fibrils. Protofibrils, capable of intercellular propagation, are detected by seed amplification assays (SAAs) like Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC), which identify minute quantities of abnormal α -syn. Biological staging for PD now integrates SAA-based α -syn seed detection (S markers), dopamine neurodegeneration markers (N (D)), and genetic markers (G), combined with clinical symptoms. In Alzheimer's disease (AD), the ATN classification has also expanded to include inflammation (I), vascular pathology (V), and α -synucleinopathy (S), alongside amyloid plaques (A), tau pathology (T), and neurodegeneration (N). This integrative approach advances understanding of comorbidities, aiding disease staging and therapeutic evaluation. However, SAA methods remain qualitative, lacking tools to measure α -syn aggregation levels or progression, particularly in preclinical stages. Coexisting AD pathology in PD and DLB exacerbates cognitive and motor impairments. Biomarkers like A β , p-tau181, and neurofilament light chain (NfL) are critical for understanding disease progression. NfL correlates with PD progression and cognitive decline, while A β and p-tau181 are associated with AD pathology. Combining these biomarkers may enable disease monitoring and personalized treatment strategies. Biomarker research in alpha-synucleinopathies requires integrative approaches addressing AD comorbidity. This presentation explores efforts to establish robust fluid biomarkers for pathogenic α -syn detection using SAAs, advancing biological staging and therapeutic innovations.

[Curriculum Vitae]

2009 Juntendo University School of Medicine
2014- Graduate student, Juntendo University Graduate School of Medicine
2018- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Juntendo University
2019- Research Fellow, Doshisha University, Graduate School of Brain Science
2021- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Juntendo University
2022- Associate Professor, Dept. of Neurology, Juntendo University
I am working on the development of biomarkers for synucleinopathy and studying the aggregation and propagation of alpha-synuclein.

NFS-03-4 Elucidating the pathogenesis of alpha-synucleinopathy using human brain single nucleus RNAseq

○ Kotaro Ogawa

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

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease that causes a variety of motor symptoms due to the degeneration and loss of dopamine neurons in the substantia nigra of the midbrain. Previous studies have shown that in the central nervous system, α -synuclein aggregates abnormally and accumulates first in the olfactory bulb and the dorsal nucleus of the vagus nerve in the dorsal part of the medulla oblongata, and then spreads to adjacent brain regions. Although α -synuclein is considered an important target for analysis in the spread of α -synuclein in the brain, it has not been studied in detail due to the difficulty of obtaining samples at autopsy. In this symposium, we will present the gene expression analysis results using olfactory bulb tissue from human autopsy brains. Olfactory bulb samples were obtained from Osaka University Hospital and the Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology.

Bulk RNAseq analysis showed that the expression of immune-related genes, such as *HLA-DRB1*, was significantly changed in the Parkinson's disease group. Single nucleus RNAseq analysis was then performed to identify cell type-specific changes. In addition, we used spatial transcriptome analysis to identify changes at the layer level of the olfactory bulb. The results of this study may provide insight into the abnormal aggregation process of α -synuclein and the mechanisms involved in neuronal cell death.

[Curriculum Vitae]

Kotaro Ogawa is a neurologist specializing in genomic biology. He received his medical degree from Osaka University in 2011. After four years of experience in internal medicine and neurological treatment, he started PhD training with Prof. Hideki Mochizuki at Osaka University. In 2020, he received a Ph.D. degree in medicine. In 2021, he became a project assistant professor in the Department of Neurology at Osaka University. In 2022, he was appointed assistant professor in the Department of Neurology at Osaka University. He specializes in genomic and transcriptomic analysis of multifactorial genetic disorders in the brain and nervous system and is involved in multi-omics analysis of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and multiple system atrophy.

ホットトピックス

てんかん診療の最新アラカルト

座長：赤松 直樹 国際医療福祉大学医学部・成田病院 脳神経内科
濱田 雅 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教室

＜ねらい＞

てんかん診療は未だ旧来の分類に基づいて行われている実情があると思われるが、2017年にてんかん分類の見直しがあった。近年てんかん症候群についてもアップデートされた。またてんかん症候群にかかわる遺伝子異常についても次々と新しい遺伝子が発見されている。さらに治療についても新しい抗発作薬のみならず、難治例に対する新しい外科治療やデバイス治療が実臨床で応用されつつある。本シンポジウムは、一般の神経内科医にとって有用性の高いと考えられるてんかん診療の最新の知識のブラッシュアップを目的とする。

HT-01-1 てんかん分類 2017 とその後

○代田悠一郎

東京大学医学部附属病院 検査部



国際抗てんかん連盟(ILAE)によるてんかん、てんかん発作の分類は1981年のてんかん発作分類に始まり、長らく1989年のてんかんとてんかん症候群分類(いわゆる旧分類)が用いられてきた。旧分類では、各症例を発作の観点から部分発作と全般発作に、病因の観点から特発性てんかんと(潜因性てんかんを含む)症候性てんかんに分類することで $2 \times 2 = 4$ 通りに大別でき、特に発作型から初期治療薬を決定するうえで見通しの良いものであった。一方、症例によっては発作型を明瞭に二分しがたい場合があること、研究の進歩により病因を特発性と症候性の二つ(潜因性を含めても三つ)に単純に分類することが困難となってきたことなどの問題が指摘されていた。ILAEは2001年・2006年・2010年にこれらの問題に対応すべく用語・概念の改訂を図ってきており、現時点では2017年に公表されたてんかん発作型分類・てんかん分類(いわゆる新分類)がいわばその集大成と位置付けられる。このてんかん分類を運用するうえでの要点は、(1)発作型からてんかん病型を決定し、さらに診療時点で最新の症候群リストに基づき症候群診断を試みる、(2)病因として構造的・素因性・感染性・代謝性・免疫性・病因不明、の6つを考慮し、てんかん病型とは独立に考察する、(3)依存症を重視する、の三点にあると考えられる。ILAEが2022年に公表したてんかん症候群分類においては、発症年齢・主たる発作型・脳波所見などに基づき予後予測や治療方針決定に有用な分類が提唱されており、特に小児領域において重要であると考えられる。脳神経内科医が抗てんかん発作薬を用いた内科的治療を行う際には、症候群診断に加えて病因や依存症に目を向けることが治療水準向上に向けて重要である。併存症により避けるべき薬剤などが提唱されており、てんかん診療ガイドライン2018や最新の情報をもとに薬剤を選択してゆく。一方、多くの抗てんかん発作薬において作用機序がシナプスレベルで説明されているため、本来は病因・症候群診断に基づき合理的な薬剤選択が行えることが望ましい。しかし、シナプス・イオンチャネルレベルでの薬剤作用が個体レベル、すなわち個々のてんかん患者においてどのようなはたらきをするかについての知見が乏しく、今後の課題であると考えられる。

【略歴】

2003年 東京大学医学部医学科卒業(医師免許取得)
2003年-2007年 医師としての臨床研修
2008年 東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程進学
2011年 日本学術振興会特別研究員(DC2)
2012年 博士(医学)の学位取得、日本学術振興会特別研究員(PD)
2013年 ゲッティンゲン大学病院 研究員
2017年 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2020年 東京大学医学部附属病院 検査部 講師
現在に至る。
専門 神経内科学、臨床神経生理学、臨床検査医学
博士(医学)

HT-01-2 てんかん症候群
overview

○白石 秀明

獨協医科大学小児科学



てんかん診療を始めようとするときに、一番最初に躓くのはその中で使われる言葉の複雑さ、難解さ、字数の多さではないでしょうか。特にてんかん症候群分類と称する長い病名は覚えるだけで辟易します。あるご高名な先生は、このような分類名を使う学問は「陽明学のような」と仰っておいりました。正直に申しまして、私共のようにてんかん診療を生業にしている人間にとっても、年々複雑になっている診断体系、名称変更について行けていないと自覚しております。てんかん症候群と言う言葉自体に違和感はないでしょうか。てんかんは単一の病態であることは少ないために、症状の組み合わせをもって症候群として分類しているのです。「かぜ症候群」が鼻水、咳、熱などの組み合わせで診断するように、てんかん症候群は「発作症状」「背景疾患」「病歴」「社会的影響」などの複合要因を併せて診断していきます。症候群名は年々長くなっていく傾向がありますが、それは、関連遺伝子などの病因がある程度わかる症候群が出現してきたからかと思えます。てんかん疾患の中に、SCN1A遺伝子変異によるDravet症候群、MRIによる海馬硬化症の発見とそれに起因する内側側頭葉てんかんなど病因がある程度特定できるものが出てきて、分類が変更されてきた経緯があります。論文発表や症例報告などの中で上記の症候群分類が細かくなっていくことは、Pubmedでの検索や、後の追試などの時に有用である為、一対一対応の病名を構成することは意味があります。ですので、病名の細分化の流れはこれからも続いて行くことは自然の流れかと思えます。

一方、治療に関してはおおよそある例外を除いて、その発作症状に対する治療薬決定が主になります。1987年分類においては、発作症状を局在関連発作と全般発作に二分し、それに症候性、特発性の病歴・病因要素をかけて、およそ四分論で明確な症候群診断しておりましたが、2000年分類から、発作症状の記載を以て診断名の一部とすること許容され運用されてきました。それは、発作症状に対する抗てんかん発作薬の選択によって、多くの治療決定は為されうるからでもあります。

結論として、てんかん治療は、発作症状が理解できれば始められます。これは、ゲシュタルト手法ですので、時間と共に覚えられますし、そんなに難しくありません。

是非とも、てんかん診療を共に行なって行きましょう。

【略歴】

昭和42年3月 岩手県盛岡市生まれ
平成 4年3月 北海道大学医学部卒業
平成 4年6月 北海道大学医学部附属病院小児科医員(研修医)
平成 9年4月 国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)
平成12年4月 北海道大学医学部附属病院小児科医員
平成13年4月 Research fellow, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Chalestown, MA, USA
令和 2年6月 北海道大学病院小児科診療准教授
令和 6年3月 獨協医科大学医学部小児科学主任教授、現在に至る。

HT-01-3 てんかん症候群にかかわ
る遺伝子update

○石浦 浩之

岡山大学学術研究院医歯薬学域 脳神経内科学



てんかん発作を主徴とする疾患のうち、臨床所見や臨床経過、脳波所見、治療反応性などに共通点を有するグループをてんかん症候群という。てんかん症候群は必ずしも遺伝子が原因という訳ではないが、てんかん症候群には遺伝子のバリエーションが原因であるものがあり、またそのような場合、てんかん症候群と原因となる遺伝子群にはある一定の関係が知られている。今回は、最新のてんかん症候群の分類に基づき、その原因として知られている遺伝子について概説を行う。また、原因となる遺伝子は、イオンチャネルをコードするもの、グルタミン酸受容体やGABA受容体をコードするもの、イオンポンプやトランスポーターをコードするもの、シナプスに関連するタンパク質をコードするものなど多岐にわたることが知られており、原因となる遺伝子の機能についても概説を行う。

【略歴】

2002年 東京大学医学部卒業
2011年 東京大学大学院医学系研究科修了
2011年 日本学術振興会特別研究員
2012年 東京大学医学部附属病院神経内科 助教
2020年 東京大学医学部附属病院脳神経内科 講師
2022年 岡山大学学術研究院医歯薬学域脳神経内科学 教授
現在に至る

HT-01-4 治療アルゴリズム

○下竹 昭寛

国立病院機構宇多野病院 脳神経内科 / 臨床研究部



てんかんの薬物治療では、新規発症の患者において適切な薬剤投与により約7割は発作抑制が期待できる。抗てんかん発作薬(ASM)選択時には、発作型分類、併存疾患、併用薬の三点を総合的に考慮し、内科的疾患、精神症状の有無、併用薬との相互作用といった患者毎の要因を考えたテーラーメイドな治療が必要である。1剤目で発作抑制不良な場合は、異なる作用機序を持つ薬剤追加や副作用・相互作用を考慮した組合せの薬剤選択といった合理的多剤併用療法を行う。2010年以降、複数の新しい抗発作薬が登場しすでに標準的に使用されている。新規の薬剤は従来薬と比較して効果は同等であるが、多彩な作用機構を有し、既存薬に認めた眠気・ふらつきの副作用が少ない、薬物相互作用が少ない、といった特徴がある。一方、易怒性や衝動性を含む精神症状の副作用には注意が必要である。てんかん診療ガイドライン2018においては、成人における新規の焦点発作では、第一選択薬としてLEV、LTG、CBZ、ついでZNS、TPM、新規の全般発作に対してはVPAが挙げられる。ただし妊娠可能年齢の女性にはVPA以外を優先する。CBZやGBPはミオクロニー発作や欠伸発作の増悪の可能性がある。高齢者では、相互作用、併存疾患および副作用を考慮した薬剤選択を行い、最近では焦点発作に対して単剤で使用可能なラコサミドやペランパネルも選択肢となる。二種類以上の適切な薬剤を用いても一定期間の発作抑制できない場合、薬剤抵抗性てんかんとなる。その中には、てんかんの診断誤り、発作・症候群診断の誤り、抗発作薬の服薬アドヒアランスの不良などにより、一見難治にみえる“見かけ上の難治てんかん”の可能性もあり注意が必要である。真の難治てんかんでは、薬物療法の再検討と並行して、てんかん外科手術適応評価、ときに免疫療法などの他の治療法も検討する。特に、難治の内側側頭葉てんかんでは外科治療による発作消失率が高いことから早期にてんかん外科適応評価を行う。

【略歴】

2004年 京都大学医学部卒業
2004年 京都大学医学部附属病院・臨床研修医
2007年 大阪赤十字病院神経内科・医員
2009年 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 博士課程
2013年 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 特定助教
2016年 同・てんかん・運動異常生理学講座 特定助教
2019年 同・臨床神経学 助教
2024年 国立病院機構 宇多野病院 脳神経内科

International collaboration in 2025: autoimmune encephalitis and its related disorders

Chairs : Chiyoko Nohara

Tokyo Metropolitan Ebara Hospital, Japan

Izumi Kawachi

Department of Neurology, Niigata University

Medical & Dental Hospital/Medical

Education center, Niigata University School

of Medicine, Japan

《Objective》

This symposium aims to shed light on update 2025 of clinical and research issues of 'autoimmune encephalitis (AE) and its related disorders' based on international collaboration. The presenters will revisit the progress of basic research and clinical issues for 'AE and its related diseases' through international collaboration (US, Taiwan, and Japan). It will map the global research landscape, clarify the differences derived from genetic/environmental factors and pharmaceutical regulations, and provide the evolution of research topics, including neuroscience and new clinical practice guidelines for 'AE and its related disorders'. Each presenter's talks (95 min) will be followed by panel discussion (25 min).

後援：日本神経免疫学会

HT-02-1 Autoimmune encephalitis and NMOSD: translational immunological findings



○ Sarosh R. Irani

Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

The discovery of autoantibodies directed at neuroglial surface targets has transformed neurology, defining clinically distinctive immunotherapy-responsive syndromes.

In this lecture, I will explore clinically-relevant concepts around sources of autoantibody production and immune checkpoints across the B cell lineage, which impact the way we think about patient care. I will review triggers of tolerance failure, including neoplasms, infections and iatrogenic therapies. Also, I will show how anatomical compartments of key neuroimmunological interest - including blood, cervical lymph nodes and cerebrospinal fluid - offer opportunities to develop targeted immunotherapies in different CNS autoantibody-associated diseases.

The continued and rapid expansion of the CNS autoantibody-associated field holds promise for further improved diagnostic and therapeutic paradigms, ultimately leading to further improvements in patient outcomes.

[Curriculum Vitae]

Sarosh R Irani BMBCh MA (Oxon) DPhil FRCP

- Professor of Neurology and Neurosciences, Mayo Clinic Florida
- MRC Senior Clinical Fellow, University of Oxford
- Associate Editor @Brain

RESEARCH SUMMARY

Sarosh Irani is a clinician-scientist who established the Oxford Autoimmune Neurology Group and is now Professor of Neurology and Neurosciences at the Mayo Clinic, Florida. His contributions to the field include the discovery of LGI1 and CASPR2 antibodies, their related phenotypes in particular faciobrachial dystonic seizures, their HLA associations and the immunology underlying autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica syndromes. His work highlights clinical phenotypes and characterizes the cellular immunology underlying these conditions towards disease causation and cure. He has a H-index of 64, has published over 200 peer-reviewed publications and is Associate Editor at the journal Brain.

HT-02-2 Autoimmune encephalitis and its related disorders in Taiwan: update 2025



○ Mei-Yun Cheng

Chang Gung Memorial Hospital Linkou Medical Center and Chang Gung University College of Medicine, Taiwan

Autoimmune encephalitis (AE) is a significant and increasingly recognized cause of encephalitis globally, including in Taiwan. This presentation provides an updated overview of AE in Taiwan, with a focus on the clinical characteristics, diagnostic advancements, and management strategies tailored to local practices.

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis remains the most prevalent subtype in Taiwan, but rare variants such as anti-LGI1 and anti-GABA receptor encephalitis are also increasingly diagnosed. Enhanced diagnostic tools, including improved antibody assays and advanced imaging, have facilitated early detection and subtype differentiation.

Treatment approaches in Taiwan emphasize early immunotherapy initiation, with corticosteroids pulse therapy, intravenous immunoglobulin, and plasmapheresis forming the first-line therapies. Biologics such as rituximab and satralizumab have shown promising results in refractory cases. Cohort studies reveal favorable outcomes with prompt and aggressive treatment, though challenges remain, particularly in managing relapses and long-term cognitive sequelae.

This presentation will also highlight the collaborative efforts of the Taiwan Neuroimmunology Medical Society in advancing research, promoting multidisciplinary care, and addressing unmet needs in AE. By sharing these insights, it aims to inspire global collaboration to enhance AE diagnosis, treatment, and long-term outcomes.

[Curriculum Vitae]

Education:
1996-2003 Chung Shan Medical University, Taiwan
2010-2017 PhD, National Tsing Hua University, Taiwan

Employment Record:
2008 Attending, Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan
2013- Assistant Professor, Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan
2019- Director, Section of Functional Neurology and Epilepsy, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan

Professional Appointments:
Director of Taiwan Epilepsy Society
Direction of Taiwan Neuroimmunology Medical Society

Research Interests:
1. Epilepsy
2. Autoimmune encephalitis
3. Multiple sclerosis
4. Spinal cord infarction

Selective Publications:
1. Cheng MY, Ho HC, Hsu JL, Wang Y, Chen L, Lim SN, Liao MF, Ro LS. Clinical Research into Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Diseases Related to COVID-19 Vaccines. *Diseases*. 2024;12. doi: 10.3390/diseases12030060
2. Hsu JL, Cheng MY, Su JJ, Liao M-F, Kuo HC, Chu CC, Chen CM, Chang KH, Chang CW, Wu YR, et al. Impact of comorbidities on relapsing rates of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Insights from a longitudinal study in Taiwan. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2024;87. doi: 10.1016/j.msard.2024.105683
3. Cheng MY, Hsu JL, Liao MF, Hsu HC, Weng YC, Chang KH, Chang HS, Kuo HC, Huang CC, Lyu RK, Lin KJ, Ro LS*. A comparison between spinal cord infarction and neuromyelitis optica spectrum disorders: Clinical and MRI studies. *Scientific Reports*. 2019 May 15;9 (1): 7435.

HT-02-3 MOG antibody associated disease in Japan: update 2025



○ Ichiro Nakashima

Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Japan

In 2021, a nationwide epidemiologic survey of MOGAD was conducted in Japan. In the survey, a questionnaire was sent to a total of 3790 institutions nationwide where neurologists, pediatric neurologists, and members of the Japanese Society of Neuro-Ophthalmology were working, and the primary survey collected information on the number of MOGAD cases treated at each institution and their sex, and the secondary survey collected detailed clinical information on individual cases.

The estimated number of patients from the primary survey was 1695 (1483-1907; 95% confidence interval: same below), with 764 males (663-866) and 931 females (803-1058). The estimated crude prevalence was 1.34 per 100,000 population (1.18-1.51), 1.24 for men (1.08-1.41) and 1.44 for women (1.24-1.63). These values are similar to those reported in Europe, the United States, and Singapore, suggesting that there are no racial or regional differences in MOGAD. There was no increase in prevalence in the high-latitude regions characteristic of MS.

The secondary survey collected clinical information on 746 cases and made comparisons between the three groups classified by age of onset (<10 years, 11-18 years, and 18 years and older). The male-to-female ratio was slightly higher in women (53.4%), and the median age of onset was 28 years (youngest: 0 years, oldest: 84 years). Infections and vaccinations prior to onset were more common in childhood cases. Regarding the clinical type at onset, based on the treating physician's clinical diagnosis, optic neuritis accounted for approximately 40% of all age groups, while ADEM was significantly more common in childhood cases, and encephalitis, brainstem encephalitis, and myelitis were significantly more common in childhood cases.

[Curriculum Vitae]

1994 Graduated from Tohoku University
1999 Clinical Fellow, Department of Neurology, Tohoku University
2001 Assistant Professor, Department of Neurology, Tohoku University
2007 Visiting Scholar, Montreal Neurological Institute, McGill University
2008 Senior Lecturer & Assistant Professor, Department of Neurology, Tohoku University
2013 Associate Professor, Department of Neurology, Tohoku University
2017 Professor, Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

Currently President of the Japanese Society of Neuroimmunology, Board Certified Member of the Japanese Society of Neurology and the Japanese Society of Internal Medicine, and Councilor of the Japanese Society of Neurology and the Japanese Society of Neurotherapeutics.

HT-02-4 Anti-NMDAR/anti-LGI1 encephalitis in Japan: update 2025



○ **Izumi Kawachi**^{1,2}

¹ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ² Medical Education Center, Niigata University School of Medicine, Japan

Antibody-mediated encephalitis is defined by antibodies against neuronal cell-surface molecules including ion channels. Among them, anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis and anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1) encephalitis are the two main disease in Japan. To elucidate the epidemiologic, clinical, radiological, immunopathological issues, and prognosis of anti-NMDAR encephalitis and anti-LGI1 encephalitis in Japan, a nationwide survey of patients with these two diseases who visited/were admitted during the COVID-19 outbreak (between April 2021 and March 2022) has been conducted in Japan. Based on the nationwide survey in Japan, anti-NMDAR encephalitis has the following characteristics: 1) an estimated incidence of 1.7 per million population per year; 2) a predominance of young female; 3) concurrent tumor composed mainly of ovarian teratoma; 4) various symptoms including psychiatric features, movement disorders, and seizures; and 5) first-line treatments are effective for return to society, and second-line treatments are effective for prevention of relapses. Anti-LGI1 encephalitis has the following characteristics: 1) an estimated incidence of 0.56 per million population per year; 2) a predominance of elderly male; 3) extremely rare concurrent tumors; 4) various symptoms including seizures, faciobrachial dystonic seizures, and cognitive impairments; and 5) first-line treatments are effective for return to society. These characteristics in Japan are similar to those in other countries. Importantly, the data based on the nationwide survey comparative between the two main antibody-mediated encephalitis during the COVID-19 outbreak will facilitate the understanding of their pathogenesis and preventive/therapeutic strategies for antibody-mediated encephalitis.

[Curriculum Vitae]

Izumi Kawachi, M.D., Ph.D. is presently an Associate Professor in Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, and Medical Education Center, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan. She is a director of the Japanese Society for Neuroimmunology, and a councilor of the Japanese Society for Neuropathology, the Japanese Society of Neurology and the Japanese Society of Neurological Therapeutics, as well as serving as a Member of the MS/NMOSD Guidelines Committee 2017 and 2023. Dr. Kawachi graduated from Niigata University in 1993 (MD) and earned her PhD from Niigata University in 2002. Dr. Kawachi undertook training in neurology at Brain Research Institute, Niigata University and then engaged in research of innate immunology as a research associate in Prof. Marco Colonna's lab, Department of Pathology and Immunology, Washington University, School of Medicine, St. Louis, USA. Her principal research activity has been in MS/NMO/autoimmune encephalitis.

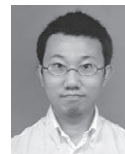
神経疾患のドラッグロス問題を考える

座長：狩野 修 東邦大学医学部内科学講座 神経内科学分野
中村 治雅 国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援部

＜ねらい＞

世界的に脳神経内科領域の治療法開発は、がんなどについて活発な領域であり、革新的な治療法が次々と開発されている。多くの開発は世界的規模で行われており、日本もその開発の中にあり、国際共同治験なども活発に行われている。以前は、ドラッグ・ラグと呼ばれる欧米で承認されているが日本では承認されていない医薬品の発生が問題とされ、ブリッジング試験、国際共同治験と海外データの受け入れを進めることで解決を目指してきた。しかしながら近年、ドラッグ・ロスと呼ばれる日本での開発に着手されていないより深刻な事象が話題となっている。本シンポジウムでは、ドラッグロスの現状や課題、各疾患領域でのドラッグロスの状況やその解決に向けた様々な取り組みをご紹介します。ドラッグロスの解決に向けた議論を進める。

HT-03-1 ドラッグロスの現状と課題、解決に向けた行政の取り組み



○佐藤 大介

厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課

近年、海外で承認されている医薬品が日本では開発に着手すらされない、「ドラッグ・ロス」の拡大が指摘されている。2023年3月時点で欧米では承認されているが国内開発未着手の医薬品が86品目存在し、ベンチャー企業発の医薬品、希少疾病用医薬品、小児用医薬品の割合が大きいことがわかっている。ドラッグロスの原因としては、日本の医薬品市場の魅力低下や創業環境・薬事制度の違い等があると考えられ、複数の要因が複合的に関わっている。こうした問題意識の下、厚生労働省では検討課題の整理を進め、主に薬事規制に関する具体的な対応策については「創業力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」において検討を行った。この薬事規制検討会での結論に基づき、開発のインセンティブとなり得る希少疾病用医薬品の指定に係る要件の明確化及び指定の早期化をはかることとし、また小児用医薬品の開発促進に資するよう成人用の医薬品の開発時に、任意で小児用の開発計画を策定・確認する仕組みを導入することとした。また、国際共同治験に参加するための日本人データを原則不要とすることや、極めて患者数の少ない疾患に用いる薬剤であって、外国において検証的な臨床試験が完了している場合に、日本人での臨床試験成績がなくても承認申請が行うことが可能な場合の考え方を示す等の対応を行った。現に発生しているドラッグロスの解消に向けた取り組みとして、ドラッグロス86品目(神経系用剤10品目を含む)については、学会等からの要望を待つことなく、国が能動的に、未承認薬・適応外薬検討会議における医療上の必要性の評価のために必要な情報の整理を行うとともに、整理が行われたものから医療上の必要性の評価・開発要請等の作業を迅速に進めることとしている。

本シンポジウムでは、これらのドラッグロスの解消に向けた行政の取り組みについて概説する。

【略歴】

2010年3月 熊本大学大学院薬学教育部卒業
2010年4月 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査専門員
2017年4月 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部 審査専門員
2020年4月 医薬品医療機器総合機構 審査マネジメント部 調整専門員
2023年4月 厚生労働省 医薬局医薬品審査管理課 審査調整官 現在に至る

HT-03-2 製薬業界から見た、日本のドラッグロスの現状とアカデミアに求めるもの



○佐野 俊治

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

医薬産業政策研究所の調査結果によると、2016~2020年に欧米で承認されているが国内未承認であった176品目のうち、2023年3月に国内で開発着手されていない「ドラッグロス」製品が86品目存在しており、この86品目のうち約2/3は海外ベンチャー発、半分強はオーファン、4割強は小児適応であった。ドラッグロスは、本邦の患者が最新の医薬品・治療法へのアクセスを妨げられている状態であることから、産官学界が連携して改善に努めている。

日本製薬工業協会(製薬協)では、近年日本に進出した外資系企業へのインタビューを行った。その結果、「日本の薬事制度が分かりにくい」、「商習慣や制度運用の違いが本国に理解されにくい」、「日本の薬価が低いと思われる」といった意見が上がったため、製薬協としてはこれらの問題の解決に向け学会等のイベントでの情報発信や行政への制度提案を行っている。

薬事制度改善の取り組みとしては、2023年7月より産官学界の構成員から成る「創業力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」が開催された。計9回の議論に基づき、今後更なるドラッグロスを生じさせない主な施策として、オーファン医薬品指定の要件の見直し、検証的試験における日本人データの必要性(日本が国際共同治験参加前に原則日本人第一相試験の追加実施の必要はないこと)、及び成人用の開発時における小児用医薬品の計画策定の努力義務化に関する通知が発出された。

臨床試験については、2023年度には日本で提出された治験計画書のうち6割以上が国際共同治験となっていた。今後も日本が国際共同治験に参加しつづけるためには、治験の質を維持したうえでの更なる効率化が必須であるため、(1)中央IRBの活用促進、(2)治験費用の算定方法の合理化(透明化・公正化)、(3)治験運用の更なる合理化を柱とした治験エコシステムの導入が推進されている。

薬価制度については、2024年4月の薬価制度改革において、革新的新薬のイノベーション評価の拡充や迅速な国内導入を評価する制度が導入された。これを受け、複数の企業が日本での医薬品開発計画を再検討、または実際に開発を加速させたと報告されている。本セッションでは、製薬業界から見たドラッグロスに関する課題と取り組みについて共有するとともに、既存のドラッグロスの改善と将来のドラッグロス拡大防止に向け、産学間での協力についても述べたい。

【略歴】

1990年4月に万有製薬株式会社に入社し、臨床開発部に配属されました。その後、研究開発企画室に異動し、主に研究開発本部の人員・予算計画の立案とマネジメントを担当し、さらに米国メルク社との統合、シェリング・プラウ社との統合など様々なイニシアチブのリードを務め、2015年よりはMSD株式会社グローバル研究開発本部の臨床開発オペレーション領域の責任者を務めています。製薬業界で30年以上の経験を持ち、日本における臨床開発関連業務及びビジネスオペレーションにおいて幅広い経験を有しています。また、日本製薬工業協会(製薬協)医薬品評価委員会の運営委員及び副委員長、製薬協ドラッグラグ・ロストスクワーズメンバー、臨床研究・治験推進に関する産官学意見交換会構成員、R&D head clubの治験環境改善タスクフォースワーキンググループ2(役割の明確化)の共同リーダー、TransCelerate Japan NetworkのCountry Lead(現在はJapan Networkのアドバイザー)など、複数の業界活動に従事しています。

HT-03-3 脳卒中におけるドラッグロスの現状、解決に向けて



○山本 晴子

国立循環器病研究センター

脳卒中は、日本人の死亡原因の第4位で、要介護の原因疾患の第2位を占め、国民病ともいえるcommon diseaseであることは間違いない。しかし、再発予防薬以外の治療薬については、奇妙といえるほど、製薬会社の大規模な新薬開発から取り残されてきた。特に、脳梗塞の超急性期血栓溶解療法の開発の歴史は、そのままアカデミアの臨床試験の歴史と呼んでいい状況である。これは世界的に同様な状況で、例えば、世界で初めて脳梗塞発症後3時間以内のtPA(アルテプラゼ)投与の有用性を示した臨床試験は、米国NIHの研究費によって実施された。1995年にNew England Journal of Medicineに掲載された1本の論文が世界の脳梗塞急性期治療を激変させたが、日本にその波が押し寄せたのは9年遅れの2005年だった。以来、20年以上、脳梗塞治療薬のtPAといえはアルテプラゼただ1剤だったのだが、2016年頃より、欧米でテネクテプラゼという別のtPA製剤を用いた臨床試験が頻繁に実施されるようになってきた。当初は小規模の試験だったが、有望な結果が発表されるにつれて試験は大規模化し、世界各国で多くの研究者が実施するようになり、2018年頃からメタアナリシスの結果も公表されてきた。これらは全てアカデミアの研究者主導で実施され、ついに2024年にドイツとイギリスで承認、正式に販売が開始された。国内では、アルテプラゼの時の9年のドラッグラグの轍を踏まないため、2018年より行政等に様々な働きかけを行い、2021年からはAMED研究費を得て、テネクテプラゼとアルテプラゼの無作為化比較試験を先進医療Bとして開始した。また、日本脳卒中学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に要望を提出済みである。本演題では、脳卒中というありふれたcommon diseaseでドラッグロスが起こるメカニズムと、アカデミアとして実施可能な対策等について述べる。

【略歴】

1988年大阪大学医学部卒業。1991年より国立循環器病センター脳血管内科レジデント。1995年にスイス・ローザンヌ大学病院神経内科学。帰国後、大阪大学医学部第一内科を経て、2000年に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにて新薬審査業務に従事。2002年より内閣府科学技術政策担当へ出向。2003年より国立循環器病センターに戻り、2010年より国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部長。2014年より理事長特任補佐兼任。2020年10月より医薬品医療機器総合機構事務管理監・理事長特任補佐。2023年4月より国立循環器病研究センターデータサイエンス部長、同年7月より臨床研究管理部長兼任。2024年4月より国立循環器病研究センター理事、研究振興部長兼任。所属学会は、日本神経学会(代議員)、日本脳卒中学会(評議員)、日本臨床試験学会、日本循環器学会、日本内科学会、Society for Clinical Trialなど。

HT-03-4 筋萎縮性側索硬化症におけるドラッグロスの現状、解決に向けて



○佐久嶋 研

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロンの障害により筋力低下を引き起こす神経難病である。国内外で複数の治療薬が使用可能となっているが、期待される有効性は限定的であり、新たな治療薬開発が積極的に進められている。しかしながら、海外で実施されている臨床試験に日本が参加できていない場合が少なからずあり、いわゆる「ドラッグロス」が生じつつある現状がある。ALSにおける治療薬開発の課題として、希少疾患であるため臨床試験に必要な症例数の確保が困難であることや筋力低下を伴う疾患であることによる臨床試験参加への患者負担の大きさがある。これらに対して、プラットフォーム試験や分散型臨床試験(DCT)の導入が海外では積極的に進められている。また、欧米では臨床試験を計画・実施する際に参考とする情報として、規制当局によるALSの臨床試験に関するガイドラインが公表されている。ALSにおけるドラッグロスを生じさせないためには、海外で実施されている臨床試験に日本が参加していくことが重要である。そのためには、プラットフォーム試験をはじめとする新たな試験デザインに対応できる体制の構築、DCTを含む患者・家族が参加しやすい臨床試験の環境整備が必要である。また、臨床試験に関するガイドラインについても、日本医療研究開発機構(AMED)の事業として「筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬の臨床評価ガイドライン作成に関する研究」(研究開発代表者:徳島大学 和泉唯信)がはじまっている。これらの取り組みを進めることで、ALS患者とその家族が海外に遅れることなく新たなALS治療薬にアクセスできるようになることが期待される。

【略歴】

2003年 3月 札幌医科大学医学部卒業
2003年 5月 北海道大学神経内科入局し北海道大学病院及び北海道内の病院にて研修
2009年 3月 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻専門職学位課程MCR(臨床研究者養成)コース修了(医療疫学分野、MPH取得)
2012年12月 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了(神経内科学分野、Ph.D取得)
2013年 1月 北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野 特任助教、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の人材交流にて(独)医薬品医療機器総合機構に出向(独)医薬品医療機器総合機構に入職
2015年 1月 2016年8月~2017年8月に米国FDAへ派遣
2023年 7月 北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 特任准教授 現在に至る

HT-03-5 筋ジストロフィーにおけるドラッグロスの現状、解決に向けて



○青木 吉嗣

国研)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

筋ジストロフィー(筋ジス)は、進行性の筋力低下を特徴とする遺伝性の希少疾患であり、代表的なアンメット・メディカル・ニーズの一つである。特に、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)はプロトタイプ疾患として世界的に注目され、新規治療モダリティの開発が進んでいる。しかし、日本国内では「ドラッグロス」と呼ばれる課題が依然として筋ジス治療薬開発の大きな障壁となっている。ドラッグロスとは、欧米で承認されているにもかかわらず、日本国内で未承認または開発未着手の薬剤を指す。2023年3月時点で143品目がドラッグロスに該当し、筋疾患領域ではDMD治療薬であるVyondys53®(golodirsen)、Exondys51®(eteplirsen)、Emflaza®(deflazacort)が挙げられている。また、ステロイド系薬剤Agamree®(vamorolone)は、副作用を懸念してプレドニゾロンの十分量が投与されていない症例が多い中、治療選択肢を広げる可能性を秘めている。他にも、HDAC阻害剤Duvyztat®(givinostat)、アデノ随伴ウイルス(AAV)遺伝子治療Elevidys®(delandistrogene moxeparvovec-rokl)、リードスルー薬Translarna®(ataluren)などがドラッグロスの状況にある。この問題の背景には、専門研究者や開発基盤の不足、公的支援や民間投資の限界があり、効率的で持続可能な研究開発が困難であることが挙げられる。また、患者数が限られるため治験参加者の確保が難しく、開発コストが高額である一方、市場規模が小さいため収益性が低い。さらに、日本独自の規制要件や薬価制度、製薬業界のイノベーション不足が、構造的課題を深刻化させている。課題解決に向けて、ヒト尿由来細胞やiPS細胞を用いた2D・3D疾患モデル、オミックス解析とAI技術の統合などが注目されており、これらは創薬の効率向上やドラッグロス解消に寄与すると期待される。また、患者レジストリや国際的臨床研究ネットワークの活用により、治験設計の最適化が進められている。さらに、厚生労働省は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を通じ、迅速な承認手続きを推進し、患者ニーズに応える取り組みを強化している。本講演では、筋ジストロフィー治療薬におけるドラッグロスの現状を概観するとともに、その解決に向けた具体的な取り組みを論じる。研究者と臨床医が連携し、効率的かつ持続可能な筋ジス治療薬開発の加速を目指す機会となることを期待している。

【略歴】

2001年 東北大学医学部医学科 卒業
2011年 東京医科歯科大学大学院医学総合研究科博士課程 修了(医学)
2012年 オックスフォード大学生理・解剖・遺伝学、上原記念生命科学財団博士研究員
2014年 オックスフォード大学, Faculty of Physiological Sciences, 上席研究員
2015年 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 室長
2019年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部 部長(現職)

兼任
東京医科歯科大学歯学部総合研究科NCNP脳機能病態学分野 連携教授
東京農工大学工学部 客員教授
信州大学医学部 特任教授
早稲田大学理工学術院 客員教授
日本希少疾患コンソーシアム代表

受賞歴等
2023年 日本筋ジストロフィー協会賞「貝谷賞」
2023年 第8回「JBD」創薬大賞

Clinical and molecular pathology of TDP-43 proteinopathies

Chairs : Masaki Takao

National Center of Neurology and Psychiatry
(NCNP) , Japan

Yuko Saito

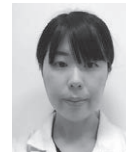
Tokyo Metropolitan Institute of Geriatrics
and Gerontology, Japan

《Objective》

Among the neurodegenerative diseases caused by protein accumulation, we will focus on TDP43 proteinopathy. Like other diseases, degeneration caused by this protein is pathologically diverse, including clinical and ultrastructural features. However, the way it is transmitted by inoculation into animals is different from other proteins. Even when looking at ALS alone, the state of accumulation in upper and lower motor neurons is also different. In this symposium, we will present the latest findings on the neuropathology, molecular pathology, and clinical features of this protein-related disease.

後援 : 日本神経病理学会

HT-04-1 Overview of neuropathology of TDP-43 proteinopathies - focusing on LATE neuropathologic change -



○ Tomoko Miki^{1,2}

¹ Department of Neuropathology, Pitie-Salpetriere Hospital, AP-HP, France, ² Department of Neurology, National Hospital Organization Minami-Okayama Medical Center, Japan

Transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) is a protein which is mainly localized in the nuclei of neurons and glial cells, involving in transcription and splicing of various genes. Initially, abnormal inclusions of phosphorylated TDP-43 were found in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). These inclusions were mainly observed in the amygdala, hippocampus, and frontotemporal cortex in FTLD-TDP and in the hypoglossal nucleus and the anterior horn of the spinal cord in ALS-TDP, respectively. Subsequent studies also revealed TDP-43-positive inclusions in the limbic regions of various tauopathies and other degenerative diseases. However, the distribution of TDP-43 pathology in these diseases was found to be similar regardless of the background disease.

In these contexts, limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathological change (LATE-NC) is proposed to describe the TDP-43 pathology mainly distributed in the limbic regions. To understand the pathophysiology of LATE-NC and its relation with other degenerative pathology, many studies have been performed including studies without considering impacts of argyrophilic grain disease (AGD) and other aging-related lesions on LATE-NC. Although the potential relationship between LATE-NC and AGs has been examined, results varied across studies. Recently, we reported that age and amygdala granular fuzzy astrocytes (GFA), a subtype of aging-related tau astroglialopathy, were independently related to LATE-NC, while sex and AGs were not significant factors. It was also found that age and amygdala GFA were independently related to AGs. Interestingly, LATE-NC and AGs were observed only in cases having amygdala GFAs in case series of Okayama.

Our findings suggest that LATE-NC and AGs may share some pathological pathway involving amygdala GFA. The development of these lesions may have a combined impact on cognitive and psychiatric functions in elderly people.

【Curriculum Vitae】

Education:

2008 M.D. Nagasaki University Medical School
2020 Ph.D. (Dr. of Medical Science) Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Professional experience:

2008-2010: Resident, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center
2010-2011: Psychiatric Resident, Department of Neuropsychiatry, Okayama University Hospital
2011-2013: Psychiatric Resident, Mifune Hospital
2013-2023: Medical staff, Kinoko Espoir Hospital
2023-2024: Assistant Professor, Department of Neuropsychiatry, Okayama University Hospital
2024-present: Practitioner researcher associated in hospital clinical research, Department of Neuropathology, Pitie-Salpetriere Hospital, AP-HP

HT-04-2 Structural and biochemical classification of pathological TDP-43 extracted from FTLD-TDP brains



○ Airi Tarutani

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

Intracellular accumulation of abnormal TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) with conformational changes is the defining neuropathological feature of TDP-43 proteinopathies, such as amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Pathological TDP-43 that accumulate in the patient's brain adopts an amyloid-like filamentous structure and composes ubiquitin-positive inclusions. FTLD-TDP is classified into Types A to D based on the morphology of inclusions. The biochemical analysis of pathological TDP-43 extracted from FTLD-TDP brains also contributes to the biochemical classification of FTLD-TDP. Types A to C represent distinct C-terminal TDP-43 banding patterns. Recently, cryo-electron microscopy analysis of FTLD-TDP brains has demonstrated that TDP-43 adopts a type-specific filament fold. In Type C brains, TDP-43 and annexin A11 form heteromeric filaments. Importantly, these biochemical and structural features are common within each subtype group, suggesting that TDP-43 filament strains contribute to the heterogeneity of pathogenesis in TDP-43 proteinopathies. In this talk, I will summarize the structural and biochemical features of pathological TDP-43 extracted from FTLD-TDP brains.

[Curriculum Vitae]

Airi Tarutani is a researcher in Tokyo Metropolitan Institute of Medical Sciences. She holds a Ph.D. in Science from Tokyo Metropolitan University and worked at Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science and the University of Tokyo, University Medical Center Göttingen as a postdoctoral fellow. Her work focuses on the structural and biochemical properties of tau, α -synuclein and TDP-43 extracted from human brains, and prion-like behaviors of these pathogenic proteins.

HT-04-3 Clinical and pathological findings of ALS



○ Tomoyasu Matsubara¹,
Yuishin Izumi¹, Shigeo Murayama^{2,3},
Yuko Saito²

¹Department of Neurology, Tokushima University Hospital, Japan, ²Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan, ³The Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorders, United Graduate School of Child Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is widely recognized as a motor neuron disease that primarily affects both upper and lower motor neurons. However, the phenotype of ALS is far more heterogeneous. In addition to motor neuron symptoms, some patients exhibit cognitive impairment, or less commonly, extrapyramidal signs and autonomic dysfunction. Consistent with these non-motor symptoms, the distribution of degeneration in pathological findings varies widely, ranging from motor neuron-restricted patterns to multi-system involvement. In particular, since the discovery of the transactivation response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) in 2006, substantial advances have been made in understanding the multi-system degeneration associated with ALS. Furthermore, recent advancements in immunohistochemical techniques have highlighted the presence of co-pathologies (multiple-proteinopathies) in neurodegenerative disease. Specifically, the coexistence of other protein aggregates, such as amyloid- β , tau, or α -synuclein, can be seen in elderly patients. When these additional pathologies are present in ALS, they can modulate its clinical phenotype. These neuropathological variability potentially underscores the complexity of ALS. Thus, recognizing and characterizing the diverse clinical and neuropathological variations of ALS is critical for accurate diagnosis and advancing our understanding of its underlying mechanisms. In this session, I will provide a comprehensive overview of both motor and non-motor neuron degeneration in ALS from a neuropathological perspective, incorporating findings from our studies.

[Curriculum Vitae]

Education
Mar 2011 MD, Hiroshima University, School of Medicine
Mar 2022 PhD, Hiroshima University, Graduate School of Biomedical Sciences
Professional Experience
2011-2013 Resident, Aso Iizuka Hospital, Fukuoka, Japan
2014-2017 Clinical and Research Fellow in Neurology, Hiroshima University, School of Medicine, Hiroshima, Japan
2017-2023 Research Fellow in Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo, Japan
2023- Designated Assistant Professor in Neurology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

HT-04-4 Clinical and pathological characteristics of TDP-43 type C



○ Goichi Beck

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

Frontotemporal lobar degeneration with TAR DNA-binding protein of 43 kDa (FTLD-TDP) is pathologically divided into five types. Previous studies indicate strong correlations between the subtype of TDP-43 pathology and clinical phenotype, and it is well-known that TDP-43 type C is commonly associated with severe anterior temporal atrophy and semantic dementia, which is a subtype of FTLD characterized by a progressive cognitive and language deficit, manifesting as loss of meaning for words, objects, or faces.

The TDP-43 type C pathology is characterized by the presence of phosphorylated TDP-43 (pTDP-43)-immunoreactive short and long dystrophic neurites, neuronal cytoplasmic inclusions, neuronal loss and gliosis and the absence of neuronal intranuclear inclusions. Furthermore, biochemical examinations show a close relationship between the pathological subtypes and the immunoblot patterns of the C-terminal fragments of pTDP-43. Recently, annexin A11 aggregates have been reported to be colocalized with pTDP-43-positive inclusions in brains of FTLD-TDP type C patients. Cryo-electron microscopy also revealed annexin A11 co-assembled with type C TDP-43 in heteromeric amyloid filaments.

On the other hand, neuropathological changes in the corticospinal tract, including lower motor neurons, were reported in some patients with FTLD-TDP type C. TDP-43 type C pathology was also visible in the spinal cord. Previous reports and our study showed that patients with FTLD-TDP type C with both right and left predominant atrophy, and those with shorter and long disease durations exhibited distinct neurodegeneration with a combination of TDP-43 and annexin A11 pathology in both upper and lower motor neurons. The results showed the pathological changes in the lower motor neurons were much milder than those in the upper motor neurons. An examination of the entire spinal cord is required to detect these pathological changes.

[Curriculum Vitae]

1996 - 2002, Faculty of Medicine, Osaka University
2007 - 2012, Osaka University Graduate School of Medicine
2012 - 2015, Department of Neurology, Osaka University Hospital
2015 - 2016, Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital
2016 - 2019, Yerkes National Primate Research Center, Emory University
2019 - present, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

見逃し厳禁！アミロイドニューロパチー診療の最先端

座長：高嶋 博 鹿児島大学病院 脳神経内科
 関島 良樹 信州大学医学部 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

＜ねらい＞

アミロイドーシスは、かつては有効な治療法が全くない難病であった。しかし近年、各病型の病態が明らかになり、核酸医薬、ゲノム編集薬、モノクローナル抗体薬など、病態に基づいた疾患修飾療法が次々と開発され、その有効性が証明されている。さらに、国内に300万人以上存在する手根管症候群の約1/3が、野生型ATTRアミロイドーシスが原因であることも明らかになっている。アミロドーシスは早期診断により治療可能な疾患に変容しており、脳神経内科にとって精通することが必須の疾患である。本シンポジウムでは、重要なアミロイドーシス病型の最新治療法をレビューするとともに、最先端の研究及び今後の課題を紹介する。神経変性疾患はアミロイドーシス類似の異常タンパク質の沈着が原因であり、アミロイドーシスの治療は他の神経変性疾患にも応用可能と考えられる。

HT-05-1 遺伝性ATTRアミロイドーシス

○小池 春樹

佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科



遺伝性トランスサイレチン (ATTR) アミロイドーシスは主に肝臓から産生されるトランスサイレチンが全身にアミロイドとして沈着する疾患である。1950年代から60年代にかけてポルトガル、日本、スウェーデンにおける特定の地域から報告され、末梢神経障害(ニューロパチー)を主徴としていたことから、家族性アミロイドポリニューロパチーとして知られてきた。近年の疾患啓発や診断技術の進歩に伴い、従来から報告されてきた集積地以外にも50歳以上で発症する患者が数多く存在することが明らかになり、世界的にみてもニューロパチーの鑑別診断の中で重要な位置を占めるようになった。本疾患は、アミロイドの原因蛋白であるトランスサイレチンを安定化させる薬剤や肝臓からのトランスサイレチン産生を抑制する核酸医薬品などの疾患修飾薬が複数上市されており、非集積地の高齢発症例においても早期に診断して治療介入をおこなうことの重要性が高まっている。非集積地の高齢発症例は、自律神経症状や解離性感覚障害などの教科書に記載されている従来型の若年発症例の特徴を呈さないことが多いため、診断に難渋することが多い。特に、脳脊髄液の蛋白細胞解離や、末梢神経伝導検査での伝導速度遅延や遠位潜時延長などを認める場合もあることから、初期に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) と診断される患者が散見される。また、糖尿病やアルコール依存症患者でみられる末梢神経障害もアミロイドーシスに類似した症候を呈することから、鑑別の際には注意を要する。さらに、形質細胞異常症に伴うALアミロイドーシスも高頻度にニューロパチーをきたすことを念頭におく必要がある。本講演では、このような観点から遺伝性ATTRアミロイドーシスの臨床像、診断のポイント、病態、治療戦略について述べる。

【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
 2023年 4月 佐賀大学医学部 内科学講座 脳神経内科 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)、日本アミロイドーシス学会(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

WHO/世界神経学連合 COVID-19/COVID-19ワクチン関連神経筋疾患コアグループメンバー
 世界神経学連合神経筋疾患専門グループ委員

HT-05-2 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの臨床像と治療法の最前線



○植田 光晴

熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学

アミロイドーシスとは、不溶性のアミロイド線維が組織に沈着することにより発症する疾患群である。トランスサイレチン(TTR)は代表的なアミロイド原因蛋白質であり、遺伝子変異を伴わない野生型TTRも加齢と共に諸臓器にアミロイド沈着を生じ、野生型ATTRアミロイドーシスを生じる。野生型ATTRアミロイドーシスは、特に心臓や手根管等の腱・靱帯を主体にアミロイド沈着を生じるため、高齢者の心不全や手根管症候群、腰部脊柱管狭窄症などの鑑別疾患として考慮する必要がある。循環器領域では、本症による心不全に対しTTR四量体安定化剤の有効性が示され治療可能な疾患となったことを契機に、高齢者の左室駆出率が保たれた心不全(heart failure with preserved ejection function: HFpEF)の原因として大きく注目され、新規に診断される患者数が急増している。剖検例を対象にした解析により、80歳以上の10-25%程度に心臓に野生型TTR由来のアミロイド沈着が検出されている。近年、ピロリン酸筋シンチグラフィーが本症の診断に広く用いられるようになった。また、抗体治療、核酸医薬やゲノム編集など先進的な疾患修飾療法の研究が進展している。本症の病態および早期診断のポイントおよび治療法の発展について概説する。

【略歴】

1999年 熊本大学医学部 卒業
2007年 熊本大学大学院医学教育研究部(臨床医科学専攻)修了(医学博士)
2007年 熊本大学大学院医学薬学研究部 病態情報解析学分野(臨床検査医学)助教
2011年 米国インディアナ大学 臨床病理学 客員研究員
2012年 熊本大学医学部附属病院 中央検査部 講師
2013年 熊本大学医学部附属病院 神経内科 講師
2020年 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経内科学 教授 現在に至る

HT-05-3 ALアミロイドーシス



○加藤 修明

信州大学医学部、第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

全身性ALアミロイドーシスは免疫グロブリン軽鎖を前駆蛋白とするアミロイド線維(ALアミロイド)が全身の臓器へ沈着して機能障害を起こすことによって発症する疾患である。この免疫グロブリンは腫瘍性(モノクローナル)に産生された異常な蛋白(M蛋白)であり、その背景疾患としては多発性骨髄腫や形質細胞異常症、リンパ増殖性疾患などがあるが、形質細胞異常症の頻度が高い。

ALアミロイドーシスはトランスサイレチンアミロイドーシス(ATTRアミロイドーシス)と並んで頻度が高い全身性アミロイドーシスの一病型であり、主として腎臓、心臓、肝臓、消化管、そして末梢神経などが障害される。

「M蛋白血症を有する末梢神経障害」という観点からはPOEMS症候群やIgMパラプロテイン血症に伴うニューロパチーとの鑑別も重要である。従って「原因不明の末梢神経障害」の鑑別をこれから進めていこうとする際には血液と尿の免疫固定法と血中遊離軽鎖(Free light chain)測定によるM蛋白のチェックが極めて重要であり、ALアミロイドニューロパチーを含む「M蛋白血症を有する末梢神経障害」の原因疾患を見逃さないようにする必要がある。

ALアミロイドニューロパチーは①感覚運動神経ニューロパチー(ピリピリ、ジンジン、チクチクなどと訴える異常感覚や痛み、冷感、錯感覚、および温痛覚低下が下肢先端から左右対称性に始まり上行する)、②自律神経ニューロパチー(起立性低血圧、下痢、胃内容物排出遅延、便秘や偽性腸閉塞、排尿障害、インポテンツなど)、および③手根管症候群に分類される。

これらの症状とM蛋白の存在からALアミロイドニューロパチーを疑った際にはまず消化管粘膜や皮膚など比較的侵襲の低い部位からの生検を行ってALアミロイド沈着の証明を試みる。それら他部位の生検検体でアミロイド沈着の同定が困難である場合や、特に組織所見の確認による鑑別診断が重要である場合には神経生検を試みる。いずれかの組織にALアミロイド沈着の確認ができれば臨床症状と合わせてALアミロイドニューロパチーと診断する。

診断確定後には治療を試みるが、2021年8月にDCyBorD(daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone)療法が全身性ALアミロイドーシスに対する治療法として初めて保険認可され、現在の標準治療となっている。ただしbortezomibには末梢神経障害の副作用があるため、その使用にあたっては注意が必要である。

【略歴】

2002年3月 信州大学医学部卒業
2002年4月 信州大学医学部、第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 医員
2009年3月 信州大学大学院修了
2009年4月 信州大学医学部、第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 助教
2010年7月 アメリカ合衆国、Mayo Clinic留学、Biochemistry and Molecular Biology Lab
2012年4月 信州大学医学部、第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 助教
2014年4月 信州大学医学部、第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 講師
2021年4月 信州大学医学部、第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 准教授

HT-05-4 AGelアミロイドーシス
(ゲルソリン型アミロイ
ドーシス) の臨床的特徴



○矢崎 正英^{1,2}

¹ 信州大学バイオメディカル研究所、

² 信州大学医学部保健学科

AGel (ゲルソリン型) アミロイドーシスは、アクチン結合蛋白であるゲルソリンのフラグメントが、アミロイド線維となって諸臓器に沈着することで発症する常染色体顕性の遺伝性アミロイドーシスである。1969年にFinlandで患者が初めて同定され、患者数も最も多いため、以前はFinland型FAPと言われていた。本邦では砂田らが1992年に長野県北部地域で初めて本症家系を同定し、1994年には我々も同地域に2家系目を報告した。その後は全国各地で患者が散発的に同定されている。本疾患の臨床像の特徴は、眼病変 (角膜格子状変性)、皮膚変化 (皮膚の弛緩性変化) と、顔面神経麻痺や球麻痺を主体とした下位脳神経障害が特徴である。四肢末梢障害もみられるがATTRアミロイドーシスに比べて高度にはならないことが多い。ほかにも腎障害、心障害を来すことがある。これまで幾つかのゲルソリン遺伝子変異が報告されているが、本邦患者はG654A変異 (p.D214N) のみである。本邦で最も頻度が高い遺伝性末梢神経障害性アミロイドーシスは遺伝性ATTRアミロイドーシスであることは周知のことであるが、頻度的には少ないものの、臨床的には緩徐進行性の舌萎縮や構音障害を中心とした球麻痺症状が主体になるため、筋萎縮性側索硬化症や重症筋無力症などと誤診されやすい可能性がある。本シンポジウムでは自験例を中心とした本症患者の臨床像を中心に呈示する。

【略歴】

1992年	信州大学医学部卒業、信州大学医学部第三内科入局
1999-2002年	米国Indiana大学病理学—検査医学 研究員
2011年	信州大学医学部脳神経内科、リウマチ膠原病内科 准教授
2014年	信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門 准教授 (部門長)
2017年	信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門 ・信州大学医学部保健学科 教授

Emerging advancements in pathophysiology and treatment of late-onset epilepsy

Chairs : Hiroshi Shigeto

Division of Medical Technology, Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Riki Matsumoto

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

《Objective》

In the super-ageing societies like Japan, incidence of elderly-onset epilepsy is increasing. However, this treatable condition yet has received comparatively little attention in this age group. Underlying etiology ranges from stroke, head trauma to proteinopathies such as Alzheimer disease, while etiology is not exactly known in approximately one-third. We introduce the recent advancements in the pathophysiology and treatment in older people with epilepsy, focusing on 1) the risk factors and impact of epilepsy in patients with stroke or small vessel diseases, 2) the association between epilepsy and proteinopathy for disease progression and potential treatments with anti-seizure medicine, 3) diagnosis and treatment of the status-epilepticus in the elderly.

HT-06-1 What do we know about post-stroke epilepsy in Year 2025?



○ Tomotaka Tanaka

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Developing acute stroke treatments has greatly increased the number of stroke survivors, with approximately 10% of these individuals estimated to develop post-stroke epilepsy (PSE). Recently, PSE has garnered attention as a major cause of late-onset epilepsy, leading to numerous studies. Risk factors for PSE include cortical lesions and stroke severity, with hemorrhagic transformations (including cortical superficial siderosis) in ischemic stroke being increasingly recognized. Early seizures are also significant risk factors; however, the conventional cut-off point of seven days after stroke for distinguishing between early and late seizures has been questioned. Emerging evidence suggests that even early seizures, particularly status epilepticus, are associated with a higher likelihood of progression to PSE.

Regarding treatment, targeting inflammation has shown potential for preventing epileptogenesis in PSE, with agents such as statins and angiotensin receptor blockers/inhibitors being investigated. For seizure recurrence prevention, antiseizure medications (ASMs) are commonly used. However, strong hepatic enzyme-inducing ASMs have been implicated in adverse cardiovascular events, highlighting the importance of selecting ASMs with consideration of post-epilepsy stroke (POES).

Seizure recurrence has been found to negatively impact mortality, functional outcomes, and cognitive impairment in stroke survivors. Therefore, appropriate seizure control with ASM is critical. This presentation will discuss the latest findings on PSE and explore future perspectives.

【Curriculum Vitae】

2022–	Senior Consultant (Head), National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan
2020–2022	Clinical staff of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan
2018–2020	Clinical research fellow, University of Singapore, Singapore
2013–2018	Clinical staff of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan
2011–2013	Senior resident of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan
2008–2011	Junior resident of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan
2005–2008	Medical intern, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Japan
1999–2005	Medical Student, Shimane University, Japan

HT-06-2 Silent spikes in the preclinical/MCI phase of dementia: what's it all about?



○ Riki Matsumoto¹, Hisatomo Kowa²

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Rehabilitation Science, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

In the super-ageing societies like Japan, incidence of elderly-onset epilepsy is increasing. However, this treatable condition yet has received comparatively little attention in this age group. Underlying etiology ranges from stroke, head trauma to proteinopathies such as Alzheimer disease (AD), while etiology is not exactly unknown in approximately one-third. Inspired by animal models of AD that showed amyloid and tau pathology are linked to cortical network hyperexcitability before development of memory impairment, growing body of clinical evidence has demonstrated a link between AD and epilepsy. Epidemiological studies have revealed bidirectional relationship between AD and epilepsy. Furthermore, Late-onset epilepsy and epileptiform activity can precede cognitive deterioration in AD by years and its presence has been shown to predict a faster disease course. Even the presence of interictal epileptiform activity alone (without clinical seizure), namely, “silent spikes” in the MCI/mild dementia phase of AD is reported to accelerate cognitive decline. Thus, detection of epileptiform activity in AD could be regarded as a potential novel modifiable risk factor for dementia. We, for the first time, investigated the presence of silent epileptiform activities (SEA) in the preclinical cohort (Tamba Mibyo Cohort) where all participants showed subjective cognitive impairment (203 enrolled, MMSE mean 28.8, Oki et al. *Alzheimers Dement* 2024). Silent spikes occurred in 17% of this subjective cognitive impairment (SCI) cohort during 1-hr EEG evaluation. Although no significant statistical difference was shown for the plasma AD biomarkers we investigated, there was a trend that plasma GFAP was higher in SEA-positive subjects. One-hour EEG quantitative analyses showed the effect of Amyloid beta and SEA on the physiologic (alpha) and pathologic (slow) activities, which seems to be cumulative. We discuss the present findings along with recent literatures.

[Curriculum Vitae]

Prof. Riki Matsumoto graduated Kyoto University Graduate School of Medicine in 1994. After residency in Kyoto University and affiliated hospitals, he had subspecialty training in Kyoto University Graduate School and Cleveland Clinic, and obtained PhD thesis in 2003. He then worked in the Department of Neurology, Kyoto University Hospital as young faculty, lecturer and associate professor. He was appointed as the Professor of the Division of Neurology at Kobe University Graduate School of Medicine in Dec, 2018. Since Oct, 2024, he currently serves as the Professor and Chair of the Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine. His research interests include the brain connectomics of normal physiology, pathophysiology and plasticity by integrating neurophysiological techniques including CCEP, the development of physiologic biomarkers of epileptogenicity, the interaction between dementia and epilepsy, and R&D of wearable EEG devices.

HT-06-3 Network Hyperexcitability in Alzheimers Disease: An Early Intervention Opportunity



○ Keith Vossel

Professor and Director of the Alzheimer's Disease Research Center, UCLA, USA

An estimated 60% of patients with Alzheimer's disease (AD) develop epilepsy or subclinical epileptic activity in the years before or after the onset of cognitive decline. Both epilepsy and subclinical epileptic activity can exacerbate cognitive decline in AD. However, new evidence suggests that antiseizure medications may offer cognitive benefits and potentially slow disease progression. This evidence includes a phase 2a randomized controlled trial from our research team showing that low dosages of levetiracetam can improve spatial memory and executive function in AD patients with detectable epileptic activity. Detecting epileptic activity in AD requires heightened vigilance and comprehensive neurophysiological monitoring using advanced detection techniques. The evaluation and treatment of patients with late-onset epilepsy or Alzheimer's-associated epileptic activity should be guided by recent clinical advancements. The clinical significance of epilepsy in AD is further compounded by the introduction of new anti-amyloid monoclonal antibodies, which carry an increased risk of seizures.

This presentation will cover recent advancements in understanding, detecting, and treating epileptic activity associated with AD and related dementias. We will review new studies in preclinical models of AD and dementia with Lewy bodies, as well as clinical studies using extended electroencephalography and magnetoencephalography recordings. The session will offer clinical guidance and discuss innovations in neurophysiological monitoring aimed at improving the identification of epileptic activity during the premorbid, prodromal, and clinical stages of AD.

[Curriculum Vitae]

Dr. Keith Vossel is the Michael M. Minchin, Jr., President, J.D. French Alzheimer's Foundation Endowed Chair, Director of the Alzheimer's Disease Research Center, and Professor of Neurology at UCLA. He leads a multidisciplinary center dedicated to advancing equity in dementia recognition and care while developing innovative therapies through outreach, neuroimaging, neurophysiology, genetics, clinical trials, and clinical programs.

Dr. Vossel received a master's degree in biomedical engineering and medical degree with highest honors from the University of Tennessee. He completed his neurology residency at Harvard Massachusetts General Hospital, serving as chief resident, followed by a fellowship in behavioral neurology and dementia research at UCSF and the Gladstone Institutes.

Dr. Vossel investigates Alzheimer's disease and related dementias, focusing on brain rhythm abnormalities and translational therapies. His groundbreaking research on subclinical epileptic activity in Alzheimer's disease has inspired global investigations into this phenomenon across diverse populations.

Dr. Vossel has been honored by many awards including the John Douglas French Alzheimer's Distinguished Research Scholar Award, the Alzheimer's Association's Part the Cloud Translational Research Award, the Bernese Epilepsy Award from the University of Bern, and the Outstanding Health Care Innovator Award from the Los Angeles Business Journal.

HT-06-4 State-of-the-art diagnosis and treatment of status epilepticus in the elderly



○ Hajime Yoshimura

Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Japan

Status epilepticus (SE) is a common neurological emergency with high morbidity and mortality, which is highest in the elderly. Although the number of elderly patients with SE is predicted to increase, studies of SE specifically focused on this age group are scarce. With the limited data available, I will discuss the clinical characteristics and important points in the diagnosis and treatment of SE in the elderly. The most common etiology is cerebrovascular disease, which can cause SE acutely or remotely. SE in the elderly is more likely to be the first seizure and to be refractory to medication, progressing to refractory nonconvulsive status epilepticus (NCSE), than in young adults. In addition to the refractory nature of SE, the severity of the etiology and comorbidities may contribute to the higher mortality of SE in the elderly. In fact, aspiration pneumonia and heart failure are among the most common causes of death. NCSE in the elderly is relatively common, but diagnosis is often delayed because of many differential diagnoses of acute-onset neurological symptoms, including altered consciousness, in the elderly. An electroencephalography should be performed promptly in these patients. In principle, treatment should be based on SE guidelines, taking into account various comorbidities (i.e., renal and hepatic dysfunction, and cardiac disease, etc.) and concomitant medications: benzodiazepines (i.e., diazepam, or lorazepam) as first-line, intravenous antiseizure medications (i.e., levetiracetam, or fosphenytoin) as second-line, and intravenous anesthetics (i.e., propofol, midazolam, or thiopental) as third-line therapy. Especially in refractory NCSE, the indication for intravenous anesthesia should be carefully considered, taking into account the severity of the etiology and comorbidities in elderly patients. Currently, there is limited knowledge regarding the management of SE, especially NCSE, in the elderly, and further research is warranted.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION:
2017 Ph.D. (Medicine) Kyoto University, Kyoto, Japan
2003 M.D. Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

WORK EXPERIENCE:
2017-present Chief Physician, Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
(2015 Jul-Sep EEG/Epilepsy Fellow, Department of Neurology, Kyoto University of Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan)
2011-2017 Assistant Chief Physician, Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
2009-2011 Researcher, Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan
2008-2009 Physician, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan
2005-2008 Senior Resident (Neurology), Department of Neurology, Kobe City General Hospital, Kobe, Japan
2003-2005 Resident (Internal Medicine), Kobe City General Hospital, Kobe, Japan

AMED助成を受けた脳卒中基礎・臨床の進行中の研究

座長：豊田 一則 国立循環器病研究センター
吾郷 哲朗 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学

＜ねらい＞

研究者主導の脳卒中臨床試験や基礎研究の遂行には、多くの障壁がある。日本医療研究開発機構（AMED）が設立されて10年を経過し、脳卒中領域でもAMEDの助成を受けた多くの脳卒中研究が、実を結ぶようになった。ここでは、現在AMEDの助成を受けて進行中の脳卒中関連研究のうち、脳神経内科医が主体に行っている研究の中から、発症予防、脳梗塞超急性期治療、脳出血超急性期治療、急性期脳卒中診療システム、臨床試験の同意手続き確立、後遺症軽減に関する6題を、均衡よく選んだ。研究の動機や展望に加えて、聴講者のためになる苦労話も披露していただく。

後援：国立研究開発法人日本医療研究開発機構

HT-07-1 抗Streptococcus mutans IgY抗体療法による脳出血予防法開発



○服部 頼都^{1,2}

¹ 国立循環器病研究センター 脳神経内科、² 国立循環器病研究センター 認知症先制医療開発部

齧蝕原性細菌のなかでコラーゲン結合タンパクCnmを発現する*Streptococcus mutans* 株の口内保有は脳内出血/脳微小出血、それに伴う血管性認知症の発症と関連することが明らかとなってきた。さらに、脳内出血の二次予防、脳微小出血および無症候性脳内出血における症候化の予防に関して、エビデンスの高い予防法は確立されていない。このため、*S. mutans*を標的とした脳内出血/脳微小出血の新規予防法の開発が期待されている。鶏卵から抽出・精製される抗*S. mutans* IgY抗体は*S. mutans*に特異的に結合することで、口腔内の*S. mutans*菌数を低減させることが可能である。この抗*S. mutans* IgY抗体は、*S. mutans*を標的とした脳内出血/脳微小出血の予防・治療の有力なシーズである。Cnm陽性*S. mutans*による脳内出血/脳微小出血、血管性認知症の発現機序とともに、抗IgY抗体療法の可能性について探っていく。

【略歴】

【略歴】

2004年に関西医科大学医学部医学科を卒業、2015年に京都大学大学院医学研究科を修了（PI：猪原匡史）。2016年より、ニューヨーク・Weill Cornell Medicine（PI：Costantino Iadecola）に日本学術振興会海外特別研究員として勤務。2019年より国立循環器病研究センター 脳神経内科医長、2024年より国立循環器病研究センター 認知症先制医療開発部特任部長併任。基礎研究・臨床研究の両面から、脳血管障害・認知症のメカニズムの追求するとともに、新規脳血管障害・認知症治療法の開発をも手掛けている。

【主な受賞歴】

2016年：日本心臓財団・日本脳卒中学会 草野賞
2019年：American Heart Association International Stroke Conference, Vascular Cognitive Impairment Award
2020年：日本認知症学会学会賞
2024年：American College of Cardiology, Young Author Achievement Award (awarded as a mentor)

HT-07-2 急性期脳梗塞に対する血管内治療の適応時間拡大を目的とした多施設共同ランダム化比較研究



○木村 和美¹、鈴木健太郎¹、松丸 裕司²、藤本 茂³

¹ 日本医科大学 脳神経内科、² 筑波大学 脳神経外科、

³ 自治医科大学 脳神経内科

2015年、発症6時間以内の前方循環領域の主幹動脈閉塞を有する脳梗塞例に対する血管内治療の有効性が示された。その後、脳卒中ガイドライン2021(改訂2023)には、血管内治療の適応時間は24時間以内まで延長された。最近の後ろ向きの研究では、発症24時間以降に血管内治療を行うことの有効性を示唆する報告が散見される。また、最近、海外の後ろ向きの研究報告で、発症後144時間まで血管内治療に有効性が認められたことも報告された。しかしながら、多くの施設では、エキスパート医師が、血管内治療が有益と考えた症例のみを対象としており、発症24時間以上経過した患者の全員が血管内治療を受けるべきなのか、医師が有益と考えた症例のみに限定すべきなのか、行うべきではないのか、明らかとなっていない。その理由は、前向きの研究がないことである。そこで、本研究では、血管内治療の治療適応時間を、延長する妥当性を検証する前向き多施設共同ランダム化比較研究を企画した。本研究の目的は、『最終健常確認から24時間以上経過した脳梗塞患者に対する血管内治療の有効性』を証明し、これまで治療できていない転帰が不良となる多くの患者に恩恵をもたらすこと、また、主要論文誌に投稿することでエビデンス確立をはかり、最終的には世界のガイドライン変更を目指すことである。

【略歴】

1986年 4月 熊本大学第一内科入局
1988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
(山口武典グループ)
1991年 4月 熊本市立熊本市民病院 神経内科医師
1994年 4月 同 脳卒中診療科医長
1997年 4月 国立循環器病センター 内科脳血管部門
(峰松一夫グループ)
2000年10月 メルボルン大学 神経内科
2002年 4月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医師
(峰松一夫グループ)
2004年 1月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長
(峰松一夫グループ)
2004年 4月 川崎医科大学 神経内科 脳卒中部門 助教授
2006年 4月 川崎医科大学 脳卒中医学 教授
2012年 3月 院長補佐
2013年 4月 副院長
2014年 7月 日本医科大学 神経内科分野 大学院教授

HT-07-3 急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の無作為割付試験：FASTEST



○古賀 政利、吉村 壮平、豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科

目的：わが国において脳出血は脳卒中全体の約2割を占め、発症数は年4~5万例と推定される。急性期脳出血に対しては積極的降圧や抗凝固薬の中和・拮抗が推奨されるが、急性期脳梗塞の再灌流療法に匹敵するような有効性の高い治療法はない。急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤(rFⅦa)の有効性と安全性を評価したFAST試験の発症2時間以内脳出血を対象としたサブ解析ではその有効性が示唆された。FASTESTでは発症超早期の脳出血に対するrFⅦaの有効性と安全性を評価する。

方法：FASTESTは米国(NIH Stroke Net)、日本(NeCST、国循事務局)、カナダ、ドイツ、スペイン、英国から多施設が参加する第Ⅲ相無作為割付試験である。脳出血860例を目標に発症2時間以内にrFⅦaまたは偽薬を1:1の割合で投与する。主要評価項目は発症180日のmodified Rankin Scaleによる機能転帰改善である。NIH・AMEDなどの助成により試験を運用している。

進捗：2019年に特定臨床研究や先進医療B申請を開始した。2020年のCOVID-19パンデミックの影響でEDCシステムの導入やプロトコル調整に時間を要したが、感染対策下ながら特に日本から多くの症例登録を重ね、2025年1月7日時点で全体624例(日本276例)と目標の73%を登録している。

考察：発症2時間以内という厳しい時間的制約の中での脳出血の臨床試験を実施できている。FASTESTによって発症超早期の脳出血に対するrFⅦaの有効性と安全性が明らかになることで、脳出血治療におけるパラダイムシフトが期待される。

【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臨床研究員。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。

HT-07-4 ICTを利用した脳卒中センターでの遠隔診療体制整備と活用



○松本 省二¹、小山 裕司²、
安田あゆ子^{3,4}、中原 一郎⁵、早川 基治⁶、
橋本 哲也¹、田中 弘二¹、高下 純平¹、
稲田 周平¹、石原 拓磨⁷

¹ 藤田医科大学病院 脳卒中科、² 東京都立産業技術大学院大学 産業技術科、³ 藤田医科大学大学院医学研究科病院経営学管理学、⁴ 国立病院機構名古屋医療センター医療安全管理部、⁵ 藤田医科大学ばんだね病院 脳神経外科、⁶ 藤田医科大学 岡崎医療センター 脳神経外科、⁷ 岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター

我が国の脳卒中の発症患者数は年間約20万人、年間の総医療費は約1兆8千億円にのぼる。また、脳卒中は重度要介護状態となる最大原因であり、国民の健康寿命延伸には脳卒中の予防はもとより、脳卒中になっても初期ダメージを最小限に食い止めることが重要となる。幸い、脳卒中の7割以上を占める脳梗塞には、再灌流療法と呼ばれる有効な治療法が2つある。1つは、脳に詰まった血栓をrecombinant tissue plasminogen activator (tPA) という薬を点滴することで溶かすtPA治療、もう1つは、脳に詰まった血栓をカテーテルで回収する血栓回収術endovascular treatment (EVT) である。しかし、これらの治療は発症から治療が遅れるほど効果が減弱するため、tPA治療では来院から治療開始までの時間を1時間以内に抑えることがガイドラインで推奨されている。しかし、これらの治療を決定するためには病歴や服薬確認、診察、血液や画像検査など、病院の多部門にまたがる多くの業務タスクがあり、24時間365日体制でこれらを迅速に処理するには、組織的なチーム医療体制の整備が必須である。私たちは、このようなチーム医療をICTで支援するためのシステム「Task Calc. Stroke (タスカル)」と、それを導入するための仕組みを開発してきた。タスカルは一斉通知機能やタスクの一画面表示、リアルタイム進捗確認機能を備え、診療チームの構成員が効率的にタスクを処理できるように設計されている。また、市販のスマートデバイスで利用可能とすることで、より多くの病院で導入が可能なものとした。2018年から2020年にかけて、国内4つの脳卒中センターでタスカールを導入する一次観察研究を行い、再灌流療法を受けた患者316名を対象に、タスカル導入により、来院からtPA治療とEVT治療開始時間が有意に短縮されたのみならず、退院時の機能転帰も改善することを実証した。現在、国内27施設での二次観察研究を終了し、解析準備中である。2023年度からはAMEDの事業の中で、医師の働き方改革における医師のマンパワー不足に対応するために、遠隔医療を支援する機能のタスカルへの実装を進めている。このような取り組みを通じて、「脳卒中になっても助かるためのプロジェクト」として健康寿命延伸に貢献していきたいと考えている。

【略歴】

1996年 3月 富山医科大学 医学部卒業
1996年 4月 九州大学医学部 神経内科学教室入局
1996年 5月 佐賀医科大学医学部附属病院 内科
1997年 5月 九州大学病院 神経内科
1998年 5月 麻生飯塚病院 神経内科
1999年 4月 九州大学病院 神経内科
2000年 5月 国立循環器病センター 内科脳血管部門
2003年 4月 福岡市民病院 神経内科 医長
2006年 4月 小倉記念病院 脳神経外科
2008年 6月 済生会福岡総合病院 神経内科 部長
2012年 8月 ハイデルベルグ大学 神経内科 visiting physician
2012年10月 九州大学 医学部 神経内科 講師 診療准教授
2013年 4月 小倉記念病院 脳神経外科 副部長
2013年10月 小倉記念病院 脳神経外科 部長
2015年 4月 小倉記念病院 脳神経外科 部長 脳卒中センター長
2015年 9月 小倉記念病院 脳神経内科 部長 脳卒中センター長
2017年 4月 九州大学 医学部 神経内科 臨床教授(併任)
2018年 4月 藤田医科大学病院 脳卒中科 教授
2020年 7月~ 藤田医科大学 医学部 脳卒中科 教授

HT-07-5 脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続の確立を目指したREFINED-IC研究班の取り組み



○福田 真弓^{1,2}

¹ 国立研究開発法人国立循環器病研究センター データサイエンス部/脳血管内科、² REFINED-IC 研究班

脳卒中のように超急性期疾患を対象とする臨床試験では、「Time is Brain」の理念が示す通り、迅速な治療介入が求められるため、適時かつ適切なインフォームドコンセント(IC)の取得が大きな課題となっている。近年、欧米ではIC免除(Exception from Informed Consent, EFIC)やDeferred Consentといった事前同意の簡略化手法が広く採用され、超急性期臨床試験の迅速化に大きく貢献している。しかし、これらの手法を日本で導入するには、倫理的・法的小および社会的課題(ELSI: Ethical, Legal, and Social Issues)を解決する必要がある。これには、法的および倫理的な諸課題への対応や、運用面での具体的な課題への対策、社会的な理解と合意を形成するための取り組みが含まれる。令和4年度より、AMED研究公正高度化モデル開発支援事業の支援を受けて発足した「脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続の確立に関する研究(REFINED-IC)」研究班では、脳卒中および救急医療の研究者、臨床試験専門家、倫理専門家、一般市民、弁護士といった多職種からなるメンバーが一丸となり、この課題に取り組んできた。国内外の同意手続に関する調査結果に基づき、日本の現行制度の整合性や未対応領域を明らかにするとともに、国内における超急性期試験におけるIC簡略化の可能性を検討し、倫理的・法的・社会的課題の抽出を行った。本発表では、REFINED-IC研究班のこれまでの取り組みと成果を振り返り、脳卒中をはじめとする超急性期臨床試験における適切な同意手続の確立に向けた今後の展望について述べる。

【略歴】

2005年 千葉大学医学部卒業
2005年 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 初期研修医
2007年 同 後期研修医
2008年 国立循環器病センター脳血管内科レジデント
2011年 同 専門修練医
2013年 Harvard公衆衛生大学院(MPH)
2014年 国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部(現データサイエンス部)・脳血管内科
2016年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程(連携大学院)
2021年 国立循環器病研究センター データサイエンス部 臨床研究品質管理室室長

HT-07-6 ミクログリアによる神経修復を持続させる医薬品開発



○七田 崇

東京科学大学 難治疾患研究所 神経炎症修復学分野

脳卒中は要介護になる主要因であり、高齢化社会に伴って要介護者が増加し医療経済を逼迫させることが見込まれている。脳卒中後の機能予後を改善できる医薬品開発のためには、脳卒中発症後の重急性期～慢性期における神経組織の修復プロセスを詳細に解明する必要がある。脳卒中後の機能回復には、神経細胞やグリア細胞を含め、全ての脳細胞が修復に関与し、いずれの細胞においても神経組織の修復に関連した遺伝子発現が観察される。その中でもミクログリアは様々な修復作用を持つ液性因子を高産生することから、脳内の幅広い細胞に対して修復効果をもたらすと考えられる。このような修復機能を持つミクログリアが脳内でどのように誘導され、どのような細胞運命を辿るのかを明らかにすることによって、ミクログリアの修復機能を持続させる医薬品開発を試みたい。

【略歴】

七田 崇
東京科学大学 難治疾患研究所 神経炎症修復学分野 教授
略歴
2004年 九州大学医学部医学科 卒業
2005～2007年 九州医療センター研修医、脳血管内科レジデント
2010年 九州大学大学院医学系学府 卒業(医学博士)
2011年 科学技術振興さがけ研究員(慢性炎症領域)
2012年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 助教
2015年 慶應義塾大学医学部 微生物学免疫学教室 講師
2017年 東京都医学総合研究所 脳卒中ルネサンスプロジェクトプロジェクトリーダー
2023年4月より現職

HT-07-7 AMED第3期中長期目標と脳卒中領域の研究



○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

AMED設立から10周年を迎えた。現在政府の第3期医療分野研究開発推進計画の立案、作成が進んでおり、本シンポジウム開催の際には新しい推進計画と目標のもとAMED事業が運営されることになる。健康長寿社会の実現に向け世界最高水準の医療技術に資する研究開発を推進し、絶え間ない創薬シーズの創出と出口志向性を強化し、成果の実用化を加速するものと予想される。これらの事業目標達成のためのAMEDの役割として、優れたシーズの創出・実用化の加速、出口志向の研究開発のマネジメント、事業間連携の強化、シーズ育成の効率化等が挙げられる。脳卒中領域の研究においても、データ利活用を通じた新たな研究開発、基礎研究におけるシーズ開発と実用化、臨床研究への橋渡しの強化や加速化等が重要となってくる。本シンポジウムでは、新たな医療分野研究開発推進計画と中長期目標、AMEDが支援する脳卒中領域の研究の現状と課題について解説し、脳卒中領域の研究者と最新の情報を共有し、本領域のさらなる発展と深化に繋げたい。

【略歴】

【略歴】
1996年 順天堂大学医学部卒業
1996年 順天堂大学医学部 脳神経内科 入局(水野美邦 教授)
2000年 順天堂大学大学院(神経学)
2003年 学位 博士(医学) 取得
2003年 カナダ カルガリー大学 細胞生物学・解剖学 博士研究員(Samuel Weiss教授)
2005年 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
2011年 順天堂大学医学部 脳神経内科 准教授
2018年 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
2023年 順天堂大学医学部 神経学講座 客員教授(併任)

【学会活動】

日本神経学会(専門医/指導医、専門医認定委員会委員)、日本脳卒中学会(専門医/指導医/代議員)、脳循環代謝学会(理事)、日本脳血管・認知症学会(評議員)、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(評議員)、国際脳循環代謝学会、欧州脳卒中機構等

【外部委員】

2018年 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 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

【賞罰】

順天堂大学医師会賞受賞

孤発性疾患における疾患感受性遺伝子について再考する

座長：矢部 一郎 北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野神経内科学教室
石浦 浩之 岡山大学学術研究院医歯薬学域 脳神経内科学

＜ねらい＞

脳神経内科領域における病態解明研究の発展に伴って、孤発性疾患においても複数の疾患感受性遺伝子が報告されている。しかしながら、まだそれらの遺伝子の大部分は実臨床において活用されていない現状にある。病態修飾療法の開発が進展する中で、早期治療介入や薬理遺伝学的観点から、そのようなゲノム情報をどのように臨床で活用するかについて考えておく必要がある。本シンポジウムでは、主に日本から報告された疾患感受性遺伝子について今までにわかっている事実を共有し、今後の臨床応用への展望について議論したい。

HT-08-1 東アジア最大の循環器病スペクトラム：RNF213関連血管症



○石山 浩之、猪原 匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科

近年のゲノム研究の発展により、数多くの脳血管を含む循環器病の関連遺伝子が同定されたが、我が国を含む東アジアでは、もやもや病の疾患感受性遺伝子*RNF213*のp.R4810Kバリエーションが注目されている。同バリエーションは我が国の一般人口の約2% (250万人) が保有するコモンバリエーションであり、非もやもや病の頭蓋内動脈狭窄症やアテローム血栓性脳梗塞の強力なリスク要因である。さらに、同バリエーションは頭蓋内血管のみならず、頸部血管狭窄化、冠攣縮性狭心症、肺高血圧症、末梢動脈疾患など、全身の血管疾患と関連し、東アジア最大の循環器病スペクトラム「*RNF213*関連血管症」が提唱された。一方、同バリエーションは不完全浸透を示すことから、キャリアにおける循環器病発症や重症度、臓器特異性を規定する環境要因や他の遺伝的要因の存在が想定される。キャリアにおいて高血圧、糖尿病、脂質異常症など古典的血管危険因子の保有は脳梗塞発症リスクとなるが、媒介分析では本バリエーションの直接効果が大部分を占める。また、キャリアではもやもや病で保有率の高い抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が上昇し、特に脳梗塞発症例でより高値を示すことから、自己免疫機序の疾患発症プロセスが考えられる。さらに、本バリエーションに加えて、*FLNA*や*HAPLN3*のバリエーションを保有することで、もやもや病を発症する可能性が指摘されている。以上のように、*RNF213*関連血管症における2ヒット説を裏付ける環境・遺伝的要因を解明することが、本邦の循環器病制圧の大きな第一歩となり得る。

【略歴】

2014年3月 北海道大学医学部医学科 卒業
2014年4月 北海道医療センター 初期臨床研修医
2016年4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 レジデント
2019年4月 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科 医師
2021年4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医師
慶應義塾大学大学院医学研究科(神経)入学
2024年9月 博士号取得

HT-08-2 進行性核上性麻痺におけるFLNAの生化学的および物理的攪乱



○辻河 高陽^{1,2,3}、伊藤 翔太¹、
佐橋健太郎¹、勝野 雅央¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²名古屋大学環境医学研究所 発生遺伝、³名古屋大学 環境医学研究所 疾患ゲノム解析部門 (Genome Maintenance 産学協同講座)

進行性核上性麻痺 (PSP) はタウ凝集とドーパミン作動性神経細胞脱落を病理学的特徴とする神経変性疾患であるが、その病態機序は未解明である。我々はこれまでに、PSP剖検脳のプロテオミクスからアクチン結合蛋白Filamin-A (FLNA) の不溶性亢進を見出し、また、PSPの疾患レジストリであるJALPACとの共同研究によりFLNAのレババリエント保有がPSPの疾患感受性因子であることを明らかにした。さらに、FLNAによるアクチン重合促進を介したタウ凝集促進作用やFLNAトランスジェニック (FLNA-Tg) マウス脳内におけるFLNA依存的タウ凝集性亢進を明らかにしてきた。

今回、我々はFLNA 過剰発現を示すFLNA-Tgマウスに対して多階層オミクスを実施し、FLNA-TgマウスのPSP病態モデルとしての有用性を生化学的に検証した。RNA-seqとATAC-seqデータの統合解析により、若齢期 (5-7ヶ月齢) のFLNA-Tgマウス大脳皮質ではクロマチン動態変化を伴ってc-Fosをはじめとする神経活動関連遺伝子の発現量が亢進していた一方で、同組織のメタボローム解析ではドーパミンをはじめとする神経伝達物質レベルが低下していた。FLNAはドーパミンD2受容体との直接的な蛋白結合が知られており、若齢期のFLNA-Tgマウス線状体においてはドーパミンD2受容体の発現量が亢進していた。老齢期 (14-16ヶ月齢) のFLNA-Tgマウス大脳皮質ではc-FosやドーパミンD2受容体の蛋白発現量は一転して低下し、これらはPSPの剖検脳所見に類似していた。ビデオトラッキングによる自動行動解析により老齢期のFLNA-Tgマウスは運動機能と社会性が低下していた。これら解析結果は、FLNAがPSPにおけるタウ凝集だけでなく、ドーパミン代謝異常にも関与する可能性を示した。

また、我々はPSPに同定されたFLNAレババリエントがFLNA自身の1分子動態に与える影響を検証するため、分子動力学シミュレーションを実施した。その結果、FLNA蛋白構造のうちドーパミンD2受容体との結合ドメインにおけるレババリエントは、野生型とは異なる揺らぎが生じ、動的に安定化を示した。

本講演では、PSPの疾患感受性因子であるFLNAの生化学的な変化とマルチスケールな時空間動態について概説する。

【略歴】

2025年 - 現在 名古屋大学環境医学研究所発生遺伝分野/疾患ゲノム解析部門 (Genome Maintenance 産学協同講座) 特任准教授
2023年 - 2025年 名古屋大学高等研究院 特任助教
2020年 - 2023年 名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科 医員
2019年 - 2020年 国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科
2015年 - 2019年 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
2012年 - 2015年 名古屋第二赤十字病院 神経内科
2010年 - 2012年 名古屋第二赤十字病院 初期研修

HT-08-3 Bassoon遺伝子バリエントと神経疾患の関係性



矢口 裕章、○野村 太一、
矢部 一郎

北海道大学大学院医学研究院 神経病態学分野 神経内科学教室

われわれは、2018年に側頭葉萎縮を病初期から伴う顕性遺伝性進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy : PSP) 様家系を経験した。病理学的解析で、海馬の著明な萎縮に加え、3 repeat tauと4 repeat tauの蓄積がみられ、tufted astrocyteを有さないことから、Rainwater criteriaにおけるPSP病理診断基準を満たさない既知の疾患に該当しないtauopathyであった。この家系において、シナプス前膜の足場蛋白であるBassoon (BSN) 蛋白遺伝子レババリエントを同定し、細胞実験において同遺伝子バリエントを強制発現させることで不溶化tauの蓄積を生じることを報告した。また、孤発性PSPと臨床診断されている症例の約10%にBSNバリエントを伴うことも報告した。その後、他のBSN遺伝子バリエントを有する孤発性PSP 2例において、PSP病理学的診断基準を満たすものの、海馬にも病変を認めるtauopathyであることを報告した。これらの知見から、BSN遺伝子バリエントは海馬、線条体、脳幹を主たる病変部位としたtauopathyの発症に関与する可能性を考えている。BSN機能異常はパーキンソン病、多系統萎縮症、ハンチントン病、多発性硬化症など様々な疾患に関与すること、神経細胞体にBSN蛋白の蓄積を生じることで病原性を呈する可能性が報告され、BSN proteinopathyという概念が提唱されるに至った。そのような背景のもと、われわれは、最初に見いだしたBSNレババリエント ノックインマウスを作成した。ノックインマウスでは野生型に比べて3ヶ月齢より不安行動の増加を認めるなどの表現型を認めた。病理学的には12ヶ月齢では海馬と線条体でのBSN染色性の増加、黒質ドーパミン神経の減少を認めた。加えて、3ヶ月齢より線条体における小胞モノアミントランスポーター2の染色性低下を認めたことから、ドーパミン神経の機能障害が生じている可能性が考えられた。このようにBSN蛋白の機能異常はドーパミン神経を含む、様々な神経における機能障害を引き起こす可能性が考えられ、神経変性の病態メカニズムに深く関与している可能性を想定している。BSNと神経疾患に関するこれまでの知見に関して孤発性神経疾患との関連を含めて報告する。

【略歴】

2002年 北海道大学 医学部卒業
2002年 北海道大学 神経内科入局
2002年~2013年 北海道大学 神経内科 関連病院勤務
2009年 北海道大学医学部 大学院 入学
2013年 同卒業
2013年~市立札幌病院勤務
2021年 北海道大学 神経内科 准教授 現在に至る

HT-08-4 COQ2 遺伝子とヒトの疾患

○三井 純、MSA レジストリー
コンソーシアム

東京大学大学院医学系研究科 プレジジョンメ
ディシン神経学講座



コエンザイムQは、ミトコンドリア内膜における電子伝達系で重要な役割を果たす脂溶性分子である。酸素呼吸能力を欠いた変異酵母株を用いた研究によって、コエンザイムQの合成過程である、p-ヒドロキシ安息香酸にプレニル基を転移する酵素(ポリプレニルトランスフェラーゼ)をコードする遺伝子として、*coq2*が単離された。真核生物間で保存されており、*coq2*欠損酵母にヒトCOQ2を発現させると、酵母の酸素呼吸能力が回復する。2006年、COQ2の2アレル変異によるヒトの疾患(乳児期発症の腎障害を伴う脳筋症)が報告されて以降、いくつかの表現型(糸球体性腎障害、網膜色素変性症、滑脳症)の症例報告があり、COQ2変異による組織障害の程度の多様性が知られている。これらの既知の表現型に加えて、私たちは2013年、COQ2の2アレル変異をもつ家族性発症の多系統萎縮症2家系を報告した。興味深いことに、うち1家系の発症者2例では、網膜色素変性症を合併していた。さらに、メンデル遺伝性の発症だけでなく、日本人の関連解析から、COQ2遺伝子V393A変異のキャリアが多系統萎縮症発症のリスクになることが示唆された。この変異は、日本人を含む東アジア集団では2~6%程度のキャリア頻度であるが、ヨーロッパ・北米の集団では観察されていない。そこで東アジアからの関連解析を中心にメタ解析が行われ、有意な関連が示された。また、*coq2*欠損酵母にヒトCOQ2野生型とV393A変異型を発現させて酸素消費速度を比較すると、V393A変異型の酸素消費速度は低下しており、本変異は機能障害性であることが示された。COQ2の機能障害と多系統萎縮症発症の関連は、ミトコンドリアの機能障害、酸化ストレスに対する細胞の脆弱性や α シヌクレインの病的凝集などが想像されるが、よくわかっていない。幸いなことにCOQ2は、機能・代謝経路がわかっており、druggableな標的を提供している。ゲノム研究の進歩とともに孤発性疾患における疾患感受性遺伝子は数多く発見されたが、病態の理解とそれに基づく分子標的治療は容易ではない。それでもゲノム研究が、治療法の確立していない多くの神経疾患の治療開発の突破口になることを期待している。

【略歴】

2001年 東京大学医学部医学科卒業
2001年 東京大学医学部附属病院 内科
2002年 三井記念病院 内科
2003年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2004年 東京都健康長寿医療センター 神経内科
2004年 横浜労災病院 神経内科
2005年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2006年 大学院でパーキンソン病の遺伝学的研究
2010年 東京大学医学部附属病院 神経内科 特任助教
2015年 健康成人男性を対象とした、MSA-01 (還元型CoQ10)の高用量投与時の安全性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第I相反復投与試験(UMIN000016695)を実施
2017年 東京大学大学院医学系研究科 分子神経学講座 特任准教授
2018年 多系統萎縮症に対するMSA-01の有効性及び安全性を検討する、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験(UMIN000031771)を実施
2022年~ 東京大学大学院医学系研究科 プレジジョンメディシン神経学講座 特任准教授

HT-08-5 APOE遺伝学的検査の2つの側面 –疾患感受性検査 vs 薬理遺伝学的検査–

○関島 良樹

信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科



APOEは、アルツハイマー病(AD)の発症リスクに関与する遺伝子である。APOEは、112番目と158番目のアミノ酸をコードする2つの一塩基置換(rs429358, rs7412)の組み合わせにより3つの主要な遺伝型($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$)が規定され、 $\epsilon 4$ がAD発症のリスクになる。APOE遺伝型の頻度は日本人健常者では $\epsilon 3^*3$ が74.5%と最も高く、続いて $\epsilon 3^*4$ (16.6%)、 $\epsilon 2^*3$ (6.4%)、 $\epsilon 4^*4$ (1.7%)、 $\epsilon 2^*4$ (0.2%)、 $\epsilon 2^*2$ (0.2%)の順となる。一方、AD患者では $\epsilon 4$ の頻度が健常人に比して高く、 $\epsilon 2$ の頻度が低いことから、 $\epsilon 4$ はADのリスク因子、 $\epsilon 2$ は防御因子として作用すると考えられている。日本人においては、APOE遺伝型 $\epsilon 3$ ホモ接合体と比較して、 $\epsilon 4$ ヘテロ接合体は3.9~5.6倍、 $\epsilon 4$ ホモ接合体は21.8~33.1倍アルツハイマー型認知症を発症するオッズが上昇する。ADは多因子疾患であり、複数の遺伝要因と環境要因が発症に関与する。APOE遺伝学的検査により得られる情報は発症リスクに関する確率であり、単一遺伝子疾患における遺伝学的検査のような診断的な意義は乏しい。 $\epsilon 4$ を保持していてもADを発症しないこともしばしばあり、AD患者の約1/3は $\epsilon 4$ を保持しない。一方で近年、大規模な剖検コホートおよび臨床コホートのバイオマーカー解析から、 $\epsilon 4^*4$ は晩発性遺伝性ADの原因遺伝子と解釈することが可能であるとの報告もある。この様な状況およびAD治療の現状から、国内外のガイドラインでは、AD診断や発症予測を目的としたAPOE遺伝学的検査は推奨されていない。

一方、ADに対する抗アミロイド β 抗体薬の治験で、 $\epsilon 4$ が同薬の副作用であるARIA発生のリスクであることが明らかになった。抗アミロイド β 抗体薬の上市に伴い、AD発症の遺伝学的リスクとしてのAPOEという従来の考え方に加え、APOE遺伝型の情報を抗アミロイド β 抗体薬治療に関する患者・家族との共同意思決定や、副作用の発現頻度の予測などの臨床に活用する薬理遺伝学的な意義が生じている。APOE遺伝学的検査は、本邦では主に研究目的に実施されており、臨床への応用が可能な体外診断医薬品承認を受けたAPOE遺伝学的検査は整備されていないが、臨床で実施できる適正な検査体制整備が進んでいる。薬理遺伝学的なAPOE遺伝学的検査は、脳神経内科医が主体的に実施する必要があり、脳神経内科医の遺伝医療に関する理解の向上や、脳神経疾患に精通した遺伝カウンセラーの育成が急務である。

【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

頭痛医療のデジタルトランスフォーメーション：現状と課題

座長：山元 敏正 埼玉医科大学 脳神経内科
竹島多賀夫 社会医療法人寿会 富永病院 脳神経内科・頭痛センター

〈ねらい〉

医療のデジタル・トランスフォーメーションが急速に進展している。脳神経内科領域の疾患のなかでも、頭痛医療は比較的早くAIの活用やオンライン診療、デジタル・トランスフォーメーションが実践されてきた。現状について総括しさらなる進展のための課題を議論する。

後援：日本頭痛学会

HT-09-1 頭痛診療におけるAI活用の展望：期待と課題

○山元 敏正

埼玉医科大学 脳神経内科



AI(人工知能)は、人間の知能を必要とするタスクを実行可能にするコンピューターやソフトウェアを作成する科学および工学の学際的分野である。その中核を成す技術は「機械学習」であり、大量のデータをもとにコンピューターがトレーニングを重ね、人間がおこなう推論や予測を実行する仕組みである。近年、AI技術は飛躍的な進歩を遂げ、我々の生活や産業に大きな変革をもたらしている。医療分野においても例外ではなく、癌の早期発見や個別化治療計画の立案支援など、患者に最適な医療を提供する可能性が示されている。頭痛診療においても、AIの導入は新たな地平を切り開く可能性を秘めている。

日本において片頭痛患者は約1000万人と推定されているが、頭痛専門医の数は1,500人足らずであり、特にその多くが関東および関西地域に偏在している。このような状況では、多くの頭痛患者が適切な診断や治療を受けることは困難であるため、AIの普及と発展はこれらの課題を解決するための極めて有用なツールとなり得る。

近年の研究では、AIが頭痛医療に果たす役割として以下が挙げられている(Stubberud Aら, 2024): 1) 機械学習を活用した自然言語処理による頭痛研究への応用、2) 頭痛疾患の診断、分類とそのサブタイプの同定、3) 将来的な病状予測、4) 頭痛発作の予測、5) 治療効果の予測、6) 機械学習による処方支援。さらに、患者自身がAIを利用して頭痛のタイプや傾向、治療法があることを理解することで、医療機関を受診する動機付けにつながる可能性も期待される。

一方で、AI導入に伴う課題も指摘されている。たとえば、AIアルゴリズムや学習データに含まれるバイアスの影響により、不正確な結論が導かれるリスクがある。特に日本国内では、これらの妥当性を検証し、品質を保証する制度が十分に整備されていない。AIを医療機器として認定するためには、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の承認が必要である。しかし、現行の制度では、変更されない固定的な機能を持つソフトウェアのみが対象となっており、深層・機械学習などによって機能が進化するAIプログラム・アプリ・ソフトウェアなどの精度管理や規制の在り方については、依然として課題が残されている。今後は、AI技術の進化に対応した制度設計と規制の枠組みの構築などが必要である。

【略歴】

1982年：埼玉医科大学卒業
1987年：埼玉医科大学神経内科 大学院卒業
1987年：埼玉医科大学附属病院 神経内科 助手
1991年：米国NIH NINDS visiting fellow (2年3か月)
1998年：埼玉医科大学病院 神経内科 病院講師
2000年：埼玉医科大学病院 神経内科講座 講師
2005年：埼玉医科大学病院 神経内科講座 准教授
2012年：埼玉医科大学病院 神経内科講座 教授
2014年：埼玉医科大学病院 神経内科講座 診療部長
2020年：埼玉医科大学病院 副院長
2024年：埼玉医科大学 医師会長

HT-09-2 AIによる頭痛診断サポート、治療方針の提案、発作予測の現状



○滝沢 翼、井原 慶子

慶應義塾大学医学部 神経内科

人工知能 (Artificial intelligence; AI) の発展に伴い、頭痛領域においても診断支援、治療方針の提案、発作の予測などを旨とした研究が展開されている (Ihara K et al, Curr Pain and Headache Reports, 2024). 上記を実現するためには、AIを用いた解析・解釈が可能な信頼性の高いデータが不可欠である。問診票、カルテ、頭痛ダイアリー、ウェアラブルデバイスなど、多様な情報を基にデータ収集を行うが、それらを効果的に統合する方法論に課題がある。倫理的配慮、AIモデルの外的妥当性の検証も重要である。AIは病態理解に重要となる根拠には基づかずに解析を行う場合もあるため、臨床家とAIの専門家が連携しながら取り組んでいくことも肝要と考える。

国内では、富永病院における頭痛患者4000名分のデータを用いて、背景因子や頭痛の特徴を含む17項目の問診票を基に頭痛診断モデルを作成し、非専門医による診療支援の有用性を検証した研究が報告されている (Katsuki M et al, Cephalalgia, 2023). 海外からは、片頭痛に対してCGRP関連抗体薬の効果を予測するAIモデルの開発も進んでいる。たとえば、712名のデータを基に投与開始後早期の月間頭痛日数の減少量などから長期効果を予測するモデル (Gonzalez-Martinez A et al, Eur J Neurol, 2022), 336名のデータを基に投与開始後早期の月間頭痛日数の減少に加え、慢性化してからの年数、ベースラインの急性期治療薬の内服回数なども組み合わせて長期効果を予測するモデル (Romozzi M et al, Cephalalgia, 2024) が報告されている。さらに、4260名のベースラインの月間頭痛日数、持続時間や強度、患者背景 (年齢・BMIなど)、過去の予防薬の使用状況、誘発因子などのデータを基に、CGRP関連抗体薬を含む7種類の予防薬の治療効果を予測するモデルも開発されている (Chiang CC et al, Headache, 2024). 電子頭痛ダイアリーやウェアラブルデバイスを用いた片頭痛発作予測の試みも進行中である (Stubberud A et al, Cephalalgia, 2023). 様々な研究が行われており、複数の予測式が作成されてきたが、実用化に至る例はかなり少ない。今後どのようなプロセスを経て実用化するのか、コンセンサスを形成する必要があると考える。

本講演では、上記の研究を含め、頭痛領域におけるAI研究の現状についてオーバービューする。

【略歴】

【略歴】
2010年 慶應義塾大学医学部 卒業
2012年 慶應義塾大学医学部 神経内科 入局
2016年 Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School 留学
2018年 慶應義塾大学医学部 神経内科 助教
2020年 同 専任講師

【所属学会】
日本神経学会 (頭痛セクション、母性神経学セクション コア・メンバー)
日本頭痛学会 (幹事)
国際頭痛学会 (Education Committee) など

【受賞歴】
2014年 喜多村賞 (日本頭痛学会)
2018年 Frontiers in Headache Research Scholarship (米国頭痛学会)
2024年 三四会奨励賞 (慶應義塾大学医学部三四会)

HT-09-3 頭痛領域のオンライン診療



○秋山 久尚

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学

オンライン診療は、いまでは『頭痛の診療ガイドライン2021』で「内服治療、在宅自己注射、在宅酸素療法などを導入している頭痛患者へ遠隔医療を併用することは、頭痛専門医による継続的頭痛診療を可能にし、薬剤の使用過剰を予防する。頭痛診療において遠隔医療の併用は有用である」と有用性が明記されているが、嘗ては医師法第20条により禁止されていた。しかし、1997年12月に離島や僻地など直接対面診療が困難な場合には、直ちに医師法第20条に抵触するものではないとの解釈で合法的に可能となり、2011年3月には直近まで診療を継続してきた慢性期疾患など病状が安定している患者に対しては在宅医療を主としたオンライン診療を行っても差し支えなくなった。同時期、われわれも頭痛領域におけるオンライン診療の将来の実用化を予想、頭痛専門医-患者・主治医同席間の頭痛オンライン診療を実験的に検証し、頭痛オンライン診療は当時より十分に施行可能で将来の地域医療に貢献が可能と結論付けた。一方で、今後の専門医と一般医におけるオンライン診療の普及化、患者・家族への十分な説明、画像伝送セキュリティ、診療録の記載、診療の実施責任、費用などの課題があることも示した。その後、2015年8月にはオンライン診療が実質解禁となり、2019年末から始まった新型コロナウイルス感染症拡大を受けオンライン診療制度の形成が加速し、2020年4月、ついに慢性頭痛がオンライン診療の保険適用疾患に追加され、2022年4月に初診料の算定も可能となった。これにより患者は定期通院のための移動時間や待ち時間から解放され、全国どこからでも、子育てや仕事の合間に、他人の目を気にせず受診が可能となった一方、特に急性発症の頭痛初診患者に対する医師-患者間によるオンライン診療では、問診からは一次性頭痛が考えられても、細かな神経学的診察や画像検査が不可能なため適切に二次性頭痛の鑑別診断が可能であるか、さらに必要時には適切な対面診察や画像検査の指示出しが可能であるかという問題点も提起されている。このため頭痛領域のオンライン診療では、頭痛の鑑別診断ポイントを熟知した上での問診や診察技術が必要であり、さらに一般社団法人日本医学会連合が作成した『オンライン診療の初診に適さない症状』などの診療ガイドラインを踏まえて診療する必要がある。本講演では頭痛領域のオンライン診療の有用性と問題点について改めて考えたい。

【略歴】

1988年 北里大学医学部医学科 卒業
1988年 北里大学病院 内科学 研修医
1989年 国家公務員等共済組合連合会 立川病院 内科医員
1991年 北里大学医学部 内科学Ⅲ (神経) 助手
1994年 北里大学病院 救命救急センター部 専任指導医・北里大学医学部 内科学Ⅲ (神経) 助手 (病棟医)
1995年 米国テキサス州 ベイラー医科大学 神経内科 留学
1997年 北里大学病院 救命救急センター部 専任指導医・北里大学医学部 内科学Ⅲ (神経) 助手 (研究員)
1998年 医療法人社団幸隆会 多摩丘陵病院 内科医員
2000年 医療法人社団幸隆会 多摩丘陵病院 内科医長
2001年 北里大学病院 救命救急センター部 専任指導医・北里大学医学部 内科学Ⅲ (神経) 助手 (研究員)
2002年 川崎市立井田病院 神経内科 医長
2004年 川崎市立井田病院 神経内科 部長
2006年 北里大学医学部 神経内科学 専任講師
2006年 大和市立病院 神経内科 科長
2007年 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学 講師
2014年 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学 准教授
2020年 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学 教授
2021年 聖マリアンナ医科大学病院 脳卒中センター 副センター長
2023年 聖マリアンナ医科大学病院 脳卒中センター センター長

HT-09-4 頭痛医療におけるメタバースの活用

○島津 智一

埼玉精神神経センター 脳神経内科



近年、頭痛医療分野は診断および治療において革新的な進展を遂げているが、患者が抱えるセルフ・スティグマやソーシャル・スティグマは依然として治療介入への大きな障壁となっている。一方、メタバースは人工知能、拡張現実/仮想現実のインターネットおよび量子コンピューティング技術を組み合わせることで、革新的なソリューションを開発し、医療への活用が期待されている。本シンポジウムでは、メタバースが頭痛医療が抱える課題解決の革新的なツールとなり得る可能性があるかについて議論する。まず、頭痛患者と共有する空間の仮想化がもたらす利点について論じる。メタバースを活用した「メタバース頭痛プラットフォーム」では、頭痛を抱えている人に対して安全かつ匿名性の高い環境を提供することが可能であり、特にプライバシーを確保しながら自己表現を促進する新たな試みとして期待されている。次に、片頭痛は生涯にわたりQOLに及ぼす支障度が世界第2位の疾患にも関わらず、セルフ・スティグマのために約8割の患者は医療に繋がっていない。そこで、片頭痛教育および啓発のデジタルトランスフォーメーションについて検討する。メタバース技術を活用することで、医療従事者や片頭痛患者が片頭痛のメカニズムや最新治療法について学ぶための仮想空間内プログラムの受講が、時と場所を選ばず可能となる。これにより、頭痛専門医への受診率の向上や治療アドヒアランスの改善が期待される。さらに、患者間および医療従事者間の連携強化についても触れる。メタバース内でのピアサポートグループや、偏在する頭痛専門医と産業医や学校医などのオンライン診療で繋がる連携医療を提案する。これにより、地理的制約を超えた多職種連携が可能となり、患者中心の個別化医療の実現が加速すると考えられる。最後に、メタバースを活用した次世代頭痛診療の可能性と課題について論じる。メタバース頭痛プラットフォームで行った試用事例から得られた知見を共有するとともに、技術的・倫理的課題を検討し、今後の展望を示す。本シンポジウムでは、メタバース技術が片頭痛患者の抱えるスティグマをはじめとした様々な課題をどのように解決し得るかを明らかにし、頭痛医療の新たな可能性を提案する。参加者が革新的技術と臨床現場の融合による医療の質向上を理解し、患者の行動変容をもたらし実践へとつなげる一助となることを目指す。

【略歴】

島津 智一(しまづ ともかず)
埼玉精神神経センター 院長補佐

1995年埼玉医科大学医学部卒業。医学博士を取得後渡米、ペンシルバニア大学にて脳循環代謝関連の基礎研究に従事。2004年に帰国後は埼玉医科大学病院にて脳神経内科・脳循環代謝の領域で研鑽を積み、埼玉医科大学総合医療センター、埼玉医科大学医学部神経内科専任講師を経て2008年より埼玉精神神経センターにて脳神経内科医として勤務。専門領域は神経難病、認知症、頭痛をはじめとする脳神経疾患の診療。2015年4月より埼玉精神神経センター 院長補佐に就任。日本神経学会の神経専門医、指導医、ガイドライン委員、日本老年医学会の専門医、指導医、日本自律神経学会の代議員、日本脳卒中学会の代議員、日本頭痛学会の専門医、指導医、代議員および、ガイドライン委員、診療向上委員、教育関連委員、AI関連小委員長などを兼任。頭痛医療研究を担う次世代の若手医師とともにを行った臨床研究で2023年10月第26回国際神経学会最優秀ポスター賞、2024年4月[WILEY Top Cited Article 2022-2023]を受賞。

HT-09-5 頭痛患者に対するアドボカシーについて考える ～職場と社会における包括的対応の重要性～

○栗木 悦子

鳥取県済生会境港総合病院 脳神経内科



片頭痛をはじめとする頭痛性疾患は、頻度・支障度が高い神経疾患であり、世界的に大きな疾病負担をもたらしている。Global Burden of Diseases (GBD) 2016年版によると、片頭痛の有病率は第6位、障害生存年数(YLD)で表される疾病負担は第2位であったと報告されている。片頭痛は日常生活のみならず、社会生活や職業生活、経済面にも大きな影響を及ぼしている。特に、片頭痛はアブセンティイズム(欠勤・休業)以上にプレゼンティイズム(労働遂行能力低下)が深刻であり、わが国では年間3600億円～2兆3000億円の経済損失が発生していると推計されている。さらに、片頭痛に対する社会的偏見(スティグマ)も課題として注目されている。このスティグマは、片頭痛に対する社会の認識や、経済的・政治的な資源の利用可能性、さらには患者自身の疾患の捉え方や受診行動にまで大きな影響を及ぼしている。このように、片頭痛は世界的な公衆衛生上の優先課題であるにもかかわらず、十分な対応がなされていない。その主な原因として、一般的な認識不足、スティグマ、不十分な医療体制、専門家の不足が挙げられる。これらの課題を解決するためには、頭痛患者への多面的なアドボカシー活動が不可欠である。現在、日本においてもさまざまなアドボカシー活動が展開されているが、本講演では、1)職場、2)教育、3)公共政策、4)医療システム、5)支援団体やコミュニティ、この5つの観点から、今後の取り組みについて考察する。職場におけるアドボカシーは、多大な経済損失に対応するという点でも重要である。具体的には、教育・啓発、環境整備、健康管理・サポートが挙げられる。その好適例として、「FUJITSU頭痛プロジェクト」は国際的にも高く評価されている。教育におけるアドボカシーとしては、学校教育での頭痛管理の導入や大学などでの専門教育の強化が求められる。また、公共政策に対しては、頭痛管理の重要性を認識した政策提言や、公的健康キャンペーンの実施が望まれる。医療システムにおいては、頭痛専門外来や頭痛センターの整備、非専門医の支援、未承認治療薬の適応拡大が重要である。支援団体やコミュニティでは、患者同士の交流促進や地域啓発イベントを通じた支援文化の醸成が求められる。本講演では、これらの取り組みを総括し、片頭痛をはじめとする頭痛性疾患が患者個人および社会全体に与える影響を軽減するための方策について提案する。

【略歴】

[学歴および職歴]

1986年3月 鳥取大学医学部卒業
1986年4月 鳥取大学医学部 脳神経内科
1987年4月 山陰労災病院 神経内科
1988年4月 鳥取大学医学部 脳神経内科
1991年4月 鳥取県済生会境港総合病院 神経内科
2016年7月 鳥取県済生会境港総合病院 脳神経内科 特任部長
2022年4月 鳥取県済生会境港総合病院 特任副院長 兼 脳神経内科 特任部長 現在に至る

[所属学会・資格]

日本神経学会 専門医
日本内科学会 総合内科専門医
日本頭痛学会 専門医
日本認知症学会 専門医
日本脳卒中学会 専門医

神経変性疾患Prodromalステージにおける神経画像の役割

座長：花川 隆 京都大学医学研究科 脳統合イメージング分野
樋口 真人 量子科学技術研究開発機構 脳機能イメージング研究センター

＜ねらい＞

神経変性疾患に対して疾患修飾療法がオプションとなる時代の夜明けを迎え、疾患前駆段階 (prodromal stage) における早期診断が益々重要性を増している。ニューロイメージングは、疾患前駆段階の早期診断に大きな役割を果たすことが期待される。本シンポジウムでは、ニューロイメージングを検査項目に含んだコホート研究での知見を中心に、疾患前駆段階の早期診断におけるニューロイメージングの役割を議論する。

HT-10-1 Prodromal期におけるパーキンソン病関連疾患の発症予測：多次元データに基づく機械学習モデル



○若杉 憲孝^{1,2}

¹ 東京都立神経病院 脳神経内科、² 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター

パーキンソン病(PD)関連疾患は、発症前駆期(Prodromal期)においても神経変性が進行する。この段階で疾患リスクを正確に予測することは、早期介入や進行抑制の可能性を広げる上で重要である。本演題では、臨床データと複数の神経画像を含むマルチモーダルデータを統合し、Prodromal期におけるPD関連疾患の発症リスクを予測するための機械学習モデルの開発について紹介する。

本モデルでは、MRIから得られた脳容積データや脳機能結合データ、ドパミントランスポーターSPECT、MIBG-SPECT、臨床症状スコアを含む多施設共同研究のデータを特徴量として用いており、施設内および施設間の標準化処理や特徴選択技術を組み合わせて解析を実施した。初期検証では、Prodromal期におけるPD関連疾患発症リスクを高精度で予測できることが示された。さらに、特定の神経画像マーカーが発症リスクの強い予測因子として有用であることを確認した。

現在アクセス可能な技術とデータを活用すれば、PD関連疾患の早期診断や予防的介入において重要な役割を果たす疾患予測モデルがすでに開発可能である。一方で、マルチモーダルデータの統合手法、とりわけ特徴選択プロセスの改善は今後の課題である。本演題ではこれらの課題の解決を含めた今後の展望についても議論する。

【略歴】

2009年 群馬大学医学部医学科 卒業
2009年 - 2014年 総合病院聖隷三方原病院 初期臨床研修・脳卒中科
2014年 - 2017年 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
2017年 - 2024年 国立精神・神経医療研究センター病院 脳病態統合イメージングセンター
2024年 - 東京都立神経病院 脳神経内科

24
日

ホ
ット
ト
ピ
ク
ス

HT-10-2 アルツハイマー病プレクリニカル・プロドローマル期治験即応コホートJ-TRCと画像・体液バイオマーカー



○岩坪 威

国立精神・神経医療研究センター神経研究所

アルツハイマー病(AD)の疾患修飾薬の開発が進み、MCI(プロドローマル期)から軽度認知症レベルの有症状期に対してレカネマブ・ドナネマブ等の抗アミロイドβ抗体薬の臨床実用が開始された現在、効率的な研究参加体制が求められると同時に、今後の治験の対象は無症候期(プレクリニカル期)に移行しつつある。ADNI研究等で行われてきた縦断観察による自然歴、新規評価法の確立と、薬剤治験に適格な参加者の同定を両立する方策として、我々はプレクリニカル期ADを主対象とする治験対応コホート(トライアル・レディ・コホート; TRC)の樹立を目指して、2019年にJ-TRC研究を開始した。J-TRCでは、オンラインで参加可能な「J-TRCウェブスタディ」を介して参加者を登録し、「J-TRCオンサイト研究」に招聘してアミロイド陽性、非認知症期ADの参加者からなるTRCを構築する。プレクリニカル期AD等が疑われ、薬剤治験に適切な条件を満たす参加者には、結果のフィードバックとともに治験情報を提供し、希望に沿った効率的な治験参加を支援する。J-TRC研究組織は東京大学を代表とする全国7研究機関と、PETならびに生化学バイオマーカーの専門コアから構成される。J-TRCウェブスタディには2024年末の段階で14590名が登録、J-TRCオンサイト研究では、PACCなどのプレクリニカルADにおける早期変化を鋭敏に検出する認知機能検査、アミロイドPET、血液バイオマーカーを検討する縦断疾患コホート研究に773名の登録が得られている。アミロイドPETの視覚陽性もしくはセンチロイド値12以上を基準に組み入れられた参加者は194名(26%)、うち48名がプレクリニカル期等AD治験に参加され、うち24例がランダム化を達成した。血漿バイオマーカーによる脳アミロイド予測能を検討するため、質量分析法を用いたAβ(島津テクノリサーチ社委託)、スレオニン217リン酸化タウ(p-tau217)イムノアッセイ(イーライ・リリー社研究所との共同研究)によるPET視覚読影結果の予測能をROC解析で検討すると、AUC値はAβ42/Aβ40比で0.85、p-tau217で0.91であり、アミロイドPET画像結果を高い効率で予測できることが確認された。今後J-TRCを通じてプレクリニカル期ADのバイオマーカー診断が確立され、ADの超早期治療薬の実用化に繋がるものと期待される。本研究はJ-TRC研究グループによる共同成果である。

【略歴】

昭和59年 東京大学医学部卒
昭和61年 東京大学医学部附属病院神経内科入局
平成10年 東京大学大学院薬学系研究科 臨床薬学教室教授
平成19年 東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野教授(現在に至る)、
令和2年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所所長(兼務)、
日本認知症学会理事長

主な受賞

MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research

2012年 米国神経学会Potamkin賞

2023年度上原賞

2024年 紫綬褒章

HT-10-3 健診と連携したレビー小体病前駆期抽出



○平賀 経太¹、勝野 雅央^{1,2}

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

学、²名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学

レビー小体病(LBD)はパーキンソン病(PD)とレビー小体型認知症(DLB)とを含む疾患概念でα-シヌクレインの神経細胞内蓄積を病理学的特徴とする。自律神経障害、嗅覚障害、レム睡眠行動異常症(RBD)などのプロドローマル症状が運動症状や認知症に10~20年先行することが知られており、発症リスク評価に重要と考えられている。また、α-シヌクレインが腸管野迷走神経から上行性に伝播する「Body-first」、嗅球や扁桃体から下降性に伝播する「Brain-first」の2つのサブタイプが提唱されるなど、レビー小体病のプロドローマル期から症候期にかけての病態進展様式は多様性に富むことが知られている。我々は2017年より健診受診者に対しプロドローマル症状に関する質問紙調査を実施し、これまでに50歳以上の健常者21,828名のうち1,490名(6.8%)が自律神経障害、嗅覚障害、RBDのうち2つ以上を有するハイリスク者であることを同定した。また、ハイリスク者のうち約3分の1がDaT-SPECTまたはMIBGのうち1つ以上の画像異常を有し、DaT-SPECT画像異常率はプロドローマル症状を有しないローリスク者と比較して約4倍であることを見出した。さらに、ハイリスク者において血漿ニューロフィラメント軽鎖(NfL)がローリスク者と比較し有意に上昇していることを明らかにした。DaT-SPECT・MIBGが正常であるハイリスク者と比較して、DaT-SPECT異常のみを有するハイリスク者では運動症状(MDS-UPDRS III)が、MIBG異常のみを有するハイリスク者では嗅覚(OSIT-J、SAOQ)、RBD症状(RBDSQ)が有意に悪く、それぞれ、「Brain-first」、「Body-first」に近い集団と考えられた。これまでに、ハイリスク者87名で最長6年、ローリスク者33名で最長4年の縦断的評価を完了しており、ハイリスク群はローリスク群と比較してMoCA-Jの低下速度が有意に速かった。ベースライン時のMIBG画像異常例は非異常例と比較してMoCA-J、MDS-UPDRS III、OSIT-Jの悪化が速く、DaT異常例では非異常例と比較してMoCA-J、OSIT-Jの悪化が有意に速いことが明らかとなった。健診と連携したアンケートにより抽出したハイリスク群は、レビー小体病の実態を反映した多様性に富み、こうしたリスク分類は認知機能の経時的低下と関連していた。さらにベースラインのDaT・MIBG異常は認知機能・嗅覚機能の経時的低下と関連し、MIBG異常は運動機能の経時的低下とも関連していた。

【略歴】

2013年 名古屋大学医学部 卒業
2023年 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 客員研究員
2023年 名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科 医員 現在に至る

HT-10-4 地域高齢住民における血漿バイオマーカー、および脳萎縮や白質病変が認知症発症に及ぼす影響：久山町研究



○小原 知之^{1,2}、二宮 利治²

¹九州大学大学院医学研究院 精神病態医学、²九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学

認知症の信頼できる脳脊髄液・血液バイオマーカーとしてアミロイドβ (Aβ) 42/40、リン酸化タウ (pTau)、glial fibrillary acid protein (GFAP)、およびneurofilament light chain (NfL) の4因子が報告されている (Lancet Neurol 2021; 21:66)。一方、脳萎縮は認知症に特徴的な形態学的変化であり、主に灰白質容積が低下する。また、脳小血管病の一つである白質病変も認知症患者に高頻度で認められる所見である。しかし、認知症のない地域住民を対象に、前述した血液バイオマーカーが認知症発症に与える影響や脳部位別の灰白質容積低下および白質病変の増大が認知症発症に及ぼす影響を検討した研究はほとんどない。

福岡県久山町では、1985年より認知症の疫学調査 (久山町研究) を継続しており、前向き追跡調査や頭部MRI画像データを用いた脳画像研究の成績を用いて認知症の実態を解明している。まず、認知症のない久山町高齢住民を前向きに追跡した成績を用いて血液バイオマーカーと認知症発症の関係を検討した。その結果、血漿Aβ42/40の低下、血漿pTau181、GFAP、およびNfLの上昇に伴い、認知症の発症リスクはいずれも有意に上昇した (全傾向性 $p < 0.05$)。さらに、既知の危険因子で構成されたモデルにこれら4因子を追加した結果、C統計量は0.727から0.765と認知症発症の予測能は有意に改善した ($p < 0.01$)。続いて脳部位別の灰白質容積低下と白質病変容積増加が認知症発症に及ぼす複合的な影響を検討した。脳部位別の灰白質容積と認知症発症の関連では、内側側頭葉、島、海馬、および扁桃体の灰白質容積低下に伴い認知症の発症リスク (多変量調整後) はいずれも有意に上昇した (全傾向性 $p < 0.05$)。また、白質病変容積の増加は認知症発症の有意な危険因子だった (傾向性 $p < 0.001$)。さらに、前述した4領域のうち脳容積低下を認めた領域数と白質病変容積が認知症発症に及ぼす複合的な影響を検討したところ、脳容積低下領域数と白質病変容積の複合的な増加に伴い、認知症の発症リスクは相加的に上昇した。

わが国の日本人地域高齢住民において血漿Aβ42/40の低下、血漿pTau181、GFAP、およびNfLの上昇、内側側頭葉、島、海馬、および扁桃体の灰白質容積低下、および白質病変容積の増大は認知症発症の有益な血液・脳画像マーカーであることが示唆される。

【略歴】

2003年 九州大学医学部卒業
2007年 九州大学大学院医学研究院 病態医学専攻博士課程入学
2011年 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学 助教
2016年 ハワイ大学医学部 老年科 研究員
2017年 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学 助教
2020年 九州大学病院 精神科神経科 講師
2021年 九州大学病院 精神科神経科 診療准教授
2025年 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学 准教授
現在に至る

24
日

ホ
ッ
ト
ト
ピ
ッ
ク
ス

シンポジウム

Understanding Aging and Neuromuscular Disease from the Perspective of Disruption of the Autophagy-Lysosomal Pathway

Chairs : Hitoshi Shimada

Department of Functional Neurology & Neurosurgery, Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Kensuke Ikenaka

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

《Objective》

The autophagy-lysosome pathway is crucial for body-wide homeostasis, including the brain. Its functionality declines with aging and is impaired early in various neuromuscular diseases. Understanding, monitoring, and intervening in this pathway holds promise for new diagnostic and therapeutic strategies. This symposium will provide an overview of the latest findings on the autophagy-lysosome pathway, from basic science to clinical research. Topics include its role in neuromuscular disease onset, therapeutic targeting, and imaging biomarkers. The first three presenters will discuss molecular mechanisms and dysfunctions in aging and disease; the next three will cover muscle and neurodegenerative diseases, and PET imaging. We hope the learnings from this symposium will pave the way for new approaches to overcoming neuromuscular diseases in our aging society.

S-01-1 Autophagy; The Guardian Of Cells Against Diseases And Aging



○ Tamotsu Yoshimori

Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

Autophagy is an evolutionarily conserved membrane trafficking from the cytoplasm to lysosomes. Most of our understanding of the process has come after identification of yeast autophagy-related (ATG) genes in 1993 by Yoshinori Ohsumi. This break through brought a dramatic expansion of the field and Ohsumi received the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2016. I started to expand his achievement in yeast to mammalian by joining his lab in 1996 and have been devoting my effort to understand mechanisms and physiological relevance of mammalian autophagy for the last 29 years. We could visualize autophagosome in living cells for the first time by identifying an autophagosome-binding protein and the protein LC3 has been mostly used as a golden marker in autophagy studies until now. This single paper has been cited in over 7,800 papers, which is the most cited paper in the field.

We found that autophagy selectively eliminates invading pathogenic bacteria, opening a new field on host-pathogen interaction. We also found selective elimination of damaged lysosomes by autophagy. This "lysophagy" suppresses development of nephropathy in hyperuricemic mice.

We found that the amount of a negative regulator of autophagy, Rubicon, which we identified previously increased in various tissues of aged animals thereby causing age-dependent suppression of autophagy. We demonstrated that KD/KO of Rubicon extends lifespan and ameliorates several age-associated phenotypes including Parkinson's disease. We further showed that Rubicon also increases during cellular senescence; up-regulation of autophagy by Rubicon KD suppresses cellular senescence. In addition, Rubicon is involved in exosome production independently of autophagy, and the suppression of Rubicon was able to inhibit the production of pro-senescence exosomes, which increase in aged animals. The results suggest that autophagy could be a target of health span extension, which is the critical issue of the super-aged society.

【Curriculum Vitae】

Prof. Tamotsu Yoshimori was graduated from Osaka University and received his PhD degree in Medical Science from the University. After working at several places including European Molecular Biology Laboratory and National Institute of Basic Biology (Prof Yoshinori Ohsumi's lab), he became a professor at Graduate School of Frontier Biosciences / Medicine, Osaka University in 2010. He acted as the dean of Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University in 2018-2022. He is now a professor emeritus of Osaka University and a specially appointed professor in Graduate School of Medicine, Osaka University. He is an editor of Journal Cell Science, and on the editorial board of Journal of Cell Biology, and so on. He was a president of Japan Society for Cell Biology in 2016-2018. He was awarded many prizes including Medal with Purple Ribbon in 2019 by Japanese Government and Highly Cited Researchers 6 times by Clarivate Analytics.

S-01-2 Maintenance of lysosomal homeostasis by autophagy and its roles in aging and disease



○ Shuhei Nakamura

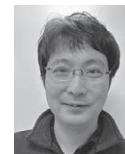
Department of Biochemistry, Nara Medical University, Japan

Lysosomes are the main digestive organelles and serve as a signaling hub linking environmental cues to cellular metabolism. Through these functions, lysosomes play a critical role in maintaining cellular and organismal homeostasis. However, how lysosomal homeostasis is maintained is not well understood. Lysosomes are frequently damaged by a variety of substances including crystals, silica, lipids, bacteria, toxins, amyloid proteins and ROS. When lysosomes are damaged, acidic contents leak out, which leads to oxidative stress, inflammation, and cell death, making the damaged lysosomes harmful to cells. To restore lysosomal function after damage, cells have developed several defense mechanisms collectively called "lysosomal damage response." We and others have shown that the induction of damaged lysosome-targeting selective 'macro' autophagy and the activation of TFEB, a master transcriptional regulator of autophagy and lysosomal biogenesis, are part of the lysosomal damage response. In addition, we have revealed that lysosomes with small membrane ruptures are rapidly repaired by 'micro' autophagy. Importantly, the failure of the response results in accelerated cellular senescence, organismal aging and several diseases including neurodegenerative diseases with an increase in damaged lysosomes. In this seminar, I will introduce the recent progress about the molecular mechanism of lysosomal damage response and its roles in aging and diseases.

[Curriculum Vitae]

- 2008: Ph.D., Graduate School of Science, Hokkaido University, Japan (Prof. Minoru Tanaka lab.)
- 2008-2011: Postdoc, Laboratory of Molecular Genetics for Reproduction, National Institute for Basic Biology, Japan (Prof. Minoru Tanaka lab.)
- 2011-2016: Postdoctoral research fellow, Molecular Genetics of Ageing, Max Planck Institute for Biology of Ageing, Germany (Prof. Adam Antebi lab.)
- 2016-2018: Assistant Professor, Department of Genetics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan (Prof. Tamotsu Yoshimori lab.)
- 2018-2023: Associate Professor, Institute for Advanced Co-Creation Studies, Osaka University, Japan (Prof. Tamotsu Yoshimori lab.)
- 2023-present: Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Nara Medical University

S-01-3 The Role of Astrocyte Mitophagy in Neuroinflammation



○ Atsushi Kadowaki

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

Astrocytes are the most abundant glial cells in the central nervous system (CNS), where they perform multiple roles, including the regulation of synaptic function and brain metabolism, the production of neurotrophic factors and the formation and maintenance of the blood-brain barrier. Astrocytes are also key players in neurologic diseases, modulating CNS inflammation, neurodegeneration and tissue repair both cell-autonomously and via their interactions with other CNS-resident and CNS-recruited cells.

Astrocytes are known to be activated in the lesions of multiple sclerosis (MS), a major inflammatory disease of the CNS, but how they are involved in the disease pathogenesis is still unclear. Here, we found that *CLEC16A*, a gene linked to MS susceptibility, promotes mitophagy and suppresses proinflammatory responses in astrocytes. A genome-wide CRISPR-based forward genetic screen investigating negative regulators of NF- κ B in astrocytes identified *CLEC16A*. Gene and small molecule perturbation studies in mouse primary and human embryonic stem cell-derived astrocytes in combination with multi-omic analyses established that *CLEC16A* promotes mitophagy, limiting mitochondrial dysfunction and the accumulation of mitochondrial products that activate NF- κ B, the NLRP3 inflammasome and gasdermin D. Astrocyte-specific *Clec16a* inactivation increased NF- κ B, NLRP3 and gasdermin D activation *in vivo*, worsening experimental autoimmune encephalomyelitis, a mouse model of MS. Moreover, we detected disrupted mitophagic capacity and gasdermin D activation in astrocytes in samples from individuals with MS. These findings identify *CLEC16A* as a suppressor of astrocyte pathologic responses and a candidate therapeutic target in MS. Furthermore, this study suggests that defects in astrocyte mitophagy might also be involved in the pathogenesis of a variety of other neuro-immunological and neurodegenerative diseases.

[Curriculum Vitae]

- Curriculum Vitae
- Education :
 - 2017 Ph.D. Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University
 - 2005 M.D. Osaka University School of Medicine
- Work Experience :
 - 2023 - Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka University
 - (2024 - Specially Appointed Associate Professor, 2023 - 2024 Assistant Professor, 2023 Specially Appointed Assistant Professor)
 - 2018 - 2022 Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA (Research Fellow)
 - 2016 - 2017 Higashi Osaka Medical Center, Osaka
 - 2010 - 2016 Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan
 - (2014 - 2016 Research Fellow, 2010-2014 Research Volunteer)
 - 2009 - 2010 Osaka University Hospital, 2007 - 2009 Higashi Osaka Medical Center (Senior resident)
 - 2006 - 2007 Osaka University Hospital, 2005 - 2006 NTT WEST Osaka Hospital (Junior resident)

5月21日(水) 9:50 ~ 11:50

第04会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

S-01-4 Autophagy-Lysosomal Pathway Dysfunction in Muscle Diseases

○ Nobuyuki Eura, Kazuma Sugie

Department of Neurology, Nara Medical University, Japan

In normal muscle fibers, lysosomes and autophagic vacuoles are rarely observed, leaving the role of autophagy in muscle tissue unclear. However, the identification of myopathies with abundant autophagic vacuoles has highlighted the significance of autophagy in muscle pathology. These rare disorders, collectively termed “autophagic vacuolar myopathies” (AVMs), result from lysosomal dysfunction, leading to autophagy abnormalities. Key pathological features include autophagic vacuoles such as autophagosomes and autolysosomes. AVMs are classified into three subtypes.

The first subtype, Pompe disease, is caused by lysosomal enzyme deficiencies and is characterized by excessive autophagic vacuoles and glycogen accumulation, which can occupy entire myofibers. The second subtype includes Danon disease and related disorders, resulting from lysosomal membrane abnormalities. These conditions are defined by distinctive autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF), classifying them as “AVSF myopathies.” The third subtype includes diseases like GNE myopathy and oculopharyngodistal myopathy, marked by rimmed vacuoles (RV). Unlike the first two subtypes, their causative genes lie outside the lysosome, suggesting RVs arise from secondary autophagy dysfunction.

Danon disease, an X-linked dominant disorder, stems from a deficiency of LAMP-2, a lysosomal membrane protein. Male patients develop cardiomyopathy, myopathy, and intellectual disability, while female patients predominantly present with cardiomyopathy. Heart failure is the leading cause of death, with cardiomyopathy determining prognosis. Heart transplantation remains the only curative option. Approximately 30 families have been reported in Japan. Decades of research and identifying the causative gene have led to the recent initiation of clinical trials. Related disorders, such as X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA), have also been identified, though their mechanisms remain unclear.

[Curriculum Vitae]

Nobuyuki Eura is a clinical neurologist and myologist in the Department of Neurology at Nara Medical University. He graduated from Nara Medical University School of Medicine in 2008 and completed his neurology residency at Nara Medical University Hospital. Following his residency, he pursued studies in muscle pathology and neuroembryology, earning a Ph.D. in 2020 with groundbreaking work on a novel method for generating brainstem organoids. From April 2021 to March 2023, he undertook a postdoctoral fellowship in Dr. Ichizo Nishino's lab at the National Center of Neurology and Psychiatry, focusing on the diagnosis and molecular pathomechanisms of oculopharyngodistal myopathy. He is currently engaged in clinical myology, with a focus on muscle pathology and genetics.

S-01-5 Autophagy-Lysosomal Pathway Dysfunction in Neurodegenerative Diseases

○ Keita Kakuda, Kensuke Ikenaka, Hideki Mochizuki

Osaka University, Department of Neurology, Japan

The transmission of misfolded protein aggregates between neurons plays a critical role in the progression of neurodegenerative diseases, yet the molecular mechanisms underlying this process remain unclear. Previous studies have shown that misfolded protein aggregates are internalized via the endosomal-lysosomal system, leading to vesicular rupture. Recently, we identified ruptured lysosomes as key pathways for the transmission of aggregation from exogenous protein aggregates to endogenous naïve proteins in cytosol. This process is protected by the lysosomal damage response, including lysophagy (the selective autophagy of damaged lysosomes) and lysosomal repair via ESCRT machinery.

Using cellular models, we demonstrated that exogenous α -synuclein aggregates accumulate in lysosomes, causing rupture and initiating seeded aggregation of endogenous α -synuclein around the damaged lysosomes. This propagation was further exacerbated by factors that increase lysosomal membrane damage, such as lysosome-damaging reagents or PM2.5 constituents. Exogenous α -synuclein-induced lysosomal damage activated protective mechanisms, including lysosomal repair and lysophagy. Notably, when each of these protective processes was impaired, propagation of α -synuclein aggregation was significantly enhanced.

These findings underscore the importance of the lysosomal damage response in protecting against α -synuclein aggregation and identify damaged lysosomes as critical pathways for aggregation propagation. In this symposium, we will also discuss the role of lysosomal aging in neurodegenerative diseases and explore potential therapeutic strategies targeting lysosomal pathways.

[Curriculum Vitae]

Dr. Keita Kakuda is an Assistant Professor at Osaka University's Department of Neurology and a neurologist specializing in Parkinson's disease and movement disorders. He earned both his MD (2013) and PhD (2019) from Osaka University, completing his doctoral research under Prof. Hideki Mochizuki. He began his career as a resident and clinical fellow at Higashiosaka City General Hospital, followed by a fellowship in neuro-rehabilitation at Morinomiya Hospital. He later served as Chief Physician at Higashiosaka City General Hospital before assuming his current role in 2021. His research focuses on the propagation mechanisms of α -synuclein aggregates, particularly their interactions with lipids and the role of lysosomal aging in neurodegenerative diseases.

S-01-6 Development of imaging techniques targeting lysosomal dysfunction○ Hitoshi Shimada^{1,2}

¹Department of Functional Neurology & Neurosurgery, Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Advanced Neuroimaging Center, National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan

The abnormal protein aggregation in the brain observed in some patients with neurodegenerative diseases and the elderly is partly due to a decline in the function of processing abnormal proteins. In fact, many of the risk genes for neurodegenerative diseases are known to be involved in the degradation system, such as the autophagy-lysosome system. In addition, previous studies demonstrated that the function of the degradation system declines with aging and may contribute to neurodegenerative, cardiovascular, endocrine, and liver diseases, all of which are associated with aging. Taken together, it is thought that the decline in the function of the degradation system is one of the factors that contribute to the aging process, leading to the accumulation of abnormal proteins associated with neurodegenerative diseases and aging. Furthermore, the results of the Nun and ADNI studies showed that some elderly individuals exhibit no obvious clinical symptoms despite having abnormal protein accumulation in their brains. The phenomenon of mild accumulation of abnormal proteins or the preservation of brain function even in the presence of abnormal protein accumulation is referred to as 'brain reserve'; however, the underlying mechanisms of this phenomenon are not yet fully understood. We hypothesized that the brain reserve is the state in which the function of the degradation system is maintained relative to that of the same age group. To prove this hypothesis, we are currently developing novel imaging techniques targeting lysosomal dysfunction. These techniques are expected to contribute to the establishment of quantitative indicators of whole-body aging, including the brain. They are also expected to aid in elucidating the pathology of neurodegenerative diseases, muscle diseases, and various systemic diseases, where lysosomal dysfunction is believed to contribute to disease onset. Furthermore, they may promote the development of new therapies targeting lysosomal dysfunction.

[Curriculum Vitae]

Dr. Shimada obtained M.D. from Chiba University in 2003 and trained in Neurology at Chiba University Hospital and affiliated hospitals. He received Ph.D. degree in Advanced Life Science from Chiba University, Japan, in 2009. He 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 (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Chiba, Japan. He has transferred to the Center for integrated human brain science (CIHBS) of Niigata University as a professor as of April, 2021. He also became CIHBS center director in April 2024. His current research interests include Molecular Neuroimaging in neurodegenerative disorders, physiological background of psychiatric symptoms, mechanisms for maintaining homeostasis in the brain environment and its disruption.

Frontal lobe function in the age of artificial intelligence

Chairs : Aurelio Cortese

ATR Computational Neuroscience Labs,
Japan

Shunsuke Kobayashi

Department of Neurology, Teikyo University,
Japan

《Objective》

The frontal lobe is the seat of fluid intelligence, enabling adaptive and efficient behavior, and exerts executive function, coordinating cognitive processes for goal-directed actions. However, the mechanisms underlying these functions remain elusive. Advances in AI, with responses increasingly indistinguishable from human behavior, may offer valuable insights into human prefrontal functioning. Although the presence of free will and self-consciousness in AI is debatable, its responses suggest fluid intelligence and executive function. This symposium will bring together neuropsychologists and AI scientists to deepen our understanding of the human prefrontal cortex and AI's general intelligence by discussing their algorithms, architectures, and similarities and differences.

S-02-1 Exploring the Functional Architecture of the Frontal Lobe



○ Shunsuke Kobayashi

Department of Neurology, Teikyo University, Japan

The frontal lobe is widely recognized as a critical center for a broad range of functions, including logical problem-solving, deductive and inductive reasoning, planning, decision-making, language comprehension and generation, environmental adaptation, and creativity. Cattell's categorization of human intelligence into fluid and crystallized forms aligns fluid intelligence closely with the prefrontal functions.

In recent years, discussions have intensified around whether artificial intelligence (AI) will acquire the problem-solving capabilities of the human frontal lobe, achieve artificial general intelligence, or even surpass human cognitive abilities. Both AI and the human frontal lobe share common features, including multi-layered architectures, robust parallel processing capabilities, and mechanisms for prioritizing critical elements during information processing. Nevertheless, the neural mechanisms underpinning human knowledge, learning, reasoning, and decision-making remain largely unresolved. As AI continues to progress toward the realization of artificial general intelligence, exploring the fundamental mechanisms driving this evolution offers significant potential to enhance our understanding of the human frontal lobe and its intricate functions.

【Curriculum Vitae】

Education and Work Experience

Mar 1993: Graduate, School of Medicine,
University of Tokyo

Mar 2002: D. Phil, Department of Neurology,
University of Tokyo

Jun 2002 - Mar 2005: JSPS Postdoctoral Fellow, Tamagawa University

Apr 2005 - Mar 2010: Wellcome Trust Postdoctoral Fellow,
University of Cambridge, UK

Apr 2010 - Dec 2019: Department of Neurology, Fukushima Medical
University

Jan 2020 - Present: Department of Neurology, Teikyo University

Committees:

- Councilor, Japanese Society of Neurology
- Councilor, Neuropsychology Association of Japan
- Councilor, Japan Society for Higher Brain Dysfunction
- Councilor, Movement Disorder Society of Japan
- Councilor, Japanese Society of Clinical Neurophysiology

Current Research Themes:

1. Neuropsychological and neurophysiological studies on decision-making
2. Neuropsychological studies of cognitive functioning in movement disorders
3. Development of AI-assisted evaluation methods for movement disorders

S-02-2 Frontal Lobe Syndrome

○ Kazuto Katsuse^{1,2}

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ²Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Japan

The prefrontal cortex (PFC) plays a central role in cognitive control, decision-making, and social behavior. Damage to this region affects daily functioning. The PFC is classically divided into three regions, each contributing uniquely to cognitive processes. This session presents clinical cases illustrating lesions in each area, followed by discussion of their respective roles.

The lateral PFC (LPFC) supports executive functions, including working memory, cognitive flexibility, planning, reasoning, and problem-solving. Clinical tests such as the Trail Making Test, Raven's Colored Progressive Matrices, and Wisconsin Card Sorting Test are sensitive to LPFC damage and the resulting dysexecutive syndrome. The LPFC facilitates rule abstraction and maintenance, dynamically updating working memory to adapt to shifting task demands, integrating sensory input to guide goal-directed behavior and adaptive problem-solving.

Lesions in the medial PFC (MPFC) and anterior cingulate cortex lead to apathy and reduced goal-directed activity. The MPFC is critical for monitoring and motivational regulation, adjusting actions to align with goals and external feedback. Together with the LPFC, it helps maintain focus and optimize performance.

The orbitofrontal cortex (OFC) governs decision-making and social behavior. Damage results in impulsivity and socially inappropriate actions, even when standard cognitive tests appear normal. Patients with OFC lesions persist in making high-risk choices in tasks such as the Iowa Gambling Task and struggle with reversal learning. The OFC also contributes to social cognition, empathy, and norm adherence. Traditionally linked to reward valuation, recent models propose that the OFC constructs cognitive maps of stimuli, actions, and outcomes in coordination with the hippocampus. This model explains model-based reinforcement learning, guiding flexible decision-making and social navigation by encoding not only reward landscapes but also interpersonal contexts.

[Curriculum Vitae]

- Physician, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
- Physician, Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Graduate School of Medicine, Tohoku University
- Postdoctoral Research Fellow (PD), Japan Society for the Promotion of Science

- Training:

2022 Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Hospital
 2020 Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital
 2019 Department of Neurology, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine
 2018 Department of Neurology, Japanese Red Cross Medical Center
 2017 Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital
 2014 Intern/Resident, JR Tokyo General Hospital

- Education:

2024 PhD, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
 2014 MD, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

- Board Certifications:

Neurologist, Clinical Neurophysiologist (EEG and EMG/NCS sections), Dementia Specialist, Clinical Neuropsychologist

S-02-3 Frontal Lobe and Language Function: A Clinical Perspective

○ Kazuo Kakinuma



Tohoku University Graduate School of Medicine
 Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Japan

The frontal lobe is responsible for multiple cognitive functions that define human nature. In the context of language, the frontal lobe plays critical roles in speech initiation, syntactic processing, speech articulation, understanding social contexts, and verbal working memory. Consequently, damage to the frontal lobe leads to impairments across various aspects of language. This presentation explores the role of the human frontal lobe in language use through clinical case studies of patients with language disorders caused by frontal lesions.

The most well-known language impairment associated with frontal lobe damage is Broca's aphasia, characterized by two prominent components: apraxia of speech and agrammatism. The accumulation of cases of degenerative aphasia has highlighted the gradient between these two aspects of motor aphasia. Patients with relatively pure agrammatic aphasia provide insights into the abnormalities that arise when syntactic functions are impaired while semantic and phonological functions remain relatively preserved.

Through the cases with the frontal lesion, this presentation explores the multifaceted role of the frontal lobe in human language functions and considers whether the observed abnormalities are uniquely human phenomena or provide insights applicable to artificial intelligence (AI) research. This work aims to investigate the cognitive foundations of humans and AI from a neuropsychological perspective.

[Curriculum Vitae]

- 2020-2024 PhD student, Tohoku University Graduate School of Medicine Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience
 2024-present Assistant Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience

S-02-4 Coding and Decoding of Neural Information Processing

○ Aurelio Cortese¹,
Benedetto De Martino², Hugo Six¹,
Takuya Anzai¹, Mitsuo Kawato¹,
Lennart Bramlage³

¹ ATR Computational Neuroscience Labs, Japan, ² UCL Institute of Cognitive Neuroscience, UK, ³ Reutlingen University, Germany

The prefrontal cortex is thought to be central to intelligence. It is greatly expanded in humans compared to other animals, and some argue it forms the basis of our rich conscious perception. What parallels can we draw between prefrontal functions and artificial intelligence (AI)? In this talk, I will discuss key elements of neural coding and decoding, emphasising higher cognitive functions in the prefrontal cortex. I will introduce our recent work investigating metacognition and its relation to learning and adaptive behaviour. Combining decision-making tasks with causal neuroimaging (closed-loop, fMRI-based decoded neurofeedback), computational modelling of behaviour and artificial neural network simulations, we find unique signatures of the human ability to acquire new knowledge quickly and ways to translate some of these findings into AI architectures.

[Curriculum Vitae]

Dr. Aurelio Cortese is a cognitive computational neuroscientist with over a decade of experience in neuroscience, AI, and machine learning. He currently leads the Decoded Neurofeedback Department at ATR Institute International in Kyoto, Japan. His work focuses on leveraging computational neuroscience and AI to study human perception, behaviour, and intelligence.

Dr. Cortese holds a Ph.D. in Information Science with a neuroscience focus from Nara Institute of Science and Technology, Japan. He has extensive research experience in areas like metacognition, consciousness, and reinforcement learning, having worked with prominent institutions such as ATR (Japan), UCL (UK), and UCLA (US). His notable research contributions include over 20 key publications in prestigious journals like Nature Communications, Nature Human Behaviour, PNAS, and Trends in Cognitive Science.

A recipient of several competitive grants and awards, Dr. Cortese has secured large funding for projects on neurofeedback technology and neuroscience-AI hybrid studies. He was the recipient of the Tokizane Memorial Award for Excellent Graduate Study in Neuroscience and the Young Investigator Award of the Japan Neuroscience Society. Showcasing strong academic and leadership skills, he has also mentored students and delivered guest lectures globally. Proficient in multiple languages, his work has been widely recognized in media and scientific communities.

S-02-5 Computational Implementation of Frontal Lobe Functions

○ Naoya Arakawa

The Whole Brain Architecture Initiative, Japan

It is supposed that the frontal lobe is involved in 'executive functions.' In the presentation, I'll focus on 'fluid intelligence' among executive functions, which is discussed with crystallized intelligence as divisions of 'general intelligence.' According to Cattell (1963), the latter is of 'skilled judgment habits,' and the former is of 'adaptation to new situations, where crystallized skills are of no particular advantage.' Though these functions are posited with factor analyses of psychometric tests on human beings, the concepts are also used in the field of artificial intelligence, as the term artificial general intelligence (AGI) is in circulation. So, I'll compare fluid and crystallized intelligences in human beings and those exhibited in artificial intelligences developed so far, and I contend that the core capability of fluid intelligence is to search solutions internally. In conclusion, I'll suggest that if neuroscience is to be relevant to artificial intelligence, it would be by contributing to implement new (yet to appear) brain-inspired or brain-morphic AI (and vice versa).

[Curriculum Vitae]

BA in biophysical engineering at Osaka Univ.; ME in systems science at Tokyo Institute of Technology; Ph.D in philosophy at Temple Univ. My professional career was mostly in natural language processing at institutions/companies such as ATR and JustSystem. Currently working on biologically plausible cognitive modeling at the Whole Brain Architecture Initiative (Fellow/Director).

Toward an International Consensus on MG Treatment

Chairs : Kimiaki Utsugisawa
Hanamaki General Hospital, Japan
Hiroyuki Murai
IUHW, Japan

《Objective》

In the treatment of myasthenia gravis, which used to be primarily steroid-oriented, pioneering research from Japan has revealed the benefit of early fast-acting treatment (EFT) and proposed minimal manifestation with prednisolone 5 mg (MM5mg) as the initial therapeutic goal. Although the need for steroid reduction has been recognized globally, treatment approaches vary by country due partially to differences in the availability of non-steroidal immunosuppressive drugs. With the progress of global clinical trials for novel molecular-targeted agents and their subsequent approval in various countries, there is growing momentum for consensus-building on therapeutic guidelines. This symposium will provide an opportunity to discuss international guidance for MG treatment in the era of molecular-targeted drugs with internationally renowned leaders in Japan and abroad.

S-03-1 Impact of early fast-acting treatment in myasthenia gravis



○ Akiyuki Uzawa

Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease primarily caused by autoantibodies targeting protein at the neuromuscular junction, such as the acetylcholine receptor (AChR) and muscle-specific tyrosine kinase (MuSK). Although steroids, immunosuppressive agents, and thymectomy are used as conventional MG therapies, these treatments do not always achieve the desired treatment outcomes. Early fast-acting treatment (EFT) is the aggressive use of fast-acting therapies such as plasmapheresis, intravenous immunoglobulin (IVIg), and/or intravenous high-dose methylprednisolone (IVMP) from the early phases of treatment initiation. We investigated a total of 1066 patients with generalized MG who had received immunotherapy were enrolled from the Japan MG Registry. Prognostic background factors, such as disease severity at worst and MG subtypes, were matched using propensity-score-matching analysis between patients treated with EFT and those treated without EFT. The time to first achievement of “minimal manifestations (MM)” or “MM or better status with ≤ 5 mg/day prednisolone (MM5mg)” after starting immunotherapy was analyzed in relation to treatment combinations and patient characteristics. Kaplan-Meier analyses indicated that EFT had a significant effect on the achievement of MM and MM5mg. Noteworthy, EFT was effective for any subtypes and severities of MG, and the inclusion of IVMP led to earlier and more frequent achievement of MM5mg. Additionally, early use of calcineurin inhibitors also promoted MM5mg achievement. Early intervention with EFT and early use of calcineurin inhibitors provides long-term benefits in achieving therapeutic goals for generalized MG, regardless of clinical subtype and severity. Furthermore, early intervention with IVMP also increases the likelihood of better long-term outcomes in ocular MG. In this lecture, I would like to talk about the usefulness of EFT in MG.

[Curriculum Vitae]

CAREER

2003-2005 Department of Neurology, Chiba University Hospital
2005-2006 Department of Neurology, Chiba Municipal Aoba Hospital
2006-2007 Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital
2007-2008 Department of Neurology, Matsudo Municipal Hospital
2008- Department of Neurology, Chiba University Hospital

SPECIALITY

Neuroimmunology (myasthenia gravis; multiple sclerosis; neuromyelitis optica)
Editorial committee member of Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome

AWARDS

2022 Japanese Society for Neuroimmunology, Research and Creation Award
2022 Japanese Society of Neurological Therapeutics, Therapeutic Academic Award
2022 Best Oral Presentation Award, Japanese Society of Neurological Therapeutics
2018 Best Oral Presentation Award, Japanese Society of Neurology
2012 Asian Oceanian Congress of Neurology, Young Investigator Encouragement

S-03-2 Real-world experience with novel therapeutics in Japan



○ Mitsuru Watanabe

Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease mediated by autoantibodies against proteins at neuromuscular junction including acetylcholine receptor (AChR) and muscle-specific tyrosine kinase (MuSK). Although cholinesterase inhibitors, glucocorticoid, immunosuppressants, thymectomy, and fast-acting treatment including intravenous methylprednisolone, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis have been widely used in MG treatment, the treatment goal in MG remains unachieved in a certain proportion of patients. Therefore, alternative therapeutic options have been desired, and now complement inhibitors for generalized MG with anti-AChR antibodies and neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitors for all subtypes of generalized MG are available in Japan.

As complement inhibitors, eculizumab, ravulizumab and zilucoplan are available. They bind with complement protein C5 and inhibit C5 cleavage into C5a and C5b, thereby avoiding the attraction of inflammatory cells and formation of membrane attack complex. As anti-AChR antibodies belong primarily to the IgG1 and IgG3 subclasses, which can activate the complement system, these drugs can be used for the treatment of patients with generalized MG who are anti-AChR antibody-positive.

As FcRn inhibitors, efgartigimod (intravenous infusion/subcutaneous injection) and rozanolixizumab (subcutaneous infusion) are available. They reduce IgG levels including pathogenic IgG autoantibodies by inhibiting pH-dependent recycling pathway of IgG. These drugs can be used for the treatment of generalized MG who are anti-AChR antibody-positive, anti-MuSK antibody-positive and double seronegative.

In this symposium session, I would like to introduce the real-world experiences of these drugs in Japan including data of the Japan MG registry and post-marketing surveillance. These data support the efficacy of the drugs even for patients with refractory MG in a real-world setting.

[Curriculum Vitae]

Education:

2017: Ph.D., Kyushu University

2006: M.D., Kyushu University

Professional Experiences:

2019-present: Assistant Professor, Department of Neurology, Kyushu University Hospital

2018-2019: Assistant Professor, Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

2016-2018: Assistant Professor (Clinical Service), Department of Neurology, Kyushu University Hospital

2012-2016: Clinical Fellow/Medical staff, Department of Neurology, Kyushu University Hospital

2010-2012: Neurological Resident, Department of Neurology, Kitano Hospital

2009-2010: Medical staff, Department of Neurology, Iizuka Hospital

2008-2009: Medical staff, Department of Neurology, Kyushu University Hospital

2006-2008: Clinical Resident, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

Others:

Certified Doctor of the Japanese Society for Neuroimmunology

Systematic review member of clinical practice guidelines for MS and NMOSD 2023 in Japan

S-03-3 Chinese Evidence on Biologic Targeted Therapy for Myasthenia Gravis Patients



○ Chongbo Zhao

Huashan Rare Disease Center and Department of Neurology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, National Center for Neurological Disorders, Fudan University, Shanghai, China

Myasthenia gravis is an autoimmune disease affecting the neuromuscular junction, primarily caused by acetylcholine receptor, muscle-specific tyrosine kinase, and LRP4 antibodies. It presents as fluctuating skeletal muscle weakness. In China, MG affects over 300,000 patients, with an annual incidence of 0.68 per 100,000 people.

As early as 2015, Chinese physicians began exploring the efficacy of low-dose rituximab for treating refractory generalized MG, later expanding their research to MuSK-MG, thereby accumulating Chinese clinical evidence. In recent years, FcRn antagonists and complement C5 inhibitors have represented significant advancements in the treatment of MG, revolutionizing the therapeutic landscape. The FcRn antagonist batoclimab has completed both phase II and phase III randomized controlled trials in China, yielding positive results. It is currently undergoing the approval process with the National Medical Products Administration. Since the introduction of efgartigimod and eculizumab into the Chinese market in the second half of 2023, substantial real-world evidence has been gathered. These treatments have been explored in impending crisis states, myasthenic crises, and MG patients with thymoma, broadening the scope of indications in their respective drug labels. Additionally, the fusion protein telitacicept, targeting both B-cell activating factor and B-cell maturation antigen, has completed phase II and phase III RCTs in China with positive outcomes. With the migration of CAR-T cell therapy from oncology to autoimmune diseases, Chinese researchers have conducted meaningful explorations into CD19-targeted CAR-T therapy and CD19/BCMA dual-target CAR-T cell therapy for refractory generalized MG patients.

In summary, MG treatment is entering a promising era. The continuous emergence of biologic-targeted therapies is transforming the aspiration for reduced or steroid-free treatment into a tangible reality for both physicians and patients.

[Curriculum Vitae]

Zhao Chongbo is the chief physician, professor, and deputy director of the Department of Neurology at Huashan Hospital, Fudan University. He serves as a committee member of the Chinese Society of Neurology, an executive member of the Asian Oceanian Myology Center, and a member of the World Myology Society. In 2002, he graduated from the Shanghai Medical College of Fudan University, earning a doctorate in clinical neurology. He conducted postdoctoral research at the Barrow Neurological Institute in Phoenix, Arizona, USA, from 2006 to 2007. Currently, he focuses on clinical research related to myasthenia gravis, neuropathy and myopathy.

**S-03-4 Formulating
International
Consensus Guidance
for Myasthenia Gravis**○ Pushpa Narayanaswami^{1,2}¹ Beth Israel Deaconess Medical Center, USA, ² Harvard Medical School, USA

With the speedy, ongoing development and approval of multiple new therapeutics for myasthenia gravis (MG), treatment options for patients are increasing and the algorithm of care is rapidly evolving. There is need for guidance regarding the place of the new targeted therapies in the algorithm of care, selection of appropriate therapies individualized to disease factors, patient factors, availability and cost. Areas of uncertainty need to be explored: use in women of childbearing age, pregnancy and lactation, long term risks of infections, etc. Several national/regional guidelines and an international guidance have been developed and updated. This presentation will discuss the process of guideline development and the 2 major types of guidelines: Evidence based and consensus based, with examples of each. The pros and cons of these methods and the rationale for their selection in MG will be illustrated. An update on the ongoing MGFA International Consensus for MG will be provided. Finally, we will discuss the complementary roles of the international and national guidelines, and whether a uniform approach to MG treatment across countries is feasible.

[Curriculum Vitae]

Pushpa Narayanaswami is Professor of Clinical Neurology at Harvard Medical School and Vice-Chair of Clinical Operations, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA. She is a fellow of the American Academy of Neurology (AAN). She has authored/co-authored several peer-reviewed articles, invited reviews, editorials, clinical practice guidelines, quality measures, book chapters and edited a book, "Principles and Practice of the Muscular Dystrophies". She has received federal research funding from the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI) and National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). She serves as an associate editor for Muscle and Nerve® and the Associate Editor, Classification of Evidence, for Neurology®. She co-chairs the Quality Improvement and Patient Safety Committee of the American Association of Neuromuscular and Electrophysiology Medicine.

In her clinical practice she manages neuromuscular conditions, with special emphasis on myasthenia gravis, myopathies and muscular dystrophies. Her research includes clinical trials of new treatments for myasthenia gravis and observational studies of the effectiveness of treatments in clinical practice. She is a methodologist for several guidelines in development. Her work seeks to incorporate research with advocacy and healthcare policy to improve patient care.

二重課題 (dual task) の克服を目指す： 運動リハビリテーションと認知リハビリ テーションの調和

座長：市川 忠 埼玉県総合リハビリテーションセ
ンター 脳神経内科
山中 義崇 千葉大学医学部附属病院 患者支
援部

＜ねらい＞

従来のリハビリテーションでは、二重課題 (dual task) 下における動作の改善を目指すことは難しいとされ、単一課題 (single task) に内容を変更し、簡潔にする指導が行われてきた。しかし患者にとっての真の問題は二重課題下におけるADL障害であり、QOL低下の要因にもなっていることが問題であった。そのような状況の中、2010年以降から運動リハビリテーションと認知リハビリテーションを組み合わせることで、二重課題下における動作そのものの改善を目指すリハビリテーションプログラムの報告が増えてきた。本シンポジウムでは、最新の二重課題克服を目指す神経リハビリテーションについて、運動リハビリテーション、認知リハビリテーションの観点から、脳卒中、神経変性疾患を中心とした具体的な取り組みも含め概説し、今後に向けた課題も含め討論する。

後援：日本リハビリテーション医学会

S-04-1 二重課題に対するリハビリ テーションの歴史と今 後の課題



○山中 義崇^{1,2}

¹千葉大学医学部附属病院 患者支援部、²千葉大学医学部附属病院 浦安リハビリテーション教育センター

単一課題 (single task) であれば問題なく対処できるが、認知課題と運動課題を同時に対処する二重課題 (dual task) を苦手とする神経疾患患者は少なくない。従来のリハビリテーション医療では、二重課題を避けることで困難を回避し、単一課題を繰り返す指導をメインとして実施してきた。安全面では重要なことであるが、一方で患者さんにとっては、「二重課題」の対応を諦める指導とも言えることにジレンマがあったが、21世紀に入り、二重課題に正面から向き合うリハビリテーションの有効性が報告されるようになった。

pubmedで「dual task training & rehabilitation therapy」と入力すると、842件がヒットするが、2000年までは、speechに関する言語療法の報告を認めるのみであった。2004年から認知課題と運動課題の二重課題の対応を訓練する、いわば真正面から克服するような取り組みが高齢者、脳血管障害後遺症患者、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症などにおいて有効であるとの報告が散見されるようになった。2010年以降からは、反復経頭蓋磁気刺激法や経頭蓋直流電気刺激法などのニューロモジュレーションテクニクスやvirtual realityなどの発展により、さまざまな二重課題を克服するリハビリテーション治療の報告が急増しており、二重課題を真正面から克服する取り組みが少なくとも短期的には有効であることは実証されつつある。

今後の課題としては、安全性を担保すること、長期的な効果持続を目指すことが重要である。具体的にはニューロモジュレーションテクニクスを用いたりリハビリテーションと遠隔リハビリテーションなども含めた自主トレーニングメニューを併用することで、限りある医療資源を有効活用できるプログラムなど、新しいリハビリテーション治療が確立されることが期待される。

【略歴】

2003年 千葉大学医学部卒業、同年神経内科入局。
2011年 千葉大学医学部附属病院 総合医療教育研修センター 特任助教
2017年 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教
2019年 千葉大学医学部附属病院 浦安リハビリテーション教育センター 特任教授
タムス浦安病院 脳神経内科部長
2020年～ 千葉大学医学部附属病院 浦安リハビリテーション教育センター 副
センター長
2021年 君津中央病院 リハビリテーション科部長
2022年 君津中央病院 患者総合支援センター 副センター長
2024年～ 千葉大学医学部附属病院 患者支援部 部長・特任教授

専門医・認定医：日本神経学会神経内科専門医、日本リハビリテーション医学会専門医、日本内科学会総合内科専門医・認定内科医、日本ニューロリハビリテーション学会認定医

S-04-2 運動リハビリテーション
と認知リハビリテーションの
基本と調和

○幸田 剣

和歌山県立医科大学 リハビリテーション医学講座

本シンポジウムのテーマである二重課題の克服を目指すにあたり、まず運動リハビリテーションの基本を述べる。当院では、リハビリテーション科医の適切な医学的管理のもと、医学的知識を習得し、技術的に熟達した療法士が早期から高負荷・長時間の積極的なリハビリテーション診療 (PRO: Physiatrist and Registered therapist Operating Rehabilitation、プロリハ) を実践している。また、重症患者にも作業療法を早期から導入し、急性期医療と連携することで、患者の機能予後の改善や日常生活への早期復帰を目指している。これらは、リハビリテーション医学・医療の新たな視点を踏まえ、活動促進を重視した継続的な取り組みである。たとえICU管理中の重症患者でも、身体機能と認知機能の維持・改善を目指し、患者ごとに適した手段や環境を工夫し、包括的なアプローチでリハビリテーション治療を進める。超急性期から積極的な離床や運動療法を実施するため、理学療法士は持ち運び可能な起立台を製作し、作業療法士は簡易エルゴメーターを開発するなど、環境調整にも力を入れている。この治療は、患者の身体機能回復や認知機能の維持・改善、QOL向上に大きく寄与している。本発表の冒頭では、当院が取り組む超急性期からのリハビリテーション診療を紹介する。また、高齢者における認知機能低下の予防・軽減に対する有酸素運動の効果について、現時点で一致した見解は得られていないものの、多くの先行研究により有用性が示されている。有酸素運動は心肺機能の向上や認知機能の予防・改善に関連し、特に中等度から高強度の運動が有効とされている。さらに、有酸素運動が二重課題と比較して、脳卒中後の選択的注意および持続的注意の改善において有意性を示したという報告もある。一方、運動と認知的二重課題トレーニングを併用することで、脳卒中患者のワーキングメモリなどの認知機能が有意に改善することが確認されている。同様に、脳卒中患者では、言語療法と運動療法を統合した二重課題リハビリテーションが、それぞれ単独で行う場合よりも効果的であることが示されている。高齢者や障害者の生活障害は、二重課題の状況下で発生することが多いため、二重課題克服を目指したリハビリテーション治療が求められている。本発表では、文献的考察を踏まえ、当院で実践している運動リハビリテーションと認知リハビリテーションの調和についても詳述する。

【略歴】

【略歴】

2000年 岐阜大学医学部卒業
2007年 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座
助教
2012年 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座
講師
2014年 和歌山県立医科大学リハビリテーション科
部長
2015年 University of Texas Southwestern
Medical Center
(Visiting Associate Professor)
2017年 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座
講師
2022年 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院
リハビリテーション科 准教授
2023年 和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座
准教授
【資格】
日本リハビリテーション医学会専門医・指導責任者
(財)日本障害者スポーツ協会公認障害者スポーツ医

【学会活動】

日本リハビリテーション医学会
・代議員(2011年~現在)
・近畿地方会幹事(2011年~現在)
・脳卒中治療ガイドライン策定委員会委員
(2018年~2022年)
・学術集会検討委員会委員(2019年~2022年)
・診療ガイドライン委員会委員(2022年~現在)
・第58回日本リハビリテーション医学会学術集会幹事
日本有難障害医学会
・第46回日本有難障害医学会幹事
【社会貢献】
・厚生労働省後援事業がんのリハビリテーション研修
運営委員会委員
・和歌山県高次脳機能障害者支援普及事業委員

S-04-3 認知課題が姿勢制御に与
える影響について

○三原 雅史

川崎医科大学 神経内科学

脊椎動物の姿勢や歩行の制御には、大脳皮質、基底核、脳幹、小脳、さらには脊髄といった多様な中枢神経領域が関与している。これらのうち、脊髄や脳幹といった下位レベルの領域は自動的な姿勢や歩行制御を調整し、大脳皮質などの高位の中枢は外部環境の変化に対応した随意的な姿勢や歩行の制御を担うことが知られている。

多くの脊椎動物が行う四足歩行と比較して、ヒトの直立二足歩行では両上肢が姿勢制御の役割から解放されることで、精密な動作や道具の使用が可能になるなど、さまざまな利点をもたらされている。一方で、直立二足歩行には支持基底面が狭く、重心が高いため、立位バランスの制御が難しく、転倒のリスクが高まるというデメリットもある。

直立二足歩行にはより高度で精緻な制御が求められることから、ヒトにおいては、四足歩行を行う他の脊椎動物と比較して、多くの大脳皮質の情報処理リソースが必要とされることが示唆されている。このことは、テント上脳卒中患者の多くが歩行障害を示すという知見や、健常者においても「歩きスマホ」のような認知課題と姿勢保持課題の二重課題条件下では姿勢保持能力が低下するという事実によって裏付けられている。

しかしながら、これらの認知課題と姿勢保持課題の二重課題条件下において、どのようなメカニズムで認知負荷が姿勢制御に影響を与えているのか、また、どのようなメカニズムで大脳皮質の情報処理リソース管理が行われているのかは明らかになっていなかった。我々は、機能的脳画像技術の一つである近赤外分光装置(fNIRS)を用いて、VR環境下での視覚認知-姿勢二重課題条件下での姿勢保持に伴う脳活動と姿勢保持能力を検討し、視覚認知課題の種類と内容によって、その影響が異なることを明らかにした。また、計算負荷と姿勢保持課題との二重課題条件下において、前頭前野が大脳皮質の情報処理リソース管理に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。これらの知見は、高齢者や神経疾患患者における転倒リスク評価やより効率的なリハビリテーション課題設定などに活用できる可能性がある。

【略歴】

1999年大阪大学医学部卒業。大阪大学医学部附属病院、市立泉佐野病院、近畿大学医学部堺病院、ボバース記念病院・森之宮病院などを経て2012年より大阪大学神経内科学 特任助教、2016年より大阪大学国際医工情報センター 寄附研究部門講師、2017年より川崎医科大学 神経内科学特任教授 2020年より同 教授 2023年より同 主任教授。
所属学会：日本神経学会 日本内科学会 日本リハビリテーション医学会 日本パーキンソン病・運動障害学会 日本神経治療学会 日本脳卒中学会 日本認知症学会 日本臨床神経生理学会 など

S-04-4 神経疾患における二重課題克服に向けたリハビリテーションプログラムの現在と将来の展望

○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

神経疾患への治療薬開発は進んでいるものの、適応疾患は限定され、生活の質向上にはリハビリテーション治療が重要である。リハビリテーション治療も、画一的な訓練ではなく、病態と病期、障害、予後に合わせたリハビリテーションプログラムを選択する必要がある。神経疾患では、特定の脳領域の変性、異常タンパク質の蓄積による機能障害と細胞死、神経伝達物質のバランス崩壊などによる運動制御や認知機能が障害され、二重課題の遂行が困難となる疾患が少なくない。複数のタスクを実行する二重課題訓練は、神経疾患へのリハビリテーションプログラムの1つで、注意力や認知機能を鍛えることで、注意力の分散を防ぎ、より効率的にタスクをこなす能力向上が期待できる。現状の二重課題訓練として、認知課題と運動課題の組み合わせ、運動課題同士の組み合わせ、言語課題と運動課題の組み合わせ、音楽を取り入れたアプローチなどがある。運動機能そのものの改善のみでなく、脳の多機能刺激による神経ネットワークの強化を促進する作用、日常生活への適応力の向上、モチベーションの向上が報告されている。

近年では、仮想現実(VR)や拡張現実(AR)を用いた二重課題訓練の導入や、非侵襲的脳刺激、ウェアラブルデバイスによるリアルタイムのフィードバックとモニタリングなどのテクノロジーも二重課題訓練に活用されつつある。また、患者の特性や進行状況に応じた個別化されたリハビリテーションプログラムの設計や遺伝子情報やバイオマーカーを活用したパーソナライズドメディスンの導入などの個別化プログラムも開発されている。

神経疾患への二重課題障害に対するリハビリテーションプログラムには、脳神経内科医やリハビリテーション医による患者診察を基盤とした多職種連携にて実施する必要がある。本講演では、患者診察から具体的なリハビリテーションプログラムの作成や実装についても紹介・考察する。

【略歴】

2004年 名古屋第二赤十字病院
2014年 名古屋大学大学院 医学博士
2015年 NIH 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

神経・筋疾患における医薬品開発の現状と今後の展望

座長：鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 先端医療開発推進センター
甲田 亨 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部

〈ねらい〉

医薬品開発では開発コストの高騰、開発期間の長期化、規制の厳格化、倫理的問題、AIや遺伝子編集技術などの新技術の導入による課題など、様々な障壁が存在する。神経・筋疾患には希少疾患が多いため患者の募集が困難な場合も多い。さらに、近年では諸外国では承認されているが我が国では承認されず使用できないドラッグロスの問題も出てきている。このような状況下で様々な障壁を克服し神経・筋疾患の医薬品開発を進めていくためにどうすれば良いか、現在の試みや今後の展望も含めて議論したい。

S-05-1 医薬品開発の現状とドラッグ・ロス解消に向けた取り組み

○南 学^{1,2}

¹ 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター、² 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

革新的医薬品の迅速な国内導入と安定供給の実現が、国民の公衆衛生において極めて重要であることは言うまでもない。しかしながら近年、わが国の創薬力低下への懸念とともに、「ドラッグ・ロス」が日本の医療現場における深刻な課題となっている。

ドラッグ・ロスとは、従来のドラッグ・ラグとは異なり、医薬品が欧米で承認されているにもかかわらず日本国内での開発が行われないことで生じる問題を指す。特に、海外の新興ベンチャー企業が開発を主導する新薬や、小児用・希少疾病用医薬品、抗体医薬・核酸医薬等の新規モダリティにおいて顕著である。さらに、現在の欧米におけるPhase III試験の実施状況や承認申請の動向から、今後ドラッグ・ロス品目がさらに増加し、がんや希少疾患にとどまらずcommon diseaseにまで広がる可能性が懸念されている。

政府・行政もドラッグ・ロスへの対応について検討を重ね、様々な報告や提言をまとめてきた。本講演では、これらの検討を通じて浮き彫りになったドラッグ・ロスの要因や、解消に向けた施策、特に医薬品医療機器総合機構(PMDA)による具体的な取り組みについて紹介する。一方、ドラッグ・ロスは多様な要因が複雑に絡み合う問題であり、薬事規制の見直しのみで解決するものではない。我が国の医療イノベーション推進に不可欠な産官学の連携のあり方についても考察する。

【略歴】

1993年 京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、市立島田市民病院(現島田市立総合医療センター)、滋賀県立成人病センター(現滋賀県立総合病院)で内科、循環器科、救急医療に従事。1998年 京都大学大学院医学研究科に入学し、診療と並行して動脈硬化の分子機序に関する基礎研究を行う。2002年 同修了(医学博士)。2003年~2008年 ハーバード大学医学部プリガム・ウイメンズ病院循環器科リサーチ・フェロー。帰国後はARO(Academic Research Organization)にて臨床開発業務に従事し、2008年 京都大学医学部附属病院助教(探索医療センター)、2015年 同講師(臨床研究総合センター)、2017年 同准教授。2021年 国立循環器病研究センターデータサイエンス部長。2023年より独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医務管理監・理事長特任補佐(医学統括担当)。専門領域はレギュラトリーサイエンス、臨床薬理学、臨床試験・医療技術評価・倫理、生活習慣病、脂質代謝異常、分子血管学(動脈硬化)。

5月21日(水) 9:50 ~ 11:50

第14会場(リーガロイヤルホテル大阪3F 光琳の間②)

S-05-2 ドラッグリポジショニングによるパーキンソン病の新規治療薬の開発○甲田 亨^{1,2}、木村 康義²、
権 泰史^{1,2}、望月 秀樹²¹大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部、²大阪大学 神経内科

医薬品開発は、膨大な時間とコストを要するプロセスである。一方、ドラッグリポジショニング (Drug Repositioning) は、既存の医薬品の新たな適応症を見出す手法として注目されており、その特性上、基礎研究の一部や安全性に関する初期検証が既に確立されていることから、開発に関するいくつかのプロセスを省略することが可能であり、新規薬剤開発に比べ迅速かつ効率的であるとされる。特に、アンメットメディカルニーズが高い難病や神経・筋疾患領域では、ドラッグリポジショニングは臨床現場での新たな治療選択肢を提供するための有力なアプローチとなりうる。しかしながら、ドラッグリポジショニングによる新規治療開発にも様々な問題がある。本発表では、ドラッグリポジショニングを活用した新規治療薬開発の一例として、我々が経験したグローバル製薬企業から提供された試験薬を用いて実施したパーキンソン病の医師主導治験について、実際に治験を行う上で注意した点や直面した課題について報告する。具体的な運用プロセスや課題解決の実践例を共有し、同様のプロジェクトに取り組む医師や研究者の参考となる知見を共有するとともに、このような医師主導治験が今後果たすべき役割についても議論したい。

【略歴】

2005年 3月 大阪大学医学部医学科 卒業
2005年 4月 大阪府立急性期・総合医療センター
(現 大阪急性期・総合医療センター)
2010年 4月 大阪大学 神経内科・脳卒中科
2016年 4月 大阪府立急性期・総合医療センター 神経内科
2016年10月 厚生労働省 健康局 難病対策課
2017年 4月 国立精神・神経医療研究センター
2018年10月 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター
2023年 4月 大阪大学 共創機構

S-05-3 Real World Dataを活用した医薬品開発、最近の動向を踏まえて

○中村 治雅

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修
部門 臨床研究支援部

Real World Data (RWD) 及びそこから生み出される Real World Evidence (RWE) を薬事制度下での意思決定に反映させる動きは、日米欧含めて国際的に議論されており、いくつかの事例も行政からも紹介されている。Real world data (RWD) とは、様々な情報源から日常的に収集される患者の健康状態や医療の提供に関連するデータのことであり、電子医療記録 (EHR)、診療報酬請求書、レセプト、製品および疾患登録、患者が作成したデータ (家庭用を含む)、モバイル機器など、健康状態を知ることができる他のソースから収集したデータである。Real world evidence (RWE) は、RWD の解析から得られた、医薬品の使用方法や潜在的な効果・リスクに関する臨床的なエビデンスとされる。RWD の利活用においては、目的に応じた (Fit-for-Purpose) 信頼性と妥当性が評価され、適切な方法論で RWE を創出、それらを Regulatory decision making へと反映させるという一連の流れが重要である。国内外において、RWD およびそこから得られる RWE を取り巻く薬事規制の環境は、医薬品等開発、製造販売後のいずれのフェーズにおいても大きな変革を迎えようとしている。医薬品開発に関しては、ICH における E8 ガイドライン (臨床試験の一般指針) の近代化と引き続き行われる E6 ガイドライン (ICH-GCP) の改訂がある。本シンポジウムでは、これらの RWE を薬事制度下での利活用に対する世界的な動向と、国内での規制の動きや現状について紹介する。

【略歴】

1999年京都府立医科大学医学部医学科卒業、1999年より京都大学医学部付属病院及び2000年より浜松労災病院で内科、神経内科研修医。2002年より国立精神・神経センター武蔵病院神経内科レジデントを経て医員へ。2005年より医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 新薬審査第3部審査専門員として神経内科領域中心に新薬審査、対面助言等に携わる。2008年より国立精神・神経センター病院神経内科医師として、神経難病・希少疾患中心に外来・病棟の診療とともに、患者登録システム等の開発・運営、治験審査委員会、倫理委員会事務局等に関わる。2011年より、Institute of Human Genetics, Newcastle University, U.K.へ客員研究員として留学。2012年より、再びPMDA新薬審査第3部審査役代理として新薬承認審査業務に携わり、オーファン医薬品ワーキンググループメンバーとしても活動。2014年4月より国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター (TMC) 臨床研究支援室長として医師主導治験や臨床研究の支援、レギュラトリーサイエンス研究等を実施、2019年4月より現職。

S-05-4 超希少難病に対するN-of-1+核酸医薬創薬研究

○桑原 宏哉

東京科学大学 脳神経病態学分野(脳神経内科)



近年の分子遺伝学的診断の著しい進歩により、超希少難病の遺伝原因が次々と特定されるようになった。アンチセンス核酸に代表される核酸医薬は、任意の分子を標的とした塩基配列を設計でき、完全に化学的に合成できることから、遺伝原因が特定された超希少難病に対する根本的かつ現実的な治療薬となり得る。N-of-1+核酸医薬創薬研究は、1人または少数の患者を対象として、疾患予後や新薬投与のリスクを見極めつつ、遺伝原因の分子に対する核酸医薬を設計して投与することの科学的・倫理的妥当性を評価するという、これまでの創薬の枠組みを超えた全く新しい概念の研究である。新薬を患者に投与して、その安全性や有効性の評価を同一患者で行うという、いわば第1~3相試験を組み合わせた形の創薬研究と言える。

米国においては、先行した取り組みが進んでいる。FDAは、予後不良な疾患や重篤な身体障害を持つ患者に対して、アンチセンス核酸による患者個別の臨床試験を実施するためのガイダンスを公表した。このガイダンスでは、薬剤の安全性試験、製造プロセスの安全基準、有効性の評価基準、ならびに安全性と有効性を確保するための臨床プロトコル基準など、具体的な指針を提供している。そして、アンチセンス核酸のリーディングカンパニーであるIonis社の創設者が設立した非営利団体のn-Lorem財団により、Ionis社の核酸開発技術を活用して開発したアンチセンス核酸が遺伝原因による超希少難病患者に対して臨床試験のために提供され、実際に投与されるようになっていく。

日本におけるN-of-1+核酸医薬創薬の実施方式として、①医師主導治験、②特定臨床研究(先進医療や患者申出療養を含む)、③未承認新規医薬品等を用いた医療の3つが想定されるが、現行ではいずれの方式もN-of-1+の趣旨に完全に適しているとは言い難い。我々は、N-of-1+核酸医薬創薬の実現に向けたAMED事業において、医療者、研究者、製薬企業を始めとした産業界、規制当局、患者および患者団体、財政支援団体と協力して実行するための体制を整備する研究に取り組んでいる。本シンポジウムではその取り組みについて紹介し、脳神経内科領域の超希少難病患者に対する実施可能性について議論したい。

【略歴】

2002年3月 東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
2002年4月 虎の門病院 内科病棟医
2004年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
2005年6月 横須賀共済病院 神経内科医員
2007年6月 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
2011年3月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 修了(医学博士)
2011年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
2011年6月 東京都立墨東病院 神経内科医員
2013年4月 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野(神経内科) 特任助教
2018年4月 厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 室長補佐(経済課ベンチャー等支援戦略室併任)
2020年4月 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野(脳神経内科) 助教
2020年8月 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野(脳神経内科) 講師(統合イノベーション機構併任)

※ 2024年10月より東京科学大学に改称
現在に至る

S-05-5 脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続きの確立に関する研究

○石上 晃子^{1,2,4}、福田 真弓^{1,3,4}

¹ 国立循環器病研究センター 脳血管内科、² 国立循環器病研究センター 研究振興部研究医療課、³ 国立循環器病研究センター データサイエンス部、⁴ REFINED-IC 研究班



脳卒中超急性期治療を対象とした臨床試験では、当該治療の実施に時間的制約が存在することが多いことから、その試験の遂行ならびに被験者自身に対する適切な治療介入のために、被験者から適時に適切な同意を得ることが求められる。しかし、脳卒中患者は意識障害や失語などの症状を伴うため、本人からのインフォームドコンセントの取得が難しく、また突然発症という疾患特性から、代諾者を迅速に見つけることも困難な場合がある。このような場合に、円滑に試験に参加できないことや治療介入が進まないことから、当該患者の転帰に悪影響が及ぶことや、また試験参加の同意が得られない場合に、特定の背景をもつ患者が試験から除外され、試験結果の信頼性や一般化可能性が低下するといった社会全体への不利益が懸念される。

近年、欧米諸国では、脳卒中等の急性期治療に関する臨床試験において、事前の文書同意を省略するケースが見られるようになった。日本においても、現行の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」や、「臨床研究法施行規則」には、緊急状況下で緊急かつ明白な生命の危険が生じている被験者に対して救命的な試験を行う場合、特定条件を満たせば同意を得ずに試験に参加させることができるとの条項があるものの、具体的にどのような疾患でこの条項を適応できるかは明確でない。

そこで、AMED研究公正高度化モデル事業の支援を受けて発足した「脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続きの確立に関する研究(研究開発代表者: 福田 真弓(国立循環器病研究センター))」研究班では、日本の急性期治療に関する臨床試験における同意取得手続きを現実的で、柔軟かつ透明性のあるものにするともに、被験者の安全と信頼性の向上を目指すための方策の検討を行った。具体的には、脳卒中等の緊急治療領域の臨床試験における同意取得手続きに係るシステマティックレビューを実施して、同意に係る現状を把握するとともに、諸外国における事前同意の簡略化や省略(免除)に関する法規制・運用等について調査し、本邦のそれらとの比較を踏まえて、本邦における臨床試験への適用可能性を検討する等の取組を実施した。本演題では、脳卒中超急性期臨床試験における同意取得の課題について、本研究班における検討結果や、解決のために本研究班がとりまとめた提言も交えて、紹介したい。

【略歴】

平成19年 3月 大阪医科大学卒業
平成19年 4月 大阪医科大学附属病院初期臨床研修医
平成21年 4月 国立循環器病研究センター脳血管内科レジデント・専門修練医
平成26年 4月 大阪府済生会中津病院神経内科医師
平成28年 4月 厚生労働省健康局がん・疾病対策課課長補佐
平成29年10月 国立循環器病研究センター脳血管内科医師、政策医療部研究医療課課長代理(平成29年11月より併任)
平成31年 2月 厚生労働省健康局がん・疾病対策課課長補佐
令和 2年 6月 国立循環器病研究センター研究振興部研究医療課課長、脳血管内科医師
令和 6年 3月 慶應義塾大学大学院医学研究科卒業

脳卒中とリスク因子

座長：木村 和美 日本医科大学 脳神経内科
藤堂 謙一 東京女子医科大学 脳神経内科

＜ねらい＞

脳卒中のリスク因子の意義は、さまざまな研究成果とともに変遷している。本シンポジウムでは、脳卒中とリスク因子の関連について、最近の動向および今後の展望について議論したい。

S-06-1 腎機能低下と脳卒中の最新知見：脳腎連関を紐解く



○三輪 佳織

国立研究開発法人国立循環器病研究センター
脳血管内科

世界的に脳卒中の生涯罹患率は上昇しており、わが国も少子高齢化社会の進行から、脳卒中患者数の増加が社会的に逼迫する状況を想定される。脳卒中の一次・二次予防の対策として、脳腎連関の理解は欠かせない。既に大規模メタ解析では、脳卒中発症に対し、推算糸球体濾過量 (eGFR) <60mL/分は1.43倍、蛋白尿は1.72倍のリスクを報告している。さらに、eGFRが10mL/分低下毎に7%、アルブミン尿が25mg/mmol増加毎に10%とリスクを高め、腎機能低下と脳卒中発症リスクは線形関連が示されている。腎疾患における脳卒中リスクの機序は多様である。腎機能低下は高齢者に多く、高血圧・糖尿病などの血管危険因子を高率に保有し、貧血の進行、炎症性サイトカインの亢進、尿毒素の貯留や血小板の機能低下など腎疾患から由来する病態も加わることから、複合的に脳卒中病型の発症を高める。特に、腎臓の傍糸球体動脈と脳の穿通枝血管が解剖学的かつ血行力学的に類似するため、高血圧性小血管障害をきたしやすく、脳小血管病の表現型であるラクナ梗塞や脳出血と関連する。また、腎機能低下は心房細動の危険因子であり、心原性脳塞栓症の増加と関連する。一方で、腎機能低下における脳卒中病型の頻度や病型別転帰に関する大規模の実臨床データは乏しい。日本脳卒中データバンク研究では、eGFR低下や蛋白尿を認める急性期脳梗塞は、心原性脳塞栓症の割合が最も多く、eGFR1mL/分減少毎に、心原性脳塞栓症が増加する線形関連を示した。さらに、腎機能低下や蛋白尿は、心原性脳塞栓症とラクナ梗塞における転帰不良の独立した危険因子であったことを報告した。また、腎疾患患者は抗血栓療法に関する臨床試験から除外されることが多く、エビデンスが少ないことが知られている。特に、再灌流療法の臨床試験の報告は乏しい。そこで、発症時刻不明脳梗塞患者に対するアルテプラゼ投与に関するEOS研究では、腎機能低下患者に対するアルテプラゼ投与の有効性と安全性を検証した。腎機能低下にかかわらず、急性期脳梗塞に対するアルテプラゼ投与の安全性を報告した。本シンポジウムでは、脳卒中と腎機能低下に関する最新の知見を自験例とともに報告する。

【略歴】

2002年 奈良県立医科大学医学部卒業
2002年 大阪大学医学部第一内科脳循環研究室
2006年 大阪大学大学院医学系研究科内科臨床医学
2011年 大阪大学医学部大学附属病院脳神経内科
2018年 国立循環器病研究センター脳血管内科
現在に至る

S-06-2 脳卒中と遺伝子

○岡崎 周平

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
脳神経内科



脳卒中は、高血圧や糖尿病、脂質異常症、喫煙などの危険因子が疾患の発症と深く関連しており、これら環境因子の制御が治療や発症の予防に重要と考えられてきた。一方で脳卒中の発症に遺伝性があることは古くから知られており、近親者に脳卒中の家族歴を有する患者では発症リスクが3-4割ほど高く、若年発症の家族歴がある場合は特にその傾向が強い。これらの研究結果は、脳卒中の発症に環境因子以外の遺伝的因子が関係していることを示している。

疾患への遺伝子の関与について論じる場合、効果が大きい遺伝子変異によって発症する単一遺伝子疾患と、効果の小さい複数の遺伝子多型が関与する多因子疾患に分けて考えると理解しやすい。個体の生存に強い影響を与える(=効果の大きい)遺伝子変異は進化論的な負の選択により、集団における頻度が低くなる。一方で、効果の小さい多型は進化論的な選択を受けにくい、単独では疾患を発症するほどの効果はなく、複数の遺伝子多型や環境因子が累積して疾患の発症につながると考えられている。

脳卒中では、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血などの様々な病態があり、その多くが多因子疾患と考えられているが、CADASILやCOL4A1変異関連疾患など頻度は低いながらも重要な遺伝性脳卒中疾患が存在する。また血友病や先天性凝固阻止因子欠乏症、ファブリー病、マルファン症候群などの遺伝性疾患は、全身症状の一つとして脳卒中を引き起こす。本講演では、最初に本邦に比較的多い遺伝性脳卒中疾患および脳卒中を含む遺伝性疾患について紹介し、次に脳卒中に関するゲノムワイド関連解析の最新の成果を概説する。最後に近年大きく注目されている東アジア特異的な遺伝性全身血管病であるRNF213関連血管症という新しい疾患概念について紹介する。

【略歴】

【略歴】
平成14年 大阪大学医学部医学科卒業
平成16年 国立循環器病研究センター
平成23年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程卒業
平成25年 ドイツ ハイデルベルグ大学医学部附属マンハイム大学病院 客員研究員
平成27年 国立循環器病研究センター データサイエンス部/脳神経内科 医長
平成30年 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター 助教
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 医学部講師(併任)
令和 6年 国立病院機構大阪医療センター 脳神経内科 科長
【専門】
神経救急、脳血管障害、データサイエンス
【研究テーマ】
脳画像解析、炎症と動脈硬化、RNF213関連血管症
【所属学会・専門医】
日本内科学会総合内科専門医・指導医、日本神経学会神経内科専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医

S-06-3 脳卒中と脂質異常

○星野 岳郎

東京女子医科大学 脳神経内科



脂質異常症は脳卒中の発症および脳卒中による死亡を増加させることが示されている。我が国で行われたJ-LIT研究のサブ解析によれば、LDL-コレステロール >160 mg/dL、中性脂肪(TG) >150 mg/dL、HDL-コレステロール <40 mg/dLは脳梗塞発症の有意なリスク因子であった。

今日の脳梗塞再発予防における脂質管理のスタンダードは、スタチンによるLDL降下療法である。SPARCL研究によれば、脳梗塞・TIA患者に対して高用量のスタチンを投与することで、5年間の脳卒中再発が16%、冠動脈イベント発症が35%有意に減少した。さらにTST研究では、アテローム血栓性脳梗塞・TIA患者において、LDLを <70 mg/dLに厳格に管理することで心血管イベントをさらに22%抑制できることが示された。こうした研究成果を根拠に、我が国のガイドラインでは、脳梗塞二次予防におけるLDLの目標値として <100 mg/dL、ハイリスク例では <70 mg/dLが推奨されている。

今後はスタチン治療後に残存するリスクをいかに見出し、低下させるかが重要な課題といえる。すなわち、(1) エゼチミブ、PCSK-9阻害薬などを用いて極限までLDLを低下させる、(2) TG、HDL、lipoprotein (a) などLDL以外の脂質に対する介入、(3) 脂質代謝と密接に関わる慢性炎症の制御、などの新たなアプローチに脳卒中予防効果があるのか、検証していく価値があると考えている。我々の検討では、高TG血症は欧米人よりもアジア人に多く、アテローム血栓性脳梗塞、特に頭蓋内動脈狭窄と関わりが強いとともに、脳梗塞後の独立した再発のリスク因子であった。またlipoprotein (a) 高値は、アテローム血栓性脳梗塞患者における有意な再発予測因子であった。TGやlipoprotein (a) に対する治療がスタチンに追加すべき新たな予防戦略となるか、今後の展開が期待される。

【略歴】

【職歴】
2007年：北海道大学医学部医学科 卒業
2007～2009年：国立国際医療研究センター 初期研修医
2009年：東京女子医科大学医学部 神経内科 入局
2014年：博士号取得
2014年：東京女子医科大学医学部 神経内科 助教
2014～2015年：慶應義塾大学医学部 医化学教室 特任助教
2015～2017年：フランス パリ第7大学 ビシャ病院 神経内科・脳卒中センター research fellow
2017年：東京女子医科大学医学部 脳神経内科 助教
2020～2021年：聖路加国際病院 脳血管内治療科 医員
2021年：東京女子医科大学医学部 脳神経内科 助教
2023年：東京女子医科大学医学部 脳神経内科 講師

【資格】

日本内科学会認定医・総合内科専門医
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
日本脳神経血管内治療学会専門医

S-06-4 脳卒中と心房細動

○土井尻 遼介

秋田県立循環器・脳脊髄センター 脳卒中診療
部 脳血管内科



心房細動 (Atrial fibrillation: AF) は脳神経内科医にとって身近であり、臨床でよく遭遇する疾患である。診療で重要なのはEmbolic stroke of undetermined source (ESUS) や潜性脳梗塞 (Cryptogenic stroke: CS) に対するAFの検出と心原性脳塞栓症でのAFの二次予防である。AFは60歳を境に増加し、80歳以上ではおおそ10人に1人は心房細動を有するとされる。AFの心電図所見はRR間隔の絶対不整、不規則に上下に変動し細かく揺れる基線 (f波)、およびP波の欠如である。通常、30秒以上持続するエピソードを臨床的なAFと診断する。脳梗塞の病型では心原性が約3割を占め、その主な原因がAFである。また、ESUSやCSの約3割が潜在性発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation: PAF) とされる。

ESUSまたはCSにおける潜在性AFの検出は急性期脳梗塞入院後から始まる。病棟での持続心電図モニタリングや24時間ホルター心電図でPAFが検出されない場合、体外装着式心電図記録計が使用されることがあるが、診断能に最も優れるのは植込み型心電図記録計 (insertable cardiac monitoring: ICM) である。ICMは侵襲的な検査であるため、PAFが検出される可能性が高い症例を選択して植込みを行うことが重要である。PAFと関連する因子としては、ホルター心電図での上室性期外収縮、経胸壁心エコーでの左房拡大、BNP高値、心電図V1誘導のP-wave terminal force in lead V1 (PTFV1)、左室収縮機能の低下、左心耳入口部血流速度の低下、脳主幹動脈閉塞例などが挙げられる。これらに該当する症例ではICMを検討する。

心原性脳塞栓症では脳梗塞発症後の急性期から直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOAC) の投与が必要である。NIHSSの重症度や脳梗塞巣の大きさで投与開始時期を決定し、頭部画像で出血性変化を確認する。DOACを可能な限り通常用量で使用し、再発予防を行う。症例によってはカテーテルアブレーションや左心耳閉鎖システムも考慮する。本シンポジウムでは当院でのAF診療の実例を交えながら、脳神経内科医がAFにどのように対応し診療するかを概説する。

【略歴】

秋田県立循環器・脳脊髄センター脳卒中診療部長
どいじり りょうすけ
土井尻 遼介

学歴及び職歴

2007年 3月 岩手医科大学医学部 卒業
2007年 4月 岩手県立中央病院
初期臨床研修医
2009年 4月 国立循環器病センター
内科脳血管部門レジデント
2011年 4月 国立循環器病研究センター
脳神経内科専門研修医
2014年 4月 岩手県立中央病院
脳神経内科医長
2021年 1月 岩手県立中央病院脳神経内科長
2021年 4月 岩手県立中央病院
副脳神経センター長
兼脳神経内科長
2023年 5月 土井尻医院副院長
2024年 4月 秋田県立循環器・脳脊髄センター
脳卒中診療部長待遇
2024年12月 秋田県立循環器・脳脊髄センター
脳卒中診療部長
現在に至る。

主な所属学会
日本内科学会、日本神経学会、
日本脳神経血管内治療学会、日本脳卒中学会、日
本超音波医学会、日本脳神経超音波学会、
日本禁煙学会

資格
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
日本脳神経血管内治療学会専門医・指導医
日本脳卒中学会脳卒中専門医・指導医
日本超音波医学会超音波専門医
日本脳神経超音波学会脳神経超音波検査士・
評議員
日本禁煙学会禁煙認定指導医

S-06-5 卵円孔開存診断と閉鎖のリアル

○立石 洋平¹、天野 貴徳¹、
鳥村 大司¹、大塚 寛朗¹、
山下 彩¹、平山 拓朗¹、富田 祐輝¹、
島 智秋¹、吉村 俊祐¹、宮崎禎一郎¹、
赤司 良平²、前村 浩二²、辻野 彰¹



¹長崎大学病院 脳神経内科、²長崎大学病院 循環器内科

【背景】卵円孔開存が関与した奇異性脳塞栓症に対する二次予防は、2017年卵円孔閉鎖術の有効性を示した3つの論文により大きな転換期を迎えた。しかし、moderateからlarge shuntsの症例で有効であったことが全体の結果に影響したという事実を認識しておく必要がある。当院での卵円孔開存の診断状況と卵円孔閉鎖術が施行された21例のデータをもとに、卵円孔開存診断と閉鎖術の現状について考察していく。【方法・結果】卵円孔開存診断のスタンダード検査は経食道心エコーで、代替として経胸壁心エコーがある。当院では、卵円孔開存診断のための経食道心エコーの件数は減少傾向で、経胸壁心エコーによるコントラスト検査が増加傾向である (2019年 49 vs. 0件; 2023年 23 vs. 60件)。経胸壁心エコーでlarge shuntsを検出する感度は78%、特異度は100%であった。病変の過小評価により、large shuntsを見落とす可能性があるため注意が必要である。当院で卵円孔閉鎖術を施行された患者の年齢の中央値は58歳であり、60歳以上の患者は10例 (48%) であった。RoPEスコアの中央値は6で、すべての患者はlarge shuntsであった。1年後の経胸壁心エコーによる右左シャント評価を行った14例で、右左シャントなしは6例 (43%)、small shuntsは2例 (14%)、moderate shuntsは3例 (21%)、large shuntsは3例 (21%) であった。moderate to large shuntsが残存していた6例の年齢は低く (49 vs. 64歳)、心房中隔の振幅が大きかった (16.3 vs. 10.7mm)。術後1ヶ月の抗血栓療法を、抗血小板薬2剤で行った7例中5例は1年後右左シャントは検出されなかったが、抗血小板薬と直接経口抗凝固薬で経過観察された6例中3例はlarge shuntsが残存していた。

【結論】術後にmoderate to large shuntsが残存した場合、再発リスク低減効果は限定的と考えられ、無視できない問題である。

【略歴】

2003年 3月 長崎大学医学部卒業
2003年 6月 長崎大学医学部・歯学部附属病院 第1内科入局
2005年 4月 川崎医科大学 脳卒中医学教室 レジデント
2007年 4月 長崎大学医学部・歯学部附属病院 第1内科 医員
2008年 3月 長崎大学医学部・歯学部附属病院 救急部 医員
2010年 4月 長崎大学病院 救命救急センター 助教
2011年 4月 Cleveland Clinic, Cerebrovascular Center, research fellow
2011年10月 長崎大学病院 救命救急センター 脳卒中ユニット 助教
2014年 9月 長崎大学病院 脳神経内科 助教
2020年 6月 長崎大学病院 脳神経内科 講師

S-06-6 脳卒中とがん

○河野 浩之¹、平野 照之¹、
高野 利実²、辻 哲也³、
成田 善孝⁴、藤本 茂⁵、
塩川 芳昭⁶



¹杏林大学医学部 脳卒中医学、²がん研有明病院乳腺内科、
³慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学、⁴国立がん研
究センター中央病院脳脊髄腫瘍科、⁵自治医科大学内科学講
座神経内科学部門、⁶富士脳障害研究所附属病院

がんと脳卒中は我が国の死亡原因の上位を占め、日常診療で両者の合併例に遭遇する機会は多い。がん治療、脳卒中治療とも急速に進歩するなかで、脳卒中診療医とがん診療医が関わる機会が増えてきた。日本脳卒中学会年次集会STROKE2020において「Stroke Oncology」が提唱された。Stroke Oncologyは、がんと脳卒中合併例の病態や治療法など臨床研究の側面のみならず、治療支援体制構築といった社会医学的側面まで、多岐にわたる領域横断的コンセンサスを形成する学問である。現時点では複合的で未解決な課題が多く存在する。日本脳卒中学会に「Stroke Oncologyに関するプロジェクトチーム」、日本がんサポーターブケア学会に「Stroke Oncologyワーキンググループ」が設置され、継続的、領域横断的に議論する取り組みが始まっている。

がん患者が脳卒中を発症すること、脳卒中患者ががんを合併すること、脳卒中を契機に潜在性がんが見つかることがある。がん患者(がんサバイバーを含む)は脳卒中リスクが高い。また急性期脳梗塞患者の約10%ががんを合併する。

がんと脳梗塞を合併している場合、がんに関連する凝固亢進(いわゆるTrousseau症候群)が原因の脳梗塞がよく知られているが、それ以外にもがん治療関連脳梗塞や偶発合併例もある。脳梗塞再発予防は、脳梗塞の病態・原因を明らかにした上で治療法を選択する。がんと脳卒中を合併しているだけで単純に「Trousseau症候群」と決めるのではなく、幅広い視野で見落としがないように両者の関連を見極める必要がある。D-dimerや血清CA19-9、CA125などの腫瘍マーカーの上昇、多血管領域(両側頸動脈領域や椎骨脳底動脈領域など)の脳梗塞病巣多発も特徴である。がん患者では心房細動が増加することが報告されている。また喫煙、飲酒、肥満、糖尿病などは、脳卒中とがんの共通の危険因子といわれており、がん治療、抗血栓療法以外にも、これらのリスク管理が必要である。

【略歴】

2001年 熊本大学卒、熊本大学病院脳神経内科及び関連病院
2005年 国立循環器病研究センター脳血管内科レジデント
2008年 済生会熊本病院脳神経内科
2012年 熊本大学大学院博士課程修了(医学博士取得)
2013年 水俣市立総合医療センター脳神経内科部長
2014年 豪州Newcastle大学リサーチフェロー
2016年 熊本大学病院脳神経内科特任助教
2016年 杏林大学医学部脳卒中医学教室 学内講師、2020年 講師、
2024年より准教授
(資格)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)、
日本内科学会(総合内科専門医・指導医)、日本脳神経超音波学会(認定超音波検査士)、
日本血栓止血学会(認定医)

New Frontiers in Hereditary Cerebral Small Vessel Disease with Hemorrhage

Chairs : Osamu Onodera

BRI, Niigata University, Japan

Masafumi Ihara

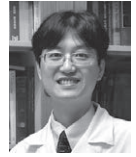
Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

《Objective》

Recent discoveries of specific genetic mutations in Notch3, Col4A1, and ABCC6 have significantly advanced our understanding of hemorrhagic cerebral small vessel disease (CSVD). This symposium aims to explore these findings and their implications for diagnosis, treatment, and prevention. Leading researchers and clinicians will present cutting-edge research on these genetic factors, discussing their roles in vessel fragility and hemorrhage. We'll examine Notch3 mutations beyond CADASIL, Col4A1's impact on basement membrane integrity, and ABCC6's involvement in CSVD and potential systemic manifestations.

The symposium will focus on presenting the latest research findings, exploring mechanisms linking mutations to hemorrhagic CSVD, discussing implications for personalized medicine and targeted therapies, and identifying key areas for future research and collaboration. By fostering interdisciplinary dialogue, we aim to accelerate progress in understanding and managing hemorrhagic CSVD, ultimately improving patient care and outcomes in this critical area of neurovascular health.

S-07-1 Spatial Distribution of Cerebral Microbleeds Reveals Heterogeneous Pathogenesis in CADASIL



○ Sung-Chun Tang

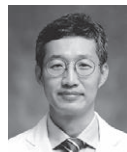
Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taiwan

Cerebral microbleeds (CMBs) are a significant marker for cerebral small vessel disease (CSVD), providing insight into the underlying pathology of various neurovascular disorders. In CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), CMBs are a common feature and are strongly associated with an increased risk of intracerebral hemorrhage. The distribution of CMBs in CADASIL is typically mixed, with a higher frequency observed in deep brain structures compared to lobar regions. This spatial distribution pattern differs from that seen in other cerebrovascular diseases, such as cerebral amyloid angiopathy and hypertensive angiopathy, highlighting the unique pathophysiological mechanisms in CADASIL. Furthermore, a comparison between genetic subtypes reveals a higher burden of CMBs in individuals with the NOTCH3 R544C mutation compared to those with EGFR mutations 1-6. Given the increased risk of hemorrhagic events, aggressive blood pressure control is critical in managing CADASIL patients with CMBs. This talk will underscore the importance of understanding the spatial distribution of CMBs as a tool for elucidating the heterogeneous pathogenesis of CADASIL and guiding clinical management.

【Curriculum Vitae】

Dr. Sung-Chun Tang is currently a Professor in the Department of Neurology and the Director of the Stroke Center at National Taiwan University Hospital. Dr. Tang received his MD from the College of Medicine and his PhD from the Graduate Institute of Clinical Medicine at National Taiwan University.

After completing his neurology residency training at NTUH, he participated in a two-year exchange program in the laboratory of Professor Mark P. Mattson at the National Institute on Aging, NIH, during 2005-2006. In addition to his basic stroke research, Dr. Tang has a strong interest in genetic cerebral small vessel disease, and NOAC concentration in stroke prevention, among other areas. His related work has been published in highly cited and competitive international journals.

S-07-2 Intracerebral hemorrhages in CADASIL

○ Jay Chol Choi

Department of Neurology, Jeju National University, Korea

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a prevalent hereditary cerebral small vessel disease caused by mutations in the *NOTCH3* gene. While CADASIL is primarily associated with ischemic strokes and vascular dementia, intracerebral hemorrhage (ICH) has emerged as a critical yet underrecognized manifestation. The prevalence of ICH in CADASIL ranges from 0.5% to 33.3%, with a higher incidence among East Asian populations, particularly those with *NOTCH3* mutations such as R544C and R75P. Hypertension is a prominent risk factor, present in 40-90% of CADASIL patients with ICH, while cerebral microbleeds (CMBs) strongly correlate with hemorrhagic risk. Neuroimaging studies reveal a predilection for ICH in deep brain structures like the thalamus and basal ganglia, with CMBs frequently found in the same regions.

ICH in CADASIL is associated with greater morbidity, increased mortality, and a higher risk of recurrent strokes compared to ischemic events. Management strategies emphasize rigorous blood pressure control and cautious use of antiplatelet agents in patients with high CMB burdens to mitigate hemorrhagic risks. By advancing our understanding of ICH in CADASIL, tailored diagnostic and therapeutic approaches can improve patient outcomes and quality of life in this high-risk population.

[Curriculum Vitae]

Professor of Neurology, College of Medicine, Jeju National University
Professor of Neurology, Department of Neurology, Jeju National University Hospital
Director, Institute for Medical Science, Jeju National University
Editor-in-chief, Journal of Medicine and Life Science
Director, Clinical Practice Guideline Committee, Korean Stroke Society
Chairman, Korean Stroke Genomics Research Council

1. Education Background (s):

Korea University, College of Medicine 1989 - 1995 MD 1995
Korea University 1996 - 1999 MS 1999 (Majoring in Neuroscience)
Korea University 1999 - 2004 PhD 2008 (Majoring in Neuroscience)

Neurology resident at Korea University Hospital 1996-1999

Fellowship in Cerebrovascular disease at Korea University Hospital 2003

2. Positions, Scientific Appointments, and Honors

Positions:

2009-2014	Director, Regional Cerebrovascular center at Jeju National University Hospital Regional Cerebrovascular center
2014-2019	Director, Jeju National University Hospital Regional CardioCerebrovascular center
2012-Current	Editorial board, Journal of Stroke
2012-2014	Visiting professor of Neurology at UC San Francisco, Stroke center
2004-Current	Professor of Neurology, Department of Neurology, Jeju National University Hospital
2020-Current	Director, Institute for Medical Science, Jeju National University
2020-Current	Editor-in-chief, Journal of Medicine and Life Sciences
2023-Current	Director, Clinical Practice Guideline Committee, Korean Stroke Society

S-07-3 New Disease Concept "Pro-hemorrhagic CADASIL"

○ Satoshi Saito,

Hiroyuki Ishiyama, Masafumi Ihara

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) is a rare hereditary small vessel disease caused by more than 300 pathogenic variants in the *NOTCH3* gene, including both cysteine-altering and cysteine-sparing variants. Common clinical manifestations of CADASIL include migraines, mood disorders, strokes, and dementia. However, not all patients exhibit these symptoms. While CADASIL is currently considered a single disease, it may be classified into distinct subtypes based on phenotypic variations. The p.R75P variant is the most common cysteine-sparing variant in the *NOTCH3* gene in Japan. At our institute, over 15% of CADASIL patients carry this variant. In a recent retrospective study, we reported that this variant is associated with hemorrhagic presentations and milder temporopolar lesions. Furthermore, we proposed the term "Pro-hemorrhagic CADASIL" to describe this condition as a novel disease entity distinct from conventional CADASIL. In most carriers of this variant, the age of onset for the first ischemic stroke is later compared to other CADASIL patients. However, some patients experience recurrent ischemic strokes or exhibit rapid progression of dementia from a young age. To identify factors contributing to such deterioration, we are establishing CADREA (CADASIL Registry in East Asia) in collaboration with researchers from South Korea and Taiwan. CADREA is one of the world's largest CADASIL registry, integrating clinical, genetic, and neuroimaging data. This longitudinal registry will evaluate outcomes such as stroke and cognitive decline over six years, enabling in-depth analyses of disease modifiers and genotype-phenotype correlations in more than 1,000 CADASIL patients, including 100 carriers of the p.R75P variant.

[Curriculum Vitae]

Dr. Satoshi Saito is the Chief Physician of the Department of Neurology at the National Cerebral and Cardiovascular Center in Japan, specializing in translational research in neurology. His research focuses on elucidating the pathophysiology of cerebral small vessel diseases and developing novel therapeutic approaches for CADASIL and CAA. After receiving his PhD from Kyoto University in 2017, Dr. Saito conducted postdoctoral research under the supervision of Dr. Masafumi Ihara at the National Cerebral and Cardiovascular Center. From 2019 to 2021, he continued his postdoctoral work under the guidance of Prof. Roxana Carare and Prof. Roy Weller at the University of Southampton in the UK. Since 2021, he resumed his research in collaboration with Dr. Ihara in Japan. Dr. Saito holds seven patents and has authored 75 peer-reviewed research articles, including 20 as the first author. He has received multiple awards, including the Japan Stroke Society Award 2017.

S-07-4 Clinical features of cerebral hemorrhage due to COL4A1/2 mutations



○ Akihiko Ueda¹, Satoru Shinriki²,
Makoto Nakajima¹, Mitsuharu Ueda¹

¹ Department of Neurology, Faculty of Life Science, Kumamoto University, Japan, ² Department of Molecular Laboratory Medicine, Faculty of Life Science, Kumamoto University, Japan

Adult onset *COL4A1/A2*-related disorder is one of hereditary small vessel diseases. Although some clinical features such as migraine, repeated subcortical ischemic/hemorrhagic stroke, cerebral microbleeds, and diffuse white matter lesions are common both in *COL4A1/A2*-related disorders and CADASIL, predominancy of hemorrhagic events and presence of intracranial aneurysm in internal cerebral arteries are more specific to the former. In particular, subarachnoid hemorrhages resulted from intracranial aneurysm in intracranial internal carotid artery in young adults are frequently observed in the patients with the disease. Typical variants of *COL4A1/A2* related disorder involve glycine in the Gly-Xaa-Yaa repeats domain.

Among 56 patients who were suspected of hereditary small vessel disease between 2014 and 2019, pathogenic *COL4A1/A2* variants were detected in 5 patients. Two of them developed intracranial hemorrhages that involved the pons and subcortical white matter. Intracranial aneurysms were detected in two patients with those with typical *COL4A1/A2* variants including *COL4A1* p.Gly601Ser and *COL4A2* p.Gly851Arg. Other 2 patients with *COL4A2* p.Arg1472Cys variants demonstrated dilatation of the basilar artery.

We thereafter developed criteria to select patients with hereditary small vessel disease as follows: 1) CADASIL scale ≥ 10 , 2) age of onset for ischemic stroke < 40 , 3) family history of ischemic stroke, 4) subcortical infarcts or microbleeds > 5 , 5) presence of diffuse white matter lesions. In 183 patients who fulfilled the criteria, we analyzed five genes including *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1/A2* and *CSF-1R* using the next generation sequencer between 2021 and 2024. As a result, pathologic *COL4A1/A2* variants were detected in two patients.

Here we will discuss differences of clinical and radiological features between patients with *COL4A1/A2* variants and those with other hereditary small vessel disease or other intracranial hemorrhages.

[Curriculum Vitae]

2001 Graduated from Kumamoto University School of Medicine
2016 Assistant Professor, Department of Neurology,
Kumamoto University Hospital
2023 Clinical Lecturer, Department of Neurology,
Kumamoto University Hospital

S-07-5 Hemorrhagic phenotype of cerebral small vessel disease associated with ABCC6 mutations



○ Sho Kitahara¹, Shoichiro Ando¹,
Masahiro Uemura¹, Yuya Hatano¹,
Hiroaki Nozaki², Tomohiko Ishihara^{1,3},
Osamu Onodera¹

¹ Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ² Department of Medical Technology, Graduate School of Health Sciences, Niigata University, Japan, ³ Advanced Treatment of Neurological Diseases Branch, Endowed Research Branch, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Background and Purpose: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a major cause of stroke and dementia. Although *ABCC6* mutations are associated with pseudoxanthoma elasticum, they also represent the third most common genetic cause of hereditary CSVD in the Japanese population. However, their role in clinical presentation has not been investigated. This study aimed to elucidate whether *ABCC6* mutations are associated with distinct features of CSVD.

Methods: A multicenter, cross-sectional study included 158 Japanese adults with moderate-to-severe CSVD. Genetic analysis was performed, and the pathogenicity of identified mutations was evaluated using ClinVar and previous reports. Clinical and brain MRI findings were compared between *ABCC6*-related CSVD, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), and genetically undetermined CSVD. Univariate and multivariate analyses assessed the association between *ABCC6* mutations and hemorrhagic stroke, adjusting for age at onset and hypertension. **Results:** *ABCC6* mutations were identified in 14 patients (8.9%). Patients with *ABCC6*-related CSVD had a higher rate of hemorrhagic stroke than those with CADASIL (50% vs. 13.6%, $P=0.026$) and genetically undetermined CSVD (50% vs. 10.3%, $P=0.004$). Multivariate analysis confirmed an independent association between *ABCC6* mutations and hemorrhagic stroke (odds ratio: 7.0, 95% confidence interval: 2.1-23.2, $P=0.002$). Imaging revealed fewer lacunar infarcts (median [IQR]: 1.5 [0.3-7.8] vs. 7.5 [2.8-13.3], $P=0.013$), more lobar (median [IQR]: 8.5 [0.8-20.0] vs. 0.5 [0-4.8], $P=0.045$) and infratentorial microbleeds (median [IQR]: 2 [0.8-8.5] vs. 0 [0-1.8], $P=0.013$) in *ABCC6*-related CSVD compared to CADASIL.

Conclusions: *ABCC6* mutations were associated with a distinct CSVD phenotype characterized by higher hemorrhagic stroke risk and unique imaging features, emphasizing the importance of genetic testing in patients with CSVD and tailored management.

[Curriculum Vitae]

Graduated from the Faculty of Medicine, Niigata University, in 2016. Joined the Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, in 2019. Expected to complete the PhD program in the Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, in 2025.

日本の遺伝子治療の現状と近未来展望

座長：山本 洋一 大阪大学医学部附属病院 未来医療
開発部 臨床研究センター
森田 光哉 自治医科大学 リハビリテーション
センター・脳神経内科

＜ねらい＞

遺伝子治療は、以前から注目されている分野であるが、最近
は、実例が次々報告されるようになり、今後大きく期待され
る分野である。一方で、研究費、人材育成、規制対応、設備
投資、特許戦略や社会共創等乗り越えなければならない課題
も多い。このシンポジウムでは、遺伝子治療に取り組んでお
られる研究者にご登壇いただき、新規開発していく上での経
験を語っていただき、当面および将来の課題を整理し、解決
に向けての方向性を検討する。その上で、日本の遺伝子治療
の近未来はどのようなになっていることが期待されるのか、ま
た今後の可能性について議論する。

S-08-1 日本の遺伝子治療の現状
と未来

○村松 慎一

自治医科大学 神経遺伝子治療部門



細胞に核酸を導入することにより、失われた機能の修復を図
るという遺伝子治療のアイデアは半世紀前には提唱されてい
た。遺伝子治療には、体外で培養した造血幹細胞などに遺伝子
を導入し体内に戻す体外法と、体内の脳、肝臓、筋肉などの組
織に直接、遺伝子を送達する体内法があり、前者では白血病に
対するCAR-T治療や白質ジストロフィー症に対する遺伝子
導入細胞治療が臨床応用されている。体外法では、アデノ随伴
ウイルス（AAV）ベクターを応用した遺伝子治療が急速に発
展している。AAVベクターは非病原性ウイルス由来であり、
宿主細胞中でベクターゲノムはエピゾームに留まり染色体へ
の組み込みはまれなため安全性において優れている。神経細胞
では導入した治療遺伝子の発現が生涯持続することが期待で
きる。さらに、血液脳関門を通過し広範な中枢神経領域に遺伝
子導入可能なAAVベクターが開発されている。脊髄性筋萎縮
症、血友病、Duchenne型筋ジストロフィー症、芳香族アミノ酸
脱炭酸酵素欠損症、網膜色素変性症に対するAAVベクター製
剤が薬事承認されている。一方、臨床応用が進むに従い、高用
量のAAVベクターを投与したX連鎖性ミオチューブラーミオ
パチーの治験で死亡例が発生するなどの重篤な有害事象が報
告されている。また、単回投与により長期間効果が期待できる
遺伝子治療では、従来の製薬と異なるビジネスモデルが必要
となる。これらの課題を解決するため、新規AAVベクターの
開発やGMPグレードのベクターを大量に製造する方法の開
発が進んでいる。これまで治療が困難であった多くの疾患に
対し、AAVベクターによる遺伝子治療は革新的な病態修飾治
療となり得る。欧米だけでなく中国を主としたアジア諸国に
おいて遺伝子治療の臨床応用が増加しているなか、日本のプ
レゼンスを上げるべくアカデミアにおける研究開発で得られ
たシーズを早期に社会実装することが望まれる。

【略歴】

自治医科大学
オープン・イノベーションセンター 神経遺伝子治療部門 客員教授・名誉教授
(兼任) 内科学講座 神経内科学部門 及び 地域医療学センター 東洋医学部門

1983年 自治医科大学 医学部卒
1991年 自治医科大学 大学院卒
1992年 群馬県長野原町僻地診療所長
1995年 米国NIH, NHLBI, Visiting Associate
1997年 自治医科大学 神経内科学
2008年 自治医科大学 神経内科学 特命教授
同 地域医療学センター 東洋医学部門長
2014年 東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 特任教授
(株)遺伝子治療研究所 取締役
2019年 自治医科大学 神経遺伝子治療部門 特命教授
東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター 客員教授
2024年 現職

5月21日(水) 13:20 ~ 15:20

第08会場(大阪国際会議場12F グラントック)

S-08-2 ALSの遺伝子治療開発

○森田 光哉¹、直井 為任¹、
中嶋 剛²¹自治医科大学附属病院 リハビリテーションセ
ンター、²自治医科大学 脳神経外科学講座

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は一次および二次の運動ニューロンが変性することで進行性の筋力低下・筋萎縮をきたし、多くは発症後3-5年で四肢・球麻痺、呼吸筋麻痺に至る重篤な神経変性疾患である。進行を遅らせる疾患修飾薬として、現在までにリルゾールとエダラボン、さらに2024年9月にメコパラミン製剤の製造販売が認可されているが、残念ながらいずれの薬剤でも進行を止める作用は確認されていない。

またALSの約5%を占める家族性ALSの原因遺伝子として同定されているSOD1遺伝子変異を有する症例を対象に、変異SOD1の産生を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、トフェルセンが開発された。米国での治験ではALS機能評価スケール改訂版 (ALSFRS-R) を用いた臨床評価では有意な改善を示さなかったものの、神経細胞障害のバイオマーカーであるneurofilament light chain (NfL) の血漿濃度の減少が確認されたことで2023年4月にFDAで承認され、2024年12月には日本でも製造販売が認可された。この流れを受けて、他の原因遺伝子であるFUSやTDP-43、c9orf72などを標的とした核酸医薬が開発途上となっている。

郭伸先生 (東京大学、現東京医科大学) らは、孤発性ALS患者においてadenosine deaminase acting on RNA 2 (ADAR2) の発現低下により本来生ずべき編集を欠いた未編集型GluA2が発現し、その結果Ca²⁺の透過性が亢進して神経細胞死に至ることが病因であるとの仮説をたて、ADAR2のコンディショナルノックアウトマウスでの病態再現およびADAR2遺伝子を組み込んだベクター投与により進展が阻止されることを報告してきた。

これらの基礎研究を基に、我々は孤発性のALS患者を対象に、ADAR2遺伝子を組み込んだAAV9ベクターを髄腔内投与する医師主導のI/II相臨床試験を計画・実施した。

本臨床研究は2015年より計画され、2022年6月に自治医科大学での治験審査委員会 (IRB) の認可を受けて2022年秋に組み入れが開始された。当初予定された6症例 (低用量群3例、高用量群3例) への投与および24週の観察期が2024年12月に終了となり、現在その後の症状進展等を解析するための長期試験へと移行している状況である。

【略歴】

1986年 自治医科大学医学部 卒業
1986-1988年 国立仙台病院研修医
1988-1991年 宮城県町立大河原病院内科
1991-1995年 自治医科大学大学院医学研究科
1995年 自治医科大学医学部 神経内科 助手
1995-1997年 宮城県町立色麻病院内科
1997-2000年 米国Massachusetts General Hospital Research fellow
2000年 自治医科大学医学部 神経内科 復職
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

S-08-3 Pompe病に対する造血幹細胞遺伝子治療の開発研究

○小林 博司¹、嶋田 洋太¹、
樋口 孝¹、松島 小貴¹、
西川 正子²、西野 一三³、林 晋一郎³、
斎藤 良彦³、蘭田 啓之⁴、木下 正文⁴、
飯塚 俊輔⁴、猪股 裕二⁵¹東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 遺伝子治療研究部、²東京慈恵会医科大学 研究推進センター、³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、⁴JCR ファーマ株式会社 研究本部、⁵エムスリー株式会社 e-エビデンスソリューションカンパニー 執行役員、プリンシパル

グリコーゲンが生体内に蓄積する糖原病のうち、酵素補充療法などの根治療法が開発され、特に見逃してはならないものに糖原病II型Pompe病がある。ライソゾーム酵素の酸性αグルコシダーゼ (acid-alpha glucosidase, GAA) の機能不全で発症し、基質のグリコーゲンが主に筋組織に蓄積する。臨床病型として乳児型、遅発型に分類され、乳児型は哺乳障害、筋力低下・発達遅滞で発症し典型的なフロッピーインファント、呼吸数増加、心雑音、肝腫脹も呈し、急激な肥大型心筋症、心不全を呈し、急速進行する。遅発型は1歳以上の小児から思春期、成人期に発症するタイプである。心筋へは影響が基本的にないが、骨格筋・呼吸筋の筋力低下が著しく、Gowers症候を呈し肢体型筋ジストロフィとの鑑別を要し、進行すると呼吸補助が必要となり、肝機能障害、脊椎側弯も呈する。酵素補充療法が開発されて以降、生命予後は大幅に改善しているが、長期治療した場合の筋力低下や不整脈などの機能予後の限界も指摘されている。我々は原因となる酵素であるGAAにトランスフェリン受容体抗体を融合した酵素蛋白発現遺伝子を組込んだレンチウイルスベクターを構築し、これを用いた造血幹細胞を標的とした遺伝子治療を開発している。臨床モデルとしては患者本人の造血幹細胞を抽出し、これにレンチウイルスベクターにて遺伝子導入し患者本人に移植する形となり、通常の造血幹細胞移植に必要なドナー探索やGVHDの危険性を回避可能となる。現在レンチウイルスベクターの最適化を行っており、ベクターに組み込む遺伝子として単独酵素よりもトランスフェリン受容体抗体融合酵素発現遺伝子により治療した群が、モデルマウスでの各臓器のGAA酵素活性、グリコーゲン蓄積量低減、筋病理 (ライソゾーム蓄積およびオートファジー亢進に関する評価)、更にグリップテストなどの機能評価において治療効果が有意に高いことが判明し、更にこれらの結果は移植後1か月、6か月時点の評価でも変わらなかった。現在は次段階としてヒト由来造血幹細胞に最適化したレンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入し、免疫不全モデルマウスで評価する準備段階に入っている。

【略歴】

学歴
平成 3年 3月 山形大学医学部卒業
職歴
平成 6年 4月 東京慈恵会医科大学小児科学講座 助手
平成14年 4月 南カリフォルニア大ロサンゼルス小児病院 Research Immunology & BMT研究留学
平成16年 9月 帰国 東京慈恵会医科大学小児科学講座 助手に復帰
平成18年 2月 医学博士学位受領 同講師 診療医長
平成24年 6月 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター准教授
令和 2年12月 同教授 (小児科兼務、同非常勤診療医長 遺伝診療部兼務)
令和 3年 4月 同遺伝子治療研究部長就任 現在に至る
資格
平成 9年 4月 日本小児科学会認定医 取得
平成14年 4月 日本小児科学会専門医 取得 (第20822号)
平成23年11月 臨床遺伝専門医 取得 (第066号)
受賞歴
平成27年 4th ACIMD (Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases)
Travel Award 2015 Taipei
平成29年 第59回 日本先天代謝異常学会 教育臨床賞 (Academic Clinical Education Award)

S-08-4 福山型筋ジストロフィー
の遺伝子治療開発

○戸田 達史

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院

福山型筋ジストロフィー (FCMD) は本邦の小児期筋ジストロフィーの中ではデュシェンヌ型に次いで多く、先天性筋ジストロフィーに多小脳回などの脳形成障害を伴う常染色体性遺伝疾患であり、90人に1人が保因者である。我々は原因遺伝子を同定し、遺伝子産物をフクチンと名付けた。フクチン遺伝子の変異によって発症し、ほとんどの患者は3'非翻訳領域にSVAレトロトランスポゾン挿入変異を認める。

我々は、さらにスプライス異常症という分子メカニズムと根本的治療法につながるアンチセンス核酸治療法を発見した。さらに1種類の核酸NS-035に最適化して、毒性安全性有効性試験を行い、First in Human医師主導治験を2021年8月から開始し終了したところである。データ解析中であるが、今のところCKは濃度依存的に順調に低下し、階段を上るスピードが倍になるなど表現型の改善が見られている。

またジストログリカン異常症の原因遺伝子のうち、フクチン、FKRP、ISPDの機能を明らかにし、糖鎖構造には、哺乳類で初めて存在が確認されたリビートルリン酸が含まれていることを発見した。ジストログリカン異常症の多くは、この修飾異常によって引き起こされる「リビートルリン酸異常症」といえる。さらにCDP-リビートルテトラアセチル化誘導体による糖鎖修飾治療の有効性についても見出している。

一方で独自に開発したFCMDモデルマウスを用い、AAVベクターを用いた遺伝子治療研究を実施してきた。骨格筋Myf5-フクチンcKOマウスの筋線維を標的としたAAVフクチン遺伝子治療によって、発症後の介入であっても筋細胞膜の脆弱性を保護し治療効果が得られることを示した。また、大脳Emx1-フクチンcKOマウスの胎仔脳室にフクチン発現プラスミドを直接投与することで、大脳皮質の形成異常を抑制できることも明らかになった。この結果はFCMDにみられる脳形成障害が治療可能であることを初めて示唆したデータである。さらに配列を改良し、AAV9-MCK-フクチンによる遺伝子治療実験によって、骨格筋Myf5-フクチンcKOマウスの筋病変を劇的に改善し、大幅な寿命延伸効果を得た。また、心筋MCK-フクチンcKOマウスにみられる心筋症の発症も抑制できた。こちらは第二弾の臨床試験を目指して、GLP試験用サンプル製造、薬物動態・安全性、および薬効薬理試験の準備にとりかかっている。本講演では、FCMDの原因究明と治療開発について概観する。

【略歴】

1985年 東京大学医学部医学科卒業、東大病院内科研修医
1987年 東京大学医学部 脳神経内科・医員
1994年 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学・助手
1996年 東京大学医科学研究所 助教授
2000年 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学・教授
2009年 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学/分子脳科学・教授
2017年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学・教授
2017年 日本学術会議 会員
2018年 日本神経学会 代表理事
日本内科学会理事、日本小児神経学会理事、日本人類遺伝学会理事、日本筋学会副理事長
神経学会学会賞、朝日賞、文部科学大臣表彰、日本学士院賞、日本医師会医学賞、ベルツ賞1等賞などを受賞

S-08-5 遺伝子治療用製品の開発
動向及び規制の現状

○山本 武範

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第1室 (遺伝子治療室)

遺伝子治療は、ヒトへの遺伝子の導入やヒト遺伝子の改変により疾病を治療する先端医療である。遺伝子治療に用いられる遺伝子治療用製品等は2016年に欧州で初めて承認されて以降、実用化が急速に進み、現在日米欧で28品目、日本では9品目が承認されており、承認品目の増加に伴って国内での臨床開発も増加している。遺伝子治療の中でも、遺伝子を体内に直接導入するin vivo遺伝子治療では、非病原性ウイルスで安全性が高く、神経細胞等に対しても比較的高い効率で遺伝子が導入可能で、長期間の遺伝子発現が期待されるアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus: AAV) ベクターが遺伝性疾患を中心に臨床開発の主流となっており、製造技術の進展に伴い、活発な臨床研究が行われている。一方、AAVベクターは安全性が高いと考えられてきたが、近年、複数の臨床試験で死亡例を含む重篤な有害事象が発生しており、その安全性に対する懸念等から安全性確保のための対応が求められている。本邦における遺伝子治療用製品等の品質・安全性に係る規制文書として、「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」が発出されている。また、AAVベクターに関しては、厚生労働省の研究班が指針を補足する文書として作成した「AAVの製造・品質に関するリフレクションペーパー」が公開されている。一方、欧米では、品質・安全性確保や開発促進を目的としたガイダンスやリフレクションペーパーが数多く発出されており、臨床開発の上で参考になる。本講演では、AAVベクター製品を中心に開発動向及び関連する規制の現状を俯瞰し、近年の重篤な有害事象に関する報告、及びAAVベクター製品の品質・安全性に関する規制文書の内容について概説する。

【略歴】

山本武範

博士(薬学)

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第一室 室長

2007年 3月 徳島大学大学院薬科学教育部医療生命薬学専攻博士後期課程 修了
2007年 4月 徳島大学ゲノム機能研究センター 遺伝子発現分野 特任助教
2008年 4月 徳島大学疾患ゲノム研究センター 蛋白質発現分野 助教
2011年 4月 アムステルダム大学スワマーダム生命研究所(オランダ) 博士研究員
2013年 4月 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 蛋白質発現分野 講師
2016年 4月 徳島大学先端酵素学研究所 プロテオゲノム研究領域 蛋白質発現分野 講師
2019年12月 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第一室 主任研究官
2021年 4月 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部第一室 室長

徳島大学先端酵素学研究所客員教授(2019年-)
医薬品医療機器総合機構専門員(2020年-)

ジストニア・不随意運動をどう捉えるか？
—明日の臨床につなげるアップデート—

座長：川上 忠孝 新小山市市民病院 脳神経内科
和泉 唯信 徳島大学大学院 医歯薬学研究部臨床神経科学分野

〈ねらい〉

ジストニア・不随意運動に対する理解はここ数年のうちにも大きく進んだ。これは遺伝学的研究の進歩によるところ大きく、これまで単に「ジストニア」、「脳性麻痺に伴うアテトーゼ」などとnonspecificにラベリングされていたものが現在ではより詳細に区別されている。さらに、原因遺伝子の機能解析からは、複数の病型でシェアされる病態メカニズムも明らかになっており、今後の病態解明研究が飛躍的に進歩することが予想される。ジストニア・不随意運動はネットワーク異常症としても捉えられるが、動物モデルの解析などから特に基底核と小脳の関連が注目されており、DBSのターゲット選択の個別化に関わってくる可能性がある。本シンポジウムでは、ジストニア・不随意運動における遺伝型-表現型関連、病態メカニズム、DBS治療などについての最新知見を紹介しながら、いま、そして未来にむけてどのような視点からジストニア・不随意運動を捉えるべきかについて議論する。

S-09-1 ジストニアに関する理解の進歩



○長谷川一子

国立病院機構相模原病院 臨床研究センター神経難病研究室

近年の異常運動を巡る研究成果には目を見張るものがある。これらは新たな研究手法の開発、新たな病因遺伝子の同定と機能解明などによるものが多い。ここでは「ジストニアに関する理解の進歩」について述べる機会をいただいた。ジストニアとの関わりは研修医時代に不随意運動疾患を経験した際に始まり、2003年に「ジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合的研究班」班長を故・金澤一郎先生に命じられたことからライフワークの一つとなった。先生の初めの指令は「ジストニアの定義」の作成であった。ジストニアは1911年にOppenheimにより一疾患であるdystonia musculorum deformans (DYT-TORIA) で用いられた症候名である。当初よりジストニアには運動と姿勢の双方の異常が認められることが理解されていたが、症状が多彩であること、他の不随意運動と混在する事が少なくないこと、などからジストニアの診断は困難とされた。しかし、「定型的な」「異常運動・異常姿勢」が「当該随意運動と関係ない筋肉に現れている」事に注目すれば診断は容易となる(目崎による)。

ジストニアの成因を考えるに当たってはAlbaneseらの原因分類が有用である。進行性の神経変性を示す群、非進行性の病理所見を伴う群(脳血管障害など)、遺伝性の群についての研究の進歩により、ジストニアの責任病巣部位やネットワーク障害としてのジストニアに関する知見が得られる。病理所見を示す疾患群からはジストニアの成因部位としての大脳基底核が当初注目された。しかし、遺伝性ジストニアの研究から、疑問点として①ジストニアのすべてが単一の要因(病巣部位)により発症するか? ②ジストニアの自然経過の修飾因子は何か? ③ジストニアは大脳基底核疾患と推定されているが本当か? などが抽出された。これらの検討から2017年頃からジストニアは症状部位固定の疾患というよりは神経ネットワーク(大脳皮質-大脳基底核-小脳-その他)疾患と理解していくこと、core alteration部位としての大脳基底核、小脳、視床などが示されるようになった。

治療法に関しては遺伝性ジストニア群の病因遺伝子機能の解明や他のジストニアを示す病態の分析から、薬物療法、ケトン食、全身療法としてDBSなどの手術療法、局所療法としてのボツリヌス注射療法などが開発された。シンポジウムではジストニアの歴史から治療法の開発までoverviewを試みたい。

【略歴】

1977年北里大学医学部卒業
1986年北里大学医学部神経内科講師
2001年国立相模原病院神経内科医長
2006年国立相模原病院臨床研究センター神経難病研究室長兼務
2021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長
2023年国立病院機構相模原病院脳神経内科客員医長・臨床研究センター神経難病研究室長

S-09-2 モデル動物の神経活動から 探る運動異常症の病態生理: 統一的理解を目指して



○知見 聡美、南部 篤

自然科学研究機構 生理学研究所

大脳基底核は運動制御において重要な役割を果たし、変調するとパーキンソン病、ジストニア、ジスキネジア、ハンチントン病、ヘミバリスムなどの運動異常症をきたす。大脳基底核は大脳皮質から情報入力を受けて処理の後、視床を介して情報を戻すことによって、大脳皮質の活動を調節している。大脳皮質からの情報は「ハイパー直接路」「直接路」「間接路」の3つの経路を介して大脳基底核の出力部に伝達されるが、これらの経路を介した情報が適切なタイミングとバランスで伝達されることが、正常な運動制御に不可欠である。正常なサルやマウスにおいて、大脳皮質に電気刺激を加え、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節の神経細胞の応答を記録すると、「早い興奮-抑制-遅い興奮」という3相性の応答が観察されるが、早い興奮はハイパー直接路を、抑制は直接路を、遅い興奮は間接路を介して伝達されることがわかっている。したがって、淡蒼球内節における大脳皮質由来の3相性応答様式の変化を観察することによって、各経路を介する情報伝達がどのように変化しているのかを知ることができる。私たちは、運動異常症のモデルサル、モデルマウスの神経活動を記録し、これら3経路を介する情報伝達がどのように変化しているのかを調べてきた。本講演では、モデル動物における大脳皮質-大脳基底核経路の情報伝達の変化から、パーキンソン病、ジストニア、ジスキネジア、ハンチントン病、ヘミバリスムなどの運動異常症の病態生理を統一的に理解することを試みる。

【略歴】

1994年3月 東京都立大学 理学部生物学科 卒業
1999年9月 東京都立大学大学院 理学研究科 博士課程修了
1999年9月 博士(理学)取得 東京都立大学大学院
2000年4月 - 2001年12月 東京都神経科学総合研究所研究員
2002年1月 - 2004年12月 日本学術振興会 科学技術特別研究員
2005年1月 - 2006年 3月 自然科学研究機構 生理学研究所 研究員
2006年3月 - 現在 自然科学研究機構 生理学研究所 助教

S-09-3 Japan Dystonia Consortiumの現状



○和泉 唯信、宮本 亮介、
梶 龍児

徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

ジストニアとは運動障害のひとつで、骨格筋の持続のやや長い収縮、もしくは間欠的な筋収縮に特徴づけられる症候で、異常な運動とジストニア姿勢、あるいは両者よりなる。過去に約30の責任遺伝子が同定され、これを起点とした病態解明研究が行われているが、詳細な病態機序は不明である。我々は2013年に遺伝性ジストニアの実情把握と臨床・遺伝学的研究基盤構築を目的とし Japan Dystonia Consortiumを立ち上げ、1700例以上のジストニアDNAサンプルを収集した。これまでに複数のジストニア原因遺伝子を対象とした大規模なコホート研究はほとんど行われていない。今回我々は741人のジストニア患者サンプルでエクソームシーケンズを行った。37のジストニア関連遺伝子のバリエントを解析した結果、741人中78人(10.5%)でpathogenic/likely pathogenic(P/LP)バリエントを認めた。P/LPバリエント保有者群では、発症年齢20歳未満、全身性ジストニア、複合性ジストニアの割合が有意に高く、局所性ジストニア、分節性ジストニア、孤立性ジストニアの割合が有意に低かった。計17の遺伝子にバリエントを認め、SGCE、TOR1A、KMT2B、GCH1、ADCY5の頻度が高かった。発症年齢20歳未満、全身性ジストニア、複合性ジストニアをそれぞれ1点とするスコアリングシステムを用いた場合、2点以上でのバリエント検出率は25%以上、一方0点では1%であった。今後、解析をさらに進め、本邦におけるジストニアの遺伝学的・臨床的特徴を明らかにし、ジストニアに関する医療水準の向上を目指す。

【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 微風会ビハーラの里病院神経内科
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

S-09-4 小児の不随意運動症と遺伝学的解析



○川井未知子、星野 恭子

昌仁醫修会 瀬川記念小児神経学クリニック

小児期発症の遺伝性不随意運動症は、複数の運動異常(dystonia, chorea, myoclonus, tremor, stereotypies, ataxiaなど)が混在しうる。精神運動発達遅滞やてんかん等、様々な合併症を有する複雑な症例が多く、特異的な画像所見やバイオマーカーに乏しいこと、症状の日内変動や、年齢とともに臨床表現系が変化しうることなどから、しばしば診断に難渋する。診断後も根本治療はなく対処療法に留まる疾患も多い。

近年では、遺伝子解析技術の進歩により原因遺伝子が多数同定されるようになり、遺伝子の機能解析から治療に繋がることもある。また非典型例であっても診断され、治療を試みることも可能となった。DYT/PARK-GCH1(瀬川病)に対するドパ製剤や、DYT-TOR1A(DYT1)やDYT-KMT2B(DYT28)に対する脳深部刺激療法、AADC欠損症の遺伝子治療等である。半面、典型例だが遺伝子変異が同定されない例もあり、診断カテゴリーが煩雑化していることなど、新たな悩みも出てきている。

本邦では2020年小児期発症のジストニア全国調査が行われた。PxMD-PRRT2(PKD)が最多で、PxMD-SLC2A1(GLUT-1欠損症)、DYT/PARK-GCH1(瀬川病)、ATP1A3-related disordersの頻度が多かった。一方で、多彩な遺伝性疾患が報告され、小児期発症の遺伝性不随意運動症の複雑性が示されていた。

本講の前半では当院で経験した①dystoniaを主症状とする疾患(TOR1A,GCH1,KMT2B,ATP1A3)②choreaを主体とする疾患(GNAO1,FOXG1)③発作性運動異常症(PRRT2,CACNA1A)を取り上げ、症例の動画と臨床的特徴を提示しながら概説する。また、後半では、瀬川病の発見から現在までを振り返り、臨床診断と遺伝学的診断の間で我々が感じているジレンマ、2023年に施行した瀬川病全国調査で新たにわかってきた臨床的特徴、神経内科医が遭遇しうる成人発症の瀬川病の特徴、今後の課題などに関して述べる。

【略歴】

2011年 東京女子医科大学医学部医学科卒
2011年 鉄蕉会 亀田総合病院 初期研修
2013年 国立成育医療研究センター 小児科後期研修
2016年 東京大学医学部附属病院 小児科
2017年 NTT東日本関東病院 小児科
2018年 国立成育医療研究センター 小児神経科
2022年 昌仁醫修会 瀬川記念小児神経学クリニック

S-09-5 基底核と小脳、変わりゆくジストニアの外科治療

○森垣 龍馬^{1,2,3}、宮本 亮介^{2,4}、
三宅 一央³、松田 拓³、
高木 康志³、和泉 唯信^{2,4}¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部先端脳機能研究開発分野、² 徳島大学病院パーキンソン病・ジストニア治療研究センター、³ 徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経外科分野、⁴ 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

内科的治療に抵抗性の難治性ジストニアに対しては、淡蒼球内節脳深部刺激療法(pallidal deep brain stimulation: pallidal-DBS)の強力な効果が報告されてきた。ジストニア運動およびジストニア姿勢という表現型パターンにおいて考えたとき、前者に対するpallidal-DBSの効果は迅速で劇的なことが多く、後者のような異常姿勢への効果はゆっくりでやや乏しいことが多い。Pallidal-DBSの効果から、前者には基底核回路、後者には小脳の影響が大きいのではないかと考えられ始めている。近年、過緊張によるジストニア姿勢に対する深部小脳核や上小脳脚DBSの有効性が報告されている。また、フォレル野凝固術も外科的治療として流布しつつある。このような現状をより深く理解するために、ジストニアに対する基礎から臨床までの関連する報告を検討し、手術療法への理解を促進するべく報告したい。

【略歴】

1997年3月慶応義塾大学理工学部機械工学科卒業。2003年3月徳島大学医学部医学科卒業。同年4月徳島大学脳神経外科医員。高知赤十字病院、独立行政法人国立病院機構国立高知病院、香川小児病院、岡山会田岡病院にて脳神経外科を研修。2009年徳島大学脳神経外科助教、2017年マサチューセッツ工科大学マクガヴァン脳研究所JSPS客員研究員、2020年徳島大学医学部先端脳機能研究開発分野特任准教授、2024年同特任教授。

S-09-6

Striosome circuitry
stimulation inhibits
striatal dopamine release
and locomotor activity一般演題
から採用

○奥宮 太郎^{1,2,3}、渡邊 大⁴、
坂野 晴彦^{1,2}、近藤 孝之^{2,3,5}、
今村 恵子^{2,3,5}、高橋 良輔^{6,7}、
井上 治久^{1,2,3,5}

¹ 京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構、² 京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門、³ 理化学研究所バイオリソース研究センター (BRC) iPS 創薬基盤開発チーム、⁴ 京都大学大学院医学研究科 生体情報科学講座、⁵ 理化学研究所革新知能統合研究センター (AIP) iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム、⁶ 京都大学医学部附属病院 脳神経内科、⁷ 京都大学学術研究展開センター

[Purpose] The mammalian striatum is divided into two types of anatomical structures: the island-like, mu opioid receptor (MOR)-rich striosome compartment and the surrounding matrix compartment. Both compartments have two types of spiny projection neurons (SPNs), direct pathway SPNs (dSPNs) and indirect pathway SPNs. These compartmentalized structures have distinct roles in the development of movement disorders, although the functional significance of the striosome compartment for motor control and dopamine regulation remains to be elucidated. The aim of this study was to explore the roles of striosome in locomotion and dopamine release in freely moving mice. [Methods] We targeted striosomal MOR-expressing neurons with male MOR-CreER mice (n = 50), which express tamoxifen-inducible Cre recombinase under MOR promoter, and Cre-dependent AAV vector expressing DREADD. We measured the locomotor activity of these mice in an open field area under the administration of DREADD agonist. [Results] The targeted neuronal population consisted mainly of striosomal dSPNs. We found that the DREADD-based chemogenetic stimulation of striatal MOR-expressing neurons caused a decrease in the number of contralateral rotations and total distance traveled. Wireless fiber photometry with a genetically-encoded dopamine sensor revealed that chemogenetic stimulation of striatal MOR-expressing neurons suppressed dopamine signals in the dorsal striatum. [Conclusion] A subset of striosomal dSPNs inhibits contralateral rotation, locomotion, and dopamine release in contrast to the role of pan-dSPNs.

【略歴】

2008年	京都大学医学部卒業
2008年	大阪赤十字病院初期研修医
2009年	京都大学医学部附属病院初期研修医
2010年	天理よろづ相談所病院神経内科
2014年	京都大学大学院医学研究科医学専攻博士課程
2016年	日本学術振興会特別研究員DC2
2018年	京都大学大学院医学研究科非常勤研究員
2019年	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター助教
2020年	京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構助教
2024年	京都大学iPS細胞研究所非常勤研究員
	理化学研究所バイオリソース研究センター客員研究員
	神戸市立西神戸医療センター脳神経内科

DBS or FUS?: Navigating Frontiers for Tremor and PD

Chairs : Yasushi Shimo

Juntendo University Nerima Hospital, Japan

Yuta Kajiyama

Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan

《Objective》

In recent times, numerous innovations have emerged in Deep Brain Stimulation (DBS) devices and MR-guided Focused Ultrasound (FUS) techniques. The aim of this symposium is to present the latest insights and compare the advantages of each treatment, especially for patients with tremor and Parkinson's disease. To achieve this, we will invite leading researchers in DBS and FUS from Japan and around the world. Through their presentations, we aim to analyze the pros and cons of both approaches, providing a comprehensive understanding to guide optimal clinical decisions.

S-10-1 Recent Advances in DBS Devices and Stimulation Methods



○ Yasushi Shimo

Department of Neurology, Juntendo University Nerima Hospital, Japan

Recent developments in Deep Brain Stimulation (DBS) devices and stimulation methods have been remarkable. For instance, rechargeable implantable pulse generators (IPGs) now boast battery lifespans exceeding 10 years, significantly reducing the need for frequent battery replacements. Additionally, IPGs equipped with telemedicine capabilities have been introduced, enabling remote medical assessments. Another innovative advancement includes IPGs that automatically adjust the stimulation current based on the local field potential of the target site. This method is the only therapy for Parkinson's disease that utilizes real-time patient biomarkers. In terms of stimulation adjustment, it is now possible to visualize the target structure and surrounding anatomy using pre- and postoperative imaging. This enables stimulation parameters to be optimized based on detailed anatomical information, allowing customization to each patient's unique condition.

At our hospital, we provide patients with actual IPG models and explain the advantages and disadvantages of each device, empowering them to make informed choices that align with their preferences. For this shared decision-making process to be effective, physicians must have a thorough understanding of the characteristics and functionalities of these devices.

【Curriculum Vitae】

Dr. Yasushi Shimo is a Professor in the Department of Neurology at Juntendo University Nerima Hospital. He earned his medical degree from Juntendo University School of Medicine in 1994 and completed his neurology residency at Juntendo University Hospital in 1998.

Dr. Shimo advanced his studies in neurophysiology under Professor Okihide Hikosaka at the Department of Physiology, Juntendo University, as a graduate student. From 2002 to 2004, he further honed his expertise in neurophysiological research as a postdoctoral fellow at Emory University, USA, under the mentorship of Professors Mahlon R. Delong and Thomas Wichmann.

Dr. Shimo's research centers on the basal ganglia's role in movement disorders, particularly Parkinson's disease. He has made significant contributions to clinical research on motor complications and deep brain stimulation, collaborating with leading research institutes to develop innovative therapeutic strategies for movement disorders.

S-10-2 MRgFUS lesioning of the subthalamic nucleus in Japan



○ Yuta Kajiya¹,
Kousuke Baba², Noriaki Hattori³,
Hideki Mochizuki²

¹ Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ² Department of Neurology, The University of Osaka Graduate School of Medicine, Japan, ³ Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine, Academic Assembly, University of Toyama, Japan

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) is a standard treatment for Parkinson's disease (PD). Despite its established efficacy, it is an invasive treatment carrying risks of procedure- and hardware-related adverse events (AEs). Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) has emerged as an incisionless alternative.

In 2018, Martínez-Fernández at HM CINAC in Spain demonstrated significant efficacy of unilateral MRgFUS lesioning of the STN (STN-FUS), although some AEs including dyskinesia were observed. Subsequently, the University of Osaka and Saito Yukokai Hospital conducted the first clinical trial for Asian patients with asymmetric PD between 2019 and 2022. We then showed that the safety and feasibility of STN-FUS in Japan as aligned those in Europe.

In this presentation, we will explore the potential of STN-FUS and prospective targets for future FUS applications. Furthermore, drawing upon our experience, we will address the critical aspects of patient selection and the importance of optimizing medication following unilateral STN-FUS.

[Curriculum Vitae]

Yuta Kajiya, MD, PhD is currently an Associate Professor/Lecturer in the Department of Neurology at Kawasaki Medical School. My expertise includes movement disorders, rehabilitation and electrophysiology, with a special focus on Parkinson's disease (PD) and neuromodulation techniques using fMRI, fNIRS and EEG.

After graduating from Osaka University School of Medicine in 2010, I started my career in neurology. I continued my Ph.D. studies at Osaka University Graduate School of Medicine, Mochizuki Laboratory (2017-2021), and then contributed to clinical trials on MRgFUS lesioning for subthalamic nucleus in Japan.

I am an active member of Japanese Society of Neurology, Movement Disorder Society (MDS), Movement Disorder Society Japan (MDSJ), Japanese Association of Rehabilitation Medicine, and the Guideline Committee for Parkinson's Disease.

S-10-3 DBS and FUS for Tremor in Japan



○ Haruhiko Kishima,
Satoru Oshino, Naoki Tani,
Koichi Hosomi

Department of Neurosurgery, the University of Osaka
Graduate School of Medicine, Japan

Ventral intermediate nucleus (VIM) thalamotomy is effective for both essential tremor and Parkinson's disease (PD)-related tremor. This treatment has a long history, predating the advent of MRI. It has traditionally been performed using stereotactic neurosurgical equipment. Before the MRI era, pneumoencephalography and ventriculography were employed to identify the anterior commissure (AC) and posterior commissure (PC), estimate the location of the VIM indirectly, and then perform the coagulation procedure. While electrophysiological techniques and neurological symptoms were used to refine targeting, the accuracy was likely limited. In 1989, the introduction of DBS (Deep Brain Stimulation) by Prof. Benabid in Grenoble revolutionized tremor management by enabling the suppression of tremors through VIM stimulation, which is safer and associated with fewer side effects compared to coagulation techniques. In Japan, DBS has been covered by insurance since 2000. However, its adoption has been limited due to cultural resistance to implanting devices in the body and a lack of interest among neurologists in DBS. This situation has remained largely unchanged for Parkinson's disease.

In contrast, MRgFUS (MRI-guided focused ultrasound surgery) thalamotomy has been covered by insurance as a treatment for tremor in Japan since 2017. Thanks to corporate efforts and growing patient demand, the number of MRgFUS cases has steadily increased. At the same time, the use of RF-based lesioning procedures has also risen for patients who are not candidates for MRgFUS.

Even when employing MRgFUS or conventional RF techniques, targeting precision has significantly improved through advancements in various MRI modalities. As a result, the use of DBS for tremors has become largely restricted to cases involving recurrences or other specific indications.

[Curriculum Vitae]

Education
1985-1991 Osaka University, School of Medicine. M.D., awarded May/1991
1994-1998 Dept. of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine.
Ph.D., awarded March/1998

Professional Training and Employment
1991-1994 Resident in Neurosurgery.
1998-2000 Medical Staff in Neurosurgery, Kobe Ekisaikai Hospital.
2000-2001 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine.
2001-2002 Faisant Fonction Interne in Neurochirurgie, CHU Hôpital Henri Mondor, Ceteil, France.
2002-2003 Post-doctoral fellow, URA CEA CNRS 2210 Service Hospitalier Frédéric Joliot, Orsay, France
2003-2017 Assistant and Associate Professor, Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine.
2017- Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine.

Specialty
Functional neurosurgery, Epilepsy Surgery, Brain tumor
Neuromodulation, Neuroimmunology

S-10-4 DBS or FUS. Navigating Frontiers for tremor and Parkinson's Disease. The role of STN



○ José A. Obeso^{1,2,3}

¹ HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias), Fundación HM Hospitales and HM Puerta del Sur Hospital, Madrid, Spain, ² Universidad CEU-San Pablo, Madrid, Spain, ³ CIBERNED, Instituto Carlos III, Madrid, Spain

The thalamus, the globus pallidus internus and the subthalamic nucleus (STN) have been the main historical neurosurgical targets for Parkinson's disease (PD). Cardinal features and other motor signs were all known to improve with radiofrequency-induced STN lesioning in uncontrolled studies. Such experience paved the way to the application of focused ultrasound ablation for PD. More recently, several open studies applying High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) were carried out in several centers around the world, including Osaka University, with excellent results.

A sham-controlled blind study (Madrid and Virginia) included 40 markedly asymmetrical patients to demonstrate significant improvement of 52 percent in the motor manifestations on the treated hemibody (including reduction of 66 in rigidity and 78 percent in tremor) compared to sham-treated patients (Martinez-Fernandez et al 2020). Adverse events were frequent but mostly mild or moderate and transient. Post-treatment evaluation (12 months) showed that most adverse events had subsided, persisting in a mild form in 6 patients (22 percent), including levodopa-induced dyskinesia (7 percent), dysarthria (4 percent), unsteady gait (4 percent) and weight gain (7 percent). Open-label long-term follow-up of this same study revealed sustained improvement of 53 percent in parkinsonism 3 years after treatment.

Regarding specifically the issue of the treatment of tremor, a recent retrospective analysis of Madrid and Kiel's experience indicates that both thalamotomy and subthalamotomy significantly improve parkinsonian tremor but the degree of sustained improvement was significantly higher after subthalamic ablation. Noteworthy, the STN is the preferred target worldwide for stimulation, and there is no reason to modify that concept when considering ultrasound ablation. However, lesioning the subthalamic nucleus is more demanding methodologically, and this approach will be limited to specialized centers for the time being.

[Curriculum Vitae]

Director of the Centro Integral de Neurociencias (Madrid), Full Professor of Neurology (Catedrático) in Navarra and CEU-San Pablo Madrid and Principal Investigator of CIBERNED (Spanish Neurodegeneration Network). He got his MD and doctoral degree at the University of Navarra and completed the neurologist residence in San Sebastian. He spent 2 years in the Institute of Psychiatry (London), under the direction of Prof. Marsden, a world leader in movement disorders. His current Google Scholar H-index is 121, > 62 000 citations and counts 43 citation classic (> 300 citations) including 8 articles over 1000 cites. He has contributed to teaching and academia with over 100 books, including the Harrison's Textbook of Medicine. Top 25 Best Investigators in the field of Parkinson Disease worldwide and listed as Highly Cited Researcher every year. He has participated as a guest in more than 450 national and international conferences and has organized more than 60 congresses. He served as Editor in Chief of the Movement Disorders journal (2010-2019), transforming it to a frontrunner publication in Clinical Neurology (IF=10.2). In 2017, he was appointed to the Neurology Chair of the Royal National Academy of Medicine of Spain. In 2023 was among the Humboldt's foundation (Germany) awardees.

再生誘導医療の開発

座長：卜部 貴夫 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科
田口 明彦 神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター 脳循環代謝研究部

＜ねらい＞

中枢神経再生においては、細胞療法、iPSを用いた検討が多数行われています。一方で、再生誘導医薬はペプチドなどの医薬品の投与のみによって、細胞移植と同等の治療効果を得られる新しい医薬品で、比較的安価で多数の患者に提供できるメリットがあります。脳梗塞患者などの患者自身の幹細胞の供給量を増やすことで、組織再生を促進します。本シンポジウムでは再生誘導医薬のコンセプト、基礎的メカニズム、臨床治験、多様な疾患への応用などの最近の進歩について発表します。

S-11-1 再生誘導医薬の科学的背景と開発状況

○玉井 克人^{1,2}¹ 株式会社ステムリム、² 大阪大学大学院医学系研究科

生体組織の恒常性は、各組織に局在する組織幹細胞の緩やかな分裂による機能細胞（分化細胞）供給により維持されている。一方、強い組織障害が持続する病態では、機能細胞とともに組織幹細胞も喪失されるため、障害組織の構造や機能を維持するためには組織幹細胞それ自体の再生機序を強く活性化する必要がある。我々は、皮膚基底膜接着分子VII型コラーゲンの遺伝的欠損により生直後より連日大量の表皮剥離が生じ、表皮内に局在する表皮幹細胞を持続的に喪失している栄養障害型表皮水疱症患者皮膚が、しかし長期にわたり表皮再生能力を保持しているという臨床的観察事実から、生体内における表皮幹細胞再生機序の存在を予想し、その解明研究を進めてきた。その結果、剥離表皮内壊死細胞から放出される核蛋白high mobility group box 1 (HMGB1) の血中濃度上昇を骨髓内間葉系幹細胞が感知して末梢循環へと移動し、壊死組織周囲の血管内皮が放出するケモカインCXCL12により壊死組織内に集積する生体内メカニズムの存在を見出した。壊死組織に集積した間葉系幹細胞は強い抗炎症作用、抗線維化作用を発揮するとともに、それ自身は間葉系細胞、上皮系細胞、神経系細胞、血管内皮細胞の再生を強く促進し、損傷組織の再生、恒常性維持に寄与していることが明らかとなった。これらの研究成果を背景として、我々はHMGB1の骨髓内間葉系幹細胞活性化ドメインを同定し、その化学合成ペプチドをマウス静脈内に投与にすることにより骨髓内間葉系幹細胞が血中動員されること、さらに栄養障害型表皮水疱症モデルマウス（VII型コラーゲン低形成マウス）へのHMGB1ペプチド投与により皮膚病態の著明な改善と生存期間の有意な延長効果が観察された。これらの基礎研究成果を背景として、我々は健康成人男性48名を対象としたHMGB1ペプチド第I相医師主導治験（プラセボ対照二重盲検試験）を実施し、ヒトへのHMGB1ペプチド投与の安全性を確認するとともに、末梢血中の有意な間葉系細胞増加効果を確認した。さらに栄養障害型表皮水疱症患者を対象としたHMGB1ペプチド第II相医師主導治験を実施し、患者皮膚における数年間閉鎖しない難治性皮膚潰瘍の完全上皮化誘導効果を確認した。HMGB1ペプチドは塩野義製薬にライセンスされ、レダセムチドとして急性期脳梗塞、肝硬変、変形性膝関節症、虚血性心筋症の臨床試験が進行中である。

【略歴】

平成 2年 4月 弘前大学医学部皮膚科 助手
平成 8年 2月 弘前大学医学部皮膚科 講師
平成11年 4月 弘前大学医学部皮膚科 助教授
平成14年 4月 文部科学省内地域研究員(大阪大学)
平成15年 4月 大阪大学医学部遺伝子治療学 助教授
平成16年 4月 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 准教授
平成18年10月 株式会社ジェノミックス(現ステムリム)創設
平成22年 4月 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授
令和 5年10月 大阪大学大学院医学系研究科招へい教授、ステムリム取締役CSO

S-11-2 脳梗塞に対する神経再生誘導療法

○佐々木 勉^{1,2}¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、²大阪大学再生誘導医学協働研究所

脳梗塞の急性期診療においては、t-PA、血管内治療が著しい進歩を遂げている。脳血管障害の患者の更なる予後改善のためには、標準的治療である血管内治療に加え、脳保護療法や再生医療の促進が望まれる。しかしながら、現状においては、神経再生療法の効果については更なる検討が必要であり、このような治療法の開拓のためには、動物モデルを用いた基礎研究の推進とともに、ヒトの脳梗塞の病態を捉えていくことが非常に重要であると思われる。脳梗塞患者の救急搬送時における採血サンプルから、健常人、及び入院時の軽症、重症脳梗塞の3群に分類し、mRNAの網羅的解析を行い、主成分解析を行うと、脳卒中患者(軽症、重症)と健常人群(HC)の間で、mRNA、miRNA、およびmiRNA-targeted mRNAの発現パターンに顕著な違いがあることが示された(J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023)。脳梗塞に対する神経再生療法については、内因性神経前駆細胞の活性化、または、間葉系幹細胞などの投与による再生促進を促す方法が検討され、特に、間葉系幹細胞の投与については多数の治験が施行されてきた。HMGB1 (High Mobility Group Box 1) ペプチドによる神経再生誘導療法は、細胞療法などに比して、ペプチド投与であるため、安価で、多数の患者さんに簡便に投与できるという利点を有する。げっ歯類を用いた脳梗塞の病態解明では、マウス脳梗塞モデルに対して、HMGB1ペプチド投与により、PDGFRαEGFRレポーターマウスなどを用いることにより、脳梗塞周囲へのPlatelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR-α) 陽性細胞の集簇および、神経機能の改善を認めた。シングルセルRNA-seq解析による検討とともに、シングル核RNA-seq解析により、ニューロン、アストロサイトも含めた包括的解析も進めている。神経再生誘導療法を考えるうえで、間葉系幹細胞の制御とともに、神経再生を促進する微小環境nicheがどのように制御されているかについて、脳梗塞後の組織に関するNGS解析を組み合わせた検討が重要であると思われます。

【略歴】

1995年 東北大学医学部医学科卒業
2003年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了

職歴

1995年 大阪労災病院内科、国立大阪南病院 研修医
2005年 日本学術振興会特別研究員(PD)
2008年 大阪大学医学部附属病院脳卒中センター 助教
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 助教(兼任)
2018年 同 神経内科学 講師
2021年 同 神経難病認知症探索治療学寄付講座 准教授
2023年 大阪大学大学院医学系研究科
再生誘導医学協働研究所 特任教授(常勤)
神経内科学 (兼任)

所属学会

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、
日本神経科学会、
日本遺伝子細胞治療学会、日本頭痛学会、日本認知症学会、成体脳ニューロン新生懇談会、北米神経科学会、米国心臓協会

S-11-3 パーキンソン病に対する細胞療法と再生誘導医療



○木村 康義

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

社会の高齢化に伴いパーキンソン病の患者数は世界的に増加の一途をたどり、2040年には世界で約1400万人に達すると推測されている。主に運動症状を標的とした症状改善療法の進歩に伴い、患者の予後や生活の質は改善しているが、根本的治療法や疾患の進行を抑制する疾患修飾療法は未だ実用化されていない。パーキンソン病の疾患修飾療法として、様々なアプローチの治療法開発が進んでおり、その一つが細胞移植療法である。ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)由来のドパミン神経前駆細胞を移植するiPS細胞療法のほか、同種神経前駆細胞の線条体・被殻への移植や、骨髄由来間葉系幹細胞の全身投与や髄腔内投与などの細胞移植療法の治験が進められている。既報のメタ解析では有効性が示唆されており、有望な治療法の一つであるが、費用・安全性に加え規制・供給・流通面など、有効性が証明されたあとに広く普及するには越えないといけない障壁も存在する。

再生誘導医療は、多機能性タンパク質であるHigh Mobility Group Box 1 (HMGB1) のA boxドメインの一部が骨髄間葉系幹細胞の活性化作用と損傷組織への誘導作用を有することに注目した治療法であり、表皮水疱症や脳梗塞、肝硬変などへの治験が進められている。ペプチド由来医薬品のため細胞療法における細胞準備や供給等に伴う問題を回避可能で、間葉系幹細胞の全身投与に類する効果が期待されるため、パーキンソン病などの神経変性疾患への応用も期待される。本講演ではパーキンソン病に対する細胞療法と再生誘導医療について議論したい。

【略歴】

2008年 大阪大学医学部 卒業
2008年 東大阪市立総合病院
2012年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程(神経内科学・幹細胞病理学)
(大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 医員兼任)
2016年 大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞病理学 特任助教
2017年 Research Postdoctoral Fellow, the Institute for Cell Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine
市立東大阪医療センター 神経内科 主任医長
2019年 大阪大学 神経内科学 特任助教
2020年 大阪大学 神経内科学 助教
2021年 大阪大学 神経内科学 助教

S-11-4 肝臓に対する再生誘導医療

○土屋 淳紀

山梨大学消化器内科



【目的】肝硬変は、肝機能低下と高度の線維化が病態形成に非常に重要な疾患であるが、現在に至るまで線維化を改善させる薬がないのが現状である。本来肝臓は再生能力が高い臓器であり元来、進行しすぎなければ内因性の線維化改善・肝細胞の再生システムを有しており如何にそれを誘導するかが重要な課題である。今回我々は過去に肝硬変やMASHモデルマウスで脂肪化や線維化に改善が見られたHMGB1部分ペプチドであるS-005151（一般名：レダセムチド）の慢性肝疾患患者を対象にした第2相試験を医師主導治験として施行したのでその結果を報告する（臨床研究等提出・公開システム登録番号：jRCT2031200232）。

【方法】HCV、HBV、NASH、アルコールが原因の慢性肝疾患でMRエラストグラフィが4kPa以上、Child-Pughスコアが7点までの肝硬変患者を対象とした。治験薬投与開始前に84日間経過観察を行い、その後28日間の治療期としてS-005151を投与（コホートA【週に1回投与を4週行う】とコホートB【最初の週に4日連続で投与し、残りの3週を週1回ずつ投与する】に分け5名ずつ投与）、投与終了後162日間の経過観察を行った。主要評価項目は安全性とし、副次評価項目として、肝障害、肝機能、肝線維化に対する有効性を設定、多数の検査を施行した。

【結果】治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、コホートAで1例1件（発声障害）、コホートBで1例1件（発熱）認められたが、いずれも軽度で回復したことから忍容性は良好で、本剤の慢性肝疾患患者における安全性が確認できた。有効性の観点からは、投与後、肝障害は改善傾向を示した。MRエラストグラフィの改善、投与後IV型コラーゲンの低下や、血小板の上昇など複数のマーカーにおいて線維化改善が示唆される症例もみられた。また、興味深い事に経過中HbA1Cの改善がみられた症例もあり、併せて報告する。

【結論】S-005151の慢性肝疾患患者における忍容性は良好であり、有効性は肝障害の軽減効果、線維化改善効果により一定の治療効果が得られる可能性がある。以上より、本結果は、線維化改善と再生を考える上で重要と考え報告する。

【略歴】

1993. 3 神奈川県私立栄光学園高等学校 卒業
1999. 3 新潟大学医学部卒業
1999. 5 新潟大学医学部付属病院内科研修
2003. 4 京都大学医学部大学院発達小児科学にて研究、中畑龍俊教授
2006. 4 済生会新潟第二病院消化器科医長
2011. 8-2013.7 Edinburgh大学再生医学研究所留学Stuart Forbes教授
2021. 9- 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野准教授
2024.11- 山梨大学大学院内科学講座消化器内科学教授 現在に至る

所属学会・資格

日本内科学会（認定医、専門医、指導医）、日本消化器病学会（専門医、指導医、甲信越支部評議員・本部評議員・再生医療推進委員会委員）、日本肝臓学会（専門医、指導医、東部会評議員・評議員、Hepatology Research Associated editor）、消化器内視鏡学会（専門医、指導医、甲信越支部評議員）、日本再生医療学会（認定医・代議員・幹事）

ガイドラインなど

日本再生医療学会 エクソソーム等の調整・治療に対する考え方 ワーキンググループ
日本再生医療学会 細胞外小胞等の臨床応用に関するガイダンス 書記
日本消化器病学会、日本肝臓学会 肝硬変診療ガイドライン（2026年完成予定）作成委員長

わが国におけるCBD/CBSの臨床経過と診断
— All Japanの病理診断コホートから得られた最新の知見とは? —

座長：吉田 眞理 愛知医科大学 加齢医科学研究所
 饗場 郁子 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科

〈ねらい〉

大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床像は大脳皮質基底核症候群 (CBS) 以外に、進行性核上性麻痺症候群 (PSPS)、認知症など多彩である一方、CBSの背景疾患もCBDの他、PSP、アルツハイマー型認知症など多様であり、生前診断率は低く、病理診断がgold standardである。わが国において病理診断されたCBD, CBSの臨床像・経過を明らかにするためにAll Japanで実施した病理診断コホート (J-VAC研究) の臨床経過、画像所見から、生前の背景病理診断に有用な所見について紹介するとともに、CBSをきたす疾患の神経病理所見および病理診断におけるPitfallについても検討したい。

後援：日本神経病理学会

S-12-1 わが国におけるCBD/
CBSの臨床経過と診断に
有用な所見
～J-VAC study～

○饗場 郁子¹、林 祐一²、下畑 享良²、
吉田 眞理³、齊藤 祐子^{4,5}、若林 孝一⁶、
小森 隆司⁷、長谷川成人⁸、池内 健⁹、
徳丸 阿耶¹⁰、櫻井 圭太¹¹、中島 健二¹²、
J-VAC 研究グループ¹³

¹ 国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科、² 岐阜大学脳神経内科学分野、³ 愛知医科大学 加齢医科学研究所、⁴ 東京都健康長寿医療センター プレインバンク、⁵ 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、⁶ 弘前大学 脳神経病理学講座、⁷ 東京都立神経病院 検査科、⁸ 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、⁹ 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、¹⁰ 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、¹¹ 国立長寿医療研究センター 放射線診療部、¹² 国立病院機構松江医療センター、¹³ J-VAC 研究グループ

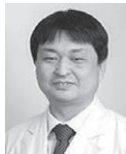
大脳皮質基底核変性症Corticobasal degeneration (CBD) の臨床症候は多様であり、大脳皮質基底核症候群Corticobasal syndrome (CBS) の背景病理もまた heterogeneousであるため、CBSの背景病理を生前に予測することは困難である。そこで1996年から2018年に病理診断されたCBDおよびCBSの患者の臨床所見と経過をAll Japanで調査し、背景病理を示唆する所見や臨床経過を検討した (Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration～multicenter study～ (J-VAC study))。

CBD (n=32) の初期症状から主要な症候出現までの期間 (中央値) は以下の通りであった：歩行障害0.0年、行動変化1.0年、転倒2.0年、認知障害2.0年、言語障害2.5年、核上性注視麻痺3.0年、尿失禁3.0年、嚥下障害5.0年。生存期間中央値は7.0年で、CBDの50%はCBD/CBSと臨床診断されていた。CBS (n=48) の背景病理は、CBD (33.3%)、進行性核上性麻痺PSP (29.2%)、アルツハイマー病AD (12.5%) であった。CBS共通の所見は初期の歩行障害と早期の転倒であった。CBD-CBSでは行動変化が比較的早期からみられ、PSP-CBSでは言語障害が初期から認められる一方、核上性注視麻痺の出現は進行期であった。AD-CBSでは初期から認知機能障害を認めた。発症時のすくみ足の頻度はCBD-CBSでPSP-CBSより高く、診察時の構音障害はPSP-CBSでCBD-CBSより高かった。診察時の錐体路徴候および全経過における人格変化は、AD-CBSではPSP-CBSよりも高頻度であった。決定木分析によりCBSでは、「発症時にすくみ足がある」または「発症時にすくみ足がなく、診察時に構音障害を認めず、発症年齢が66歳未満」の症例は感度81%、特異度84%でCBD病理を予測した。また「診察時に構音障害があり、発症年齢61歳以上」は感度64%、特異度95%でPSP病理を予測し、「診察時の錐体路徴候と全経過における性格変化」は感度67%、特異度84.4%でAD病理を示唆した。発症時のすくみ足、構音障害、人格変化、錐体路徴候は、CBSの背景病理を予測するのに有用な臨床徴候であると考えられた。

【略歴】

1987年 名古屋大学医学部卒業
1987年 春日井市民病院研修医
1988年 春日井市民病院神経内科
1993年 名古屋大学医学部神経内科
1994年 国立療養所東名古屋病院神経内科
1997年 国立療養所東名古屋病院神経内科医長
2013年 国立病院機構東名古屋病院 リハビリテーション部長
2020年 国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部長
2023年 国立病院機構東名古屋病院 副院長
2024年 国立病院機構東名古屋病院 院長

S-12-2 わが国におけるCBD mimicsの背景疾患と臨床的特徴



○林 祐一¹、饗場 郁子²、
下畑 享良¹、吉田 眞理³、齊藤 祐子^{4,5}、
若林 孝一⁶、小森 隆司⁷、長谷川成人⁸、
池内 健⁹、徳丸 阿耶¹⁰、櫻井 圭太¹¹、
中島 健二¹²、J-VAC study group¹³

¹ 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学、

² 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科、

³ 愛知医科大学加齢医学研究所、⁴ 東京都健康長寿医療センターブレインバンク、⁵ 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部、

⁶ 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座、

⁷ 東京都立神経病院検査科、⁸ 東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野、⁹ 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学、¹⁰ 東京都健康長寿医療センター放射線診断科、¹¹ 国立長寿医療研究センター放射線診断部、¹² 国立病院機構松江医療センター、¹³ J-VAC study group

J-VAC研究の結果をもとに、「わが国におけるCBD mimicsの背景疾患と背景病理ごとの臨床的特徴」について概説する。CBD mimicsの背景病理の内訳は、PSP (n = 14)、AD (n = 6)、FTLD-TDP (n = 3)、DLB、GGTが各2例、FTLD-FUS、glioblastoma、ピック病、プリオン病、非特異的所見が各1例であった。背景病理については、運動障害を主に診療する医療機関からの登録が多かった本研究では、既報と同様にPSP-CBSが多くみられた。PSP-CBSの臨床的特徴は、CBD-CBSと異なり、初発症候にすくみ足や小刻み歩行を認めるものはいなかった。診察時には構音障害 (PSP-CBS 9/12 (82%) vs CBD-CBS 4/13 (31%), $P = 0.047$)、全経過で核上性眼球運動障害 (PSP-CBS 12/13 (92%) vs CBD-CBS 6/13 (46%), $P = 0.030$) を認めたものがCBD-CBS群と比べ多かった。一方、AD-CBSの臨床的特徴は、診察時に錐体路徴候がCBD-CBS群と比べ頻度が高く (AD-CBS 6/6 (100%) vs CBD-CBS 5/15 (33%), $P = 0.012$)、全経過ではミオクロヌス (AD-CBS 5/6 (83%) vs PSP-CBS 2/12 (17%), $P = 0.013$)、性格変化 (AD-CBS 2/3 (67%) vs PSP-CBS (2/11 (18%), $P = 0.013$) の頻度がPSP-CBSに比べて高かった。また、FTLD-TDPを背景病理とするCBSでは、初診時および経過中に失行、他人の手徴候、ミオクロヌスの出現が少ないという特徴がみられた。主要症候までの期間 (中央値) については、PSP-CBSは歩行障害から始まり、言語障害と転倒が1.0年、認知機能低下が4.0年、嚥下障害が5.5年、核上性眼球運動障害が6.0年、死亡までの期間は7.5年であった。一方、AD-CBSは、歩行障害から始まり、認知機能低下が1.0年、言語障害と転倒が2.0年、嚥下障害が4.0年、死亡までの期間は8.0年であった。

【略歴】

2000年 岐阜大学医学部医学科卒業
2000年 新潟大学医学部附属病院内科研修医
2004年 東京都神経科学総合研究所分子神経病理部門
2006年 岐阜大学大学院医学系研究科博士課程修了
2008年 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野臨床講師
2011年 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野併任講師
2014年 岐阜大学医学部附属病院神経内科講師
2022年 敦賀市立看護大学 教授
2024年 敦賀市立看護大学 理事、研究科長

S-12-3 CBSをきたす疾患の神経病理所見



○吉田 眞理¹、饗場 郁子²、
林 祐一³、下畑 享良³、
齊藤 祐子^{4,5}、若林 孝一⁶、小森 隆司⁷、
長谷川成人⁸、池内 健⁹、徳丸 阿耶¹⁰、
櫻井 圭太¹¹、中島 健二¹²、
J-VAC 研究グループ¹³

¹ 愛知医科大学 加齢医学研究所、² 国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科、³ 岐阜大学脳神経内科学分野、⁴ 東京都健康長寿医療センターブレインバンク、⁵ 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部、⁶ 弘前大学脳神経病理学講座、⁷ 東京都立神経病院検査科、⁸ 東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野、⁹ 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学、¹⁰ 東京都健康長寿医療センター放射線診断科、¹¹ 国立長寿医療研究センター放射線診療部、¹² 国立病院機構松江医療センター、¹³ J-VAC 研究グループ

大脳皮質基底核変性症 (CBD) は、大脳皮質および黒質・淡蒼球などの皮質下諸核の神経細胞およびグリア細胞に広範に4リビート (4R) タウの蓄積を特徴とする、まれな4Rタウオパチーである。CBDの病理学的特徴は、4Rタウ陽性の神経細胞およびグリアの封入体である、pretangle, neurofibrillary tangle (NFT), thread, astrocytic plaque (AP), coiled bodyの形態を認めることである。原著では不随意運動を含む非対称性運動機能障害が特徴とされたが、その後の病理像の集積により、臨床的に大脳皮質基底核症候群Corticobasal syndrome (CBS) を呈する背景病理の多様性が明らかとなった。CBSの背景病理はCBD以外に、進行性核上性麻痺 (PSP)、アルツハイマー病 (AD)、TDP-43蛋白症を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP)、レビー小体型認知症 (DLB)、globular glial tauopathy (GGT)、ピック病 (PiD)、FUS蛋白症を伴うFTLD (FTLD-FUS)、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などである。病変分布では、前頭葉後方から頭頂葉に非対称性の病変を示す場合にCBSの臨床像を示す。CBSの頻度の高い背景病理はCBD以外に、PSPである。PSPの病変分布は、典型的なPSP-RS以外に、大脳皮質に左右差を伴う病理像を示す場合、脳幹部被蓋や小脳病変の軽度な場合などにCBSの臨床像を示す。ADでは側頭葉内側面の海馬領域の萎縮が軽く、左右差を伴う大脳皮質病変を呈する病理像 (hippocampal sparing type) でCBSを呈することがある。一方、CBDでは病理学的に側頭葉の病変は軽度で、前頭葉から頭頂葉穹隆面の4Rタウの蓄積が前景となり、しばしば初期からU-fiberを含む皮質直下の白質の変化を伴う。共通した領域を病変分布とすることが、CBSの背景病理の多様性を生んでいる要因の一つと考えられる。

【略歴】

吉田眞理 (よしだまり)
愛知医科大学加齢医学研究所 特命研究教授、名誉教授
職歴、研究歴
1981年 名古屋大学医学部卒業
研修後脳神経内科として勤務
1996年 愛知医科大学加齢医学研究所助手、同講師、准教授を経て
2010年4月 同教授
2020年4月 同特命研究教授、同名誉教授
所属学会
日本神経病理学会会員、指導医、名誉会員
日本認知症学会会員、代議員、専門医 (354号)、指導医
日本神経学会会員、専門医 (01091)、指導医 (952号)
日本内科学会会員、認定内科医
日本病理学会会員
日本神経感染症学会会員
日本学術会議連携会員
滋賀大学客員教授
専門領域 神経病理学、神経内科学

S-12-4 CBD診断のために有用なMRI所見とは？



○櫻井 圭太¹、徳丸 阿耶²、
吉田 真理³、齊藤 祐子^{4,5}、
若林 孝一⁶、小森 隆司⁷、長谷川成人⁸、
池内 健⁹、林 祐一¹⁰、下畑 享良¹⁰、
中島 健二¹¹、饗場 郁子¹²、
J-VAC 研究グループ¹³

¹ 国立長寿医療研究センター 放射線診療科、² 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、³ 愛知医科大学 加齢医学研究所、⁴ 東京都健康長寿医療センター プレインバンク、⁵ 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、⁶ 弘前大学 脳神経病理学講座、⁷ 東京都立神経病院 検査科、⁸ 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、⁹ 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、¹⁰ 岐阜大学脳神経内科学分野、¹¹ 国立病院機構松江医療センター、¹² 国立病院機構東名古屋病院 脳神経内科、¹³ J-VAC study group

臨床症状の類似性から大脳皮質基底核症候群(CBS)の背景病理を推測するのは容易ではないことが良く知られている。大脳皮質基底核変性症(CBD)とCBD mimicsの鑑別の一助になりうる情報の有無を見出すためにJ-VAC研究の症例群を対象にconventional MRIの解析を行った。対象はCBD病理診断例(n=19)及びCBD mimics病理診断例(n=16)であり、CBD mimicsの内訳は進行性核上性麻痺(PSP) 9例、アルツハイマー病(AD) 4例、レビー小体型認知症(DLB) 1例、TAR DNA-binding protein of 43 kDaによる前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP) 1例、globular glial tauopathy (GGT) 1例であった。CBD mimics群の特徴を明確にするためにPSP-CBS、non-PSP-CBSの2群に分類した。脳萎縮の程度や非対称性の有無に関してはT1強調像、T2強調像を用いてvisual rating scaleにより評価した。また、大脳皮質下白質の高信号域(SWMH)の有無に関してはFLAIR像を視覚的に評価した。PSP-CBS群はCBD群と比較して、中脳被蓋の萎縮がより強かった。一方、non-PSP-CBS群はCBD群やPSP-CBS群と比較して、側頭葉を含む領域の萎縮の程度や非対称性がより強かった。SWMHはCBD群の56%(10/18)に検出されたが、PSP-CBS群では1例も認められなかった。一方、FTLD-TDP及びGGTの2例にもSWMHが認められた。少数例の検討ではあるが、今回の解析によりCBDは「SWMHを伴う非対称性萎縮があり、側頭葉が保たれている」、PSP-CBSは「WMHが無く中脳被蓋の萎縮がより強い」、non-PSP-CBSは「側頭葉の萎縮や非対称性が強い」とう特徴を捉えることができ、conventional MRIによる鑑別の可能性を示すことができた。

【略歴】

○経歴：
2002年名古屋大学医学部卒業。豊川市民病院の初期研修後、名古屋大学放射線医学分野に入局。その後、東京都健康長寿医療センター放射線診断科、帝京大学医学部放射線科学講座での勤務を経て、2020年から国立長寿医療研究センター放射線診療部にて勤務している。
○所属学会：
日本医学放射線学会、日本神経放射線学会、日本核医学会、日本神経学会、日本認知症学会など。
○資格：
医学博士、日本放射線科学会認定放射線診断専門医、日本核医学会核医学専門医・PET核医学認定医
○専門分野：
神経放射線領域：特に変性性認知症、神経変性疾患の画像診断
○業績、活動：
・受賞歴：学会奨励賞、第42回日本認知症学会学術集会フェロー(FJCR) 日本放射線科専門医会・医会最優秀教育展示賞、第45回神経放射線学会捜査協力に対する感謝状(警視庁など)
2022年度臨床神経学掲載論文閲覧回数ランキング 総説第5位
・Journal of Alzheimer's Disease誌のassociate editor、日本神経学会会誌「臨床神経学」第12期編集委員に加え、各種学会・勉強会での教育講演、検察・警察(警視庁、愛知県警など)・弁護士からの依頼による画像鑑定などの活動も行っている。

軸索機能障害から紐解く運動ニューロン疾患の病態

座長：長野 清一 大阪大学大学院医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

土井 宏 横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学

〈ねらい〉

ニューロンは形態的特徴として突起構造である軸索を持ち、特に運動ニューロンにおいてはその長さは1mにもおよぶ。そのため軸索の形態・機能を維持することは運動ニューロンにとって生存上極めて重要である。近年、この軸索維持機構の破綻が運動ニューロン疾患の病態形成に深く関わることも相次いで報告されている。そこで本シンポジウムでは運動ニューロン疾患の発症に関与する軸索機能障害につき、様々な側面より解析を行っている第一線の研究者を招いて自身の研究成果を含めて解説していただき、運動ニューロン疾患に共通する軸索内分子病態に迫ることを目的とする。

S-13-1 軸索伸長関連分子とALS

○土井 宏、田中 章景

横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学



筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は大脳・脊髄の運動ニューロンの変性の特徴とする致死的神経変性疾患である。ALSでは運動ニューロン細胞体の変性に先行して軸索機能障害が認められることが知られている。その主要な病態の一つとして、軸索伸長を阻害するセマフォリン3A (Sema3A) シグナルやNogo受容体 (NgR1) シグナルの活性化により神経変性が惹起されることが明らかになっている。

実際、我々はALS患者やALSモデルマウスであるSOD1^{G93A}マウスの脊髄において、Sema3Aシグナルの下流タンパク質であるCollapsin Response Mediator Protein 1 (CRMP1) のリン酸化が亢進していることを見出した。そこで、Sema3Aシグナル阻害の観点から、SOD1^{G93A}マウスとCRMP1のSer522のリン酸化が生じないように改変したCRMP1^{S522A/S522A}マウスを交配し、その運動機能、生存期間、病態・病理を解析した。CRMP1^{S522A/S522A}/SOD1^{G93A}マウスではSOD1^{G93A}マウスと比較し、生存期間の延長と運動機能の改善が示された。20週齢マウスの腰髄では、運動ニューロンおよび神経筋接合部における病理所見の改善が認められた。CRMP1欠損 (CRMP1^{-/-})/SOD1^{G93A}マウスでは、生存期間に有意な変化を認めなかった。一方、NgR1シグナル阻害の観点から、複数存在するNgR1のリガンドのうち最も代表的なNogoに対する分子標的抗体を用いた病態制御が試みられたが、臨床試験では有効性が示されなかった。この理由として、Nogoの抑制のみでは他のリガンドを介したNgR1シグナルの抑制が不十分な可能性や、抗Nogo抗体の中枢移行性が乏しく中枢神経への効果が限定的な可能性が考えられている。そこで、我々は、中枢神経系に発現してNogoを含む全てのリガンドとNgR1の結合を阻害する内因性の分子Lateral Olfactory Tract Usher Substance (LOTUS) に着目し、LOTUS過剰発現 (LOTUS Tg)/SOD1^{G93A}マウスの表現型解析を行った。LOTUS Tg/SOD1^{G93A}マウスにおいても、SOD1^{G93A}マウスと比較し、生存期間および運動機能が有意に改善することが示され、脊髄前角細胞の細胞死抑制が認められた。

これらの結果から、軸索伸長阻害因子はALSの有望な治療標的分子であると考えられる。現在、LOTUSの遺伝子治療への展開を図り、ALSの新規治療法開発を進めている。

【略歴】

略歴
1998年3月 新潟大学医学部医学科卒業
1998年4月 横浜市立大学医学部附属病院 臨床研修医
2000年4月 横浜市立大学附属病院神経内科入局 (2000年7月~同 助手)
2002年4月 横浜市立大学大学院医学研究科神経科学入学
同時に理化学研究所脳科学総合研究センター (異名信行先生)へ国内留学しポリグルタミン病の凝集タンパク質について研究。
2006年3月 医学博士号取得 (横浜市立大学)
2008年4月 横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学 助教
2010年1月 横浜市立大学医学部遺伝学 助教
次世代シーケンサーを用いた神経変性疾患の遺伝的解析に着手。
2012年4月 横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学 講師
2016年4月 同 准教授 (現職)
現在、神経変性疾患の遺伝的な背景の研究、マウスモデル、細胞モデルを用いた神経変性疾患の病態解析、治療法開発に従事。

資格等
日本神経学会 神経内科専門医・指導医・代議員
日本内科学会 総合内科専門医・指導医
日本認知症学会 認知症専門医・指導医
日本脳卒中学会 脳卒中専門医・指導医・代議員
日本人類遺伝学会 臨床遺伝専門医・評議員

S-13-2 細胞内オルガネラ異常による遺伝性痙性対麻痺の病態メカニズム



○白根 道子

名古屋市立大学

遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary spastic paraplegia, HSP) は皮質脊髄路の運動神経の軸索変性により、下肢の痙縮や筋力低下に伴う歩行障害を主症状とする神経変性疾患である。臨床的には純粋型と複合型に大別され、純粋型は痙性対麻痺のみ呈するが、複合型はそれに加えて末梢神経障害、精神発達遅滞、難聴、網膜変性症などの随伴症状を伴う。現時点ではHSPの根治療法はなく神経難病に指定されている。HSPの原因遺伝子Spastic paraplegia gene (SPG) は約80種類同定されており、それらの遺伝形式は常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖性、ミトコンドリア遺伝性に分けられる。HSPの原因遺伝子産物の多くが神経細胞内オルガネラの機能と関連しており、特に最も高頻度の原因遺伝子であるSPG4 (spastin)、SPG3A (atlastin-1)、SPG31 (REEP1)、SPG12 (reticulon2)などは、共通して小胞体膜構造制御に関与している。われわれはHSPに関連する小胞体膜タンパク質Protrudin (遺伝子名はzfyve27またはSPG33) を同定し、その細胞内機能として小胞体エンドソーム間膜コンタクトを介したエンドソームの極性輸送および小胞体膜構造制御を見だし、それらの詳細な分子メカニズムを明らかにした。本講演ではこれらの研究内容を含めてHSPの病態メカニズムについて概説する。

【略歴】

【学歴】

1990 大阪大学理学部卒業
1999 博士(薬学) 東京大学

【職歴】

1990-1998 日本ロシュ研究所研究員
1998-2000 科学技術振興機構クレスト学術研究員
2000-2003 日本学術振興会特別研究員PD
2003-2007 科学技術振興機構さきがけ研究者
2004-2007 九州大学 助手
2007-2017 九州大学 助教授・准教授
2017-現在 名古屋市立大学薬学部 教授

【受賞】

2009 日本学術振興会賞
2024 保井コノ賞

【主要論文】

Shirane, M. and Nakayama, K. I, Nat Cell Biol, 5: 28-37 (2003)
Shirane, M. and Nakayama, K. I, Science, 314: 818-821 (2006)
Saita, S, Shirane, M., and Nakayama, K. I, Nat Commun, 4: 1410-1423 (2013)
Shirane, M., ..., and Nakayama, K. I, Nat Commun, 11: 4576-4594 (2020)
Shirane, M, Front Cell Dev Biol, 8, 615600-615609 (2020)
Morita, K., ..., and Shirane, M. iScience, 16;25 (12):105612 (2022)
Shirane, M. and Kamiguchi, H, Semin Cell Dev Biol, 130:84-95 (2022)
Kurihara, Y., ..., and Shirane, M. Mol Brain, 16 (1):11 (2023)

S-13-3 運動ニューロンが軸索変性を防ぐ新たな仕組み



○桐生寿美子

名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学

プロテアソーム機能不全によるタンパク質恒常性の破綻は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめ多くの神経変性疾患に深く関わると考えられている。通常運動ニューロンは、軸索損傷などのダメージを受けると、プロテアソームによる蛋白質分解を介して様々なストレス応答反応を適切に引き起こし生存・再生を促す。一方ALS運動ニューロンは、疾患によるダメージに応答し軸索損傷運動ニューロン同様のストレス応答を数多く示しながらも変性・脱落する。ALS運動ニューロンではプロテアソームを介するダメージ応答が破綻するためと考えられた。そこでダメージを受けた運動ニューロン特異的に遺伝子操作できる独自のマウスを用いて、このメカニズムを明らかにする基礎的研究を進めた。このマウスシステムとシンプルな実験モデルである運動神経損傷モデルとを組み合わせることで、ダメージに対する耐性獲得に軸索起始部 (AIS) のタンパク質分解が重要であることが明らかになってきた。AISは細胞体と軸索のつなぎ目にある特殊な構造であり、活動電位発生の際だけでなく軸索輸送のゲートとして機能する。軸索損傷を受けた運動ニューロンは、一旦このゲート構造を壊し細胞体から軸索へ健康なミトコンドリアを大量かつ迅速に輸送することでエネルギーを確保し軸索変性を免れた。しかし軸索損傷後プロテアソームが機能不全に陥った運動ニューロンは、このメカニズムを作動させることができず変性・脱落に至った。ALS運動ニューロンも疾患によるダメージに対し応答を示すがこのメカニズムを作動させることができなかった。さらに最近、運動ニューロンと異なり感覚ニューロンがALS疾患に対して高い耐性を示す理由として、AIS構造の相違が関与することが明らかになりつつある。本講演ではダメージに対する応答という視点から運動ニューロンが軸索変性を防ぐメカニズムについて議論したい。

【略歴】

1998年日本学術振興会特別研究員 (DC1)、大阪大学大学院医学研究科博士課程修了後、日本学術振興会特別研究員 (PD)、旭川医科大学解剖学第一講座助手、大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学講座助手、同講師、米国クリーブランドクリニック博士研究員、大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学准教授を経て、名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学講座准教授、2024年11月より同教授

S-13-4 SARM1 阻害剤による神経
保護的疾患治療法の開発

○荒木 敏之

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 疾病研究第五部

神経細胞は他の細胞との情報伝達を行う長い突起を持つ構造を特徴的形態とする。多様な神経疾患において、神経細胞の死に先立って軸索の変性(構造崩壊)が観察される。これまでの研究により、軸索変性は、アポトーシス同様、酵素反応により制御されるアクティブなプロセスであるが、典型的なアポトーシス反応系とは独立した制御反応系を持つことが明らかとなっている。

神経変性病態においては、軸索内でNAD合成酵素であるNMNAT2の減少・NAD分解を行うSARM1の活性化が起こることにより、軸索内でのエネルギー枯渇が生じて軸索構造の不安定化が誘導されると考えられている。SARM1のNAD分解活性を高める点変異の保有率は筋萎縮性側索硬化症患者で高く、SARM1活性調節は神経変性疾患病態との関連においても注目されている。

我々は、NAD合成系の基質であるニコチンアミドの類縁化合物に注目し、これまでに、培養神経細胞を用いたワーラー変性モデルにおいて著明な軸索保護活性を示すニコチンアミド類縁化合物が、モデルマウスへの経口投与においても著明な軸索保護効果を示すことを明らかにした。本発表では、その有効性と作用機序の一部について紹介し、神経変性疾患に対する神経保護的治療法の可能性について述べる。

【略歴】

現職：
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第五部 部長
東京農工大学 工学部 客員教授

学歴：
1989 大阪大学 医学部 卒業
1994 大阪大学 大学院医学研究科 博士課程(生理系)修了 医学博士取得

職歴：
1989-1990 大阪大学医学部付属病院 非常勤医員(研修医・第1内科)
1993-1996 米国ワシントン大学医学部リサーチフェロー
1994-1997 大阪大学医学部 助手
1997-1998 ワシントン大学医学部 客員研究員
1998-2005 同上 助教授
2005- 国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第五部 部長
2005-2019 早稲田大学 理工学部 客員教授 兼任
2014- 東京農工大学 工学部 客員教授 兼任 (現職)

受賞
2015年 公益財団法人テルモ科学技術振興財団 第3回テルモ財団賞

学会
2021年3月 - 日本神経化学会 理事
2017年1月 - 日本神経科学学会 Neuroscience Research誌 編集委員 (Associate Editor)

あらためて考える、頭痛の病態に基づいた治療戦略

座長：今井 昇 静岡赤十字病院 脳神経内科
北村 英二 北里大学医学部 脳神経内科学

＜ねらい＞

CGRP関連抗体薬の登場により、片頭痛診療はここ数年で飛躍的な進歩を遂げた。しかしながらCGRP関連抗体薬に反応を示さず、依然として治療に難渋している患者も存在する。片頭痛以上に患者数が多い緊張型頭痛、日常生活への支障度が片頭痛以上に著しい群発頭痛、これらに対しても最良の治療方法は確立されていない。本シンポジウムでは改めて頭痛の病態に着目し、それに基づく現在および将来につながる治療方法を提示したい。片頭痛に関してはCSDと片頭痛の関係から、その片頭痛治療について概説する。CGRPと片頭痛治療については、CGRPの役割、CGRPをブロックする事で予想される全身への影響、CGRP関連抗体薬無効例に対する考察を交え、片頭痛治療の視点から概説する。緊張型頭痛、群発頭痛については新規の病態解明がなされていないが、これまで考えられている病態に基づく既存の治療方法に加え、期待される新規治療について概説する。

S-14-1 CSDのメカニズムを踏まえた片頭痛治療戦略



○北村 英二

北里大学医学部 脳神経内科学

頭痛は非常にありふれた疾患であり、片頭痛患者だけでも世界中で約10億人いると言われている。なかでも50歳未満の女性の社会生活に大きな影響を与えている。有効な治療法を確立するためには、片頭痛のメカニズムに基づく治療戦略が重要となる。視覚性前兆と皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)は密接に関係している。CSDは何らかの刺激の結果、神経細胞が脱分極し、皮質における脳活動の一時的な抑制が2～5mm/minのスピードで緩徐に伝播する現象であり、片頭痛患者においては主に後頭葉で生じる。CSDは三叉神経脊髄路核の神経細胞でのc-fosの発現を上昇させ、三叉神経血管系を活性化するだけでなく、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)発現への関与、皮質のDNAメチル化に影響するなど、片頭痛の病態に多岐にわたって関与がある。動物実験ではKClの滴下などでCSDを誘発するが、片頭痛の前兆時に何が誘因となってCSDが引き起こされるのかは明らかではない。実臨床を鑑みると片頭痛を起こしやすい遺伝的要因、体質的要因、環境要因などがCSDの閾値に影響を与えている可能性がある。遺伝的要因としては家族性片麻痺性片頭痛(FHM1)のCACNA1A遺伝子変異を有するマウスのCSD閾値低下が知られている。CSDの閾値に影響を与える体質的要因としては、肥満のモデル動物であるZucker fattyラットでは野生型より有意にCSDの出現頻度が増加する事から、肥満がCSDの閾値低下に影響していると考えられる。環境要因については、動物実験において高温環境や高体温がCSDの閾値を低下させる可能性が報告されている。

CSDの閾値低下が片頭痛の誘因の一つであるとするならば、CSDの閾値を上昇させることが片頭痛治療につながる可能性がある。予防療法として従来用いられているアミトリプチリン、トピラマートなどはCSDの閾値を上昇させることが知られている。CGRP関連片頭痛治療薬によるCSDの抑制効果については、統一の見解はないが、CSDを直接抑制する事なくとも、CSDに付随する疼痛を軽減できる可能性が示唆されている。他にも迷走神経刺激(VNS)やインスリン様成長因子1(IGF-1)の鼻腔内投与によるCSD抑制効果なども検討されている。本講演ではCSDの観点から片頭痛治療へのアプローチに焦点をあて、最近の知見を含めて概説する。

【略歴】

2003年3月 北里大学医学部卒業
2003年4月 北里大学病院内科研修医
2005年4月 静岡赤十字病院神経内科
2011年4月 北里大学医学部脳神経内科学 助教
2016年2月 北里大学医学部脳神経内科学 診療講師
2017年7月 北里大学医学部脳神経内科学 講師
2023年4月 北里大学医学部脳神経内科学 准教授

所属学会
日本内科学会(専門医、指導医)
日本神経学会(専門医、指導医、代議員)
日本頭痛学会(専門医、指導医、代議員、診療向上委員会委員)
日本脳卒中学会(専門医、指導医)
日本認知症学会(専門医、指導医)
日本神経救急学会(代議員)
日本神経治療学会
日本神経免疫学会

賞(罰): 日本頭痛学会喜多村賞受賞(2013年)

S-14-2 CGRPに基づく片頭痛治療戦略



○團野 大介

社会医療法人寿会 富永病院 頭痛センター

片頭痛病態において、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide)は中心的な役割を担っている。近年、CGRPを標的とする治療法が開発され、従来治療に代わる新しい治療として注目されている。CGRPを標的とした治療薬にはCGRP関連抗体薬とCGRP受容体拮抗薬(ゲパント製剤)がある。CGRP関連抗体薬はCGRPもしくは受容体に直接結合して、その機能を抑制するモノクローナル抗体であり、片頭痛発症抑制薬(予防薬)として用いられる。現在、わが国には、CGRPに対する抗体としてガルカネズマブ、フレマネズマブ、CGRP受容体に対する抗体としてエレヌマブが上市されている。また、eptinezumabは静注タイプの抗CGRPモノクローナル抗体であり、わが国では臨床試験中である。これらの薬剤は月に1回から3か月に1回の間隔で投与され、頭痛の発作頻度を減少させることが臨床試験で明らかにされている。一方、わが国ではゲパント製剤としてatogepantとrimegepantが臨床試験中である。Atogepantは片頭痛予防療法薬として用いられるが、rimegepantは予防療法薬として用いられるとともに急性期治療薬としても用いられるユニークな薬剤である。また、atogepantとrimegepantは、経口薬で投与間隔はatogepantが連日、rimegepantが隔日である。血中濃度半減期はCGRP関連抗体薬の27~31日に比べてatogepantが約10時間、rimegepantが約11時間と短く、有害事象の際に中止による速やかな血中濃度低下が可能である。CGRP標的治療の最大の特徴は片頭痛の病態機序に直接作用する点である。また、CGRP標的治療は発作抑制するのみならず、生活の質(QOL)の改善が示されている。さらに、副作用が比較的少なく、特にCGRP関連抗体薬では比較的長期間の安全性が示されている。CGRP標的治療薬は主に成人が対象であるが、今後、小児・思春期患者への有効性や、妊娠中の患者における安全性等についても検討が必要である。また、既存薬との併用や使い分けなどの知見集積も期待される。CGRPに基づく片頭痛治療戦略は、新時代片頭痛治療の要であり多くの片頭痛患者に恩恵をもたらすことが期待される。

【略歴】

略歴
平成 9年3月 奈良県立医科大学医学部卒業
平成 9年4月 奈良県立医科大学第1内科入局
平成21年4月 兵庫医科大学病院内科学総合診療科講師(立花久大教授)
平成24年4月~26年6月
Institute of Neurology, University College London, UK (Queen square)
Headache Group (Prof. Matharu MS)
片麻痺性片頭痛の臨床症状についての検討
平成27年1月 兵庫医科大学脳神経内科講師
平成29年5月
Taipei Veterans General Hospital
Headache Team (Prof. Wang SJ) 短期研修
平成30年4月 富永病院 頭痛センター(竹島多賀夫先生)
平成30年9月 富永病院 頭痛センター 副センター長
日本頭痛学会 幹事、代議員、専門医、指導医
日本頭痛学会 国際関係担当委員会(委員長)、国際頭痛分類委員会、ガイドライン委員会、広報委員会、
頭痛医療統合推進委員会(IPAC)担当、副委員長、頭痛研究推進小委員会
国際頭痛学会 IHS-GPAC実行委員
The International Consortium of Cluster Headache Genetics (CCG) collaborator
兵庫医科大学 臨床教育准教授
兵庫医科大学 神経・脳卒中科 非常勤講師
日本内科学会 総合内科専門医
医学博士

S-14-3 緊張型頭痛の病態に基づく治療戦略



○石崎公郁子

偕行会リハビリテーション病院 内科・リハビリテーション科

緊張型頭痛は一次性頭痛の中で最も頻度が高く、社会経済的に疾病負担の大きい疾患である。発作は一般的に両側性で、圧迫感・締めつけ感の性状の痛みが軽度~中等度の強度で数十分~数日間持続する。これまでさまざまな名称が使われてきたが、1988年に発表された国際頭痛分類第1版で「Tension-type headache」と称され、それに伴いわが国における名称も「緊張型頭痛」が用いられるようになった。現行の国際頭痛分類第3版では、発作の頻度から、2.1「稀発反復性緊張型頭痛」、2.2「頻発反復性緊張型頭痛」、2.3「慢性緊張型頭痛」の3つのサブタイプに分類されている。発作頻度が高いほど日常生活支障も高く治療介入が必要となることから、適切に診断しなければならない。しかし、緊張型頭痛の診断基準は特異的な項目に乏しいことから、他の一次性頭痛、特に片頭痛との鑑別が難しい場合もある。

病態はいまだ不明な点が多く、発症起源も十分に解明されていない。これまでの臨床研究より、緊張型頭痛患者は、健常者と比較して頭蓋周囲筋の圧痛や多くのトリガーポイントが存在すること、同部位の筋硬度が上昇することなどが報告されている。しかし、これらがなぜ起こるのか、頭痛の発症にどのように関与しているのかは正確には明らかになっていない。現在までのところ、緊張型頭痛の疼痛のメカニズムとして、末梢性因子と中枢性因子の両方が複雑に関与しているという考え方が一般である。緊張型頭痛の中でも、反復性緊張型頭痛と慢性緊張型頭痛では病態が異なると考えられており、前者では末梢性、後者では中枢性の疼痛メカニズムがそれぞれより深く関わっていると推察されている。

治療は急性期治療と予防療法があり、それぞれに薬物療法、非薬物療法がある。薬物療法は、現在までのところ緊張型頭痛に特異的な治療薬はなく、患者は必ずしも薬物治療を必要とするわけではない。一方で非薬物療法は、認知行動療法、理学療法、鍼灸、神経ブロックなどがあるが、すべての緊張型頭痛患者において考慮することが望ましい。

本発表では、緊張型頭痛の病型による病態の差に注目しながら、現在行われている治療を診療ガイドラインの内容を中心に概説していきたい。

【略歴】

学歴：1997年 3月 鳥取大学医学部卒業
1998年 4月 鳥取大学大学院医学研究科内科系専攻博士課程入学
2002年 3月 同上修了(医学博士)
職歴：1997年 4月 鳥取大学医学部脳神経内科入局
5月 鳥取大学医学部付属病院医員(脳神経内科：研修医)
2002年 4月 鳥取大学医学部付属病院医員(脳神経内科)
2002年 5月 松江記念病院 神経内科 医長
2002年10月 松江赤十字病院 医員(神経内科)
2006年 6月 松江生協病院 部長(神経内科)
2010年 5月 益田医師会病院 部長(内科・神経内科)
2013年 4月 偕行会リハビリテーション病院部長(内科・リハビリテーション科)
富永病院 非常勤医師(脳神経内科)
偕行会リハビリテーション病院副院長
現在に至る

専門医・学会活動：日本神経学会専門医・指導医、日本頭痛学会専門医・指導医・代議員、総合内科認定医・専門医、日本リハビリテーション医学会専門医

S-14-4 群発頭痛の病態に基づく
治療戦略

○今井 昇

静岡赤十字病院 脳神経内科 / 頭痛センター

群発頭痛は、片側性の眼窩・側頭部周辺に1-2時間持続する極めて強い痛みを生じ、結膜充血、流涙、鼻漏、鼻閉などの自律神経症状を伴うことを特徴とする、三叉神経・自律神経性頭痛の代表的疾患である。その病態は、季節性や日内変動といった特徴的なリズムは視床下部の概日リズム制御機構の異常が、自律神経症状を伴う一側の激痛発作は三叉神経血管系と頭部副交感神経系の活性化が、深く関与すると考えられている。病態生理を踏まえた治療戦略では、痛みを速やかに抑制する急性期治療と、発作を防ぐ予防療法の両者が重要である。急性期治療は、三叉神経の活性化を抑制するスマトリプタン皮下注と高濃度酸素吸入が高い有効性を示す。予防療法の、ベラパミルやステロイド、必要に応じてリチウムの追加などが行われる。症例報告レベルであるが、視床下部ホルモンであるメラトニンの受容体に作用するラメルテオンの予防的効果が示されている。難治例では大後頭神経ブロックなどが行われている。欧米では非侵襲的迷走神経刺激術が急性期治療および予防療法として用いられている。本講演では、群発頭痛の病態機序を整理しながら、各種治療法、実践的なマネジメント手法を概説する。

【略歴】

略歴

1988年 産業医科大学医学部卒業後、北里大学病内科(神経)で研修
1994年 北里大学内科 助手
1995年 清水市立病院 神経内科医長
2001年 静岡赤十字病院 神経内科副部長
2007年 静岡赤十字病院 検査部部長
2008年 静岡赤十字病院 神経内科部長 (2019年 脳神経内科部長に改称)
2022年 静岡赤十字病院 頭痛センター長

所属学会等

日本頭痛学会:副代表理事・代議員・広報委員委員長・専門医・指導医、
第49回日本頭痛学会総会会長、Headache Master School 2017 in Shizuoka
実行委員長、International Headache Society: Headache Master、
American Headache Society、International Association for the Study of
Pain、日本内科学会:東海支部評議員・総合内科専門医・指導医・JMECCインス
トラクター、日本神経学会:専門医・指導医、日本脳卒中学会:評議員、専門医、
日本救急学会:ICLSインストラクター、日本医療マネジメント学会:静岡支部監事

育てる力、育つ力：コンプラ時代に知るべき若手育成の知識とコツ

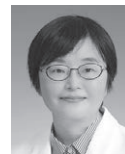
座長：永井真貴子 北里大学医学部 脳神経内科
三澤 園子 東京科学大学大学院 脳神経病態学分野

〈ねらい〉

2024年4月に始動した医師の働き方改革から1年が経過し、医師の健康や生活が守られるようになる一方で、若手医師の学習や臨床経験の機会が減少する可能性も指摘されています。また、近年のコンプライアンス遵守の強化により、指導者がハラスメントと見なされるリスクを恐れ、十分な指導が難しくなっている現状があります。

本シンポジウムでは、医療と医学研究のよりよい未来を創るという視点から、若手医師の成長に繋がる効果的な指導方法や学びの新しいアプローチを探求します。参加者の皆さんと共に、最新の知識を共有し、適切な指導を行うための具体的なコツと方法をディスカッションし、実践的な解決策を見出していきたいと考えています。

S-15-1 ハラスメントと指導：線引きをどう考える？



○鈴木千恵子

弘前大学医学部 脳神経内科

日本の医学教育における指導は、学生や若手医師が医療者としての基本的な態度・技能を身につける重要な場面である。しかし、近年、医学部や病院において指導が「ハラスメント」として問題視される事例が増加している。厳格な指導が必要とされる一方で、適切なフィードバックが「叱責」や「人格否定」と捉えられるケースもあり、指導とハラスメントの境界は曖昧になりつつある。

臨床現場での指導がどのような場面で「行き過ぎた指導」と認識されるのか。若手医師に対して厳しい態度で指導することが必要な場面で、指導者の言動が当事者の人格を否定するように感じられる場合、ハラスメントとして受け取られることがある。また、近年の若者の価値観の変化や多様化が、指導医との認識の齟齬を生じさせている可能性もある。

さらに、日本の医学界の文化的背景として、上下関係を重視する伝統的な師弟関係、指導医の権威、病院組織の階層構造といった要因が、指導のあり方に影響を及ぼし、指導者が無意識のうちにハラスメント的行為をしてしまう要因ともなり得る。

ハラスメントを未然に防ぐためには、指導者が意識的に「心理的安全性」を確保し、指導される側が安心して意見を述べられる環境を整えることが重要である。

本講演では、ハラスメント防止と教育的指導の両立を目指し、医療現場における教育文化の改善をともに考える機会としたい。

【略歴】

1994年 弘前大学医学部卒業
弘前大学医学部第三内科入局
1998年 弘前大学医学部大学院医学研究科卒業
2008年11月 青森県立中央病院神経内科副部長
2019年 4月 弘前大学医学部脳神経内科 助教
2019年 7月 弘前大学医学部脳神経内科 准教授
2024年 5月 弘前大学医学部脳神経内科 診療教授

S-15-2 令和時代の若手マネジメント：中間管理職の立場から



○小松 潤史、小野賢二郎

金沢大学 脳神経内科学

大学病院の重要な役割として、「診療」「教育」「研究」を高水準で行うことが挙げられる。いずれの分野においても、大学病院に期待される質を担保するためには若手医師の育成が非常に重要である。医学界における若手教育については、その専門性もあって2000年代初頭まで封建的な気風が強かったと個人的に感じている。しかし時代は令和となり「働き方改革」に代表されるワークライフバランスの見直しや、パワーハラスメントなど職場における権利侵害への理解が進み、社会における労働観は著しく変化している。これらの変化は、従来は見過ごされていた価値観や少数意見への尊重と、職場における理不尽な指導や対応を減らすことに繋がるため、基本的には肯定されるべきだと考える。しかし一方で労働観の多様化に対する過剰な尊重は、通常の指導や対応も「ハラスメント」とみなされ否定されかねない負の側面も有している。価値観の尊重と適切な指導のバランスを取ることが求められるが、一般企業における若手社員の3年以内離職率は高い水準で推移するなど、社会全体においてもこの問題への十分な解決はなされていない。

医学界においても従来は肯定されていた考え方や指導方法が不適切と判断されるケースが増えている。今までは厳しい指導により若手が「あの指導医とは働けない」と訴えるケースが問題となったが、近年は指導医側が「あの若手医師に指導するのは怖い」と訴えるケースも増えているなど、医学界の若手マネジメントは難しい舵取りを迫られている。

本セッションでは、大学医局における中間管理職の立場である医局長を4年間勤めた経験を踏まえて、この難題について皆さんと一緒に議論したい。

【略歴】

2007年 3月 浜松医科大学医学部医学科 卒業
2009年 4月 金沢大学附属病院神経内科 入局
2015年 4月 金沢大学医薬保健研究域医学系 特任助教
2017年 4月 富山県立中央病院神経内科 医長
2018年 3月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2019年 4月 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 特任助教
2022年11月 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 特任准教授
2024年 4月 金沢大学附属病院神経内科 臨床准教授
(現在に至る)

S-15-3 働き方改革と良質な教育の両立をどう実現するか？

○荒木 信之^{1,2}¹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、²千葉大学大学院医学研究院地域医療教育学

働き方改革の適用後、診療や研究と比較して教育が後回しにされるケースが増え、十分な議論や根拠なしに教育機会が失われつつある現状は憂慮すべき問題である。本講演では、脳神経内科領域における教育の課題と、短時間でも効果的な指導方法を考察する。

脳神経内科では、救急対応、神経診察、難病診療など多岐にわたり高度な能力が求められるが、それぞれの手法を詳細に述べるには時間が限られている。そこで共通する「教育の基盤となるポイント」として、「ニーズ共有」「レベル評価」「形成的評価」を概説する。

学習者の目標は将来像により異なるため、そのニーズを把握することが重要である。一方で、学習者に職場が求める最低限の能力を過剰や過小にならない形で合意し、提示する必要がある。次にレベル評価では、学習者がどの程度理解し、実践できるかを把握するため、診療をやらせる、プレゼンをさせる、意見を言わせるなどアウトプットを求めることが必須である。こうした取り組みは日々の診療中に十分並行して実施可能であり、学習者の現在地と目標を共有する基盤となる。そのうえで、学習者自身が目標達成に向け努力することが教育の本質であり、指導者がその間を埋めるのは誤りである。指導者の役割は、学習者の実力を定期的に把握し、目標達成のための助言を行うことであり、これを形成的評価として実践する。さらに、初期は手厚くサポートし、成長に伴い徐々に支援を減らす「漸進的フェードアウト」を取り入れ、進捗を確認することが推奨される。

こうした教育は新しい学習者が加わるタイミングで負担が集中しがちであるが、この段階で労を惜しまず対応することで、教育負担の軽減と学習者の成長が促進される。また、教育を一人で抱え込まず、職場内でポイントを共有し分担することで、負担を減らしながら教育効果を高めることが可能である。教育は特別な活動ではなく、日々の診療に自然に組み込まれてこそ最大限の効果を発揮する。本講演では、これらの視点を通じて、働き方改革と質の高い教育の両立を目指す具体的なアプローチを議論する。

【略歴】

2007年 3月 千葉大学医学部卒業
2009年 4月 千葉大学神経内科入局
2013年 4月 千葉大学医学研究院神経内科学 大学院入学
2016年10月 千葉東病院神経内科
2017年 4月 千葉大学医学研究院神経内科学 大学院卒業
2019年10月 千葉大学医学部附属病院 総合医療教育研修センター 特任助教
2023年 4月 千葉大学大学院医学研究院 地域医療教育学 特任講師

S-15-4 デジタルツールを活用した
自己研鑽と教育～効率の良い
情報の取得と発信～○大平純一郎^{1,2}¹株式会社 Medixpost、²京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

日常臨床に必要な知識のアップデートに課題を感じている医師が多いが、その理由は多忙な中で最新の情報を習得する時間が限られていることに加えて、論文や医学書、学会、講演会など、医療情報が急速に増加していることが挙げられる。世界の医療情報量は指数関数的に増加し、1950年には情報が2倍に増えるのに約50年かかっていたが、現代は約2.5ヶ月と予測され、急速に短縮している (Densen P. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2011)。医療情報の入手が不十分だと診療にも悪影響を及ぼす。自身の診療科の中でも専門分野においては、重要な知見を十分にアップデートし、他の医師を教育することもできる医師は多いが、非専門分野の情報取得は十分にすることは難しい。ただ、多くの医師にとって、専門分野だけでなく非専門分野の診療も必要である。例えば、脳神経内科医で「パーキンソン病 (PD)」が専門でも、「てんかん」という非専門の分野も診療する必要がある。そのため、専門医と非専門医の間で診療の質に差が生まれ、この差は患者予後に影響を及ぼし得る。

この問題は情報取得だけではなく情報発信における課題とも関連している。学会など同じ専門分野を持つ医師に対する有用な発信の場は存在するが、非専門医へ効率よく発信する手段は乏しい。つまり、PDが専門の先生はPD関連の学会や演題に重点的に参加するため、てんかんが専門の先生がそのような先生に情報を届けることは容易ではない。

このような問題を解決するべく、2022年9月にMedixpostを構築した。Medixpostでは、各分野の専門の先生による、専門分野に関する重要な知見の発信が集約されているため、多くの医師にとって日々のスキマ時間で効率よく脳神経内科領域の包括的な知識アップデートが可能になる。情報を単に受け取るだけでなく、疑問点を「コメント」で共有したり、「いいね」をつけたりとすることで、より深く探求することもできる。最新の知見だけではなく、専門医にとっては当たり前の比較的古い情報や暗黙知が非専門医にとって大変役に立つことも多い。そのため、関心の高いテーマに関するアンケートを継続的に実施しており、需要のあるテーマについての知見を専門医に投稿いただくことで、広く興味関心の高いテーマが優先的に投稿される仕組みになっている。現在、脳神経内科領域に特化して運営しており、日本の脳神経内科医の4割以上にご利用いただいている。

【略歴】

2014年に京都大学医学部を卒業後、大阪赤十字病院で初期臨床研修を修了した。神戸市立医療センター中央市民病院にて3年間、脳神経内科の専攻医として研鑽を積んだ後、京都大学医学部附属病院で1年間、脳神経内科医員 (チーフレジデント) を務め、市中病院と大学病院の双方で臨床経験を重ねた。

2020年より京都大学大学院臨床神経学に進学し、パーキンソン病の基礎研究に従事した。これまでに査読付きの英文論文を9編執筆し、そのうち5編は筆頭著者として発表した。現在 (2025年1月時点)、博士論文を執筆中であり、査読過程にある。2020年、神経内科専門医を取得した。

臨床医として診療に従事する中で、医学知識のアップデートの重要性とその課題を痛感し、同じ課題に直面している医師が多いことを認識した。知識不足が診療の質に影響を与える可能性があり、この問題を解決するべく、2022年9月に「Medixpost」を創業した。

Medixpostは医師専用のオンラインコミュニティで、各分野の専門医が重要な知見を共有し、参加医師と相互にコミュニケーションを図れる場である。現在、脳神経内科領域に特化して運営しており、日本の脳神経内科医の4割以上にご利用いただいている。

Computational Neurology: understanding neurodegenerative diseases through mathematics and omics

Chairs : Koji Yamanaka

RleM, Nagoya University, Japan

Yuichiro Yada

Graduate school of medicine, Nagoya
University, Japan

《Objective》

Recent advances in mathematical and transcriptomic approaches have led to unexpected breakthroughs in neuroscience and neurological research. This symposium will present the latest applications of mathematical and omics analysis in basic and clinical neurology research and discuss future prospects.

S-16-1 Data-driven modeling of neurodegenerative disease progression and its applications



○ Yuichiro Yada¹, Naoki Honda^{1,2,3}

¹Laboratory for Data-driven Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Nagoya University, Japan, ³Laboratory of Data-driven Biology, Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University, Japan

Neurodegenerative diseases are a group of progressive disorders characterized by the degeneration of neurons in the central nervous system and the accumulation of abnormal proteins that occur before the degeneration. Rather than stemming from a single causative gene, they are believed to result from a combination of multiple genetic factors, and in fact, most cases occur sporadically. There is considerable variation among individuals in terms of the age at which symptoms begin, how quickly the disease progresses, and how symptoms manifest. Against this background, appropriately estimating and predicting the disease state and progression pattern of each patient is extremely important for diagnosis, determining treatment policies, and improving the patient's quality of life. One approach to this is to model disease progression using mathematical models that can account for the inter-individual variability. In this presentation, we will introduce the concept of disease progression modeling, which is a probabilistic mathematical model that takes into account the variability of symptoms that occur, and the application examples that the authors have researched. The first is the application of disease progression modeling to biomarker discovery in animal models of Alzheimer's disease, which enables the evaluation of biomarker candidates based on the prediction performance of accumulated amyloid β in the brain. The other is a stratification method of the disease progression pattern that incorporates inter-individual variability in the progression speed of the disease progression, and it has revealed the diversity of progression pathways and progression speeds within the population of patients with limb-type amyotrophic lateral sclerosis.

【Curriculum Vitae】

Dr. Yuichiro Yada is a designated lecturer at the Laboratory of Data-driven Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine. He obtained B.S., M.Sc. and Ph.D. from the University of Tokyo in 2012, 2014, and 2017, respectively. His research focuses on computational approaches to neurological disease research applying the techniques of statistical modeling and machine learning.

S-16-2 Computational models toward novel biological mechanisms of tau spread in Alzheimer's disease



○ Jacob W. Vogel

Department of Clinical Science Malmö, SciLifeLab, Lund University, Sweden

Neurodegenerative diseases, like Alzheimer's disease (AD), involve accumulation of aberrant proteins in the brain, leading to brain damage and progressive cognitive and behavioral dysfunction. These diseases represent the primary cause of dementia in older people. Many gaps exist in our understanding of how these diseases initiate and how they progress through the brain. However, evidence has accumulated supporting the hypothesis that aberrant proteins can be transported using the brain's intrinsic network architecture - in other words, using the brain's natural communication pathways. This theory forms the basis of connectome-based computational models, which combine real human data and theoretical disease mechanisms to simulate the progression of neurodegenerative diseases through the brain.

Connectome-based disease progression allow testing of mechanistic hypotheses of disease biology, but in the context of humans, where experimentation is often not possible. However, the potential of these models extends beyond hypothesis testing. In combination with emerging longitudinal data and advances in mesoscale molecular brain mapping, connectome-based models are poised to achieve clinically useful individual-level predictions, as well as to generate novel biological insights into disease progression. In this talk, I will highlight recent work by my lab and others that is already moving the needle toward these lofty goals. Specifically, I will discuss work using connectome-based models to test hypothetical modes of tau progression in AD. This will include work modeling multiple disease elements simultaneously, as well as work integrating novel human brain mapping data to gain new insights into AD biology.

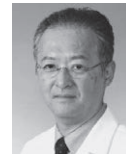
Altogether, this talk will summarize the state-of-the-art in disease progression modeling using connectome-based models, with a focus on novel efforts toward clinical utility and novel hypothesis generation.

【Curriculum Vitae】

Dr. Jacob Vogel is an Assistant Professor at Department of Clinical Sciences Malmö, SciLifeLab, Lund University (Sweden), supported by the SciLifeLab & Wallenberg National Program for Data-Driven Life Science. Dr. Vogel's training involved a PhD at McGill University with Dr. Alan Evans, and a postdoctoral fellowship at the University of Pennsylvania with Dr. Theodore Satterthwaite.

Dr. Vogel applies computational and statistical modeling approaches to human imaging and multiomic data to better understand the genesis and progression of neurodegenerative diseases. A major focus of Dr. Vogel's work involves characterization of individual differences in disease expression. Dr. Vogel also has a keen interest in understanding what factors contribute to selective vulnerability (or resilience) of brain tissue to certain pathologies. Many of these research pursuits are achieved through the wrangling, aggregation and fusion of large datasets, with a focus on reproducibility and synthesis of complementary information. Dr. Vogel is best known for his work describing the distribution and spread of tau pathology in Alzheimer's disease, and how these phenomena vary across the Alzheimer's disease population.

S-16-3 Connectome-Based Modeling of Neurodegenerative Diseases: Strengths, Challenges, and E-I Balance



○ Hirohisa Watanabe, Kazuya Kawabata

Department of Neurology, Fujita Health University, School of Medicine, Japan

Connectome-based modeling (CBM) uses connectivity data from imaging (e.g., MRI or PET) to simulate how pathological processes spread through brain networks. By representing each region as a node and its interconnections as edges, CBM predicts disease progression based on the network's topology and dynamics. It has been notably influential in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and Parkinson's disease, providing a systems-level view of how local pathology propagates via global circuits. A key advantage is that CBM integrates structural and functional information, revealing how disease factors map onto the brain's architecture. By combining diverse data types-such as genetics, protein expression, and clinical measures-CBM can refine patient-specific models, supporting personalized medicine. It also improves accuracy by capturing functional co-activation alongside structural pathways. However, many models assume static connectivity, whereas actual networks evolve over time due to synaptic plasticity and ongoing degeneration. Excess parameters can undermine interpretability and lead to overfitting. True causality is also difficult to demonstrate, as pathology may spread along connections or arise in inherently vulnerable areas. Additionally, patient heterogeneity complicates predictions when relying on a single connectome template. Incorporating energy metabolism and excitatory-inhibitory (E-I) balance into CBM could substantially boost its explanatory power. Regions with high metabolic demands or disrupted E-I balance might initiate early pathological changes, creating focal "epicenters." Modeling these factors can clarify how local overexcitation accelerates protein aggregation and neuronal damage, reinforcing a vicious cycle of disease progression. Ultimately, such integration may yield better forecasts of pathology spread and open new opportunities for targeted therapeutic strategies.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hirohisa Watanabe is currently a Professor and Chairperson of the Department of Neurology at Fujita Health University School of Medicine. He graduated from Mie University School of Medicine in 1993, received his neurological training at Nagoya Daini Red Cross Hospital and Nagoya University Hospital, and was certified as a neurologist by the Japanese Society of Neurology. As a designated professor, he intensively investigated the relationship between brain network changes and aging and neurodegenerative diseases at the Brain and Mind Research Center, Nagoya University. His research aims to develop biomarkers for early diagnosis and treatment of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and neurodegenerative dementia.

S-16-4 Spatial Transcriptome Analysis in Alzheimer's disease model mice



○ Okiru Komine¹, Ryosaku Ota²,
Yuichiro Yada², Akira Sobue¹,
Yasuyoshi Oka³, Tomoo Ogi^{3,6},
Takashi Saito⁴, Takaomi Saido⁵,
Naoki Honda^{2,6,7}, Koji Yamanaka^{1,6}

¹ Department of Neuroscience and Pathobiology, Research

Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan,

² Laboratory for Data-driven Biology, Nagoya University Graduate

School of Medicine, Japan, ³ Department of Genetics, Research

Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan,

⁴ Department of Neurocognitive Science, Institute of Brain Science,

Nagoya City University Graduate School of Medical Science,

Japan, ⁵ Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center

for Brain Science, Japan, ⁶ Center for One Medicinennovative

Translational Research (COMIT), Nagoya University, Japan,

⁷ Laboratory for Data-driven Biology, Graduate School of

Integrated Science for Life, Hiroshima University, Japan

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia. Main pathological features of AD are β -amyloid (A β) plaques, neurofibrillary tangles, and neuroinflammation characterized by the activation of microglia and astrocytes surrounding A β plaques. Recent genome-wide association studies have revealed that variants in genes related to microglial and immune functions increase the risk of developing AD. Furthermore, disease-associated microglia (DAM), which express distinctive genes, were first identified by the single-cell RNA sequencing analysis of AD model mice in 2017. However, due to their heterogeneity, the roles of DAMs in neurodegeneration and their involvement in the A β deposition remain unclear.

Advances in spatial transcriptomics have increasingly insights into gene expression changes in specific regions of pathological tissues. In this study, we aimed to identify altered genes, particularly DAM-related genes, around A β plaques during disease progression. To this end, we performed Visium spatial transcriptome analyses (10x genomics) on AD model brain sections and conducted immunofluorescence staining of A β plaques on adjacent sections at different disease stages (4 and 8 months of age).

Clustering analysis of RNA capture spots identified a specific cluster only in AD model brains at both ages. Using a permutation test, we confirmed that these spots located in proximity to A β plaques. We then obtained differentially expressed genes (DEGs) in this cluster and observed that it includes DAM- and reactive astrocyte-related genes. To pinpoint DAM genes associated with A β plaques, we compared these DEGs with known DAM genes and found an enrichment of immune response-related genes, such as those involved in antigen presentation, among the overlapping genes. Currently, we are assessing the contributions of these genes to A β deposition using machine learning approaches, and we will present and discuss the data.

[Curriculum Vitae]

Dr. Okiru Komine is a lecturer at the Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University. He obtained B.S. and M.Sc. from Tokyo University of Science in 2001 and 2003. He received Ph.D. from Tokyo Medical and Dental University in 2007. His major research area is neuroinflammation in neurodegenerative diseases, such as Amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease.

日本の大規模データから見た末梢神経疾患

座長：國分 則人 獨協医科大学病院 脳神経内科
中村 友紀 鹿児島大学病院 脳神経内科

＜ねらい＞

近年本邦においてGBS、CIDP、CMT、Isaacs症候群などの希少疾患に関する大規模コホート調査が行われ、本邦におけるこれらの疾患の実態が明らかになりつつある。臨床神経生理検査はこれらの疾患の診断のきっかけになる可能性が高いことから、その詳細を知ることが重要である。専門家の先生方より最新の大規模調査から見えてくる特徴と、一方で大規模調査では隠されてしまう本当の疾患の特徴につき解説いただく。

S-17-1 Nationwide surveyからみた日本のギラン・バレー症候群の電気生理



○水地 智基

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome: GBS）は先行感染を契機に発症する免疫介在性ニューロパチーである。GBSは電気生理学的に軸索型のacute motor axonal neuropathyと脱髄型のacute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathyの2大病型に分類される。GBSの病型頻度には地域差がみられ、軸索型GBSは日本を含むアジア地域で多いとされる。軸索型GBSの先行感染因子として、*Campylobacter jejuni*の頻度が高いこと。一方、欧米では大部分が脱髄型GBSであるとされる。脱髄型GBSはサイトメガロウイルスなどとの関連が知られている。一般的に、細菌感染後には軸索型GBSを、ウイルス感染後には脱髄型GBSを発症する傾向がみられる。GBSの発症には先行感染が極めて重要である点から、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019: COVID-19）の世界的パンデミックにより、GBSとCOVID-19との関連が注目されるようになった。パンデミック初期からGBSとCOVID-19の関連を示唆する報告が欧米を中心にされており、特に脱髄型GBSとの関連が指摘されている。しかし、日本におけるCOVID-19パンデミックの影響は不明な点が多い。そこで、2023年にGBSの全国調査を通じ、日本のGBSに対するCOVID-19パンデミックの影響が検討された。2017年1月～2022年12月の6年間でGBSの新規診断症例を対象として、前パンデミック期GBS 1420例とパンデミック期GBS 1203例を比較した。パンデミック期GBSは、前パンデミック期GBSと比較して、軸索型GBSの割合が減少し、脱髄型GBSの割合が増加したことが明らかとなった。その原因の一つとして、パンデミック期GBSでは先行感染症状、特に上気道感染症状を有するGBSが減少していた点が挙げられ、先行感染因子の割合に変化が生じたことにより、病型の割合にも変化が生じたと推察される。本講演では、全国調査の結果をもとに、近年における日本のGBSの電気生理を深掘りする。

【略歴】

2011年 千葉大学医学部 卒業
2013年 千葉大学医学部附属病院 神経内科 入局
2020年 千葉大学大学院医学薬学府 博士後期課程 修了
2021年 千葉大学医学部附属病院脳神経内科 特任助教
現在に至る

S-17-2 Nationwide surveyからみた日本のCIDPの電気生理



○ 瀧谷 和幹

千葉大学医学部附属病院 脳神経内科

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) は、後天性慢性脱髄性末梢神経障害である。CIDPの診断基準としては、欧州神経学会と国際末梢神経学会が合同で2005年に提唱したガイドラインがある。これはその後、2010年および2021年に改定された。国際的にCIDPの診断には、これらの診断基準が用いられることが多い。

2005年および2010年改定の診断基準では、CIDPは臨床的に、typical CIDPとatypical CIDP に大きく分けられていた。また、atypical CIDPの中には、predominantly distal (DADS)、asymmetric (MADSAM, LSS)、focal, pure motor, pure sensory CIDPが含まれていた。2021年にこれが改定され、atypical CIDPの呼称や細かい規定が改定された。また電気生理学的には、脱髄を示唆する所見がガイドラインに記載されており、これを満たすことでCIDPと診断がなされる。これらも、2005年と2010年に改定されている。

CIDPの運動神経伝導検査における特徴的所見は、遠位潜時の延長や、伝導速度の低下、F波潜時延長や、複合筋活動電位持続時間の延長、伝導ブロックなどがある。また感覚神経では、abnormal median normal sural (AMNS) responseがある。これまで、CIDPの電気生理学的所見における報告では、CIDPの病型毎に特徴的な異常所見が異なるとされている。Typical CIDPでは遠位潜時の延長やAMNSが目立ち、multifocal CIDP (asymmetric CIDP) では中間部の伝導ブロックが目立つというものである。

本邦で行われたCIDP全国調査としては、2021年に行われたものがある。この全国調査では、2010年の改定ガイドラインを基に行われた。この全国調査では、CIDP国内患者数は約4,000人、有病率は10万人当たり3.3人と推定された。臨床病型としてはtypical CIDPが52%を占め、distalとmultifocal/focalが17%と続いた。神経伝導検査所見では、typical CIDP正中運動神経伝導速度が最も低下しており、multifocal/focal CIDPでは正中感覚神経伝導速度が最も保たれていた。

【略歴】

2003年 3月 東京医科大学医学部卒業
2003年 5月 千葉大学医学部神経内科入局
2004年 4月 千葉県救急医療センター
2005年 4月 国立病院機構千葉東病院
2006年 4月 国保直営総合病院君津中央病院
2008年 4月 千葉大学医学部附属病院神経内科医員
千葉大学大学院医学薬学府 博士課程(医学系) 入学
千葉大学医学部附属病院神経内科特任研究員
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 千葉大学医学部附属病院脳神経内科診療講師
現在に至る

S-17-3 日本のCharcot-Marie-Tooth 病の電気生理

○ 矢野 直志、中村 友紀、
安藤 匡宏、高嶋 博

鹿児島大学 脳神経内科

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) は最も頻度の高い遺伝性ニューロパチーである。現在までに100を超える原因遺伝子が同定されている。*PMP22* duplicationによるCMT1AはCMTの約半数を占めており、遺伝子を外注検査できることから診断は比較的容易である。それ以外のCMTは臨床現場での遭遇頻度が低く、遺伝子変異により多様な電気生理所見を呈し、遺伝子検査も容易ではないことから診断が難しいことがある。しかし、CIDP、POEMS症候群、アミロイドーシスなどと誤って診断され、侵襲的な検査や治療が行われる可能性があるため、診断は重要である。

当科ではCMT1A以外の遺伝子診断を行っており、2024年6月までに*GJB1* 198例、*MFN2* 176例、*MPZ* 149例、*MME* 37例を診断し、この4病型がnon-CMT1Aの約半数を占めている。電気生理学的特徴としては、*PMP22* duplication: 均一にMCVの遅延をきたす、伝導ブロックを認める例もある、*MFN2*: 軸索型を呈し伝導速度は正常である、*GJB1*: 伝導速度は脱髄型・軸索型と分類しにくい中間型を呈し、正中神経は導出不能例が多いが、尺骨神経はスベアされる傾向にある、*MPZ*: 伝導速度の平均は低いが、遺伝子内の変異部位により軸索型、脱髄型のいずれも取りうる、*MME*: 軸索型を呈するが、伝導速度は軽度低下し、伝導ブロックの頻度は少ない、といったことが挙げられる。

共通点としては、伝導ブロックや異常な時間的分散がみられることがある、長さ依存性に、腓腹神経を含め下肢有意に導出不能の割合が高いということが挙げられる。神経伝導検査は少なくとも一側上下肢の運動神経、感覚神経をともに行うことでCMTの鑑別を進めることができる。ただし電気生理検査のみからCMTのgenotypeを、あるいはCMTであるかどうかを鑑別することは難しく、また遺伝子診断をすべての症例に行うことは倫理的、時間的、経済的な課題がある。そのためCMTの診断は臨床診断、電気診断、遺伝子診断などを含めて総合的に行うことが重要である。

【略歴】

2016年 弘前大学医学部卒業
2016年 秋田県 中通総合病院
2018年 鹿児島大学 脳神経内科入局
2023年 鹿児島大学 脳神経内科医員

日本内科学会: 内科専門医
日本神経学会: 神経内科専門医
日本臨床神経生理学会: 筋電図・神経伝導分野、脳波分野専門医

S-17-4 本邦におけるIsaacs症候群の電気生理と診断



○松井 尚子

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

近年、相次ぐ新たな自己抗体の発見に伴い、様々な疾患概念が確立されつつある。アイザックス症候群 (Isaacs症候群) やスティッフパーソン症候群はともに「筋肉のこわばり」を呈する希少疾患であるが、診断や治療アルゴリズムが十分に整備されている状況ではない。アイザックス症候群は、四肢・体幹の筋攣縮、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする疾患で、電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) に対する自己抗体が患者で発見された。その後、対応抗原がVGKCと複合体を形成するLGI1 (leucine-rich glioma inactivated protein 1) と Caspr2 (contactin associated protein 2) であることが判明し、辺縁系脳炎やMorvan症候群といった臨床像も知られるようになった。2021年に神経免疫班で実施された全国調査では、アイザックス症候群の罹患率は100万人あたり0.9人と推定された。発症年齢の中央値は40歳で、男女差はなかった。LGI1抗体やCaspr2抗体の陽性率は低く、ミオキミア放電やF波誘発後の反復放電SIRD (stimulus induced repetitive discharge) などの末梢神経の過剰興奮の証明が診断へのポイントとなっていた。また、CMAP (compound muscle action potential) に続く異常放電も散見されており、筋肉のこわばりを呈する患者においては、神経伝導検査の観察を十分に行う必要がある。

国内と国外でのコホート研究の結果をreviewし、希少神経免疫疾患における課題と今後の展望について解説したい。

【略歴】

1999年 3月 徳島大学医学部卒業
 2010年 3月 徳島大学大学院医学研究科博士課程修了
 2015年 4月 徳島大学病院特任講師
 2021年11月 ハイデルベルク大学マンハイム医学部リサーチフェロー (病理学教室)
 2023年 3月 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野准教授

小児期発症神経系疾患患者への成人移行支援
の展望：神経系疾患の生涯医療推進に向けて

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
齊藤 利雄 国立病院機構大阪刀根山医療セン
ター 脳神経内科・小児神経内科

＜ねらい＞

治療技術の向上や社会的支援体制の整備により、小児期発症神経系疾患患者の多くが成人を迎えられるようになった。長命化による新たな病態、加齢による併発症、成人後の人生に係る意思決定といった、これまでになかった課題が浮き、成人診療科へのニーズが増している。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移行医療推進に取り組んできた。このシンポジウムでは、成人移行支援に関する施策の現状と課題、拠点整備や自律的意思決定が困難な患者への新たな支援の展開などを紹介し、小児神経学会と連携した神経系疾患の生涯医療のさらなる推進に向けた展望を洞察したい。(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、「小児神経」担当学術委員との共同企画とした。)

後援：日本小児神経学会／日本難病医療ネットワー
ク学会

S-18-1 神奈川県における取り組み
- 全国に先駆けた“支援版”
神奈川モデル -

○今井 富裕

国立病院機構箱根病院 脳神経内科

かながわ移行期医療支援センターは2024年度で開設5年目になり、全国的にみても比較的早く設置された移行期医療支援センターである。当センターはかながわ難病相談・支援センター、かながわ難病情報連携センターに併設されており、相談案件によっては成人移行支援を効率的かつ効果的に運用できるという特徴がある。改正難病法では移行期医療支援センターと難病相談支援センターの連携充実が求められている。当センターは医療機関とは別の外付けの機関であるため、支援の受け手(患者・家族)と担い手(医療関係者や保健・福祉関係者)双方の困難感に耳を傾けながら移行期医療支援に臨むことができる。さらに、多職種の連携構築を進めたり、見落とされがちな社会保障制度の狭間にいる患者が孤立しないように支援していく上でも、神奈川県の3センターの併設という構造上の特徴が活かされている。主な事業内容としては、ホームページ整備・管理、医療機関等に係る情報の定期更新及び医療機関連携体制の整備(医療機関検索ツール)、移行期医療に関する相談事業の実施、医療講演会の開催が挙げられる。相談件数は年々増加傾向であり、2022年と2023年度を比較すると約2倍に増加しており、2024年度はさらなる相談件数の増加が見込まれている。2022年度までは相談者の半数以上が患者本人かその家族であったが、2023年度以降は医療・行政機関や支援者からの相談件数が半数以上を占めている。過去5年間で当センターが経験した転科に関する困難事例から見えてきた諸問題は、情報収集不足、主治医の不適切な対応・コミュニケーション不足、制度面での情報提供不足(小児慢性から指定難病に移行できない疾患への対応など)、成人移行に関する相談の遅れにまとめることができる。当センターでは、併設されている難病相談支援センターと協働して、個別就労相談支援を強化している。相談者(患者・家族)の抱えている課題を難病患者就職サポーターを加えた3者で話し合い、整理することで、今後の働き方や就労活動の方向性を見出す方針を取っている。成人の就労支援と異なる点として、移行期の就労支援では、より自立支援の重要性が増してくることが挙げられる。本人が自分の状況を把握しながら、自らの意思で軌道修正ができるよう相談支援することが求められる。

【略歴】

職歴：

1986年3月 札幌医科大学医学部卒業
1986年4月 札幌医科大学医学部研究生[リハビリテーション科]
1988年7月 国立療養所八雲病院医員[小児科・神経内科]
1990年7月 札幌医科大学医学部助手[生理学第2(現：神経科学)]
1992年4月 札幌医科大学医学部助手[神経内科]
1998年4月 札幌医科大学医学部講師[神経内科]
2013年4月 札幌医科大学保健医療学部教授
2021年4月 国立病院機構箱根病院特命副院長
2022年4月～現職 国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター院長
(併任：かながわ難病相談支援センター長、かながわ難病情報連携センター長、
かながわ移行期医療支援センター長)

評議員(代議員)：日本神経学会、日本臨床神経生理学会、日本神経治療学会、日本末梢神経学会、
日本パーキンソン病・運動障害疾患研究会(MDJ)

学会委員・役員：日本神経学会 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員、セクション統括委員会アドバイザー、
臨床神経生理(末梢)セクションチーフ、難病医療体制セクション・コアメンバー、
組織強化メディカルスタッフ対策プロジェクトチームメンバー、
多職種連携協議検討委員会委員
日本臨床神経生理学会 理事長

S-18-2 成人移行支援の新たな展開

○望月 葉子

東京都立北療育医療センター 内科・脳神経内科



治療技術の向上や社会的支援体制の整備により、小児期発症神経系疾患患者の多くが成人を迎えられるようになった。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移行医療推進に取り組んでおり、神経学会会員に向けて移行医療の周知に始まり、小児診療科と成人診療科の連携推進、在宅医との連携、難病看護師・看護師をはじめとした多職種との連携、そして、地域・病院の実情に応じた取り組みと徐々に内容を広げてきた。また、厚生労働省による都道府県における小児慢性特定疾病の患者に対する移行期医療支援体制の構築に係るガイドの中で明記された移行期医療支援センター設置も少しずつ進んできているところである。

本シンポジウムでは、日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会および日本難病医療ネットワーク学会小児-成人移行医療特別委員会のこれまでの活動をまとめ、現状と今後の課題を明らかにする。また、脳神経内科医が考慮すべき、成人移行支援に関する施策の現状と課題、自律的意思決定が困難な患者の成人移行支援の展開に関して概説する。

【略歴】

1984年 日本大学医学部卒業
同年から日本大学医学部附属板橋病院、翌年、横浜南共済病院で臨床研修
1988年 日本大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)
1984年から2002年 日本大学医学部神経内科(日本大学医学部附属板橋病院、日本大学医学部付属練馬光が丘病院、関連病院勤務)
2002年 東京都立北療育医療センター内科医長
2002年から2016年 東京都立神経病院検査科・神経病理兼務
2015年 東京都立北療育医療センター内科部長
2016年 日本大学医学部病理生理学系人体病理学分野兼任講師
2020年から 日本神経学会小児-成人移行医療対策特別委員会委員
2021年から2024年 日本難病医療ネットワーク学会小児-成人移行医療特別委員会委員長

S-18-3 日本小児神経学会における成人移行期支援推進の取り組み

○宮本 雄策

聖マリアンナ医科大学 小児科学



小児期に発症する神経系疾患においては、移行期を迎える患者の多くが知的障害および運動障害を合併する重症心身障害児(以下:重症児)の状態であり、また、様々な医療的ケアを必要とする「医ケア児」の比率も高い。体格の面から手技や処置(静脈ライン確保など)が困難であり、さらに自律的意思決定が困難であることから、臓器別疾患の中では特に、移行期医療において解決しなければならない問題が多彩かつ複雑であると感じてきた。重症児および医ケア児の在宅生活には、「基礎疾患の専門診療」「日常生活を送るための総合診療(多くは訪問診療医が担当)」「合併症発症時の入院診療(多くは地域拠点病院が担当)」の三つが必要不可欠である。しかし、特に合併症の入院診療については医療機関の選定が極めて困難である。加えて小児神経科医の中でも移行期についての考え方は様々であり、「看取りまで小児神経科医が行うべきである!」と考える医師も決して少数派ではない。よって、日本小児神経学会(以下:JSCN)としての対応には他の小児疾患とは異なった配慮が必要だと考えている。JSCNには移行期医療に関する問題を専ら担当する委員会は設置されておらず、社会活動委員会が中心となって当該問題を担当している。令和五年には社会活動委員会傘下に移行期医療マニュアル作成WGが設置された。これは日本小児科学会HPに掲載されている「移行期医療における疾患別ガイド」の作成を目的に組織されたものである。WGにはJSCN会員だけではなく、日本神経学会、日本プライマリ・ケア連合学会からも外部委員として参加頂いた。neurologistの視点だけではなく、合併症や複合障害を診療するgeneralistの協力が必要だと考えたためである。今後は在宅医療と訪問看護の担当者からも参加を募りたい。将来的には移行期支援を専務するチームへの移行が必要と考えている。現在JSCNでは学術集会や主催セミナーにおいて、移行期支援をテーマとしたシンポジウムや講演などの開催頻度を増やしている。しかし継続して議論を深めていく「場」の常設には至っていない。近い将来には多くの診療科医師および多くの職種が参加した定期的な話し合いの機会の確保を目指したいと考えている。

【略歴】

現職:聖マリアンナ医科大学 小児科学 教授
平成 3年 私立海城高等学校卒業
平成10年 聖マリアンナ医科大学卒業
平成16年 同大学院医学研究科修了:博士(医学)
同年 国立精神神経センター武蔵病院 小児神経科レジデント
平成18年 聖マリアンナ医科大学 小児科学 助教
平成22年 聖マリアンナ医科大学 小児科学 講師
平成31年 聖マリアンナ医科大学 小児科学 准教授
(平成29年から令和3年 川崎市立多摩病院小児科部長兼務)
令和 5年 聖マリアンナ医科大学 小児科学 教授 現在に至る
<専門医・学会活動など>
日本小児科学会:小児科専門医・指導医
日本小児神経学会:小児神経専門医・指導責任医;評議員、社会活動委員会委員長、移行期医療マニュアル作成WG委員長、第18回医療的ケア研修セミナー会長
日本てんかん学会:てんかん専門医・専門医指導医;理事、評議員
日本臨床神経生理学会:脳波分野専門医
日本小児神経学会関東地方会:常任運営委員
小児てんかん丸太会:代表幹事
聖マリアンナ医科大学体育会剣道部顧問兼監督・剣道錬士六段

S-18-4 小児期発症神経系疾患患者への成人移行支援の推進に向けて○尾方 克久^{1,2,3}

¹ 国立病院機構東埼玉病院 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、³ 日本難病医療ネットワーク学会 小児－成人移行医療特別委員会

治療技術の向上や社会的支援体制の整備に伴って、小児期発症神経系疾患患者の多くが成人を迎えられるようになり、小児期から成人期に至る生涯を支える医療体制が求められるようになった。長命化による新たな病態、加齢による併発症、成人後の人生に係る意思決定といった、これまでになかった課題が生じている。日本神経学会では2020年に「小児－成人移行医療対策特別委員会」を設置し、日本小児神経学会からの委員を交えて、診療科連携推進や成人移行医療の啓発、診療報酬での評価に向けた活動を行っている。日本難病医療ネットワーク学会にも小児－成人移行医療特別委員会が設置され、難病等に関わる多職種との連携による小児－成人移行医療の推進が図られている。

日本小児科学会が2022年に公表した成人移行支援推進のための提言では、医療・健康・福祉を包含する「成人移行支援」という概念が提案された。神経系疾患の診療では元来、医療と健康・福祉および社会援助制度が連関した患者・家族支援が行われ、この概念は馴染みやすい。

しかし、診療現場では円滑に成人移行が行われている状況にはまだ至っていない。小児診療科と成人診療科での診療体制の違いは診療科移行の障壁となっており、在宅かかりつけ医との連携が成人移行に重要である。ライフイベントを見据えて段階を踏んだ計画的移行が望ましいが、その手順は確立の途上にある。本邦では2021年に医療的ケア児支援法が施行され、療養支援体制整備の推進が図られているが、現在の対象は原則として18歳未満に限られており、成人移行後の支援体制への拡充が望まれる。成人移行支援と医療的ケア児・者支援には重なる部分が多いが、制度の背景や体系が異なるため両者を包括した提言や取り組みはまだ見当たらない。小児期発症神経系疾患患者の成人移行支援を更に推進するため、取り組むべき課題を概説する。

【略歴】

1993年 東京大学医学部卒業、東京大学医学部附属病院。1994年 横浜労災病院。1995年 国立療養所下志津病院。1996年 国立国際医療センター病院。1997年 虎の門病院。2002年 東京大学大学院修了。2002年 国立精神・神経センター武蔵病院。2005年 国立病院機構東埼玉病院。現在に至る。

脳神経内科でのadvocacy: Advocacy in Neurology

座長：宇川 義一 公立大学法人福島県立医科大学 生体機能研究部門

花島 律子 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

〈ねらい〉

Advocacy と言われてもすぐに理解できる人はすくないであろう。色々な分野・意味で使われていて、神経学におけるadvocacy (Advocacy in Neurology) が、WFNでもWHOでも話題となっている。本来は脳神経内科に特化しておらず、すべての医療分野に適応される概念である。簡単に言えば、患者さんに最適な医療を提供するために我々行うべき行動で、Knowledge and Science is not enoughをスローガンに、患者・家族・介護者・地域のサポートの方・脳神経内科以外の医師・看護師・医療関係者・企業の方・政治家・投資家・マスコミなどに、国内的・国際的に協力して、神経疾患の病態や実態を広めていく方法をadvocacyと呼んでいる。本シンポジウムでは、3人の講演者に、advocacyの概念・世界的な取り組み、日本での取り組み、アジアでの取り組みについて紹介頂く。

S-19-1 Introduction: Advocacy とは

○宇川 義一

公立大学法人福島県立医科大学 生体機能研究部門



アドボカシーと聞いてすぐ内容が理解できる方は少ないであろう。チャットGTPでは、“特定の問題に関して社会的弱者の権利を保護したり、主張を代弁したりする活動や仕組みを指します”という答えが返ってくる。まさにかなり政治的な要素を含む内容と理解されている。しかし、必ずしもそのような面だけでなく、いろいろな側面があることをAdvocacy in Neurologyという単行本を基に自分の理解したアドボカシーに関して、いくつかの項目に分けて概説する。

私が理解したadvocacy in Neurologyとは

私が理解したアドボカシーの概念を一言でまとめると、個人個人に最適なtailor made medicineを神経疾患患者に提供する為の行動となる。そのためには、診察で訴えを長時間かけて聞き、介護者・周囲の方にも理解できる情報を提供し、医療関係者全員(医師、看護師、リハビリなど)で連絡を取り合い、最先端の医療開発の研究活動も行い、研究者の養成・研究費の確保に心がけ、予算獲得には政治的な活動も行う。行動すべき範囲は、患者一人一人、家族、地域医療現場、地域、国単位、国際単位、学会、政府機関との連絡などとても広い。従って医師が一人ですべてできる範囲ではなく、全員の協力が必要な行為がまとめとなる。

どんな種類のadvocacy があるか なぜ必要か

脳神経内科の医療行為においては、倫理的な配慮が、病名告知・治療方針の決定・COI提示などで必要となる。WFNとして一番強調していたのは、Knowledge and Science are not enoughということで、政治、社会的、法律まで考慮する行動をしないと結局知識の結果を患者に届けられないということである。従って、医学、科学的要素以外に、医療を宣伝する、経済的、メディアなどでの宣伝も必須で、医療行為だけが医師の仕事ではないという主旨となる。

どんなレベルのadvocacy があるか

患者個人・市町村・県・国・国際レベルと様々な規模での行動がすべてアドボカシー活動となる。ワクチン・シートベルトなどの啓蒙が成功例であるが、脳神経内科領域では国際的な広がりとしては、脳血管障害患者・てんかん患者への治療などが成功例と言える。

以上の状況の中で、日本神経学会が何をすべきかを本シンポジウムで議論できれば幸いである。

【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神経研究所 神経内科 入局
1983年 東京大学 神経内科 助手
1987年 ロンドン大学(Institute of Neurology, Professor Marsden)
1990年 東京大学 神経内科 助手に復帰
1997年 東京大学 神経内科 講師に就任
2007年 福島県立医科大学 神経再生医学講座に就任
2018年 福島県立医科大学 神経再生医学講座・教授
2020年 福島県立医科大学 ヒト神経生理学講座・教授
2024年 福島県立医科大学 生体機能研究部門・特別研究員
- 主要な所属学会
1. 日本神経学会 評議員、理事、監事
2. 日本臨床神経生理学会 評議員、理事、監事
3. Movement disorders society Japan 代表理事 2015-2017
4. Movement disorders society The chair of Asia-Oceanian disorders study group (2022-)
5. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) Secretary general of International Federation of Clinical (2014-2018)
The president of Asia Oceanian Section of IFCN (2021-2025)
6. Vice-President of Asia Oceanian Region of WFN (2024-)

S-19-2 日本神経学会としての
advocacyに関する取り組み

○西山 和利

北里大学医学部 脳神経内科学



「脳神経内科でのアドボカシー (Advocacy in Neurology)」と題するシンポジウムでの発表の機会をいただきました。アドボカシーとは「擁護・代弁」や「支持・表明」などの意味を持つ用語です。現代社会におけるアドボカシーは、政治的、社会的なシステムや制度における決定に影響を与えることを目的とした個人ないし組織による活動や運動を意味します。アドボカシーには社会に変化を起こすという目的で様々な形態、様々な方略が存在し、代表的なアドボカシーの形態としては、専門型アドボカシー、利益団体型アドボカシー、メディア型アドボカシーなどが存在します。

私は日本神経学会においては2022年からは代表理事を拝命しております。代表理事に就任するにあたって私は日本神経学会が直面する次のような課題を指摘いたしました：専門医制度を取り巻く激動の環境変化、専門医機構や関連学会との幾多の交渉案件、神経関連の他学会との「ねじれ現象」、学会内での意見の相違、会員間の格差、等。そして2022年に理事選挙当選の際には次の8つのマニフェストを示し代表理事に選出いただきました：(1)学術面での更なる飛躍、神経疾患克服への研究支援、(2)学会の国際化推進、(3)国民に広く認知される神経学会を目指す広報活動、(4)Common diseaseの分野でも活躍する神経学会、(5)国民の期待に応える学会運営、(6)「みんなの神経学会」、多様性を重んじる学会運営、(7)次世代を担う脳神経内科医の育成、(8)脳神経内科医の生活を守る神経学会。2024年からスタートした現在の理事会でも上記8つのマニフェストに継続して取り組んでおりますが、これらの中には数多くのアドボカシーに関連する事案が含まれます。政策提言としてのアドボカシーについては、特定の問題について政治的な提言を行うことと定義され、脳神経内科疾患の診療、研究、教育に対して責任ある立場にある日本神経学会は積極的に論理的・科学的な政策を提言する活動を強化していくべきなのかもしれません。私はこのシンポジウムにおいて、日本神経学会とアドボカシーの関係性について概説したいと思います。

【略歴】

1987年 東京大学医学部医学科 卒業
1992年 東京大学大学院医学系研究科 入学
1996年 同上 修了
1996年~2002年 海外留学
2003年 杏林大学第一内科(神経)助手
2004年 同上 学内講師
2007年 同上 講師
2010年 同上 准教授
2012年 北里大学神経内科学講座 主任教授
2013年 北里大学病院脳卒中センター センター長を兼務
2015年~2018年6月 北里大学東病院 副院長を兼務
2018年 北里大学難病治療研究センター センター長を兼務
2022年 日本神経学会代表理事を兼務
現在に至る

主な学会・資格等：
日本神経学会(代表理事、専門医、指導医)
日本脳卒中学会(理事、専門医、指導医)
日本頭痛学会(理事、専門医、指導医)
日本神経救急学会(副理事長)
日本脳ドック学会(理事)
日本サルコイドーシス学会(理事)

受賞：
日本神経学会Excellent Teacher賞(2021年)
杏林大学Teacher of the Year2011賞(2012年)
杏林大学Teacher of the Year2010賞(2011年)

S-19-3 アジア・オセアニア神経
学会 (AOAN) Young
Neurologist Academy
の活動と展望

○日野 理美

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学

アジア・オセアニア神経学会(AOAN)では、2023年にYoung Neurologist Academyが組織され、10か国から若手脳神経内科医がそこへ参加している。教育部会の先生方に監修を頂き、Chairを務めるマレーシアプトラ大学のAbdul Hanif Khan先生をはじめとしたメンバーと共に、脳神経内科診療に携わる医療従事者および脳神経疾患の患者や家族を対象としたadvocacyの実践に取り組んでいる。具体的には、世界神経学会(WFN)と連携し、1. 教育プログラムの企画、2. 啓蒙活動を主に行っている。

1. 教育プログラムとして、世界全地域の医療従事者に、等しく教育機会を提供することを目的とした無料のオンラインウェビナー、WFN-AOAN e-Learning Dayの立ち上げを行った。2023年にStrokeをテーマに初回開催し、関連学会のご協力のもと、基礎的な知識から最新の研究に至るまで幅広い内容を取り扱った。ウェビナーは、WFNのウェブページで公開され、アクセス可能である(<https://wfneurology.org/education/e-learning-hub?slideId=28932>)。2025年にはMovement Disorderをテーマに第2回の開催をし、今後年1回の開催を目指している。

2. 啓蒙活動として、World Brain Dayへの参画がある。WFNではその設立日にちなみ、7月22日をWorld Brain Dayと定め、脳神経疾患について社会への啓蒙と教育、advocacyの推進を目的とした広報活動やイベントを行っている。我々は、疾患予防や患者支援に向けた知識と資源にアクセスしやすい社会を目指し、広報資料の翻訳を行い、発信を行っている。

今後の展望としては、若手脳神経内科医を対象とした教育セミナーシリーズの構想があり、更なる発展を目指したいと考えている。

【略歴】

2014年3月 東京大学医学部医学科卒業
2019年4月 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程入学、
総合文化研究科広域科学専攻にて研究に従事

2014年4月 NTT東日本関東病院初期臨床研修
2016年4月 東京大学医学部附属病院脳神経内科入局、同院勤務
2017年9月 大森赤十字病院神経内科
2018年9月 東京逓信病院神経内科
2019年9月 東京大学医学部附属病院脳神経内科
2023年 AOAN Young Neurologist Academy, Co-chair

Recent advances in treating axial symptoms in Parkinson's disease

Chairs : Masahito Mihara

Kawasaki Medical School, Japan

Yohei Mukai

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

《Objective》

The axial symptoms in Parkinson's disease, such as postural instability and gait impairment, have been recognized as factors leading to a decline in activities of daily living and quality of life. These symptoms were considered to have low responsiveness to medication and its treatment was challenging. However, recent advances in understanding the pathophysiology of axial symptoms have led to exploration of new treatment approaches, including exercise therapy and brain stimulation therapy. In this symposium, we would like to introduce the latest findings on the pathophysiology and novel treatment challenges for axial symptoms in Parkinson's disease.

S-20-1 Physiological underpinnings of gait and postural abnormality in Parkinson's disease



○ Kaoru Takakusaki

Asahikawa Medical University, Japan

This lecture considers pathophysiological mechanisms of posture-gait disturbances in Parkinson's disease (PD). Clinical studies have shown that posture-gait disturbance is attributed to the dysfunction of the whole neuraxis and the musculoskeletal system. The cerebral cortex, basal ganglia (BG), cerebellum, brainstem, and spinal cord temporally and spatially integrate and coordinate multisensory feedback and efferent copies of the motor command. Therefore, the extensive repertoire of voluntary movements can be coupled with anticipatory and reactive postural adjustments to provide the framework for supporting and stabilizing the goal-directed gait activity. Redundancies in the system allow adaptation and compensation through reward-oriented and error-based learning processes implemented through the BG and cerebellar pathways, respectively. However, the impairment of these systems in PD may compromise the capacity to adapt and lead to maladaptive changes, impairing posture-gait control. When these impairments occur, the risk of falls can significantly increase, and interventions are required to reduce morbidity.

The damage in dopamine (DA) neurons is the primary cause of PD. Insufficient DA supply in the striatum disturbs the operation of intrinsic networks in the BG. This also pathologically increases GABAergic BG output to the cerebral cortex and brainstem, resulting in functional disconnection of other structures from the BG. The disconnection makes PD patients turn off to achieve habitually acquired automatized gait control. Moreover, Lewy body degeneration in most brain areas, particularly in cholinergic and other monoaminergic systems vulnerable to neurodegeneration, further disturbs posture-gait control and alters non-motor symptoms of PD.

【Curriculum Vitae】

March 1984: Graduated from Asahikawa Medical University
 March 1988: PhD degree at Asahikawa Medical University
 April 1988: Assistant professor at Asahikawa Medical University
 April 1991: Lecturer at Asahikawa Medical University
 March 1993: Postdoctoral research fellow at the University of Tennessee School of Medicine (~March 1995)
 November 1998: Associate Professor at Asahikawa Medical University
 September 2009: Visiting Associate Professor at the National Institute for Physiological Sciences (~November 2008)
 September 2010: Professor at Asahikawa Medical University (~ March 2025)
 October 2011: Professor at the University of Tokyo Graduate School of Engineering (~ March 2013)
 April 2025: Professor Emeritus of Asahikawa Medical University
 April 2025: Visiting professor at the University of Tokyo Graduate School of Engineering

S-20-2 Recent advances in non-invasive neuromodulation for gait disturbance in Parkinson's disease



○ Satoko Koganemaru

Department of Rehabilitation Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University, Japan

Gait disturbances, including freezing of gait (FOG) and postural instability, are among the most disabling symptoms of Parkinson's disease (PD). These motor impairments often persist despite optimized pharmacological and surgical interventions. It is necessary to explore non-invasive neuromodulation techniques. In a recent decade, some non-invasive brain stimulation techniques have been shown its efficacy as follows:

1. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)

rTMS has shown promise in alleviating the symptoms by modulating cortical excitability. High-frequency rTMS (HF-rTMS) targeting the leg area of the primary motor cortex (M1) has demonstrated improvements in step length, and FOG episodes (Kim et al., 2015), while HF-rTMS targeting the M1 hand area has shown the global motor improvement (UPDRS-III) (Lefaucheur et al., 2020). rTMS targeting the SMA has shown inconsistent results, requiring further investigation.

2. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

tDCS applies low-intensity electrical currents to modulate neural activity. A recent study showed that anodal tDCS of the M1 combined with dorsolateral prefrontal cortex reduced FOG and improved gait initiation by enhancing executive function and motor planning (Dagan et al., 2018).

3. Closed-loop transcranial electrical stimulation (tES)

Recently, we have developed a novel approach combining gait training with closed-loop tES targeting the cerebellum has demonstrated significant improvements in gait function and FOG among PD patients. This personalized method adjusts stimulation in real-time based on gait patterns enhancing individual motor performance (Nojima et al., 2023).

Neuromodulation effects are possibly attributed to enhanced connectivity within motor circuits and improved dopaminergic network functioning. Combined therapy of neuromodulation with physical therapy, virtual reality, or cognitive training is promising.

[Curriculum Vitae]

2005 Graduated from School of Medicine, Kyoto University, Japan
 2010 Completed PhD in Rehabilitation Science, Higher Neural Control Systems, Graduate School of Medicine, Hyogo Medical University, Japan
 2013 JSPS Postdoctoral Research Fellow, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan
 2017 Assistant Professor, Department of Rehabilitation, Hokkaido University Hospital, Japan
 2019 Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Dokkyo Medical University, Japan
 2021 Specific Associate Professor, Department of Regenerative Systems Neuroscience, Human Brain Research Center, Graduate School of Medicine, Kyoto University
 2024-Present, Associate Professor, Department of Rehabilitation Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University

S-20-3 Deep brain stimulation for axial symptoms in Parkinson's disease



○ Takashi Tsuboi

Nagoya University, Department of Neurology, Japan

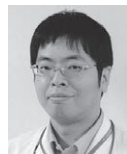
Axial symptoms in Parkinson's disease (PD) significantly contribute to falls, reduced mobility, and decreased quality of life. When pharmacological therapy fails to adequately control motor complications, deep brain stimulation (DBS) can serve as a viable therapeutic option. Its adjustable parameters allow for fine-tuning therapeutic effects on cardinal motor symptoms of PD while minimizing side effects. However, the impact of DBS on gait and balance remains inconsistent and subject to ongoing debate. In PD patients, the subthalamic nucleus (STN) is the most commonly targeted lesion for DBS, followed by the globus pallidus interna (GPi). STN-DBS has shown short-term improvements in stride length and postural stability, both critical for mobility and fall prevention. However, findings from meta-analyses indicate that STN-DBS may exacerbate axial dysfunction, such as balance deficits and freezing of gait, compared to GPi-DBS. Adjustments to DBS parameters, including stimulation amplitude and frequency, have demonstrated efficacy in addressing gait-related problems. The importance of the locations of active contacts has been repeatedly reported. Innovative DBS paradigms, including directional stimulation and adaptive stimulation, have shown promise in improving axial symptoms. Additionally, recent advances in neuroimaging have provided new insights into the mechanisms underlying DBS. Studies suggest that connectivity in brain regions such as the prefrontal cortex correlates with gait outcomes. Considering the heterogeneity in pathophysiology and clinical presentation of axial symptoms among patients, a "one-size-fits-all" approach may not address axial symptoms effectively. This lecture will outline the proposed treatment strategy based on existing evidence and highlight future research challenges.

[Curriculum Vitae]

Dr. Takashi Tsuboi is an Assistant Professor in the Department of Neurology at Nagoya University. He graduated from Nagoya University School of Medicine in 2005 and earned his Ph.D. from the Department of Neurology at Nagoya University Graduate School of Medicine in 2015.

Dr. Tsuboi's research focuses on Parkinson's disease, tremor, deep brain stimulation, and speech disorders. From 2018 to 2020, he served as a research fellow at the University of Florida's Fixel Institute for Neurological Diseases, where he contributed to advancements in deep brain stimulation research. He has authored over 60 peer-reviewed publications in these areas.

Dr. Tsuboi is actively involved in the International Parkinson and Movement Disorder Society, serving as a member of the Awards Committee, the Steering Committee of the Speech and Movement Disorders Study Group, and the Education Committee of the MDS Asian and Oceanian Section.

S-20-4 Treatment strategy for Camptocormia in Parkinson's disease

○ Yohei Mukai, Yuji Takahashi

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

Camptocormia, commonly referred to as bent spine syndrome, is a disabling postural deformity often observed in patients with Parkinson's disease (PD). It is characterized by a pronounced forward flexion of the trunk that typically resolves when the patient is in a supine position. This condition significantly impacts mobility, balance, and quality of life, underscoring the importance of effective management strategies. However, camptocormia is often challenging to treat due to its multifactorial etiology. Contributing factors may include impaired proprioception, reduced postural awareness, dystonia, drug-induced effects, soft tissue disorders, muscle rigidity, back muscle weakness, shortening of abdominal muscles, and, in some cases, skeletal abnormalities. Comprehensive treatment plans often involve a combination of pharmacotherapy, rehabilitation, and, occasionally, surgical interventions. For patients whose postural abnormalities worsen as their medications of PD wear off, adjustments to their medication regimen may provide relief. Reports from facilities in Japan suggest that selegiline and istradefylline have shown some efficacy in improving posture. However, medications commonly used to treat dystonia, such as clonazepam, trihexyphenidyl, and baclofen, are generally ineffective for camptocormia. Non-pharmacological treatments include rehabilitation, repetitive trans-spinal magnetic stimulation (rTMS), intramuscular injections of lidocaine or botulinum toxin, spinal cord stimulation (SCS), deep brain stimulation (DBS), and spinal surgery. Nevertheless, the evidence supporting the effectiveness of many of these interventions remains limited. In this presentation, we will explore the unresolved issues and future prospects for the treatment of camptocormia.

[Curriculum Vitae]

Curriculum Vitae
2022- Head physician in Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital
2014-2022 Medical Staff, Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital
2013-2014 Medical Staff, Department of Neurology, Tokushima Prefectural Central Hospital
2011-2013 Senior Resident, Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital
2007-2014 Enrolled in the Graduate School of Tokushima University
2004-2007 Resident in Department of Neurology, Kameda General Hospital
2003-2004 Resident in Department of Neurology, Tokushima University Hospital
2003 Graduated from the Faculty of Medicine, Tokushima University

S-20-5 Rehabilitative treatment for axial symptoms in Parkinson's disease

○ Margaret Kit Yi Mak

Department of Rehabilitation Sciences, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong SAR, China

Axial symptoms of Parkinson's disease (PD) primarily involves body's central axis and can significantly affect posture, balance and gait ability. Postural abnormalities include stooped posture, scoliosis, and camptocormia. Postural instability manifests as delayed and reduced anticipatory postural adjustment to voluntary tasks, and reduced or no response to external perturbation. People with PD have instability during reaching tasks, sit-to-stand, and step initiation etc. Regarding gait difficulties, people with PD walk with slow speed and shuffling gait, trunk stiffness, and no arm swing. When the disease progresses to advanced stage, freezing occurs especially during turning, step initiation and dual-task walking. These symptoms increase the risk of falling, leading to immobility, deconditioning, and early institutionalization.

Multi-disciplinary management including medication and tailored-made rehabilitation provide optimal care to people with PD. For balance control, technology-assisted training aims to improve anticipatory postural adjustment, limits of stability, and response to perturbation, and to apply these learnt postural control strategies to practice of fall-prone activities. Systematic review and meta-analysis reported that balance training improves postural stability and reduces fall incidence. Treadmill training and brisk walking have been found to be effective in enhancing gait speed and stride length. External cues such as visual cues and auditory cues are useful compensatory strategies to re-start walking after gait freezing. For postural abnormalities, targeted exercise with sensory feedback on neuro-motor function and hydrotherapy have been found to reduce trunk flexion and mitigate these postural abnormalities. In addition to improved functional mobility, balance and gait training have been found to delay disease progression. Good exercise compliance of patients is crucial to sustain the positive effects of treatment.

[Curriculum Vitae]

Prof. Mak is currently an Adjunct Professor at the Department of Rehabilitation Sciences of The Hong Kong Polytechnic University. She graduated as a physiotherapist and obtained her PhD from Curtin University of Technology, Australia. Her research focuses on rehabilitation of people with Parkinson's disease. Based on the understanding of the mechanisms underlying balance and functional problems, she has developed innovative fall prevention programs with the use of augmented audio-visual cues, technology-assisted training, and added cognitive and motor tasks. Prof. Mak also applied non-invasive brain stimulation to augment the effect of gait training and to examine the neurophysiological mechanism underlying gait freezing. Prof. Mak serves on the Physiotherapists Board of Hong Kong and is the council member of the Hong Kong Parkinson's disease Foundation.

がん関連脳卒中の最新の進歩

座長：藤本 茂 自治医科大学 内科学講座神経内科学部門
佐々木 勉 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

＜ねらい＞

近年のがん治療の進展により、がんサバイバーが増加し、がんサバイバーにおいては中長期的CVDリスクが増加することが世界各国から報告されている。がん患者の予後を規定する因子として、がん腫そのものの進行に次いで、2番目の因子として血栓塞栓症であり、がん患者が脳梗塞などの血栓症を発症するとQOLが著しく低下する。がん患者では凝固能亢進する一方で、化学療法、放射線療法などの治療による影響なども考えられているが、がん関連脳梗塞の機序は血液凝固学機序、免疫学的機序など多岐にわたる。他方、治療においては、低分子ヘパリンの適応は認められておらず、更なる検討が必要である。本シンポジウムでは、がん関連脳卒中の疫学、病態、メカニズムの解明について最新の話題を提供するとともに、がん関連脳卒中の現状での問題点、治療への応用などを総合的にディスカッションしたい。

後援：日本脳卒中学会

S-21-1 Stroke Oncologyの提唱
～脳卒中・がん領域の連携
による包括的診療の重要性

○山城 一雄¹、卜部 貴夫¹、
服部 信孝²

¹ 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科、

² 順天堂大学医学部 脳神経内科

がんは凝固能亢進、非細菌性血栓性心内膜炎、化学療法や放射線療法の影響などにより脳卒中の原因となる。近年のがん治療の進歩に伴う生存率の向上とともに、両疾患を合併する患者を診療する機会は増加している。そのため脳卒中とがんの診療に関わる全ての医療者が、自身の領域をこえて最新の知見を共有し密接に連携することで、最善の医療を目指すことが求められている。

“Stroke Oncology”は「がんと脳卒中合併に関する多岐にわたる領域横断的なコンセンサスを形成する取り組み」で、がんと脳卒中合併例の病態や治療法などの臨床研究分野の議論から、両疾患を合併した後の治療支援体制の構築までを含む幅広い領域を指しており、STROKE2020(大会長：杏林大・塩川芳昭氏)において提唱された。がんと脳卒中合併例の診療には、脳卒中急性期および再発予防治療、リハビリテーションとがん治療の両立、脳卒中発症後のがん治療の継続などに関する多くの未解決な課題があり、脳卒中診療、がん診療、リハビリテーションに関わる多職種の連携と協力が不可欠である。このような現状を背景として、日本脳卒中学会に「Stroke Oncologyに関するプロジェクトチーム」が2020年に設置され、これらの課題について継続的、領域横断的に議論する取り組みが始まっている。

また演者らは、がん関連脳卒中の特徴と治療の現状を明らかにするため、国内の脳卒中診療施設と多施設共同研究を行った。急性期虚血性脳卒中患者の4.8%に活動性がんの合併がみられ、がんの種類は肺がん、次いで膵臓がんの順に頻度が多く、病理診断では腺がんを62%に認め、全身転移は50%にみられた。がん関連脳卒中患者では、抗血栓薬治療後のD-dimer値が転帰と関連し、ヘパリン治療群では治療前後における有意なD-dimer値の低下を認めた。本研究の結果から、脳卒中急性期のヘパリン治療による凝固能亢進の抑制が転帰改善に有効である可能性が示唆された。ただし、ヘパリン治療は出血性合併症などにより継続が困難となる例もあり、長期使用における有効性や安全性に関して、さらなるデータ収集が必要である。

本講演では、新たな学問分野であるStroke Oncology(腫瘍脳卒中学)と、がん関連脳卒中の現状について概説し、がんと脳卒中合併例の包括的診療の重要性について考察する。

【略歴】

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

所属学会

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)、
日本内科学会(認定医、総合内科専門医)、日本認知症学会(専門医、指導医)、
日本脳循環代謝学会、日本脳血管・認知症学会、国際脳循環代謝学会

5月22日 (木) 15:10 ~ 17:10

第03会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

22
日

S-21-2 Stroke Oncologyと学会共同

○藤本 茂

自治医科大学 内科学講座神経内科学部門



脳と脳卒中は、特に高齢者において併発することが稀でなく、診断や治療方針に関する情報について双方の専門医が共通の認識を持つ必要がある。一方で、それぞれの診断や治療が進歩し、患者の状態・予後は顕著に改善しているにもかかわらず、お互いにその最新の知見を把握しているとはいえず、両疾患を併存する患者において適切な治療が差し控えられている懸念があった。脳卒中の診療において、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症のいずれにも該当せず、血液凝固異常、動脈解離、もやもや病、血管炎などの原因疾患も有さない脳梗塞は、原因不明の脳梗塞、いわゆるcryptogenic strokeと分類され、その多くは塞栓性機序であることが示唆されている。近年は、そのような塞栓源不明の脳塞栓症はembolic stroke of undetermined source (ESUS) と称される。ESUSの症例では、しばしば複数の血管系に多発する脳梗塞症例に遭遇するが、その原因診断においてがんの鑑別は不可欠である。がん関連脳梗塞においては過凝固状態になることを反映しD-dimerが高値を示すことも特徴であり、静脈血栓、弁に付着する疣贅を認めることもある。これらの原因を認めた場合、ヘパリンの点滴静注・皮下注や経口抗凝固薬による2次予防が選択されることが多いが、その適応にはがんの予後や易出血性などに配慮した判断が求められる。また、海外で用いられる低分子ヘパリンが日本では保険適応がなく使用できない問題もある。そして、個々の症例において、予測される予後や患者およびその家族の意思を尊重し、脳梗塞二次予防治療、リハビリテーション、種々のがんの治療、介護、そして緩和ケアに関する多職種連携について横断的に議論していくことが重要である。

そこで、日本脳卒中学会にStroke Oncologyプロジェクトチームが結成され、脳卒中専門医と腫瘍専門医との協働が開始された。まずはStroke Oncologyに関する実態調査が実施され、脳と脳卒中との合併に関する現状と課題とが明らかにされた。さらにはがんサポーターズ学会にもStroke Oncologyプロジェクトチームが結成され、両チームが協働できる体制となった。以上のように、横断的なチームでStroke Oncologyの普及、課題抽出と解決のための取り組みが進められている。

【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医師
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3月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授
所属学会

日本脳卒中学会(理事、専門医・指導医)
日本神経学会(専門医・指導医)
日本脳神経超音波と検出学会
(理事・事務局長・保険委員会委員長、認定検査士、2025年会長)
日本心臓血管脳卒中学会(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-21-3 腫瘍循環器学のトピックス

○坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学



腫瘍循環器学(Cardio-Oncology)は、がん治療と循環器系の健康を統合的に扱う新しい学問領域である。近年、抗がん剤や免疫療法の進歩によりがん患者の生存率は向上しているが、これらの治療が引き起こす心血管系の副作用は臨床上的重要な課題である。本講演では、腫瘍循環器学の最新トピックスを取り上げ、診療および研究の現状と展望を示す。アドリアマイシン(ドキシソルビシン)由来の心筋障害について、その累積投与量依存性の心筋毒性のメカニズムと、心筋保護のための早期介入や予防的薬剤(アンジオテンシン変換酵素阻害薬やβ遮断薬など)の有効性を紹介する。また、免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎の発症メカニズム、診断法、治療法の進展についても取り上げる。さらに、がん関連血栓症について、がん患者が静脈血栓塞栓症(VTE)や動脈血栓症の高リスク群である理由を説明する。腫瘍由来因子や炎症性サイトカインが凝固系を活性化するメカニズム、およびがん治療による血栓リスクの増大について詳述する。血栓予防における低分子量ヘパリンや直接経口抗凝固薬(DOAC)の適応と課題についても議論する。腫瘍循環器学は、がん治療の最適化と心血管保護を両立させるための学問領域であり、その発展は今後の医療において不可欠である。

【略歴】

昭和42年 6月30日生
平成 5年 3月31日 大阪大学医学部医学科卒業
平成 6年 7月 1日 大阪警察病院循環器科勤務
平成10年 4月 1日 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程 入学
(平成14年3月31日修了)
平成14年 7月23日 米国テキサス州ヒューストンWinters Center for Heart Failure Research, Department of Medicine Cardiology, Baylor College of Medicine (post doctoral fellow)
平成18年 3月 1日 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 助教
平成24年 3月 1日 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師・診療局長
平成25年12月 1日 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授(継続)
平成30年 4月 1日 大阪大学医学部附属病院 病院長補佐
令和 2年 4月 1日 大阪大学国際医工情報センター 副センター長(継続)
令和 2年 4月 1日 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 部長
令和 4年 4月 1日 大阪大学総長補佐(継続)
大阪大学医学部附属病院 副病院長(継続)

賞罰

第10回日本心エコー図学会 Young Investigator Awards 最優秀賞
令和3年度全国発明表彰 未来創造発明奨励賞
米国 The Good Design Award2020
令和4年度 大阪大学賞
令和6年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞(開発部門)

S-21-4 Stroke Oncology (腫瘍内科) のトピック



○田辺 裕子

虎の門病院 臨床腫瘍科

高齢化社会とがん治療による生存率の向上を背景に、がん関連脳卒中患者の増加が見込まれ、その管理は重要課題である。がんそのもの、または、がん治療が、直接または凝固異常などを介して脳卒中を併発する。いわゆるTrousseau 症候群は、がん治療医が経験する代表的な疾患である。Trousseau 症候群は原病のコントロールが困難な進行がんに合併することが多く、一般的に生命予後は不良と考えられているが、早期がんに併発した症例では、脳卒中の集学的治療を速やかに行い、原病の根治的治療が順調に完遂出来れば、予後良好なケースもある。総合病院である当院では、脳神経外科・内科、血管治療科との連携により、スムーズにがん関連脳卒中診療を行える環境にある。これまでの自験例に触れながら、がん関連脳卒中診療における課題をピックアップし、最善のケアのために必要な職種連携、医療機関連携について、シンポジストの先生方やフロアーの皆さまと議論を深めたい。

【略歴】

2001年3月	福井大学医学部医学科 卒業
2001年4月~2003年3月	福井大学 内科 初期研修医
2003年4月~2004年4月	舞鶴共済病院 内科 医員
2004年5月~2008年3月	亀田総合病院 後期研修医
2008年4月~2011年3月	国立がん研究センター中央病院 内科レジデント
2011年4月~2013年3月	同 乳腺・腫瘍内科 がん専門修練医
2013年4月~2015年3月	同 先端医療科 医員
2015年4月~2019年12月	虎の門病院 臨床腫瘍科 医員
2020年1月~現在	虎の門病院 臨床腫瘍科 医長
2017年9月	熊本大学大学院卒業 医学博士取得

S-21-5 Stroke Oncologyの病態機序

○佐々木 勉^{1,2}、河野 友裕¹、
北野 貴也¹、高杉 純司¹、
神吉 秀明¹、権 泰史^{1,3}、望月 秀樹¹¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、²大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学協働研究所、³大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター

がん患者の予後を規定する因子として、がん腫そのものの進行に次いで、2番目の因子は血栓塞栓症である。従来より、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳梗塞を生じる病態としてTrousseau 症候群が知られ、非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)を伴うことが多い。がん関連脳梗塞(cancer associated stroke)の発症機序は血液凝固学機序、免疫学的機序など多岐にわたる。また、がんのステージが進行すると動脈血栓症のリスクが上昇することも報告されている。一方で、化学療法、放射線療法などのがんの治療による影響なども考えられており、症例毎の多様な因子を考慮する必要がある。治療の観点からは、静脈血栓症は国内外でガイドラインが策定されているのに対して、がんが併存する脳梗塞(動脈血栓塞栓症)の再発予防は未確立である。がん関連脳梗塞ではD-dimer高値、血小板機能、可溶性細胞間接着分子などの上昇が報告されており、我々の研究室からも、阪大病院院内がん登録を用いた検討により、好中球/リンパ球比、von Willebrand factor (vWF) 抗原レベルが患者の予後を予測する因子として重要であることを報告した。また、化学療法と脳卒中のリスクについては、プラチナ製剤が脳卒中のリスクになりうる事が指摘されているが、がんのステージで補正するとプラチナ製剤は脳梗塞発症のリスクにはならなかったことを示した。我々の研究室では、これらの臨床的な検討に加え、担がんモデルマウスを用いたがん関連脳梗塞の成因の検討も並行して行っている。これらのモデルマウスを用いて、がん免疫などで報告されている多形核骨髄由来免疫抑制細胞(PMN-MDSC (polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell))の関与や、その発症に関係しているシグナル経路なども報告してきた。このように、がん関連脳梗塞の病態が多様かつ複雑であるため、臨床・基礎的両面から検討を進めている。

【略歴】

1995年 東北大学医学部医学科卒業
2003年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了

職歴

1995年 大阪労災病院内科、国立大阪南病院 研修医
2005年 日本学術振興会特別研究員(PD)
2008年 大阪大学医学部附属病院脳卒中センター 助教
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 助教(兼任)
同 神経内科学 講師
2018年 同 神経難病認知症探索治療学寄付講座 准教授
2021年 大阪大学大学院医学系研究科
再生誘導医学協働研究所 特任教授(常勤)
2023年 神経内科学 (兼任)

所属学会

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、
日本神経科学会、日本遺伝子細胞治療学会、日本頭痛学会、日本認知症学会、
成体脳ニューロン新生懇談会、北米神経科学会、米国心臓協会

S-21-6 がんと脳卒中—臨床研究から得られた知見—

○権 泰史^{1,2,3}¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、²大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター、³大阪国際がんセンター がん対策センター

がん医療の進歩によりがん生存者が増加し、人口の高齢化に伴いがん患者も高齢化している。今後、がん生存者のさらなる高齢化が予想される。がんと脳卒中には、喫煙や肥満などの共通する危険因子が存在し、がん患者は脳卒中リスクが高い。また、化学療法による血管毒性や放射線治療による血管障害、さらには腫瘍関連凝固異常症など、治療や腫瘍そのものが脳卒中の発症リスクを高める。これらのリスクは「患者関連因子」「治療関連因子」「腫瘍関連因子」として知られ、がん患者の脳卒中発症に大きく影響する。

がん患者が脳卒中を発症した場合、半数以上でがん治療が中断されていたとの報告がある。このように、脳卒中はがん診療における重大な懸念であり、同時に脳卒中診療においてもがんは重要な考慮要因である。近年、がんと脳卒中の疫学に関する研究が進展しており、2017年頃から大規模データベースを用いた報告が相次いでいる。がん患者の脳卒中発症リスクは、がん診断直後に最も高く、進行ステージが高いほど上昇する。また、がん患者の脳卒中による死亡リスクは一般人口集団の約2倍であるとされている。

我々は大阪国際がんセンターや関連施設と共同し、がん関連脳卒中の臨床研究に取り組んできた。大阪府がん登録(Osaka Cancer Registry, OCR)に診療情報データ(DPC)を突合したデータベース「CanReCO」を活用した研究では、がん患者に発症する動脈血栓塞栓症では脳梗塞が最多であり、がん診断後1年間の脳梗塞発症率は0.92%と報告した。また、OCRと人口動態統計を用いた「NANDE study」では、がん患者の脳卒中死亡リスクが一般人口集団の1.75倍であることを明らかにした。さらに、大阪大学医学部附属病院と関連施設による多施設共同前向き観察研究「SCAN study」では、脳梗塞を発症したがん患者の転帰を分析し、がん種やステージ、脳卒中病型によって転帰が大きく異なることを示した。

これまでに得られた知見を基に、我々が取り組んでいる最新の研究を交えながら、がん関連脳卒中の実態と今後の課題について議論したい。

【略歴】

略歴

2007年 3月 奈良県立医科大学卒業
2007年 4月 淀川キリスト教病院
2012年 4月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
2017年 9月 厚生労働省健康局がん・疾病対策課 課長補佐
2019年 4月 加納総合病院脳神経内科
2021年 4月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
大阪大学医学部附属病院脳卒中センター 助教
2021年10月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 医学部講師
2023年10月 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部臨床研究センター
特任講師(常勤)

主な資格

日本内科学会 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
日本脳卒中学会 脳卒中専門医・指導医
日本スポーツ協会公認スポーツドクター
医学博士

神経変性疾患における顕微鏡研究の最前線

座長：長谷川成人 東京都医学総合研究所 脳・神経科学
研究分野
別宮 豪一 大阪大学大学院医学系研究科 神経
内科・脳卒中科

＜ねらい＞

近年、特に異常蛋白質の蓄積が病態に深くかかわる神経変性疾患を対象とした研究分野においては様々な顕微鏡技術の進歩が目覚ましく、ヒト脳組織への応用が進められ異常蛋白質の微細構造が解明されるなど、疾患の病態解明に大きく寄与している。本シンポジウムにおいては、Spring-8/X線回折、クライオ電子顕微鏡、高解像度高速ライトシート顕微鏡、イメージメタボロミクスといった最先端の顕微鏡技術による神経疾患研究への貢献や今後の展望に関して、第一線で活躍する研究者が解説を行う。

S-22-1 大型放射光施設SPring-8 を
用いたパーキンソン病研究

○荒木 克哉

あらかクリニック

私が大阪大学大学院医学系研究科神経内科学講座に在籍中の2012年に我々は大型放射光施設SPring-8(スプリングエイト)において、パーキンソン病患者の脳内に見られる特徴的な蛋白質凝集体であるレビー小体の微細構造解析を開始した。具体的には、患者剖検脳を用いて、実在するレビー小体に放射光ビームを直接照射して構造を解析することを目標としたが、当時類似の研究や確立した測定手法は存在せず、研究は難航した。そのような状況で、2013年頃から α シヌクレインの異常凝集体が脳内を伝播するという報告が次々となされたことが、我々の研究を進める原動力となった。なぜなら、これらの伝播実験は、人工的に作成した α シヌクレインのアミロイド線維の断片を細胞や動物に接種するという手法を用いており、同様の現象がパーキンソン病患者の体内で起こっているという十分な証拠はなく、我々の患者剖検脳を用いたレビー小体の微細構造解析の成果がまさにその証拠となる可能性があったからであった。その後、紆余曲折を経ながら、試行錯誤を繰り返し、いくつかの成果を得るに至った。今回のシンポジウムでは、主にそれらの研究成果について解説させて頂きたいと考えている。

また、レビー小体の構造解析に関連して、ヒト赤血球から精製した α シヌクレインに対するX線小角散乱(SAXS)による構造解析の成果や大阪大学蛋白質研究所との共同研究で行ってきたアミロイド線維のハイスループットアクセス装置HANABI(HANdai Amyloid Burst Inducer)を利用した研究成果についても概説する予定である。

最後に、時間が許せば、X線自由電子レーザーSACLA(サクラ)や2024年に稼働開始した放射光施設NanoTerasu(ナノテラス)といった次世代の施設についても簡単に紹介したい。

【略歴】

1994年京都大学理学部へ入学。物理学を専攻し、1998年京都大学大学院理学研究科(物理学・宇宙物理学専攻)に進学。光物性の研究に従事するも、父が神経変性疾患を発症したことを契機に同大学院を中退し、大学受験予備校講師をしながら、2001年に大阪大学医学部医学科に再入学。2007年大阪大学医学部医学科を卒業、同時に医師免許を取得し、市立池田病院で初期臨床研修。2009年に市立豊中病院で神経内科医としての勤務を開始し、2011年大阪大学大学院医学研究科へ入学。物理学の知識と経験を活かし、大型放射光施設SPring-8におけるパーキンソン病患者脳内のレビー小体に対する構造解析や超音波を利用した脳脊髄液によるパーキンソン病診断などの研究に従事。2016年に医学博士を取得。2021年7月に大阪市北区の天神橋筋商店街であらかクリニックを開院。

S-22-2 フライオ電子顕微鏡が解き明かす神経変性疾患の分子病態



○樽谷 愛理

公益財団法人東京都医学総合研究所

アミロイド様線維に構造変化したタウ、 α シヌクレイン、TDP-43の神経・グリア細胞内蓄積は神経変性疾患の病理学的特徴である。これまで剖検脳の解析により、病理構成タンパク質が疾患ごとに異なる構造・生化学的特徴を呈すること、すなわちこれらの特徴をもって疾患分類可能であることが示されてきた。さらに近年、剖検脳から抽出した病理構成タンパク質のクライオ電子顕微鏡単粒子解析は、疾患を定義づける線維折りたたみ構造を明らかにし、神経変性疾患の構造・生化学的分類を原子レベルで実証している。この解析をリードする英国MRCのグループは、2017年にアルツハイマー病脳から抽出したタウ線維の原子構造を示し、現在までに主要なタウオパチー、シヌクレイノパチー、TDP-43プロテインパチー脳由来病理構成タンパク質の折りたたみ構造を報告している。興味深いことに、同定された折りたたみ構造は、同じ病理構造物を特徴とする疾患群で共通性を示した。さらにこれまでの解析において、炎症の関与が示唆されるタウ線維形成や新規アミロイドタンパク質の同定等、クライオ電子顕微鏡解析により初めて明らかにされた知見も得られている。本演題では、病理構成タンパク質の折りたたみ構造に基づいたタウオパチー、シヌクレイノパチー、TDP-43プロテインパチーの疾患分類について総括する。また今後、剖検脳だけでなく、病態モデルのクライオ電子顕微鏡解析も神経変性疾患の発症・進行機序の解明に大きく貢献することが期待される。その例として、我々が構築したタウオパチー病態モデルのクライオ電子顕微鏡解析ならびに実験的知見から考えられる疾患特徴的なタウ病理形成機序について解説する。

【略歴】

略歴：
2017年 3月 首都大学東京大学院理工学研究科生命科学専攻 博士(理学)取得
2017年 4月 公益財団法人 東京都医学総合研究所 博士研究員
2017年10月 東京大学大学院薬学系研究科 特任助教
2021年 4月 University Medical Center Göttingen Visiting Researcher
2024年 4月 公益財団法人 東京都医学総合研究所 主席研究員

研究テーマ：神経変性疾患における異常型タンパク質のプリオン様伝播及びそのメカニズムの解明

S-22-3 高速高解像度ライトシート顕微鏡による神経疾患の全細胞解析研究



○三谷 智樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座

近年、空間トランスクリプトーム等の空間オミクス技術が発展し[1]、細胞が臓器内でどこに配置しどう相互作用するかという三次元(3D)空間情報の意義が一段と高まっている。臓器は3D構築物であり、従来の二次元(2D)病理解析では微小な病的パターンを見落とす恐れがある。腫瘍学で3D分析が精密な病期分類に寄与してきたように[2]、神経変性研究でも細胞密度のばらつきや萎縮が初期神経脱落の検出を妨げる可能性があり、アルツハイマー病(AD)機序の理解を混乱させる。アミロイド仮説ではアミロイド β (A β)沈着が病理変化の始まりとされるが、A β 沈着のみを示すモデルでは神経脱落が見られないとされる[3]。さらに、多くのADリスク遺伝子がミクログリア関連[4]であるが、ミクログリアがA β 病理とどのように相互作用して神経細胞脆弱性に寄与するかは十分に理解されていない。

そこで我々は、組織透明化と高速高解像度ライトシート顕微鏡(d-MOVIE)を開発し[5,6]、多重3D免疫染色[7]を組み合わせ、哺乳類で世界初の全脳全神経細胞アトラス(Neuron Atlas)を構築した。51,614,573個の神経細胞アトラス上に単一細胞解像度で整列・比較した結果、A β 病理を模倣するA β ^{NL-G-F}モデルではA β と同時に神経脱落が進行し、アミロイド仮説の想定より神経変性が急性の現象である可能性が示唆された。さらに、加齢によるミクログリアの灰白質から白質への再分布や、周囲ミクログリアの増加よりむしろ“減少”こそが、野生型・ADモデル双方に共通する早期神経脱落のリスクであることが判明した。A β による局所的なミクログリアーシスは増加ではなく正味のミクログリア減少を招き、過剰活性による消耗が神経脱落を加速させる可能性を示した。空間トランスクリプトームとの統合解析では、恒常性維持遺伝子の発現が低下したミクログリア周辺で神経細胞がより脆弱化することも示唆された。以上の知見は、A β 病理がミクログリアの分布と機能を乱し、脳内に“ミクログリアセキュリティホール”を形成して神経変性を促進する可能性を示し、3D病理学がADを含む神経変性研究を加速する有力なアプローチとなることを示す。

- [1] *Nature* 622, 552-561 (2023)
- [2] *Nat. Methods* 19, 1490-1499 (2022)
- [3] *Front. Mol. Neurosci.* 15, 912995 (2022)
- [4] *Mol. Psychiatry* 26, 5481-5503 (2021)
- [5] *Nat. Protoc.* 14, 3506-3537 (2019)
- [6] *Mitani TT et al., submitted*
- [7] *Nat Commun.* 2020;11 (1):1982

【略歴】

2013-2019年 大阪大学医学部医学科
2013-2015年 大阪大学大学院医学系研究科 神経遺伝子学
MD研究者育成プログラム生
2015-2025年 理化学研究所生命機能科学研究センター
合成生物学研究グループ 研修生
2019-2021年 大阪大学医学部付属病院 初期研修医
2021年-現在 大阪大学大学院医学系研究科 システム生物学講座 博士課程
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座 招へい教員
主な研究分野はセルオミクス(3D細胞画像オミクス)技術の開発。高速高解像度ライトシート顕微鏡と3D画像解析技術の開発を通して、神経疾患への応用研究を進めており、神経疾患研究の次世代化を目指している。

S-22-4 質量分析イメージングの基礎と神経疾患試料への応用



○新聞 秀一

大阪大学大学院工学研究科

質量分析イメージング (MSI: mass spectrometry imaging) は二次イオン質量分析法を用いた、材料を対象とする表面分析法を基にしており、1990年代半ばにLAMMA (laser microprobe mass analyzer) のコンセプトをマトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI: matrix-assisted laser desorption ionization) に適用しR. M. CaprioliやB. Spenglerらにより生体分子の可視化が初めて行われた。発表当初、質量分析法におけるタンパク質のイオン化でノーベル化学賞が受賞されたことから、多くの研究者がタンパク質のMSIを目指したが、現在では生体内小分子(代謝物や脂質)ならびに薬物などのイメージングが主流となっている。本講演では、まずMSIの方法について概説し、日本におけるMSI研究の先駆けとなる質量顕微鏡の開発コンセプトや開発エピソードについて取り上げる。またMSIの応用例として、神経疾患サンプルに適用した事例を紹介したい。

【略歴】

2007年3月に総合研究大学院大学で博士(理学)取得後
2007.4-2008.3 特別研究員(日本学術振興会PD)
2008.4-2010.3 特任研究員(大阪大学科学教育機器リノベーションセンター)
2010.4-2012.3 特任助教(大阪大学産学連携本部VBL部門)
2012.4-2015.3 研究員(独立行政法人国立がん研究センター研究所)
を経て2015年4月より現在の所属に至る。
2011年 日本質量分析学会奨励賞受賞。

Alzheimer's disease and related dementias: diagnosis and therapies based on pathophysiology

Chairs : Takeshi Iwatsubo

National Center of Neurology and
Psychiatry, Japan

Ryoko Ihara

Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics
and Gerontology, Japan

《Objective》

As our understanding of the pathophysiology of Alzheimer's disease and related dementias has advanced, the application of biomarker-based early diagnosis, genetic risk estimation, and treatment based on disease mechanisms (disease-modifying therapies) are rapidly advancing. In this session, expert neurologists in Alzheimer's disease and related genetic dementing disorders from Japan and worldwide will discuss the frontiers of pathophysiology-based diagnosis and treatment.

S-23-1 Clinical implementation of disease modifying therapies on Alzheimer's disease in Japan



○ Ryoko Ihara

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Institute
for Geriatrics and Gerontology, Japan

In Japan, the first anti-amyloid β antibody for the treatment of Alzheimer's disease, lecanemab was approved in September 2023 and launched in December of the same year. Its approval made headlines across the country and raised great expectations among patients and their families.

At our institute, nearly 100 patients began receiving anti-amyloid β antibody treatment over the past year. Thanks to Japan's universal healthcare insurance system, the majority of the costs for anti-amyloid β antibodies are covered, making it affordable for most patients aged 70 and older, who typically have minimal co-payments. However, younger patients who are still working often face higher co-payments, which can sometimes lead them to decide against pursuing this treatment. Meanwhile, older patients may hesitate to opt for this therapy due to concerns about potential side effects.

The most significant challenge in providing anti-amyloid β antibody treatment in Japan lies in the shortage of infusion booths and healthcare personnel. The number of infusion facilities is limited because the optimal use guidelines, which are required to receive insurance reimbursement, are slightly too strict. Infusion booths are often shared with other departments, and many facilities tend to prioritize more profitable treatments for other conditions over anti-amyloid β antibody treatment, which is less financially rewarding. It is a serious problem in any facility. As we await the good results of on-going clinical trials for preclinical Alzheimer's disease, expected to be published in a few years, the reality prompts us to question whether it is feasible to expand the indication of anti-amyloid β antibodies to preclinical Alzheimer's disease. In a country with a universal healthcare insurance system like Japan, we still need to pursue the development of treatments for Alzheimer's disease as a common disease that are accessible to all patients.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ihara graduated from the University of Tokyo in 2002 and completed her neurology residency in 2007. She established memory clinics at the University of Tokyo Hospital in 2008. During her PhD, she conducted research on TDP-43 proteinopathy using a *Drosophila* model. After earning her PhD, she focused on clinical research and practice in Alzheimer's disease. From 2015 to 2016, she joined the Knight ADRC at Washington University in St. Louis and contributed to the initiation of DIAN-Japan. Her main research interests include optimizing to identify individuals with preclinical Alzheimer's disease and raising awareness of its earliest stages. Currently, she is leading efforts to integrate anti-amyloid- β antibody therapy into clinical practice in Japan, having established a specialized outpatient clinic for this purpose in 2023. She continues to balance clinical practice, research, and advocacy, striving to advance treatment for individuals affected by Alzheimer's disease.

S-23-2 Emerging roles of fluid biomarkers and genetic testing in the DMT era of Alzheimer's disease



○ Takeshi Ikeuchi

Brain Research Institute, Niigata University, Japan

The anti-amyloid- β ($A\beta$) antibody drugs, lecanemab and donanemab, have been clinically implemented in Japan as a therapy for early Alzheimer's disease (AD). Since anti- $A\beta$ antibody drugs target $A\beta$ in the brain, it is necessary to confirm that $A\beta$ deposition in the brain using molecular biomarkers in prior to the treatment. CSF biomarker and amyloid PET have been used as amyloid β tests for this purpose. CSF $A\beta_{42/40}$ ratio is strongly correlated with $A\beta$ accumulation in the brain. In addition to $A\beta_{42/40}$ ratio, phosphorylated Tau181 (pT181), neurofilament light chain (NfL), and GFAP are also used as markers that reflect neuropathologic alterations. The levels of CSF $A\beta_{42/40}$, pTau181, and GFAP show improvement in response to anti- $A\beta$ antibody drug therapy, which causes reduction of $A\beta$ accumulation. With recent advances in measurement technologies, it is now possible to measure these molecules accurately in the blood. Among them, plasma pT217 has shown comparable diagnostic accuracy compared to CSF $A\beta_{42/40}$ ratio in several reports. Thus, introducing plasma pT217 into clinical practice has been positively discussed. Anti- $A\beta$ therapy may cause an adverse effect known as amyloid-imaging abnormalities (ARIA). There are two types of ARIA: ARIA-E presenting as cerebral edema and ARIA-H as cerebral hemorrhages. *APOE* genotype is a major risk factor for anti- $A\beta$ therapy-induced ARIA. AD patients homozygous for *APOE* $\epsilon 4$ have the greatest risk of developing ARIA. Shared decision making for the use of anti- $A\beta$ therapy is important with knowing benefits and risks including the development of ARIA depending on *APOE* genotypes. In this symposium, emerging roles of fluid biomarkers and genetic testing in the era of anti- $A\beta$ therapy for AD will be presented.

[Curriculum Vitae]

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

S-23-3 Assessing and communicating risk and prognosis in the context of Alzheimer disease



○ Wiesje van der Flier

Alzheimer center Amsterdam at Amsterdam UMC, Netherlands

Development of tests to identify Alzheimer's pathology in vivo, including PET imaging and biomarkers in cerebrospinal fluid and blood, represent very important advances in the field of AD. The development of these biomarkers and imaging methods to identify AD pathology allows to diagnose AD in pre-dementia stages, such as mild cognitive impairment (MCI). When a diagnosis of AD is made in an early stage, diagnosis increasingly becomes prognosis, as patients want to know what they can expect.

In a Delphi Study, patients and caregivers indicated that they value information on prognosis and risk of dementia very much. We previously developed biomarker-based prediction models, to allow personalized predictions of dementia in patients with MCI. In addition, we recently developed models predicting cognitive decline over time, which could serve as a conversation starter discussing the putative effect of disease modifying treatment. To foster communication about these topics, we incorporated both prediction models in our online tool ADappt (ADappt.health), which we developed to support patient-doctor communication about diagnosis and prognosis. To further identify what patients want to know when they ask about their prognosis, we conducted focus groups, and found that patients want to know what they can expect for their personal lives, e.g.; how long can I conduct a meaningful conversation, or how long can I live at home. We started to collect these data in the Dutch ABOARD-cohort, as we realized that there is currently a lack of this type of Patient Reported Outcomes (PROs) in the field of AD.

In conclusion, biomarkers can help to identify AD pathology and inform prognosis. To meaningfully integrate this information in the patient journey, meaningful doctor-patient communication is essential.

[Curriculum Vitae]

Wiesje van der Flier (1975) is full professor and scientific director of Alzheimer Center Amsterdam at Amsterdam UMC, the Netherlands, where she works since 2004. She studied neuropsychology at the University of Utrecht. In addition, she is clinical epidemiologist. She leads the Amsterdam Dementia Cohort, an ongoing memory-clinic based cohort including over 7000 patients with deep phenotyping (MRI, EEG, CSF biomarkers, and PET) and linked biobank (blood, DNA, CSF). The Amsterdam Dementia Cohort is at the basis of many of the studies performed at Alzheimer center Amsterdam. Van der Flier has been (co) promotor of >40 theses and is currently supervising ~10 PhD projects. Van der Flier's main research areas are looking for the origin of AD, diagnosis&prognosis, and intervention&prevention. Van der Flier leads ABOARD (A Personalized Medicine Approach for Alzheimer's Disease), a Dutch public-private partnership of than 30 partners (www.aboard-project.nl). She is co-initiator of hersenonderzoek.nl, an online platform to link Dutch citizens interested to contribute to brain research to researchers looking for participants.

S-23-4 Detecting early Alzheimers disease using digital,fluid, and imaging biomarkers: for the GHABS cohort



○ Tengfei Guo^{1,2}

¹Institute of Neurological and Psychiatric Disorders, Shenzhen Bay Laboratory, China, ²Institute of Biomedical Engineering, Shenzhen Graduate School, Peking University, China

To reveal the progression patterns, early diagnosis, and intervention of Alzheimer's disease (AD) pathology in the aging population of the Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area, the Greater-Bay-Area Healthy Aging Brain Study (GHABS) aging cohort (ClinicalTrials Registration Number: NCT06183658) was initiated following the standard protocol of AD cohort in 2021. This study aims to address the major scientific challenges related to AD by combining high-tech methods in cognitive assessments, digital biomarkers, biochemical techniques, and multimodal neuroimaging to reveal the progression patterns, risk factors, and protective indicators of AD pathology in the older Chinese population. Over the past few years, we investigated the diagnostic performance of PET and MRI imaging, CSF and plasma fluid markers, and digital cognitive test markers in detecting AD-related early abnormal changes. We determined the brainstem as an optimal reference region for calculating $A\beta$ SUVR for a new $A\beta$ tracer 18F-D3FSP to quantify cortical $A\beta$ plaques in the brain. Besides, we made head-to-head comparisons of diagnostic performance among plasma p-tau181, p-tau231, p-tau217, brain-derived tau, and N-terminal tau among 1085 older adults. We demonstrated the comprehensive superiority of plasma p-tau217 in detecting multiple aspects of AD-related pathological changes and tracking dynamically rapid disease progression. Recently, we evaluated the performance of an artificial intelligence (AI)-assisted virtual reality (VR) digital cognitive test in detecting AD-related pathological changes and cognitive decline in Chinese older adults. Our results suggest that the AI-VR digital cognitive tool may be a promising biomarker for detecting AD pathological alteration and impaired cognition, providing novel digital technologies for early AD screening and diagnosis. These findings help support early AD diagnosis in older adults, particularly for the East Asian Aging population.

[Curriculum Vitae]

Dr. Tengfei Guo is an Assistant Professor at the Institute of Neurological and Psychiatric Disorders at Shenzhen Bay Laboratory and Peking University Shenzhen Graduate School. He is primarily devoted to investigating early diagnosis and intervention in Alzheimer's disease (AD) using multimodal PET and MRI imaging and novel CSF/plasma biomarkers. He initiated the Greater-Bay-Area Healthy Aging Brain Study (GHABS) cohort in 2021, following the standard protocol of the ADNI cohort. More than 1000 older adults have been recruited in GHABS cohort, and completed clinical assessments, fluid biomarkers, MRI imaging, and PET imaging. Based on these data, he has published many research articles in top-tier journals, including Alzheimer's & Dementia, Molecular Neurodegeneration, Biological Psychiatry, Annals of Neurology, and Neurology as the corresponding author. These contributions have significantly impacted neurodegenerative diseases, particularly in understanding the pathological features, early diagnosis, and clinical trials of AD. He has received funding from the National Science Foundation of China (NSFC) for Excellent Young Scholars, Joint Key Project and General Project, the Guangdong Science Foundation for Distinguished Young Scholars, and the Shenzhen Basic Research Foundation for Excellent Young Scholars.

神経難病医療提供体制の課題と対策

座長：小森 哲夫 東京医療保健大学 / 多摩リハビリテーション病院 脳神経内科
下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科

<ねらい>

2015年に施行され2023年に改正された「難病の患者に対する医療等の法律」(難病法)の基本的方針で定められている難病医療提供体制は、難病診療連携拠点病院、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院を中心に組み立てられてきたが、この体制が神経難病に関して有効に機能しているかについて学術大会で十分に議論されたことはない。また、新型コロナウイルス感染症のパンデミックを経て遠隔診療が注目され、神経難病への新規治療の導入など新たな世界が広がってきている。厚生労働省の「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究班」での研究成果を元に議論するとともに、これからの神経難病医療提供体制に関して神経難病リハビリテーションや難病看護師との連携を含めて共有し、神経難病患者にとってより良い体制構築を考えるシンポジウムとしたい。

後援：厚生労働省「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班

S-24-1 神経難病医療と難病診療
連携拠点病院および難病
診療分野別拠点病院

○宮地 隆史

国立病院機構柳井医療センター 脳神経内科

我が国では平成10年より都道府県を実施主体として難病患者等に対し総合的な相談・支援や地域における受入病院的確保を図り、さらに在宅療養上の適切な支援を行うことにより安定した療養生活の確保と難病患者及びその家族の生活の質の向上に資することを目的に難病特別対策推進事業が開始された。事業の中には難病相談・支援センター事業、難病患者就労支援モデル事業、難病患者地域支援対策推進事業、神経難病患者在宅医療支援事業などが含まれていたが、難病医療ネットワークの整備として重症難病患者入院施設確保事業があった。その事業は入院治療が必要となった重症難病患者に対し、適時・適切な入院施設の確保等が行えるよう地域の医療機関の連携による難病医療体制の整備を図るものとして都道府県は難病医療連絡協議会を設置し、概ね二次医療圏ごとに1か所ずつの難病医療協力病院を整備し、そのうち原則として1か所を難病医療拠点病院に指定し重症難病患者のための入院施設の確保を行うものとした。その後、平成27年に「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」が施行され、平成30年度より地域の実情に応じて新たな難病医療提供体制の構築がすすめられ、都道府県ごとに難病診療連携拠点病院、難病診療分野別拠点病院および難病医療協力病院が指定されてきた。その間、指定難病数は令和6年4月時点で341疾病に拡大されたが、指定難病の14疾患群の中では神経・筋疾患群が85疾病と多くを占めている。さらに脳神経内科に係る疾病は、その他の疾患群にも多く分類されており、脳神経内科医は難病についての制度や医療提供体制等を熟知しておく必要がある。本シンポジウムのテーマである難病医療提供体制の中でも、難病診療連携拠点病院および難病診療分野別拠点病院について神経難病診療の視点から議論をすすめる。

【略歴】

1992年 広島大学医学部卒業、同年第三内科(現 脳神経内科)入局
1993年 東京都老人医療センター(現 東京都健康長寿医療センター)内科研修
1995年 広島大学大学院医学系研究科内科系専攻入学
1999年 博士(医学)号取得
1999年 国立大竹病院(現 国立病院機構広島西医療センター)内科医師
2000年 広島大学医学部附属病院 医員
2005年 広島大学病院脳神経内科 助手
2006年 広島大学医学部脳神経内科 学部内講師兼任
2009年 広島大学大学院歯薬学総合研究科 医学教育担当講師
2012年10月 国立病院機構柳井医療センター 副院長
2015年 8月 認知症疾患医療センター センター長兼任
2023年 4月 国立病院機構柳井医療センター 院長
日本神経学会委員等：キャリア形成促進委員会委員、災害対策委員会委員、小児一人成人移行医療特別委員会委員、難病医療体制セクションメンバー

S-24-2 神経難病における遠隔医療の可能性



○新野 正明

国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部

神経難病は一般的に有病率が低い一方、患者は全国に広く居住している。神経難病を専門とする医師は多くは都市部に勤務していることが多く、アクセスの問題で地方では十分な疾患に対する医療を受けるのが難しいことが多く、都市部でさえもその制限がかかることがある。この難題を克服する方法の一つとして通信技術の応用が試みられている。オンライン診療(D to P)は当初は再診のみであったが、新型コロナウイルス感染症の広がりにより、2020年から初診からのオンライン診療・電話診療が時限的・特例的に認められた。さらに、対象疾患に定期的な通院が必要とされる慢性頭痛患者が追加されたり、オンライン診療を開始できるまでの期間が短縮されたりと、要件が少しずつ緩和されてきた。厚労省では、遠隔医療について、医療の質の向上・患者の利便性の向上・離島やへき地などにおける医療の地域差の是正等、地域医療の充実の観点から重要と位置付け、2024年度診療報酬改定において、遠隔診療に関する新たな評価も行われた。一つは、へき地医療において患者が看護師等という場合に実施される「D to P with N」が新設されたこと、二つ目は、指定難病患者に対する治療について患者が医師という場合の情報通信機器を用いた診療(D to P with D)が有効であることが示されたことを踏まえ、治療を目的とする場合の遠隔連携診療料の対象患者に、指定難病患者が追加されたことである。そのほか、オンライン服薬指導も保険適用されている。このように、診療報酬面からも厚労省は遠隔医療に前向きになっており、今後、「D to P with N」や「D to P with D」は神経難病にとって、重要な位置づけとなる可能性が高く、特に地方における神経難病専門医不足に対する一助になるのではないかと期待される。一方、遠隔診療をする場合、医師は厚生労働省が定める研修を受講する必要があったり、医療機関側では、通信機器や通信環境の整備等を含めた負担があったり、課題も多い。さらに、患者側(看護師や医師が同席する場合にはその医療者も)、及び診療医側の時間調整も重要である。難病における遠隔医療にはこれらの課題を乗り越えるだけのメリットがある可能性があり、今後の応用が期待される。

【略歴】

1993年 北海道大学医学部医学科卒業
2003年 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻修了
2003年～2006年 McGill大学Montreal神経学研究所 博士研究員
2006年～2008年 北海道大学病院 神経内科 助手
2009年～2010年 北海道大学大学院医学研究科 神経内科 講師
2010年～現在 国立病院機構 北海道医療センター 臨床研究部長(難病診療センター長、認知症疾患医療センター長、地域連携室長、神経免疫疾患センター長併任)

S-24-3 神経難病新規治療と患者支援体制

○漆谷 真¹、寺島 智也¹、
金丸 恭子²、荻田美穂子²、
高田久美子³、柴本 沙織³¹滋賀医科大学 内科学講座 脳神経内科、²滋賀医科大学医学部看護学科、³滋賀医科大学医学部付属病院患者支援センター

神経難病は有効な治療法が存在せず、進行とともに重大な機能障害によって患者の生活の質や生命に甚大な影響を及ぼす疾患である。厚生労働省が定義する①発病の機構が明らかでなく、②治療方法が確立していない、③希少な疾病であって、④長期の療養を必要とするもの」という指定難病に含まれる。ところが、近年神経難病は遺伝子解析や疾患iPS細胞モデルなどの先端技術の恩恵を受け、病態が次々と改名され、核酸医薬や酵素補充療法、バイオ製剤などの先進治療により、かつてない疾患修飾効果が得られる時代を迎えている。しかし神経という再生能が低く、そして生育とともに築かれた神経ネットワークの意義が高い組織の破壊に対する治療効果は、発症早期であるほど高いことに論は待たない。つまり、今後の神経難病診療は「早期診断、早期治療介入」が肝要となるが、その2つの言葉の間に、「新規治療への速やかなアクセス」という大きなギャップが存在することを認識する必要がある。小森哲夫班長が率いる「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」において、このギャップの背景を解析し、阻害因子を抽出することで、神経難病の新規治療へのアクセスを改善し、均てん化に向けた方策の模索を担当している。本年は在宅診療を受けた近畿2府4県のALS患者へのインタビューを通じて、症状発現時から専門医への受診、標準治療の情報提供と実施の有無について回答いただいた。その結果、リルゾールやエダラボンといった、診療ガイドラインに推奨されている治療でさえ、適切に受けられていない現状が浮き彫りとなり、医療者と患者における治療の理解とコンセンサスが不十分な状況が明らかとなった。

【略歴】

1991年京都大学医学部卒、2000年京都大学医学博士。理化学研究所、カナダ・ラバール大学でのポストドクを経て、2006年に滋賀医科大学分子神経科学研究センター(現神経難病研究センター)助教、2009年独立准教授。2012年に京都大学神経内科准教授、2016年滋賀医科大学内科学講座脳神経内科教授。2024年医学部医学科長。日本神経学会理事。日本難病医療ネットワーク学会理事。専門はALSの病態解析と抗体治療開発、非薬物治療。難病医療連携の構築。ALS診療ガイドライン2023作成委員会副委員長。AMED研究班「遺伝子治療時代のALS治療応用型レジストリ整備とサロゲートマーカーの探索(青木正志代表)」[筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬の臨床評価ガイドライン作成に関する研究(和泉唯信代表)]研究班員。

S-24-4 発表キャンセル

S-24-5 日本難病看護学会認定難病看護師との協働



○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

難病の医療提供体制の目指すべき方向として、1できる限り早期に正しい診断ができる、2診断後はより身近な医療機関で適切な医療を受け、地域で療養しながら暮らしを続けることができる、3倫理的観点も踏まえた遺伝子関連検査の実施、4移行期医療での小児診療科と成人診療科の連携という4つを掲げ、難病法が施行され10年が経とうとしている。この10年でこれらは達成されたのであろうか。この10年の変化として、遺伝子治療や核酸医療といった目覚ましい治療法の進化を挙げることができる。難病中の難病と言われたALSにあっても、治療の選択肢が増えてきた。このような画期的な進化に呼応して、より早期の正しい診断や遺伝子関連検査の実施が求められているであろう。また、医療依存度の高い療養者が地域で生活することが珍しくなくなり、その予後が長期化している中においては、これまで知られてこなかった随伴症状の出現や度重なる自然災害も生じるなど、適切な医療を受けながら地域で療養することにもより一層の支援力が必要となっている。看護は、難病の医療提供体制のいずれにおいても必要不可欠な存在である一方で、その質を見える形で示すことが難しく、いわば空気のような存在であったといえる。

日本難病看護学会認定難病看護師は、社会的要請に応える形で2013年より制度化し、本年で12年が経過した。社会的要請としたのは、当時の厚労政策研究班の後押しがあり、当初は難病法施行を見据え、診療連携コーディネーターや診療連携カウンセラーの資格要件にできないかという思惑もあったためである。これらは看護職だけが担うものではなかったため実現しなかったが、先に提示した医療提供体制の4つの方向性のどれにも難病看護師が果たす役割は大きく、実践現場において難病看護師の活躍する姿を見ることができるようになってきた。しかし、学会認定である難病看護師は、対応する診療報酬もなく、難病の医療提供体制におけるインセンティブもないことが現状である。今後は、この10年の変化に対応すべく、最先端の治療や情勢に精通し、患者の生活障害を緩和し、難病と共に生きることを支援する専門家の輩出が求められよう。これまで、600名以上の認定者の所属は、病院：在宅が約4:1、全国45都道府県（全国配置まであと2県）という規模であり、これを社会の仕組みの中にどう位置付けていくことができるのかの転換期を迎えているといえる。

【略歴】

<学歴>

平成 5年～平成 8年 東京女子医科大学看護短期大学看護学科
平成 8年～平成10年 東京医科歯科大学医学部保健衛生学科 看護学専攻
平成14年～平成16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
平成16年～平成19年 東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科
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)

<職歴>

平成10年～平成14年 東京女子医科大学病院(脳神経センター看護師)
平成19(2007)年～ 財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所
平成27(2015)年～ 公財)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難病ケア看護プロジェクト
現在 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

知的発達症を伴う神経系疾患：病態と診療

座長：熊田 聡子 東京都立神経病院 神経小児科
尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院 神経内科

＜ねらい＞

治療技術の向上や社会的支援体制の整備は、小児期発症神経系疾患患者の予後向上をもたらした。知的発達症と運動機能障害がある児にも、成人を迎え長い人生を歩む人が増え、加齢に伴う心身の機能の変化や併発症を呈するようになった。十分な発達を獲得していない患者の加齢に伴う機能変化をどのように診ればよいか、という新たな課題が脳神経内科医に寄せられている。このシンポジウムでは、知的発達症を呈する代表的な4疾患の病態を解説いただくとともに、身体的問題と意思決定支援それぞれの立場で診療上の課題を論じて、よりよい神経学的診療を模索したい。

後援：日本小児神経学会

S-25-1 ダウン症候群を生涯でとらえる – 移行期医療のさらに向こうへ –



○北畠 康司

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

医療の進歩はダウン症候群の平均寿命を劇的に改善した。しかしその急激な伸びはダウン症成人期の諸問題を唐突に浮き彫りにし、家族やその支援者に大きな不安を与えている。とくに青年期(15~30歳)に発症し動作緩慢・会話の減少・無気力・閉じこもりなどの症状が見られる退行様症状(Down syndrome regression disorder; DSRD)や、40歳以降の早期に発症するアルツハイマー型認知症など、その詳細な病態はよくわかっておらず、世界的にも大きな問題となりつつある。ところが、これらの神経病態に対して生涯にわたり継続的な予防と対策が求められるにもかかわらず、フォローアップの中核を担うべき小児科医、受け取り手となる内科医、日常で接する支援者の中で認識が深まらないことが、移行期・成人期医療を難しくしている。最初にフォローアップのボタンを握った小児科医が「ダウン症者のライフコースは成人期、老年期、親なきあとまで続く」ことを認識し、「障害のある人が高齢化すること」を念頭に置くこと、家族に対して児の将来についての展望を伝え続け、さらに受け取り手となる内科医へ丁寧な受け渡しを行うことが求められる。知的障害のある人たちの高齢期を知り、親なき後をも見据えた社会福祉制度の設計を目指す、そのように人生全体を俯瞰できるようになって初めて、その生命に対する真摯な議論ができるのではないだろうか。

【略歴】

平成 7年 大阪大学医学部医学科卒業、大阪大学医学部附属病院にて研修
平成 9年 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科レジデント
平成16年 医学博士号取得(京都大学大学院医学研究科、中西重忠教授)
平成16~20年 米国ジョンスホプキンス大学神経科 ポスドク研究員
平成21年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 特任助教
平成22年 科学技術振興機構さきがけ研究員
平成23年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 助教
平成29年 大阪大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 講師
令和 2年 大阪大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 准教授
令和 6年1月 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 教授
現在に至る

資格

医師免許
医学博士(京都大学)
日本小児科学会 小児科専門医
日本周産期新生児医学会 周産期専門医

役職・委員

日本小児科学会 代議員
日本新生児育成医学会 理事、倫理委員会委員長
日本ダウン症学会 理事
日本学術会議「ヒトゲノム編集技術のガバナンスと基礎研究・臨床応用に関する委員会」特任連携会員
日本医学会連合「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」委員

S-25-2 知的発達症を呈する神経系疾患：遺伝性白質疾患（大脳白質形成不全症）



○小坂 仁

自治医科大学小児科学

グリア細胞の遺伝性疾患は、大脳や小脳の白質が主な病変部位であることから遺伝性白質疾患と総称される。それらは脱髄による白質変性症と髄鞘形成不全による大脳白質形成不全症とに分けることができる。前者はライソゾーム病やアミノ酸代謝異常症などの多くの病態が含まれ、基本的には退行性疾患である。本講演では後者の先天性大脳白質形成不全症について述べる。

病態生理：中枢神経の髄鞘形成が遺伝的に障害されている疾患群である。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である。1989年にその原因は中枢神経の髄鞘形成蛋白質（プロテオリビッド蛋白、*PLP1*）異常にあることが判明した。その後髄鞘を形成するミエリン塩基性蛋白（*MBP*）、これらの髄鞘蛋白質の発現の調節に必要な転写因子（*SOX10*）、あるいは翻訳や髄鞘化とその維持に必要な因子（*POLR3*；RNAポリメラーゼ3、*MCT8*；甲状腺ホルモンの輸送）などの遺伝的障害が見出されてきた。近年では、ライソゾーム（*TMEM106B*）やミトコンドリア（*AIFM1*）に関連した遺伝子異常など、新規疾患が、次々と見出されている。

症状：共通して認められる所見として、運動路の髄鞘化障害による痙性四肢（下肢）麻痺があり、眼振、知的障害、小脳症状（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）の他、大脳基底核障害として、ジストニアなどを呈す。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、病的反射は残存し、次第に痙性四肢（下肢）麻痺を呈する。痙性対麻痺を呈す軽症例もある。運動発達遅延・知的障害はほとんどの症例でみられる。一般的に運動障害が、知的障害よりも高度であり、言語理解力が言語表出能力を上回る。発声は困難でも、上手にSNSのやり取りが可能な場合もある。固縮やジストニアなどの大脳基底核症状は、経過にともなって出現する場合も多い。皮質症状としてのてんかんを合併することもある。成人発症の場合は、認知機能の低下などの精神症状で気付かれることもある。

治療：様々な低分子薬、核酸医薬、遺伝子治療、再生治療が試みられているが、保険承認されている治療法はなく、対症療法、リハビリが主体となる。

【略歴】

1987年 東北大学医学部卒業
1987年 神奈川県立こども医療センター内科レジデント
1989年 横浜栄共済病院
1990年 藤沢市民病院
1991年 横浜市立大学浦舟病院
1994年 横浜市愛児センター
1996年 Univ. of California, San Diego. Dept. of Pharmacology. (Postdoctoral Fellow)
1999年 国立精神神経センター疾病研究所第四部・外来研究員
2003年 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)兼任
2010年 神奈川県立こども医療センター神経内科部長
2013年 自治医科大学小児科学教授

S-25-3 知的発達症を呈する神経系疾患：結節性硬化症



○岡西 徹

鳥取大学医学部 脳神経医学講座 脳神経小児科学分野

結節性硬化症（TSC）は外胚葉もしくは中胚葉系である脳、眼、心臓、腎臓、皮膚などに過誤腫もしくは過誤組織を呈する疾患である。発生頻度は6,000-10,000人に1人と考えられている。TSCは*TSC1*もしくは*TSC2*遺伝子の機能喪失変異を起こすことでmTORが活性化して過剰な蛋白合成や細胞増殖、細胞分裂を促すことで様々な臓器の症状を起こす。また細胞レベルだけではなくシナプスや分子病態レベルでも様々な変化が起きることが知られている。

TSCの診断方法と疾患の認識は1908年にVogtがTSCの3徴候としててんかん、知的障害、顔面血管線維腫（皮脂腺腫）を提案して広まった。その後知見が増え、Gomezがその他の臓器の徴候もまとめることで診断精度が向上し、現在は臨床症状について大症状11項目、小症状7項目を用いた診断基準が整備されている。現在、TSCの診断にはこの臨床診断基準と、遺伝学的な診断基準のどちらかを満たすことで確定診断とされる。

TSCは中枢神経においても器質的・機能的に様々な病態を発生させる。特に大脳に多発する皮質結節は、てんかんと結節性硬化症関連神経精神疾患（TAND）と呼ばれる知的発達症・自閉スペクトラム症・注意欠如多動症・限局性学習症の発症に深く関わる。てんかんは二次的にTANDを悪化させると考えられ、てんかんの中でも乳児てんかん性スバズム症候群（IESS）を発症する場合には中枢神経症状が重い傾向にある。また大脳皮質結節だけでなく、近年はTSCに関連する分子病態・微細構造の異常がこれらのてんかん・TANDの病態に関与していると考えられる。

てんかんを発症する前段階でのビガバトリンによる治療が、てんかんやTANDの予後を改善するかについての研究として、EPISTOPやPREVeNTトライアルが行われた。これらは概ねてんかんの予後を改善させる傾向にはあるが、TANDに対する効果は明らかではない。またTSCの病態に直接効果を示す分子標的薬であるmTOR阻害薬がてんかん・TANDへの効果を示すことが薬効からは期待されていた。こちらも無作為化比較試験にててんかんへの効果は明らかとなったが、現時点ではmTOR阻害薬はTANDへの効果は少ないと考えられている。

【略歴】

2001年 3月 富山医科薬科大学 医学部 医学科卒業
2001年 4月 名古屋市立大学病院 小児科
2006年 4月 鳥取大学 医学部 脳神経小児科
2009年 4月 聖隷浜松病院 小児科
2011年 9月 The Hospital for Sick Children(Toronto, Canada：研究フェロー)
2013年 11月 聖隷浜松病院 てんかんセンター 小児神経科
2020年 4月 鳥取大学 医学部 脳神経小児科 現職

専門領域・認定医・専門医
小児神経学、てんかん、結節性硬化症
日本小児科学 会専門医・指導医
日本小児神経学会 専門医・評議員
日本てんかん学会 専門医・指導医・理事
日本臨床神経生理学会 専門医（脳波分野）・代議員
日本結節性硬化症学会 理事
アメリカてんかん学会 会員
「結節性硬化症に伴うてんかんガイドライン」作成委員長

S-25-4 知的発達症を伴うてんかん

○夏目 淳

名古屋大学大学院医学系研究科 障害児(者)医療学寄附講座



知的発達症や自閉スペクトラム症などを伴うてんかんの診療においては、てんかん自体だけでなく基礎疾患や併存症の対応も考慮しなくてはならない。

知的発達症を伴うてんかんの基礎疾患には染色体や遺伝子異常、先天代謝異常など先天性の原因、胎内感染や早産、周産期低酸素性虚血性脳症など胎児期から出生時に関わるもの、脳外傷や中枢神経感染症、急性脳症など生後の原因がある。基礎疾患は単独に限らず、先天性疾患を持っている児では新生児期の脳障害も加わりやすい場合、またてんかんや脳障害を持っている小児ではウイルス感染などを契機とした急性脳症も引き起こされやすい場合がある。例えばDravet症候群の小児が急性脳症を発症し、新たな脳障害が加わったり、てんかん発作型が変化することもある。

最近、てんかんの病態の一つとして発達性てんかん性脳症という概念が提唱されている。てんかん性脳症は皮質異形成など基礎疾患自体による障害よりも重度の認知・行動障害がてんかん性活動によって引き起こされる状態である。乳児てんかん性スパズム症候群、睡眠時棘徐波活性化を示すてんかんなどが挙げられる。ただし、基礎疾患自体による脳機能異常とてんかん性活動による脳機能異常が合併している場合も多く発達性てんかん性脳症という用語が用いられるようになった。例えばDravet症候群はてんかん性活動による認知・行動への影響と遺伝子異常が脳機能・神経発達に影響する両面が併存している。

てんかんに知的発達症や自閉スペクトラム症、重度運動障害などが併存する患者の診療を小児科から成人科に移行する場合には多くの注意点が工夫が必要となる。小児科からの基礎疾患について成人科医師は不慣れな場合があり、小児科医師から基礎疾患について、また基礎疾患が不明な場合は網羅的遺伝子解析など今後行いうる検査について情報共有を行うことが重要である。それにより成人科医師も小児期発症の神経疾患に興味を持ち積極的な診療を行うことができる。また、まだ試みていない抗てんかん発作薬など、今後の治療オプションについても伝えられると良い。また、てんかんの脳波所見など成人科医師が判断に迷う場合に、小児神経やてんかん専門医の小児科医が情報共有、意見交換ができる関係を作っておくと、医師にとっても患者にとっても安心な移行医療を行うことができる。

【略歴】

1990年 名古屋大学医学部卒業
1998年 名古屋大学大学院医学研究科卒業(医学博士)
1999~2002年 カナダ、マギール大学、モントリオール神経研究所 研究員
2005年~ 名古屋大学医学部附属病院小児科
2015年~ 名古屋大学大学院医学系研究科 障害児(者)医療学寄附講座 特任教授

S-25-5 知的発達症を呈する神経系疾患の診療：身体的問題と意思決定支援の立場から

○大迫 美穂

東京都立北療育医療センター 脳神経内科



知的発達症を呈する神経系疾患における身体的問題の管理と意思決定支援では、原疾患と病期に応じ「加齢に伴う変化への対応」「疾患活動性の高い原疾患・合併症の管理」「在宅でのケアにより体調の安定を保つ」の三つの観点での対応を要する。

「加齢に伴う変化への対応」が一番重要となるのは、合併症は小児期に安定し、成人期以降は社会生活を送る群である疾患例としてPrader-Willi症候群など神経発達症をきたす遺伝性疾患や、低出生体重で出生し、てんかんや知的発達症を伴うがADLが比較的保たれている場合が当てはまる。Prader-Willi症候群では、小児期より過食が見られ、成人期以降は肥満・糖尿病が顕在化することが多い。低出生体重の場合には、成人期に高血圧・高脂血症などの慢性疾患の有病率が高くなることが知られている。本人・家族に疾患に関連した自身の体質・特性について理解してもらい、それに合わせた生活環境を選んでもらう意思決定支援が必要となる。

「疾患活動性の高い原疾患・合併症の管理」が重要となる疾患の例として、Glucose transporter type 1欠損症 (Glut1DS) などの食事制限が必要な代謝性疾患があげられる。Glut1DSでは成人後もケトン食の継続が必要で、専門医療機関間の連携が不可欠である。また通所や長期入所などを利用する場合には、ケア方法について施設とのすり合わせが必要となる。患者・家族の疾患理解とともに、患者・家族、医療者、援助者で本人がどのような生活を送りたいのか、すなわちadvance care planning (ACP) を話し合う必要がある。

「在宅でのケアにより安定した状態を保つ」ことが中心となる例として、運動障害や知的発達症を呈するStatic encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood /β-prosperin protein-associated neurodegeneration (SENDA/BPAN)、遺伝性痙攣性対麻痺などの遺伝性神経変性疾患があげられる。SENDA/BPANでは成人期になってから症状が急激に進行し、その後も緩徐ではあるが症状が進行し、介護度が高くなっていく。気管切開、胃瘻などの侵襲的治療を希望するかどうかの決断を要する場合もあり、患者・家族の疾患理解やACPが重要である。

知的発達症を呈する神経系疾患には、脳神経内科医にはなじみの薄い疾患も含まれているかもしれない。しかし診療の要諦は、難病医療やプライマリケアといった、神経内科診療と共通の部分も多く、脳神経内科医のさらなる関与が期待される。

【略歴】

【学歴】
2001年3月 京都府立医科大学医学部卒業
2018年3月 東京医科歯科大学 医歯学総合大学院修了 医学博士取得
2021年8月 東京医科歯科大学 Master of Public Health in Global Health Course修了
公衆衛生学修士取得
【職歴】
2001年 5月-2004年3月 京都市立病院 内科系レジデント
2004年 4月-2005年3月 京都府立医科大学 神経内科
2005年 4月-2009年3月 都立神経病院 脳神経内科
2014年 5月-2015年4月 British Columbia大学 Multiple Sclerosis Clinic リサーチアシスタント
2017年10月より現職
【資格】
日本内科学会認定総合内科専門医
日本神経学会専門医・指導医
臨床遺伝専門医
【受賞・助成歴】
2022年 日本神経治療学会論文賞受賞
2023年 世川保健財団研究助成
2024年 世川保健財団研究助成、日本生命財団研究助成

プリオン病治療のための早期診断と治療スキーム

座長：三條 伸夫 東京科学大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野（脳神経内科）
浜口 毅 金沢医科大学 脳神経内科

＜ねらい＞

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は急速進行性の致死性疾患であり、現行の診断基準(WHO)では、臨床的に進行してから診断基準を満たすことが多く、治療をターゲットとした場合には治療開始時期を逸してしまうことになる。新たに提案されている診断基準(Lancet Neurol 2021)を用いた場合でも発症から診断までの期間は短くならない。2024年にプリオン病の新規治療薬の国際試験が開始され、結果が待たれるところである。本シンポジウムでは、更なるプリオン病治療薬の開発が進められる中で、孤発性CJDの治療を開始するためにはどのような診断基準を用いるか？診断の時期と予測される治療効果の関係性、発症前後の髄液バイオマーカーの測定は可能か？N-of-1のスキームによる治療が可能であるか？などを検討する。

S-26-1 孤発性CJD早期の脳波変化と治療開始のタイミング

○松林 泰毅^{1,2}

¹東京科学大学 脳神経内科、²国立病院機構 災害医療センター 脳神経内科



【目的】孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)の診断に広く用いられるWHOの診断基準における脳波の項目は、周期性同期性放電(GPDs [PSWCs])のみである。一方で、病初期にGPDsが出現せずepileptiform dischargesが出現するsCJD症例も報告されている。sCJDの正確な早期診断に寄与する脳波変化を明らかにすることを目的とした。

【方法】後方視的に9例のMM1/古典型 sCJD群および20例のSE群(うち11例が痙攣性てんかん重積[CSE]で9例が非痙攣性てんかん重積[NCSE])の脳波を比較解析した。脳波上のepileptiform dischargesは、正中矢状面に沿った(Fp,3,4,C,P,O)対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges; CSSEDs)、一側性周期性放電(LPDs [PLEDs])、GPDsを解析対象とした。

【結果】MM1/古典型 sCJD群において、CSSEDs、LPDs、GPDsはそれぞれ5例(55.6%)、1例(11.1%)、8例(88.9%)に検出され、発症から各epileptiform discharges出現までの平均期間は、それぞれ1.6カ月、1カ月、2.44カ月であった。SE群ではCSSEDs、LPDs、GPDsは、それぞれ1例(5.0%)、6例(30%)、6例(30%)で検出された。CSSEDsをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合、probable sCJDまでの平均診断期間は、有意差はないが短縮する傾向を認めた(2.17カ月 vs. 2.44カ月; $p = 0.051$)。

【考察】CSSEDsはsCJD群において、LPDsはSE群において高頻度に検出された。CSSEDsはMM1 sCJDの病理学的変化が強いと報告される大脳領域に一致して出現しており、病態を反映し、sCJDの正確な診断に寄与する可能性が示唆された。さらに、CSSEDsを診断基準に加えた場合、平均診断期間を短縮する傾向があり、より大規模研究でCSSEDsの早期診断への影響を今後検討する必要があると考えられた。

【結論】sCJD病初期に出現するCSSEDsは、早期治療開始に重要である正確で早期の診断に寄与する可能性が示唆された。

【略歴】

2016年 横浜市立大学医学部医学科卒業
2016年 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 初期研修医
2018年 東京医科歯科大学附属病院 脳神経病態学分野(脳神経内科) レジデント
2019年 国立病院機構 災害医療センター 脳神経内科 医員
2020年 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野(脳神経内科) 博士課程
2024年 国立病院機構 災害医療センター 脳神経内科 医員

資格

2021年 日本内科学会 専門医
2022年 日本神経学会 専門医
2024年 医学博士
2024年 日本認知症学会 専門医

役職

2025年 日本神経感染症学会 評議員

S-26-2 プリオン病の画像による
早期診断○原田 雅史¹、藤田浩司²¹ 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野、² 徳島大学医歯薬学研究部臨床神経科学分野

クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとするプリオン病の治療を試みる場合、早期での診断による介入が効果的である可能性が考えられる。従って、典型的な症状を呈する前に客観的な手法による早期診断の必要性が高い。そのための候補としてRT-QuICやPMCAといった分析方法のほか、本邦では広く普及しているMRIによる画像診断の有用性も期待される。比較的DWIによる所見の特異性が高いが、同様の所見を呈するプリオン病以外の疾患も少なくなく、特に早期における鑑別については注意を要する。

また、遺伝子のサブタイプによる画像所見についてはタイプ別による特徴もみられるため、その違いについても理解しておくことと診断の際に有用と考えられる。

さらに、sCJDのほかに、variant CVDやdural CJD及びgenetic CJDについても画像上の特徴がある場合がある。

本講演では、プリオン病の早期診断を行う際の注意点や鑑別のポイントについて紹介し、遺伝子のサブタイプやsCJD以外のプリオン病で特徴的な所見について解説を行い、画像診断における診断能や限界についても説明したい。

【略歴】

1986年 徳島大学医学部医学科卒業
1990年 徳島大学大学院医学研究科博士課程内科系専攻修了 医学博士授与
徳島大学助手 医学部(放射線医学教室)
1992年 米国ペンシルバニア大学医学部 生理・生化学教室研究員
1996年 徳島大学講師 医学部附属病院(放射線科)
米国ミネソタ大学医学部MR研究センター (CMRR) 研究員 (Assistant Prof.)
2002年 徳島大学教授 医学部保健学科診療放射線技術学講座
2010年 徳島大学病院放射線科 教授・放射線部長 現在に至る
2011年 徳島大学大学院放射線科学分野
2015年4月 医歯薬学研究部放射線医学分野に改称 現在に至る
2012年 NPO法人徳島画像診断ネットワーク理事長 現在に至る
2013年 第41回日本医学磁気共鳴医学会大会長
2016年 一般社団法人日本磁気共鳴医学会理事長
2016年 NPO法人日本磁気共鳴専門技術者認定機構理事長
2019年 徳島大学病院 病院長補佐
2022年 徳島大学病院 副院長(診療担当)
第13回日本安定同位体・生態ガス医学応用学会大会長
2023年 徳島大学病院 副院長(総務担当) 現在に至る
第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会大会長

S-26-3 プリオン病の治験に適した
バイオマーカー

○佐藤 克也

長崎大学医歯薬学総合研究科 医療科学専攻保
健科学分野(脳神経内科学専攻)

1996年にプリオン病患者の髄液中における14-3-3蛋白の意義が報告されて以来、多くのバイオマーカーに関する研究が進展してきました。1997年にWHOの診断基準が改定され、髄液中の14-3-3蛋白が診断基準の参考項目として加えられました。2011年には、私たちの研究グループがRT-QuIC法を利用し髄液中の異常プリオン蛋白を検出することに成功した。2022年には、イギリスの診断基準に基づいた新規診断基準が提唱されました。

本シンポジウムでは、WHOの診断基準と新規診断基準の感度および特異度に関する研究結果を報告します。現在の診断基準の問題点を明らかにしたデータを紹介するとともに、治療戦略と早期診断に向けた提言、およびそれらの診断基準におけるバイオマーカーの意義について論じます。

一方、2000年にプルズナー博士が変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に対するキナクリン投与の有効性を報告し、2002年から長崎大学においてプリオン患者を対象とした治験が開始されました。当時は治療のターゲットとなるバイオマーカーが存在していなかったため、治療評価は主に臨床症状のみに依存せざるをえませんでした。

今後の研究においては、臨床症状の評価だけでなく、バイオマーカーによる客観的な指標が不可欠となります。過去の報告と我々の研究実績に基づき、治療に適したバイオマーカーの意義について詳細に報告いたします。

【略歴】

1995年 長崎大学医学部卒業
1997年 長崎県離島医療組合富江病院勤務
1998-2002年 東北大学大学院講座病態神経講座 大学院
2002-2005年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ 客員研究生
2006年 長崎大学医学部・歯学部付属病院 へきち病院再生支援・教育機構・助教
2007-2009年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ助教
2009-2015年 長崎大学医歯薬学研究科 感染分子 講師・准教授
2015年- 長崎大学医歯薬学研究科 教授 現職

**S-26-4 希少疾患におけるN-of-1
アプローチ：プリオン病
治療の可能性**○中山 東城^{1,2}、○桑原 宏哉²

¹東京科学大学 核酸・ペプチド創薬治療研究センター
(TIDE)、²東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病
態学分野

プリオン病は、異常なプリオン蛋白が脳内に蓄積し、認知機能障害や運動失調などの重篤な神経症状を引き起こす致命的な疾患である。特に遺伝性プリオン病は家族性に発症することが多く、効果的な治療法の確立が急務となっている。

アンチセンス核酸 (ASO) をはじめとする核酸医薬は、細胞内のRNAを直接標的とする治療薬であり、Ionisはが従来治療が困難とされてきた疾患に対する新たな分子標的薬として注目されている。近年、修飾核酸や薬物送達技術の進歩により、安全性と有効性を兼ね備えた核酸医薬品が次々と開発され、2024年4月時点で20品目が承認・上市されている。現在、遺伝性プリオン病に対する新たな治療法として、ASOを用いた国際共同治験が開始され、日本からも複数の医療機関が参加している。この治験では、ASOの安全性や有効性の検証が進められており、将来的な治療法確立への期待が寄せられている。一方、希少疾患においては、従来の大規模な集団臨床試験の実施が困難な場合が多いことから、N-of-1スキームによる個別化医療の重要性が高まっている。このアプローチでは、個々の患者の遺伝的背景に基づき、最適化された治療薬を迅速に開発し、臨床試験として実際の患者さんに適用する。N-of-1創薬が企業主導の臨床試験へと移行した例として、FUS遺伝子変異による若年性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者に対する個別化されたASO療法が挙げられる。

Ionis社が開発したASOはFUS-ALS患者全体に適用可能であったが、米国の急速進行性かつ予後不良の女性患者に対し、N-of-1スキームとして先行投与が実施された。その患者の名前に由来し、「jacifusen」と命名されたこの核酸医薬は、2021年より第I-III相試験が開始され、上市に向けた検証が進められている。

生命予後の厳しいプリオン病に対して今後、新たな治療薬候補が開発される場合、FUS-ALSの治療戦略が前例となり、N-of-1スキームによる迅速な個別化治療の提供から標準治療への展開も期待される。これらのアプローチが、プリオン病のような希少難病に対するより効果的な治療の選択肢につながることを期待したい。

【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 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 山川和弘研究室 研修生
2011年 東北大学大学院 医学系研究科 博士課程修了
2012年 東北大学病院 小児科 助教
2014年 ハーバード医科大学 ボストン小児病院 遺伝ゲノム部門 リサーチフェロー
2022年 東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経内科 特任准教授
2024年 東京科学大学 総合研究院 核酸・ペプチド創薬治療研究センター 特任准教授
主な専門分野：
小児神経学、臨床遺伝学、核酸医薬創薬、希少神経疾患
主な学会活動：
日本小児科学会(専門医)、日本小児神経学会(専門医、評議員)、日本神経学会、
日本てんかん学会(専門医)、日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医)、日本核酸医薬学会

脳神経内科領域の睡眠

座長：鈴木 圭輔 獨協医科大学 脳神経内科

野村 哲志 のむらニューロスリープクリニック
脳神経内科

＜ねらい＞

脳神経内科疾患は睡眠の問題を呈することが多い。日常診療で扱う脳神経疾患への対応で遭遇する睡眠の問題を検討することにより一般診療でも遭遇する睡眠疾患にも対応可能であることを示し、脳神経内科の睡眠医療に対する幅広い適応能力を身につける手助けになればと思います。

S-27-1 脳神経内科領域の睡眠：
オープニングリマークス

○鈴木 圭輔

獨協医科大学 脳神経内科

不眠、日中過眠、睡眠時無呼吸症候群、睡眠時随伴症や睡眠関連運動障害などの睡眠覚醒障害は神経疾患において高率にみられる。しかし、脳神経内科医における認知度はまだ十分高いとは言えず、日常診療においても睡眠覚醒障害の対応に難渋することは少なくない。本シンポジウムでは様々な神経疾患別に合併しうる睡眠覚醒障害を解説していただき、日常診療に役立てることを目的とする。最初に日本神経学会会員を対象にした睡眠医学に関する実態調査結果も簡単に紹介したい。

【略歴】

2001年3月 獨協医科大学医学部医学科卒業
2001年5月～2003年3月 獨協医科大学神経内科 臨床研修医
2003年4月 獨協医科大学大学院内科学(神経)専攻
2007年3月 獨協医科大学大学院内科学(神経)修了。学位(医学博士)取得
2007年4月 獨協医科大学内科学(神経)助教
2007年4月～2008年3月 獨協医科大学越谷病院内科 助教
2008年4月～2010年3月 Department of Investigative Medicine, Section of Investigative Science, Imperial College London, UK
2010年4月～ 獨協医科大学内科学(神経)助教
2012年5月～ 獨協医科大学内科学(神経)講師
2017年4月～ 獨協医科大学内科学(神経)准教授
2020年4月～ 獨協医科大学内科学(神経)教授

S-27-2 脳血管障害から検討する
睡眠時無呼吸症候群

○赤岩 靖久、宮本 智之

獨協医科大学埼玉医療センター 脳神経内科



睡眠関連呼吸障害(sleep-related breathing disorders:SBD)のうち、その多くを占める閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)は睡眠時無呼吸症候群(SAS)として知られ、心血管系疾患との関連が示されているだけでなく、脳血管障害(CVD)の発症や認知症の進展にも関与することが注目されている。

OSAは脳卒中発症リスクを2.24倍高め、軽症～中等症でもCVDのリスク因子であることが示されている。無呼吸低呼吸指数(AHI)15以上では無症候性のラクナ梗塞および大脳白質病変の有病率が高く、交絡因子の影響を除いても年齢とAHIの重症度のみに関係していたとの報告があり、筆者らの検討においても同様の結果が得られた。

脳卒中後のSBDは、脳卒中再発や機能回復不良の危険因子であり、ストロークサバイバーの50%以上にみられ、中等度～高度のOSAは慢性期患者の3分の1に存在するとされ、脳幹や大脳病変による中枢性無呼吸(CSA)も混在する。OSAに対する持続気道陽圧(CPAP)治療の効果として、心血管疾患の死亡率低下が報告されており、本邦の脳卒中治療ガイドラインで推奨度Cとされるが、脳卒中に対する効果は明確に証明されていない点も多く、さらなる検討が必要である。

CVDとSBDとの関連解明や治療介入についての研究は未だ十分とはいえない。我々の脳ドック受診者を対象とした検討では、初回受診者1429名のうち1048名(73%)にSASがみられ、呼吸障害指数(RDI)での分類では、軽症(RDI 5-15:35%)、中等症(RDI 15-30:28%)、重症(RDI 30+:10%)であった。頭部MRIでの大脳白質病変グレードはRDIの重症度に伴い上昇する傾向にあった。認知機能検査を行った226名(平均63.8歳)では、SAS群でHDS-R(p<0.001)、MMSE(p=0.015)、FAB(p=0.002)が有意に低下し、重症度に伴い低下する傾向にあった。多変量解析では、SASの重症度が認知機能障害の独立した危険因子であった(p=0.050, OR2.20, 95%CI 1.002-4.835)。

また、脳卒中後のSBDは、麻痺や言語障害と異なり、治療においてあまり注目されてこなかった。脳卒中急性期におけるSBDの評価は、その認識不足だけでなく、睡眠ポリグラフ検査の煩雑さや検査のタイミングがわかりにくいことに加え、治療に対する臨床的均衡があることから、あまり実施されていないのが現状である。脳卒中中の発症を減らすためにもSBDへの理解を脳卒中にかかわる医療者に啓発していく必要があると考える。

【略歴】

学歴・職歴

1996年3月 新潟大学医学部 卒
2005年3月 新潟大学医学部総合研究科 神経内科学分野(大学院) 卒
2005年5月～2007(平成19)年3月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門研修医
2007年4月～ 新潟大学医学部総合病院 神経内科 特任助教
2007年7月～ 新潟大学医学部総合病院 神経内科 助教
2016年4月～ 獨協医科大学越谷病院 神経内科 講師
2016年12月～ 獨協医科大学越谷病院 神経内科 学内准教授
2017年11月～至現在 獨協医科大学埼玉医療センター(施設名変更)脳神経内科 学内准教授

所属学会

日本内科学会(専門医・指導医)、日本神経学会(専門医・指導医・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)、日本睡眠学会、日本神経救急学会、日本脳神経超音波と栓子検出学会(認定脳神経超音波検査士)、日本脳神経血管内治療学会、日本脳ドック学会、日本認知症学会、日本頭痛学会、日本てんかん学会、AHA member、ISLS認定コーディネーター、ICLSインストラクター、JMECCインストラクター、BLSインストラクター、両立支援コーディネーター

S-27-3 パーキンソン病から検討する
レストレスレッグス症候群○坪井 義夫^{1,2}¹つつみクリニック福岡 パーキンソン病専門センター、²順天堂大学 PD 長期観察共同研究講座

改訂版レストレスレッグス症候群(Restless legs syndrome; RLS)診断基準では、①脚の不快感のため、脚を動かしたいという衝動、②臥位や座位などの安静時に症状が悪化、③歩行などの運動で症状が軽快、④日中よりも夕方または夜間に症状が悪化する、⑤これらの症状は他の医学的狀態で説明できない状態とされている。多くの研究では一般対照に比べパーキンソン病(Parkinson's Disease; PD)患者ではRLSの有病率が高いことが報告されている。一方でPD患者は非運動症状として感覚障害や、痛み、熱感、脚の落ち着きのなさなどがみられ、複合的にRLS類似の症候を呈することからPDに伴うRLS(PD/RLS)はRLSと区別すべきとの指摘もある。RLSの診断基準を満たさないが「脚を動かしたいという衝動」(Leg motor restlessness; LMR)がよりPD患者に特有な症状であることを示唆する研究もある。PDおよびRLSは共にドパミン作動薬に効果を示し、ドパミン拮抗薬により悪化がみられる。睡眠中の周期性四肢運動を伴う点も共通している。一方核医学検査ではPD患者においてドパミントラントランスポーター画像にて線条体の集積が低下するが、RLSは正常で、経頭蓋超音波検査においてPD患者の黒質ではエコー値が高く、鉄の沈着増加を示唆するが、RLSでは反対に黒質のエコー値が低く鉄欠乏を示唆する対照的な結果を示す。これらから両者の病態メカニズムは全く異なることが示唆されている。すなわちPD/RLSは特発性RLSとは異なる病態を背景に類似の症候を示す。しかし両疾患共に頻度が高くPD患者にRLSを合併する場合もあり、PD/RLSを罹患し、睡眠障害の原因となっている患者に対しては可能性のある治療選択が必要となる。治療エビデンスの乏しい領域ではあるがRLSに準じた治療が選択される。血清フェリチンレベルが50 μg/L未満の場合は鉄の補充を行い、就寝前に長時間作用型ドパミンアゴニストを追加することで効果を示す場合が多い。すでに十分なドパミン作動薬を服用している場合にはα2-デルタリガンドあるいはクロナゼパムを追加する。PD/RLS/LMRの診断および治療エビデンスは不足しており、今後診断基準と重症度評価、治療法の確立が課題である。

【略歴】

昭和61年 4月 千葉大学医学部卒業
61年 5月 千葉大学医学部付属病院 内科臨床研修医
62年10月 成田赤十字病院神経内科臨床研修医
平成 元年 4月 千葉大学医学部付属病院神経内科医員
2年 4月 千葉労災病院神経内科医師
5年10月 松戸市立病院神経内科医長
8年10月 久留米大学医学部ウイルス学助手
9年 4月 福岡大学病院神経内科・健康管理科助手
12年 4月 Mayo Clinic, Neurology 留学
15年 4月 福岡大学病院神経内科・健康管理科講師
17年 4月 福岡大学神経内科学教室 助教→准教授
23年10月 福岡大学神経内科学教室 教授
27年12月 福岡大学病院 副院長兼任(令和元年11月まで)
令和 5年 4月 福岡大学病院 認知症疾患医療センター長兼任
6年 4月 順天堂大学大学院医学研究科 PD長期観察共同研究講座 特任教授
つつみクリニック福岡 パーキンソン病専門外来センター
センター長
福岡大学 名誉教授

S-27-4 レビー小体型認知症から検討するレム睡眠行動障害

○藤城 弘樹

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学



アルツハイマー病(AD)に対する抗アミロイド療法登場に伴い、軽度認知障害(MCI)における脳病態を的確に把握した臨床診断が日常診療で求められている。そのため、ADに次いで頻度の高いレビー小体型認知症(DLB)の鑑別診断が必要であり、早期診断を目的としたMCI-LBの臨床診断基準が作成され、中核的臨床症状として、パーキンソン症状、認知機能の変動、幻視に加え、レム睡眠行動障害(RBD)の同定が重要となっている。とくにRBDは、他の中核的臨床症状に先行することが多く、その疾患特異性の高さから、MCIの鑑別診断において、最も診断的意義が高い臨床的特徴となっている。しかし、認知症診療(物忘れ外来)において、RBDが明らかに先行する場合でも、自発的に報告されることは少なく、積極的に病歴聴取を行うことでRBD診断に至ることが多い。閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する持続陽圧呼吸療法を既に受けており、終夜ポリグラフ検査が施行されている場合でも、RBDが診断されていないことを経験する。これらの背景要因として、RBDの運動行動の程度に多様性があることが指摘されている。すなわち、睡眠センター、物忘れ外来、地域在住高齢者を対象とした疫学研究などの調査対象や主訴の内容によって、属性や運動行動の程度が異なることが報告されている。認知症診療におけるRBD症状を系統的に調査した研究報告は少なく、更なる検討が必要である。とくに独居高齢者も多く、在宅ポータブル睡眠検査などによる検査方法の改良も期待される。米国ADセンターにおけるClinical Dementia Rating(CDR) 0.5を対象とした臨床病理学的検討では、ADの臨床診断であった症例の36%にレビー小体病(新皮質型、辺縁型、脳幹型)が病理学的に確認されたことが報告されている。また、MCI-LBあるいはDLBにおけるアミロイドイメージング、脳脊髄液検査によって、しばしば β アミロイド蓄積していることが明らかとなっている。抗 β 抗体薬の適応対象の選定や、治療効果判定において、RBD診断の精度向上は、的確な病理学的背景に基づく認知症診療を実践するための重要課題である。

【略歴】

2000年 愛媛大学医学部医学科卒業
2002年 豊川市民病院臨床研修終了
2006年 名古屋大学大学院医学系研究科 博士(医学)取得
2006年 メイヨークリニック神経病理リサーチフェロー
2009年 順天堂大学東郷高齢者医療センター 精神医学准教授
2012年 横浜舞岡病院精神科医長
2014年 名古屋大学大学院医学系研究科睡眠医学 講師
2018年 かわさき記念病院精神科 診療部長
2020年 かわさき記念病院精神科 副院長
2022年 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学 特任准教授

所属学会・資格など
日本精神神経学会専門医・指導医・専門医試験問題作成委員
日本認知症学会専門医・指導医・代議員・認知症診療ガイドライン作成協力者
日本老年精神医学会専門医・指導医・評議員・気分症委員会委員・特別奨励賞推薦委員・専門医制度委員
日本神経精神医学会・代議員
日本神経病理学会
日本睡眠学会専門医
日本内科学会認定内科医
精神保健指定医

賞罰
2008年度 日本老年精神医学会奨励賞受賞
2011年度 ノバルティス老化および老年医学賞受賞
2021年度 PCN Reviewer Awards 2021

S-27-5 アルツハイマー型認知症から見た不眠症

○谷口 充孝

大阪回生病院 睡眠医療センター



アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease, AD)では不眠や不規則な睡眠覚醒リズム異常を呈することも多く、家族や介護者にとって大きな負担となる。また、最近、アミロイド β などの脳内の老廃物の除去システムとしてグリンパティックシステムが注目されているが、睡眠で促進することが報告されており睡眠問題とADは双方向性を呈するとも考えられる。今回、ADに関する睡眠医学的な考察を行い、またAD患者の不眠など睡眠問題に対する臨床的アプローチについて検討したい。

1 ADにおける不眠および睡眠覚醒リズム異常の病態生理

睡眠・覚醒という観点からは神経伝達物質は覚醒および睡眠系に分かれる。睡眠系の神経伝達物質の主体はGABA、覚醒系ではアセチルコリン、ノルエピネフリン、ヒスタミンなどであり、オレキシンがこれを制御している。ADでは神経細胞の脱落に伴い覚醒系の神経伝達物質が低下し日中の覚醒維持が困難となり、結果として夜間の不眠が生じやすくなる。また、AD患者ではオレキシン高値を呈することが報告されており、これもAD患者の不眠の増悪に関連するかもしれない。さらにAD患者では光やメラトニンが作用する体内時計の中枢である視交叉上核の神経細胞が脱落しやすく、社会的な同調因子も低下するため睡眠覚醒リズムの問題を生じやすい。

2. ADの不眠や睡眠問題に対する臨床的アプローチ

認知症の不眠および睡眠覚醒リズムに対して確立された治療法はない。2015年に発表された米国睡眠医学会による睡眠覚醒リズム異常の治療ガイドラインでは、認知症の不規則な睡眠覚醒リズムに対して光療法のみが弱い推奨となっている。薬剤の選択ではもちろんベンゾジアゼピン系薬剤は避けるべきである。ただし、最近の不眠の管理に関するNEJMのClinical Practiceでも述べられているように、疫学研究ではベンゾジアゼピン系薬剤の用量および使用期間に依存して認知症の増加が報告されているが、こうした結果には適応となった交絡因子の影響も考慮する必要がある。なお適応外でしばしば使用される鎮静系抗うつ薬は睡眠効率や総睡眠時間を増加させるが睡眠潜時の短縮効果は乏しい。前述の米国睡眠医学会のガイドラインの際にはオレキシン受容体拮抗薬に関する記載はないが、その後、米国ではスボレキサントはAD患者の不眠に対しても承認されており、オレキシン高値の不眠ではオレキシン受容体拮抗薬が有用である可能性がある。

【略歴】

1987年 山口大学医学部卒業
同年 大阪大学医学部付属病院神経科精神科研修医
1988年 河崎会水間病院医員
1992年 大阪回生病院精神神経科医員
1995年 大阪回生病院精神神経科医長
1998年 大阪回生病院睡眠医療センターを開設し、同医長を兼務。
2001年 大阪回生病院睡眠医療センター部長
2020年 大阪回生病院 副院長
2024年 大阪回生病院睡眠医療センター・センター長

薬剤性ジスキネジアに共通した病態生理と治療

座長：富山 誠彦 弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座
 永山 寛 日本医科大学大学院 脳神経機能解析学講座

＜ねらい＞

パーキンソン病におけるL-ドパ誘発ジスキネジアの発現機序が最近明らかにされてきた。線条体のドパミン受容体への波状刺激により、直接路投射神経細胞の神経終末にGABAが蓄積することがジスキネジア閾値の低下を反映し、L-ドパ投与により蓄積したGABAがその投射先である基底核出力核に放出されることによってジスキネジアが発現するというものである。この形態変化とGABAの放出が電気生理学的変化とよく一致し、おそらく間違いがない。遅発性ジスキネジアはL-ドパ誘発ジスキネジアに比べその機序が不明な点が多い。最近、遅発性ジスキネジアモデルにおいても、直接路投射神経細胞の神経終末にGABAが蓄積することが示され、これらの二つのジスキネジアに共通の病態が存在していることが明らかになってきた。機序を理解し、予防や対応が可能であることを訴えることが本シンポジウムの目的である。

S-28-1 L-ドパ誘発ジスキネジアと遅発性ジスキネジアの臨床



○柏原 健一

岡山脳神経内科クリニック

L-ドパ誘発ジスキネジアは大きく peak-dose dyskinesia, off-period dystonia, diphasic dyskinesia (DID) に分けられる。最も高頻度に見られるのが peak-dose dyskinesia であり、L-ドパ血中濃度がピークに達する時間帯に頭部、体感、四肢に舞踏病様不随意運動を生じる。ドパミンニューロンの変性脱落による線条体ドパミン枯渇に反応して生じる主にドパミン D1 受容体の感受性亢進、及びセロトニンニューロンからの過量ドパミン放出などが背景となる。治療にはL-ドパ製剤の一回投与量を減じてL-ドパ血中濃度の過剰な上昇を抑え、一方でドパミン受容体刺激が途絶える時間を無くすよう、ドパミンアゴニストなどの補助薬を調整する。アマンタジンには NMDA 受容体を介するジスキネジア改善が期待できる。効果不十分な場合、適応があればレボドパ持続経腸療法や脳深部刺激術などのデバイス補助療法を検討する。一方、遅発性ジスキネジア (Tardive dyskinesia; TD) は抗精神病薬使用に関連して生じるジスキネジアで、主に顔面領域に、表情をしかめたり、舌を突出させたり、口をすぼめるなどの反復する不随意運動を呈する。DSM5によると数か月以上の抗精神病薬使用で生じ、数週以上持続するものを言う。DSM5では4～8週以上持続すると規定されている。一旦生じると治療なしでは改善し難い。抗精神病薬によるドパミン受容体遮断で生じる受容体感受性の亢進のみならず、皮質-基底核-視床-皮質ネットワークの障害が背景に推定されている。ハロペリドールなど、抗ドパミン D2 受容体作用の強い定型抗精神病薬で生じ易い。脳神経内科医が遭遇するのはスルピリド誘発例が多いと思われる。高齢者、閉経後女性が高リスクである。治療であるが、可能であれば原因薬を減量、中止する。定型抗精神病薬使用時には、抗D2力価の軽い非定型抗精神病薬に変更することもある。原因薬の増量でジスキネジア軽減が得られるが、継続投与経過中に再燃、増悪する。改善が得られない場合、VMAT-2阻害薬の valbenazine を用いるが、従来の薬物と比べ有効性は高い。

【略歴】

1981.3 岡山大学医学部卒業
 1985.3 岡山大学大学院医学研究科修了 医学博士
 1985.4 岡山大学付属病院神経科精神科
 1985.5 高知県立中央病院 神経内科
 1987.4 国立療養所山陽荘病院(現 宇部医療センター) 神経科 医長
 1988.4 岡山大学付属病院神経科精神科 助手
 1989.8 米国アリゾナ大学医学部薬理学教室
 1994.6 岡山大学神経内科 講師
 2001.4 岡山旭東病院 神経内科 主任医長
 2012.4 同 部長
 2019.6 岡山脳神経内科クリニック 院長

主な資格

日本神経学会(専門医)
 日本脳卒中学会(専門医)
 日本てんかん学会(専門医)
 日本神経精神学会(専門医)
 精神保健指定医

著書：覚せい剤精神病(共著：金剛出版)

みんなで学ぶパーキンソン病(共著：南江堂)

パーキンソン病のことがよくわかる本(講談社)

パーキンソン病治療薬をどう使いこなすか？(共著：南江堂)

S-28-2 L-ドパ誘発ジスキネジア
と遅発性ジスキネジアモ
デルにおける線条体神経
細胞の形態変化

○西 嶋 春生

弘前大学医学部附属病院 脳神経内科

L-ドパ誘発ジスキネジアと遅発性ジスキネジアはどちらも薬剤誘発性で運動過剰型の運動障害疾患である。それぞれの疾患のモデル動物において線条体出力神経細胞の形態変化が報告されており、これらの疾患の病態を反映していると考えられる。

ラットやマウスの内側前脳基に神経毒の6-hydroxydopamineを注入して片側のドパミン神経を除去することで片側パーキンソン病モデル動物を作成できる。これらの動物にL-ドパを反復投与すると片側の前肢、体幹、口舌にL-ドパ誘発ジスキネジアに相当するような異常不随意運動が出現する。このL-ドパ誘発ジスキネジアモデル動物の線条体出力神経細胞において、入力部である樹状突起上スパインや出力部である神経終末の形態変化が報告されている。間接路の線条体神経細胞ではドパミン脱神経により樹状突起上スパインが減少し、L-ドパ反復投与後に回復する。直接路の線条体神経細胞ではL-ドパ反復投与後に樹状突起上スパインの頭部が肥大し、その数は減少する。線条体神経細胞の軸索終末はげっ歯類において直接路は脚内核(ヒトの淡蒼球内節に相当)や黒質網様部に、間接路は淡蒼球(ヒトの淡蒼球外節に相当)に投射しているが、ドパミン脱神経だけではこれらの神経終末には変化がない。L-ドパ反復投与後には脚内核のGABA性の神経終末が肥大する。直接路神経細胞の過感受性、過活動性がL-ドパ誘発ジスキネジアの病態の主役と考えられる。

一方、通常のラットやマウスにハロペリドールを投与すると口舌をもごもごさせるような不随意運動が出現し、ヒトの遅発性ジスキネジアに相当すると考えられる。このモデル動物の線条体ではダイノルフィンやエンケファリンといった直接路・間接路の線条体出力神経細胞のマーカー蛋白の発現に変動があり、脚内核や黒質網様部の直接路の神経終末が肥大している。淡蒼球における神経終末については肥大しているという報告と、変化なかったという報告がある。遅発性ジスキネジア発現に、少なくとも直接路の線条体神経細胞の形態変化が関連していることが推察される。ただし、モデル動物においては口舌の過剰運動と同時に身体の運動能力全体の低下(薬剤性パーキンソニズムに相当すると考えられる)が発現しており、線条体神経細胞の形態変化がジスキネジアの反映なのか、パーキンソニズムの反映なのかはまだ確定されていない。

【略歴】

<学歴>
西暦2001年3月：東京大学医学部医学科 卒業
西暦2014年3月：弘前大学大学院医学研究科 修了(学位：博士(医学))
<職歴>
西暦2001年5月～西暦2002年4月：東京大学医学部附属病院 内科研修医
西暦2007年4月～西暦2009年3月：青森県立中央病院 シニアレジデント(総合診療内科)
西暦2009年4月～西暦2010年3月：青森県立中央病院 シニアレジデント(神経内科)
西暦2010年4月～西暦2019年4月：青森県立中央病院 神経内科/脳神経内科
西暦2019年4月～西暦2021年3月：弘前大学医学部附属病院 脳神経内科 助教
西暦2021年4月～現在：弘前大学医学部附属病院 脳神経内科 講師
<所属学会>
日本内科学会 日本神経学会 日本脳卒中学会 日本認知症学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
<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
日本神経学会 神経内科専門医
日本脳卒中学会 脳卒中専門医
日本認知症学会 専門医
<表彰>
2014年度日本神経病理学会 学会賞 実験病理学の研究部門
第25回弘前大学医学部学術特別賞

S-28-3 L-ドパ誘発性ジスキネジ
アと遅発性ジスキネジ
アモデルにおける電気生理
学的変化

○南 部 篤

生理学研究所

ドパミン関連薬の長期投与により、不随意運動であるジスキネジアが生じる。パーキンソン病に対してドパミン作動薬であるL-ドパの長期投与によりL-ドパ誘発性ジスキネジアを、統合失調症に対してドパミン拮抗薬の長期投与により遅発性ジスキネジアを来す。

一方、大脳皮質を電気刺激して、大脳基底核の出力核である黒質網様部から神経活動を記録すると、早い興奮・抑制・遅い興奮からなる3相性の応答が記録できる。これらは、それぞれハイパー直接路(大脳皮質―視床下核―黒質網様部路)、直接路(大脳皮質―線条体―黒質網様部路)、間接路(大脳皮質―線条体―淡蒼球外節―視床下核―黒質網様部路)を介した応答であり、早い興奮は視床・大脳皮質を抑制して現在の大脳皮質活動をリセットし、抑制は視床・大脳皮質を脱抑制して運動を惹起し、遅い興奮は再び視床・大脳皮質を抑制して運動をストップさせる機能があると考えられる。大脳皮質由来の3相性の応答が、ジスキネジアモデル動物でどのように変化するのかを調べた。

L-ドパ誘発性ジスキネジア：マウスの脳内に6-ヒドロキシドーパミンを投与することによりパーキンソン病モデルを作製する。すると、黒質網様部で観察される大脳皮質由来の3相性応答のうち、早い興奮と遅い興奮が融合して、抑制が消失していた。次にL-ドパを腹腔内に連日投与すると、全身に不随意運動を呈するようになる。ジスキネジアを起こしている間に黒質網様部から記録したところ、大脳皮質由来の抑制が増強するとともに、遅い興奮が消失していた。これは運動が引き起こされ易くなるとともに、一旦、運動が引き起こされるとストップしにくいことを示しており、不随意運動のメカニズムを説明していると考えられる。

遅発性ジスキネジア：マウスにハロペリドールデカン酸エステルを筋注すると、ハロペリドールが徐放され、異常咀嚼運動を呈するようになる。このとき黒質網様部から記録すると、大脳皮質由来の早い興奮・抑制・遅い興奮ともに増強していた。抑制の増強により運動が引き起こされ易くなったと考えられる。

このようにいずれのジスキネジアモデルにおいても、直接路の活動性亢進という共通の電気生理学的変化があり、大脳皮質の小さな活動でも黒質網様部に強い抑制を引き起こし、不随意運動を来すと考えられる。

【略歴】

1982年京都大学医学部卒、医学博士。1985年京都大学医学部助手、1989年米国ニューヨーク大学医学部博士研究員、1991年生理学研究所助教授、1995年東京都神経科学総合研究所副参事研究員、2002年生理学研究所教授、2023年生理学研究所名誉教授、現在に至る。専門は神経生理学。
主な受賞歴：時実利彦記念賞(2024年)、International Basal Ganglia Society Lifetime Member(2023年)

S-28-4 L-ドパ誘発ジスキネジアと
遅発性ジスキネジアの治療○木村 活生¹、田中 章景²¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

L-ドパ誘発ジスキネジア (LID) と遅発性ジスキネジア (TD) は、それぞれパーキンソン病および抗精神病薬の治療に伴う運動障害である。患者のQOLを大きく損なうため、その治療は臨床上重要な課題であるが、しばしば難治である。LIDはパーキンソン病治療においてL-ドパ長期使用後に出現する不随意運動であり、その発症機序は線条体のドパミン受容体感受性の変化や神経回路の異常な可塑性に起因すると考えられている。治療にはL-ドパの使用量や一回投与量の調整、持続皮下注射や経腸療法などを含めた投与法の見直し、ドパミン受容体作動薬の変更・追加、アマンタジンの使用が挙げられる。特にアマンタジンはNMDA受容体阻害効果により異常な運動系活動を抑制する効果を示す。薬物治療に抵抗性を示すLIDに対し外科治療も強力な効果を示す。淡蒼球熱凝固術がLID抑制に大きな効果を示し、かつては主流であったが、現在では脳深部刺激療法(DBS)が中心である。進行期パーキンソン病の運動合併症全般に効果を示し薬物減量効果も有するSTN-DBSのほか、強力なジスキネジア抑制効果を持つGPI-DBSも選択肢とされる。近年ではMRガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) による新しい治療も試みられている。一方TDは抗精神病薬やその他のドパミン拮抗薬の長期使用によって発生する通常遅発性の不随意運動であり、単に薬物の副作用による症状という理解だけでなく、薬物治療に伴う運動障害として対処すべきである。主に顔面・舌・四肢にみられる不随意運動で、ジスキネジア、ジストニア、アカシジア、チック、ヒョレア、振戦、ミオクローヌスなど多彩な症状を呈し、これらが組み合わさる場合もある。重症例では著しい社会的障害をもたらす。TDの発症には薬物治療によるドパミン受容体の遮断が関連し、その結果ドパミンD2受容体の過感受性を獲得することが関連するとされる。また抗精神病薬による酸化ストレスの関連も示唆されている。治療の第一歩は原因薬剤の減量または中止であるが、症状は原因薬剤の中止後4-8週間程度持続することが多い。一方で原疾患の治療上、原因薬剤の中止・減量が困難な場合もある。治療薬としてVMAT2阻害薬が認可されており、症状改善に効果を示す。治療抵抗性のTDに対しては、LID同様外科治療の適応がある。本シンポジウムではLIDおよびTDそれぞれの治療法の選択肢、その効果について紹介し、それぞれの適応時期についても議論をしたい。

【略歴】

2003年 横浜市立大学医学部卒業
2003/4-2005/3 横浜市立大学臨床研修医
2005年 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科 医員
2006年 横浜市立大学医学部神経内科学 助手
2008年 東京都立神経病院脳神経内科 医員
2009年 国家公務員共済組合連合会 横浜南共済病院 神経内科 医長
2010年 東京都立神経病院脳神経内科 医員
2011/4-2014/3 京都大学霊長類研究所統合脳システム分野
2014年- 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科
2017/4- 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科 助教
2018/4- 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科 助教 (診療科名変更)
2023/4- 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科 診療講師

所属学会
日本神経学会 神経内科専門医・指導医
日本内科学会 認定内科医
日本パーキンソン病・運動障害性疾患コンgres 評議員・広報委員
日本定位機能神経外科学会 技術認定医・広報委員
International Parkinson & Movement Disorder Society

脳神経内科医が遭遇する筋疾患の診療プロセス最前線

座長：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
杉江 和馬 奈良県立医科大学 脳神経内科学
講座

〈ねらい〉

近年、筋疾患においても多くの画期的な治療薬が登場し、早期診断・早期治療が重要となってきた。ただ筋疾患は希少疾患が多いことから脳神経内科医が診療する機会は多くない。さらに鑑別すべき難治性疾患が多いことから、診断にも治療にも難渋することが多い。そこで、一般脳神経内科医が遭遇する機会が多い疾患を5つ挙げて、各疾患の診断から治療までのシームレスな診療プロセスの最前線を紹介し、新時代を迎える筋疾患の新時代を聴講の先生方に体感していただきたい。

後援：日本筋学会

S-29-1 多発筋炎・皮膚筋炎の診療プロセス



○漆葉 章典

東京都立神経病院 脳神経内科

多発筋炎・皮膚筋炎の診断は、臨床的評価、筋病理学的評価、血清学的評価を組み合わせることが基本である。臨床的評価では、発症様式が亜急性であることの確認が遺伝性筋疾患との鑑別で重要となる。筋力評価においては罹患筋分布を把握することを意識し、特に体軸筋の評価がおろそかにならないように注意する。皮膚や爪、関節、肺などの他臓器・組織病変がないか身体所見を丁寧にとる。皮膚病変は変化しやすいため、画像に残す習慣をもつことが望ましい。筋病理学的評価は病態を理解する上で重要な情報をもたらす、特異的所見を示す場合は診断に直結する。筋生検ではサンプリング・バイアスを回避するため、生検部位は慎重に選定する。選定においては、①中等度の筋力低下があること（症状が軽いと軽微な病理変化しか見られない可能性が高まり、一方、症状が高度に進行すると脂肪置換が進み、いずれの場合も病理診断は困難となる）、②MRIで筋に浮腫性変化がみられること（かつ脂肪置換していないこと）、③筋電図で筋原性変化がみられることを指標にする。血清学的評価では、クレアチンキナーゼ（CK）値が筋壊死を反映して上昇し、その程度によって壊死主体の病態の関与を推定することができる。具体的には免疫介在性壊死性ミオパチーや抗Mi-2抗体陽性皮膚筋炎、抗OJ抗体陽性抗合成酵素症候群のように病理学的に壊死が目立つ疾患では、CK値は数千U/L以上の著しい高値を示すことが多い。筋炎特異自己抗体や筋炎関連自己抗体の測定は、筋炎のサブタイプを知る上で有用である。ただし自己抗体測定では偽陽性・偽陰性の可能性があることを念頭に、測定結果が臨床所見や筋病理所見と合致するか照らし合わせて解釈することが必須である。治療は一般にステロイド、免疫抑制剤、免疫グロブリンが用いられる。筋痛やCK値の改善は比較的早く得られるが、筋力の改善には数週から月単位の時間を要することがある。そうした見通しを適宜患者に伝え、リハビリテーションを粘り強く継続していくことが重要である。

【略歴】

2006年 3月 信州大学医学部 卒業
2006年 4月 公立八鹿病院 臨床研修医
2008年 4月 東京都立神経病院 脳神経内科 専門修練医
2012年 4月 国立精神・神経医療研究センター 流動研究員
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
2012年 4月 山梨大学大学院 医学工学総合教育部 博士課程
2015年 3月 山梨大学大学院 学位取得・早期卒業
2016年 4月 フランス国立保健医学研究機構 (INSERM) 博士後研究員
ピティエ・サルベトリエール病院 内科・臨床免疫学
筋学研究所 (Institute of Myology) 筋炎チーム
ソルボンヌ大学 医学部
2019年 7月 シャリテ医科大学 (ドイツ) 神経病理学 筋病理分野 客員研究員
2020年 11月 東京都立神経病院 脳神経内科 医員
2022年 4月 東京都立神経病院 脳神経内科 医長
2025年 4月 信州大学医学部内科学第三教室
(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 講師

S-29-2 封入体筋炎の診療プロセス

○山下 賢

国際医療福祉大学成田病院 脳神経内科



封入体筋炎(IBM)は、主に50歳以上の中高年で発症する慢性進行性の筋疾患である。初発症状は、立ち上がり動作や階段昇降困難、手指・手関節屈筋群の筋力低下、嚥下困難などが挙げられる。

IBMの診断は、臨床的特徴と筋病理所見を組み合わせで行われる。臨床的特徴として、50歳以上の中高年で発症、大腿四頭筋や手指屈筋(特に深指屈筋)の進行性の筋力低下と筋萎縮、数ヶ月以上の緩徐な進行、そして安静時の血清CK値が2,000 IU/Lを超えないことである。筋病理学的特徴として、縁取り空胞や異常蛋白凝集を伴う筋線維や非壊死線維への単核球の侵入または包囲が含まれ、炎症と変性が混在する本疾患の病態を反映している。

診断の難しさや受診の遅れにより、初発症状から5年以上経過して診断がつく例も多い。また、ミトコンドリア病理を伴う多発筋炎との鑑別が困難な場合もある。そのため、中高年の慢性進行性筋疾患では常にIBMを念頭に置く必要がある。補助診断として、MRIやエコー検査も有用であり、特に深指屈筋、腓腹筋などの検査が、他の神経筋疾患を鑑別する上で有効である。遺伝学的検査を含む補助検査を通じて縁取り空胞を伴う筋疾患(眼咽頭型筋ジストロフィーや眼咽頭遠位型ミオパチー、Becker型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィーなど)、他の炎症性筋疾患、運動ニューロン疾患、筋原線維性ミオパチーなどの"IBM mimics"を適切に除外する必要がある。

治療に関しては、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬、免疫グロブリンによる効果はないか、あっても一時的であることが多い。免疫学的治療に反応せず、むしろ増悪することもあるため、注意が必要である。現時点では確立された治療法は存在せず、リハビリテーションなどの対症療法が中心となるが、嚥下障害については適切なマネジメントが重要である。

【略歴】

1995年 熊本大学医学部卒業
1995年~1997年 熊本大学医学部附属病院初期研修
1999年~2003年 熊本大学大学院医学研究科、博士(医学)取得
2004年~2007年 コロンビア大学博士研究員
2014年~2022年 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学准教授
2022年~ 国際医療福祉大学成田病院脳神経内科教授
2023年~ 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学教授

S-29-3 免疫チェックポイント阻害薬による筋炎の診療プロセス

○鈴木 重明

都立神経病院 脳神経内科



がん細胞に対する免疫防御機構を強化することでがんを制圧するがん免疫療法に大きな革新をもたらしたのが、腫瘍環境で過剰発現している免疫チェックポイント受容体のprogrammed death receptor-1 (PD-1)である。PD-1はT細胞の疲弊化を促進し、抗腫瘍免疫応答の減弱に寄与している。PD-1分子は、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) の開発に繋がり、がん治療に大きな革新をもたらすことになった。世界中で10種類以上のICIが使用されており、適応となるがん腫も拡大傾向にある。一方、ICIによる免疫反応が原因で発症する免疫関連有害事象 (immune-related adverse event, irAE) の診療には脳神経内科医が不可欠である。ICIによる筋炎は炎症性筋疾患の既知の病型には該当しない特異な臨床特徴を呈することが明らかになった。

irAEとして発症する場合には重症筋無力症(MG)と筋炎の両者の特徴が混在した臨床像を呈することが多い。病態機序から考えると、自己免疫の抑制系であるPD-1経路の阻害は潜在的な自己反応性T細胞を増殖・活性化を誘導する。アセチルコリン受容体やKv1.4など神経・筋接合部の抗原分子に対する自己反応性T細胞が原因となり細胞傷害性T細胞あるいはB細胞を介する自己抗体が筋障害を引き起こす可能性が考えられる。したがってirAEの場合には筋炎とMGは共通の病態を有する単独の疾患として捉えることも可能である。

ICIによる筋炎では心筋炎を合併する場合がある。心筋炎は心不全や致死的な不整脈の原因となる致死率の高いirAEである。心筋炎による急激な呼吸不全の進行はMGクリーゼとの鑑別が難しい。心電図変化が重要であるため、ICIの使用前には必ず心電図検査を行い、比較できるようにする。筋炎、MG、心筋炎はICI治療を受けた患者に重複して認められる可能性があり、ICIの併用療法を行う場合にはそのリスクはさらに上昇する。irAEの中でも最も重篤となるこれらの疾患の組み合わせはmyositis, myasthenia, myocarditisの頭文字をとって"irTriple M症候群"と呼ばれる。安全ながん免疫治療を行うためには、筋炎だけの診療アプローチよりも、irTriple M症候群を念頭においた管理が重要である。

【略歴】

1993年 慶應義塾大学医学部卒業
1997年 慶應義塾大学医学部助手(内科学・神経)
2003年 ニューヨーク医科大学Department of Cell Biology and Anatomy留学
2019年 慶應義塾大学准教授(内科学・神経)
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
受賞：慶應医学三四会奨励賞(2006年)、内科学会奨励賞(2009年)、日本神経免疫学会創設賞(2014年)、日本神経治療学会活動賞(2016年)
業績：<https://scholar.google.co.jp/citations?user=Txt-EjYAAAAJ&hl=ja>, h-index 53, 2002-2021年の重症筋無力症に関する英文論文数世界10位 (Yang J et al. Medicine 102: 24, 2023)

S-29-4 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーの診療プロセス



○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

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーは、発症メカニズムの解明が遅れていたが、近年4番染色体長腕のDUX4遺伝子の発現抑制が解除されることが原因とのコンセンサスができつつある。この領域にはD4Z4と呼ばれる3.3kbの繰返し配列があり、DUX4遺伝子のexon 1, 2が存在する。D4Z4繰返し配列のtelomere側のハプロタイプがA (4qA) の場合はDUX4遺伝子のexon 3が存在し完全なDUX4遺伝子がそろう。さらに、この領域は高度なメチル化により遺伝子発現が抑制されているが、D4Z4繰返し配列の10回未満への短縮(1型)や、メチル化制御因子の変異(2型)により抑制が解除されると、DUX4が発現できるようになり発症に至ると考えられている。この場合も、DUX4を発現する核の頻度は低く、このことが罹患筋に左右差が見られる、同じ遺伝子型でも発症年齢や重症度がばらつく表現的多様性を生じる理由と考えられている。本症は筋ジストロフィーの中では比較的軽症で、致命的な合併症も乏しいと思われるため、専門機関を定期的に受診・検査を受けている患者が少なく、自然歴データも不足している。しかし、呼吸機能の低下は高頻度で、人工呼吸療法を要する患者も少なくない。高血圧や心伝導障害・不整脈も一般人口より多いとの報告もあり、定期的な評価と適切な時期からの介入は重要である。一方、病態解明の進歩により、本症においても治療薬の開発が進みつつあり、一部は臨床段階に入っている。一方で、D4Z4の繰返し配列数には人種差が存在し、欧米に比べ東アジアでは7-10回のリピート数を有する患者が少ない。リピート数の長い患者は非典型例が多いため、見過ごされている可能性も否定できないが、何らかの疾患修飾因子が存在している可能性もあり、この場合治療薬の有効性や安全性にも影響が及ぶことも推測される。このため、患者登録や自然歴研究を通じた臨床データの蓄積や、疾患修飾因子の検索などが求められる。こうした臨床課題の解決には、患者・医療者・研究者の協力、国際協調が重要となる。

【略歴】

氏名：松村 剛(まつむら つよし)
現職：国立病院機構大阪刀根山医療センター 特命副院長・臨床研究部長
職歴
1989年3月 大阪大学医学部卒業
1989年7月 大阪大学医学部附属病院研修医勤務
1990年7月 市立池田病院内科勤務
1991年7月 国立療養所刀根山病院勤務
1998年7月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第1部勤務
2000年7月 国立療養所刀根山病院神経内科(現 国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科)勤務 現在に至る
研究活動
厚労科研「筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究」主任研究者
AMED「筋ジストロフィーに対するTRPV2阻害薬の第Ⅱ相医師主導治験」主任研究者
AMED「筋強直性ジストロフィーの自然歴とバイオマーカー研究—国際協調と先天性を含めた全年齢」分担研究者
精神・神経疾患研究開発事業「筋ジストロフィーの臨床開発推進の基盤整備」分担研究者
ガイドライン
「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」編集責任者
「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」編集長
「知っておきたい筋強直性ジストロフィー」編集長(ガイドライン市民向け冊子)

S-29-5 筋強直性ジストロフィーの診療プロセス



○中森 雅之

山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学

筋強直性ジストロフィーは成人で最も頻度の高い遺伝性筋疾患であり、有病率は8000人に一人とされている。最近の研究では、約2000人に一人が原因遺伝子変異をもつとされ、潜在的に多数の患者が存在している。骨格筋の症状として、筋強直症状や進行性の全身の筋力低下をきたすほか、心筋の症状として、房室ブロックや不整脈など心伝導障害を高率に合併し、しばしば突然死の原因となる。また中枢神経系の症状として、認知機能低下や無気力、注意力障害、過眠などを呈する。ほかにも、耐糖能障害、高脂血症、前頭禿頭、白内障など多様な全身症状をきたす。予後を改善するためには、時期を逸しない非侵襲的陽圧呼吸補助の開始や、ペースメーカーや埋め込み式除細動器の導入が重要となる。そのため診断だけでなく、呼吸機能・心機能を含めた定期的なフォローアップが必要となる。現在根本的治療法はないが、対症療法として耐糖能障害や高脂血症、白内障治療が行われる。また核酸医薬や低分子医薬などの治験もすすんでおり、近い将来臨床応用が期待されるため、今後早期診断がより重要となってくる。また、本疾患は常染色体顕性(優性)遺伝疾患であり、患者からは50%の確率で子へ遺伝する。特に母親が本症の場合、重症型の子が出生する可能性がある。出生前診断や着床前診断を希望されることもあり、適切な遺伝カウンセリングが必要である。

【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

脳神経内科医が知っていなければならない
脳卒中の急性期診療

座長：高橋 淳 近畿大学 脳神経外科
山上 宏 筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学

〈ねらい〉

急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法と血栓回収療法は標準的治療であり、発症から治療までの時間が患者の機能的転帰に直結するため、日常臨床で脳卒中患者を診療する全ての脳神経内科医はその適応と対応を熟知しておかなければならない。また、脳出血やくも膜下出血の急性期治療についても脳神経内科医が初期対応を担当することは多く、適切な対応が求められる。本シンポジウムは日々進歩している脳卒中急性期診療について全会員を対象としたブラッシュアップを目的とする。

後援：日本脳卒中学会

S-30-1 病院前脳卒中スケールと
脳卒中の初期対応

○山上 宏

筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学



急性期脳梗塞に対する静注血栓溶解療法 (intravenous thrombolysis: IVT) の有効性が確立し、発症から治療開始までの時間が早いほど有効性が高いことが示されたため、救急隊員が脳卒中を疑う傷病者を選別し迅速にIVTが施行可能な一次脳卒中センター (primary stroke center: PSC) に搬送することを目的に、Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) などの病院前脳卒中スケールが考案された。さらに、大血管閉塞 (large vessel occlusion: LVO) による急性期脳梗塞に対する機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy: MT) の有効性が確立し、救急隊員がLVOによる脳梗塞を疑う傷病者を、迅速にMTが施行可能な脳卒中センター (PSC コア施設) に直接搬送することを目的とした病院前LVOスケールが考案された。日本脳卒中学会はLVOを予測する病院前脳卒中スケールを標準化し、「脈不整、共同偏視、失語、半側空間無視、顔面麻痺、上肢麻痺」の6項目を観察することを推奨している。これらの病院前スケールは、救急隊員のみならず、脳卒中患者の初期診療にあたる医師も熟知しておく必要がある。

病院前脳卒中スケールにより脳卒中やLVOが予想される傷病者が搬送される場合は、到着前に適切な初期対応の準備を開始できるよう、予め院内の医師およびメディカルスタッフを含めたプロトコルを作成しておくことが望ましい。特にLVOの可能性がある場合は、MT施行医への連絡と脳血管造影室の準備を進めておく必要がある。到着時には必要最小限の病歴聴取とNational Institutes of Health Stroke Scaleによる神経徴候の評価を行い、採血と心電図検査の後に直ちに頭部画像検査を行う。IVTやMTが施行出来ない施設においては、直近のPSCやPSCコア施設とあらかじめ転送手順を作成しておき、バイタルサインが安定していれば頭部単純CTのみ施行後に転送することも考慮する。患者到着から出発までの所要時間 (door-in-door-out time) は60分以内を目標とし、詳細な画像診断や紹介状は不要とする体制を構築しておくことが望ましい。

本講演では、脳神経内科医が知っておくべき病院前脳卒中スケールおよび初期対応について解説する。

【略歴】

職歴：
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 病態情報内科学
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 国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科 科長
2023年4月 同 脳神経内科 科長
2024年2月 筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学 教授

役職：
日本脳神経血管内治療学会 理事、副会長(2025年 学会長)
日本脳卒中学会 理事
日本神経学会 特別代議員
日本脳神経超音波と栓子検出学会 理事
日本脳循環代謝学会 幹事
日本神経治療学会 評議員
JSVIN (日本脳神経内科血管治療研究会) 代表世話人
日本脳卒中協会茨城県支部 副支部長

S-30-2 脳卒中急性期診療における画像診断の最前線：CT、MRI、灌流画像、そしてAIの役割

○井上 学

国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳血管内科 / 脳卒中集中治療科

脳梗塞の救急診療において、急性期再灌流療法の適応を決定するためには、神経学的評価に続いて実施される画像診断が不可欠である。2015年以降、機械的血栓除去術が標準治療となり、2018年には灌流画像を用いたミスマッチ評価により、治療可能な時間枠が発症から最大24時間まで拡大された。また、2019年には「静注血栓溶解療法適正治療指針第三版」が発刊され、起床時発症や発症時刻が不明な症例でも、DWIとFLAIR画像のミスマッチが確認されれば静注血栓溶解療法の適用が可能となった。

脳卒中が疑われる症例では、多くの施設で最初に頭部単純CTが選択される。CTは頭蓋内出血や硬膜下血腫の検出に優れる一方、早期虚血性変化の検出感度は高くない。その欠点を補うのがMRIである。MRIは生体内の水素原子核が発する磁気共鳴信号を画像化する技術であり、日本は欧米に比べてMRIの普及率が高い。しかし金属製物体の存在、あるいは閉所恐怖症などの禁忌事項があり、救急現場では事前の適切な確認が求められる。また、MRIは撮像シーケンスにより強調される画像が異なるため、プロトコルを再確認することが重要である。欧米ではMRIを救急で使用可能な施設が少ないため、超急性期ではCT灌流画像が代替として用いられる施設が多い。CT灌流画像は静脈内造影剤を使用して虚血性コアとペナンプラの境界を明確化する。MRI灌流画像では放射線被曝がないという利点があるが、撮像時間が長いという制約がある。さらに、造影灌流画像の代わりにASL (Arterial Spin Labeling) を使用することもできる。ASLは造影剤を使用せずに脳血流を測定できるため、造影剤アレルギーや腎機能障害を有する患者に対して有用である。

近年では、AI(人工知能)を活用した画像診断技術も急速に発展している。AIを用いることでCTやMRI画像から早期虚血性変化や灌流異常を高精度かつ迅速に検出することが可能となり、診断の効率化と精度向上が期待されている。特に、深層学習アルゴリズムを活用したソフトウェアは、虚血性脳卒中におけるペナンプラとコアの判別やミスマッチの評価において、医師を支援するツールとして有用性を示している。これらの画像診断技術は、急性期脳卒中の診断と治療において重要であり、適切に活用することで患者の予後改善に寄与する。本講演では、CTおよびMRIの基礎的な原理から、灌流画像の技術的特性、AIの役割、診断精度、そして臨床適用例について解説する。

【略歴】

2002年 昭和大学医学部卒業
2004年 東京労災病院 神経内科
2006年 東京都立江原病院 神経内科
2009年 昭和大学横浜北部病院 内科センター
神経部門 助手
2011年 米国スタンフォード大学 脳卒中センター
客員講師
2014年 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 講師
2016年 国立循環器病研究センター 脳血管内科
に勤務
2017年 同 脳血管内科 医長
2019年 同 脳卒中集中治療科 医長併任
2022年 同 国際戦略室 室長 併任
2023年 同 脳血管内科/脳卒中集中治療科
特任部長
2024年 同 臨床研究管理部 治療推進室 室長

<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
日本心臓脳卒中学会 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) FW50

S-30-3 静注血栓溶解療法の適応：現状と課題

○八木田佳樹

川崎医科大学 脳卒中医学教室

本邦では2006年にアルテプラゼが脳梗塞急性期に対して適応承認されて以降、静注血栓溶解療法が広く実施されるようになってきている。静注血栓溶解療法を含む再灌流療法は、虚血障害の進展拡大を食い止めるのが目的の治療法であり、不可逆な状態に陥ってしまった領域が一定以上になれば、治療利益は少ない一方で出血性梗塞のリスクは大きくなる。静注血栓溶解療法の適応を考えるうえでは虚血領域と不可逆な変化をきたした領域を見極める必要がある。従来は発症からの時間経過とearly CT sign、ASPECTSを判断のよりどころとしていたが、現在は虚血コアとペナンプラを評価することでより正確な適応判断をする施設が増えている。静注血栓溶解療法は発症4.5時間超の例には実施しないが、発症時刻不明の脳梗塞については、頭部MRIの拡散強調画像とFLAIR画像を比較することで、実施可能となる症例もある。

静注血栓溶解療法は脳梗塞急性期治療として確立しているが、未だ実施すべきかどうか判断するための根拠が乏しい状況もある。2023年に承認された抗アミロイド抗体治療薬使用中の患者は、一般的な禁忌事項やARIAがない場合でも静注血栓溶解療法を避けるべきなのか。単一穿通枝領域の脳梗塞は静注血栓溶解療法により症状軽減に成功しても、その後症状の再増悪をみることがある。このような場合でも24時間以内の抗血小板療法はやはり実施すべきではないのか。抗凝固療法中の患者が脳梗塞を発症した場合、抗凝固薬の中和薬を使用しながら静注血栓溶解療法を行うことはリスクを上回るベネフィットを期待できるのか。主幹動脈閉塞症例で血栓回収療法を実施する場合は静注血栓溶解療法をスキップした方がいいのか。これらのclinical questionについて考察するとともに、今後の展望としてアルテプラゼ以外の血栓溶解薬の開発状況についてもレビューする。

【略歴】

現所属：川崎医科大学脳卒中医学教授、同附属病院院長補佐、脳卒中センター長
履歴：

平成 4年 3月 大阪大学医学部卒業
平成11年 3月 大阪大学大学院医学系研究科(内科学第一) 修了 医学博士
平成12年 5月 米国マウントサイナイ医科大学 リサーチフェロー
平成20年 4月 大阪大学大学院医学系研究科(神経内科学) 医学部講師
平成26年 9月 川崎医科大学脳卒中医学 教授
令和 5年 4月 附属病院院長補佐、脳卒中センター長 現在に至る

主な役職：日本脳卒中学会理事、日本脳循環代謝学会理事、日本神経学会代議員、日本内科学会評議員、日本神経治療学会評議員、社団法人日本脳卒中協会岡山県支部長、香川大学医学部非常勤講師

S-30-4 血栓回収療法の適応と実践：脳神経内科医に求められる役割



○尾原 信行

神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

急性期脳梗塞に対する血栓回収療法は、2015年の複数のランダム化比較試験でその有効性が示され、脳主幹動脈閉塞に対する標準治療として確立された。その後、広範囲脳梗塞や後方循環系脳梗塞にも有効性が示され、適応患者の範囲は拡大を続けている。このような状況下で、脳神経内科医が血栓回収療法にどのように関わり、その専門性を活かすべきかが重要な課題となっている。

現在、日本神経学会会員のうち脳神経血管内治療学会に所属する脳神経内科医はわずか5%に過ぎない。また、日本脳神経血管内治療学会の会員の多くが脳神経外科医であり、脳神経内科医は約10%にとどまる。この状況がすぐに変わることは難しいが、血栓回収療法の普及により、脳卒中診療における脳神経内科医と脳神経外科医の協力体制や、多職種連携の重要性が一層明確になってきたと言える。臨床現場では、最新のエビデンスやガイドラインだけでなく、患者の背景や神経学的所見を踏まえた総合的な判断が求められる。rt-PA静注療法や血栓回収療法の適応を迅速かつ正確に判断し、プレホスピタルから院内までの地域連携や多職種との連携を通じて、適応患者を迅速に治療できる体制を構築する必要がある。また、術後管理として詳細な塞栓源検索や適切な再発予防治療の実施も必須である。これらの診療プロセスにおいて、脳神経内科医が果たす役割は極めて重要である。血管内治療医として血栓回収療法の術者を目指すかどうかは医師それぞれの選択によるが、脳神経内科医として少なくとも脳梗塞急性期治療の適応基準を理解し、脳卒中診療チームの一員として貢献することが求められる。

本講演では、脳神経内科医が知っておくべき血栓回収療法の最新エビデンスと治療の実践を解説し、より多くの脳神経内科医がこの治療に関わるための環境づくりについても考察したい。

【略歴】

2003年3月 神戸大学医学部医学科卒業
2003年5月 神戸市立中央市民病院(現 神戸市立医療センター中央市民病院)初期研修医
2005年4月 同 神経内科 後期研修医
2008年4月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター 医員
2010年4月 大阪脳神経外科病院 神経内科/脳血管内治療センター 医員
2012年4月 同 神経内科/脳血管センター 主任医長
2013年8月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA) 神経内科/脳卒中センター 客員研究員
2014年8月 国立病院機構大阪南医療センター 脳血管内科 医員
2017年1月 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科 副医長
2017年4月 同 神経内科 医長 現在に至る
(2018年10月に科名が神経内科から脳神経内科へ変更)

資格：

日本内科学会 内科認定医・総合内科専門医
日本神経学会 神経内科専門医・指導医
日本脳神経血管内治療学会 脳神経血管内治療専門医・指導医
日本脳卒中学会 脳卒中専門医・指導医

担任：

日本脳神経血管内治療学会 代議員
日本脳卒中学会 評議員
日本心血管脳卒中学会 学術評議員
日本脳卒中協会兵庫支部 副支部長
神戸広域脳卒中地域連携協議会 事務局長
日本脳神経内科血管治療研究会(JSVIN) 事務局長

S-30-5 脳出血急性期の初期対応と降圧治療



○豊田 一則

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

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」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、世界でも珍しい国です。急性期脳出血患者の過半は外科治療を要さないで、「脳外科医と患者情報を共有しながら脳神経内科医が診療をリードする」ことが、望ましいです。ただ、このような方針を脳神経内科医が怯むことが有るとしたら、その主たる理由は、急性期脳出血への決定的な内科治療法が乏しいからかもしれません。

そのような中で、血圧管理は比較のエビデンスの高い急性期治療法として知られています。高血圧は脳出血の最大の成因であると同時に、治療の最大の標的とも云えるわけです。脳出血の診断を得たら速やかに収縮期140mmHg未満を目標に降圧し、その後慢性期の再発予防には130mmHg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120mmHg未満の降圧が推奨されます。ただし急性腎障害などを避けるために、収縮期血圧降下幅が90mmHgを超える過度に急激な降圧は、避けるように求められます。

これまでに多くの止血治療が、脳出血患者に試みられてきました。その中で確実な効果を示すのは、抗凝固療法中に生じた脳出血に対する、各抗凝固薬に特異的な中和薬を用いた緊急止血です。その一方で、一般的な急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性化型第VII因子(rFVIIa、ノボセブン®)やトラネキサム酸は、いまだ臨床的有用性が示されていません。このうちrFVIIa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薬剤です。発症後2時間以内の脳出血へのrFVIIa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、国内から世界最多の症例が登録されています。

その他、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ブレッシンなどが、臨床試験として試みられています。しかし忘れてならないのは、脳外科治療の最近の進歩です。有名なSTICH試験などの結果を受けて、長年にわたって外科手術による脳出血患者の機能改善効果は、比較的低評価を受けていました。しかし内視鏡下血腫除去術など低侵襲外科治療の発達により、機能改善も期待できるようになりました。また救命のための開頭血腫除去術は有効で、脳神経内科医は手術タイミングを逃さないよう、普段から緊密に脳神経外科医との連携する必要があります。

【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 国立循環器病研究センター 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

おもな学会活動
第13回急性期脳梗塞再開通治療国際シンポジウム(ITST 2016)運営委員長、第10回韓日合同脳卒中カンファレンス 会長(2022年)、第50回日本脳卒中学会学術集会(STROKE 2025) 会長、日本神経学会第10回特別教育研修会会長予定(2026年)

おもな研究活動
国際多施設共同「FASTEST試験」、[Librexia STROKE試験]の国内研究代表者、国内多施設共同「IT-FLAVOR試験」の研究代表者、「日本脳卒中データバンク事業」の代表者

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、世界脳卒中機構理事(～2024)、アジア太平洋脳卒中機構執行役員(～2023) など

S-30-6 くも膜下出血の初期対応と治療



○高橋 淳

近畿大学医学部脳神経外科

【病態】非外傷性のくも膜下出血(SAH)の85%は脳動脈瘤破裂による。多くが既存の未破裂脳動脈瘤の破裂とされるが、突然の脳血管解離(特に頭蓋内椎骨動脈解離性動脈瘤)例があり、さらに嚢状動脈瘤が発生後間もなく破裂するケースも推定される。Instant deathを免れ医療機関に搬入された例のほとんどは、破裂点がフィブリン血栓によって止血されている。くも膜下腔に充満する血液で頭蓋内圧は亢進し、脳灌流圧維持のために血圧が上昇する。中大脳動脈瘤や前大脳動脈瘤破裂では、隣接軟膜破壊により脳実質内血腫を伴うことがある。また前者では「Sylvian hematoma」とよばれる軟膜下血腫を生じうる。【診断】SAHの多くは単純CTで診断しうる。症状でSAHを疑うがCT上判断が難しい場合は、MRI FLAIR画像を撮影するか腰椎穿刺を行う。出血源検索はDSAがgold standardだが、CTAのみで判断し治療に入ることも増えている。

【治療】

- (1) 初期対応：致死的再破裂を防ぐための鎮静・降圧。
- (2) 出血源処理による再破裂防止：近年カテーテルによるコイル塞栓術が第一選択となり、困難例に開頭手術(ネッククリッピング術)が行われる。ネックを持たない紡錘状動脈瘤や解離性動脈瘤では、必要に応じて脳血管バイパス手術で遠位血流を担保した上で母血管遮断術(血管内または直達)を行う。いずれにおいても、頭蓋内圧管理のための髄液ドレナージを考慮する。
- (3) 脳血管攣縮等への対応：遅発性脳血管攣縮に対して、かつては大量補液と昇圧が推奨されたがその後否定され、さらに2022年のクラゾセンタン(エンドセリン受容体拮抗薬)登場で術後管理法は劇的に変化した。しかし問題はvasospasm回避イコール予後改善とならないことであり、近年early brain injury、cortical spreading depression等の病態も重視されている。しかしこれらを是正する決定打は見出されておらず、今後の大きな課題である。

【略歴】

1991年(平成3年) 同 京都大学医学部 卒業
 1992-1994年 大阪赤十字病院脳神経外科
 1994-1998年 京都大学大学院医学研究科(大学院博士課程)
 1998-2007年 国立循環器病センター脳神経外科 医員
 2007-2009年 国立循環器病センター脳神経外科 医長
 2009-2013年 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学 講師
 2014-2020年 国立循環器病研究センター脳神経外科 部長
 2020年6月～ 近畿大学医学部脳神経外科 主任教授

認知レジリエンスを見据えた認知症診療

座長：松川 則之 名古屋市立大学 神経内科学
渡辺 宏久 藤田医科大学医学部 脳神経内科学

〈ねらい〉

アルツハイマー病疾患修飾薬の登場により、認知症診療が大きく変わろうとしている。しかし、残念ながらその効果は認知機能を完全に改善するものではなかった。一方、疫学研究では65歳以上人口の認知症有病率が欧米諸国、そして我が国でも減少に転じたことが示された。また神経病理学的変化が存在しても認知症を発症しない一群が存在する。これらのことから認知機能を維持する因子が存在する可能性が示唆される。本シンポジウムでは、疫学調査結果および神経病理の観点から認知機能維持の可能性を考察し、能動的な認知機能介入の意義について検証したい。これらの情報を基に、認知レジリエンスを視野に入れた疾患修飾薬によるアルツハイマー病診療を考えてみたい。

S-31-1 地域高齢住民における認知症有病率の時代的推移：久山町研究の知見を中心に



○二宮 利治

九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野

わが国は、超高齢社会を迎え認知症患者の増加が医療・社会問題となっている。福岡県糟屋郡久山町では、1961年より40歳以上の地域住民を対象とした生活習慣病の疫学研究（久山町研究）が継続されている。この研究では、1985年、1992年、1998年、2005年、2012年、2017年、2022年に65歳以上の住民を対象に認知症の有病率調査を実施した。その結果、全認知症の粗有病率は、1985年の6.7%から2012年には17.9%と上昇した。この増加傾向は、年齢調整後も認められた。しかしながら、2017年、2022年の認知症の粗有病率は15.6%、11.9%と低下傾向を示した。このような変化を踏まえ、2002年および2012年にベースライン調査をうけた認知症のない65歳以上の住民を対象に、10年間の追跡データを用いて認知症の発症率と発症後の5年生存率を検討した。その結果、認知症の発症率（対千人年、性年齢調整後）は、2002年の集団で40.9から2012年の集団では、27.0と有意に低下した。一方、発症後の5年生存率は、2002年の集団では65.2%、2012年の集団では58.3%と有意差を認めなかった。2012年以降の認知症の有病率の低下には、発症率の低下が関与すると考えられる。また、また、2002年の集団と2012年の集団の臨床背景を比較すると、2012年の集団では教育歴が9年以下の者の頻度が低下しており、平均血圧の低下、降圧薬の使用頻度の増加、経口血糖降下薬の使用頻度の増加が認められた。さらに、心電図異常者の頻度、脳卒中既往者の頻度、喫煙率の低下も観察されたほか、運動習慣を持つ者の頻度が増加していた。糖尿病患者においては、血清グルコアルブミン（GA）値およびGA/ヘモグロビンA1c比の低下も確認された。認知症の有病率の低下傾向は、我が国の他の地域でも認められた。2022-2023年に実施したわが国4地域（調査地域：福岡県糟屋郡久山町、石川県七尾市中島町、愛媛県伊予市中山町、島根県隠岐郡海士町）の65歳以上の地域住民を対象とした認知症の有病率調査において、認知症の有病率は12%であり、2012年に厚生労働省から報告された15%に比べ低かった。

本シンポジウムでは、久山町研究の知見を中心に、わが国の地域高齢住民における認知症有病率の時代的推移について報告する。

【略歴】

1993年 九州大学医学部卒業
2000年 九州大学医学博士取得
2003年 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 学術研究員
2006年 シドニー大学ジョージ国際保健研究所 海外学術研究員
2011年 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 助教
2013年 シドニー大学ジョージ国際保健研究所 上席研究員
2014年 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター 教授
2016年 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 教授
現在に至る

S-31-2 認知症有病率減少と生活習慣病・生活習慣の変化

○篠原もえ子、小野賢二郎

金沢大学 脳神経内科学



令和5年10月の人口推計(総務省)によると、わが国の65歳以上人口は3623万人、高齢化率は29.1%に達した。世界的にみてもわが国はトップクラスの高齢社会となっており、それに伴う認知症患者の増加が医療・社会問題となっている。

2024年5月に報告された認知症と軽度認知障害の有病率の将来推計(厚生労働省)によると、認知症の有病率は12.3%、軽度認知障害の有病率は15.5%とされ、2012年の調査(認知症有病率15%)と比べて大幅に認知症有病率が低下した。これまで日本の疫学調査では、2000年以降認知症及びアルツハイマー病有病率の急増が報告され、その要因として、糖尿病/糖代謝異常患者の増加が示唆されてきた。世界各国の認知症有病率を比較した報告によると、日本や中国では1990年から2016年にかけて年齢調整後の認知症有病率が増加しているのに対して、韓国や欧米では認知症の有病率は1990年代以降横ばいあるいは低下傾向にあると報告されていた(*Lancet Neurol* 2019)。認知症有病率が低下した要因として心血管リスク因子である高血圧や脂質異常症の管理の適正化、喫煙率の低下、教育レベルの向上が挙げられている。一方、2019年から2050年度までの世界各国の認知症を有する者の人数を推計した研究によると、日本の認知症患者の増加率は1.3倍と分析対象国では最も低いと推定され、その要因として戦後世代の高齢者の健康状態や学歴が全般的に向上していることが挙げられた(*Lancet Public Health* 2022)。

認知症やアルツハイマー病の発症と生活習慣・生活習慣病が関連することを示唆する結果が報告され、認知症罹患リスクを低減できる14の修正可能な因子が報告されている(*Lancet* 2024)。本シンポジウムでは、近年わが国において認知症罹患リスクに関連する生活習慣・生活習慣病の罹患率がどのように変化したのか、世界各国の認知症有病率の推移と合わせて検討し「認知症になるのを遅らせる」ための生活習慣病・生活習慣の対策について議論を深めたい。

【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 准教授(現職)
2024年2月 金沢大学附属病院 臨床教授(併任)
日本神経学会 会員、専門医
日本内科学会 会員、総合内科専門医
日本認知症学会 会員、専門医、指導医、代議員
日本脳血管・認知症学会 会員、評議員、学術誌編集委員会委員
日本精神神経学会 会員、評議員
2020年 金沢市医師会金沢医学館記念医学賞 受賞
2021年 第40回日本認知症学会 研究奨励賞 受賞

S-31-3 高齢者ブレインバンクデータベースを用いた、認知症レジリエンス検討

○村山 繁雄^{1,2}、齊藤 祐子²

¹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、²東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク(神経病理)

認知症レジリエンスに関しては、尼僧研究が有名である。高齢者修道尼の思春期入道時の信仰告白の文章知的レベルを半定量化し、高齢死亡時のアルツハイマー病(AD)の病理(ADNC: Alzheimer disease neuropathological change)が同じでも、知的レベルが元々高かった場合、認知症を発症しないというメッセージは大きな影響を与えた。しかし、神経病理学的評価がCERAD(The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)基準での、変性突起を伴う老人班数のみを基準としており、その後Braak神経原線維変化基準では大きくぶれることが報告され、両方の基準を含むNIA/AA診断基準による再検討が必要である。

昨年提唱されたAlzheimer Association Working GroupによるADの診断及びステージ基準では、機能画像とバイオマーカーが採用され、形態画像・病理にたよると早期介入が出来ないとの主張が展開された。米国ADNI研究では、神経病理診断による確定診断を行わない問題点を我々は最初より指摘してきた。ADNIでADと診断された症例で、純粋ADNCはほとんどなかったことが報告され、確定診断による実証研究は必須と考えられる。

我々のブレインバンクでは、神経症候学を脳神経内科病理、機能・形態画像の経時変化を動的神経病理、バイオマーカー・遺伝子解析、剖検脳のWestern blotを分子神経病理、多数例データベース化による検討を疫学神経病理として、データベース構築を行ってきた。

本発表においてはこのデータベースを用い、ApoE遺伝子多型と認知機能との関係、ADNC NIA/AA分類と認知機能との関係の二点より、認知症レジリエンスについて検討した。

我々の施設では、アポE多型に関しては、臨床的には電気泳動によるタイピングを行い、剖検脳については遺伝子タイピングを行って来た。登録例中、ApoE e4ホモ接合体例は、全例AD病理と認知症を呈しており、ADNC NIA/AA分類でのdefinite例は、全て認知症を呈しており、レジリエンスへの示唆は得られなかった。

今後e4ヘテロ接合群、NIA/AA intermediate群の非認知症例の検討を行う予定である。

【略歴】

1979東京大学医学部卒業、医師免許、同神経内科医員、1985同神経病理助教、1988医学博士(Pick病の免疫組織学的・掉尾形態的研究)the University of North Carolina at Chapel Hill 神経病理クリニカルフェロー、米国医師免許取得、1992東京大学神経内科助教、1999東京都健康長寿医療センター神経病理部門責任者、高齢者ブレインバンク創設、2013同神経内科部長本務、2020から、大阪大学大学院連合小児発達学研究科常勤特任教授、発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクを創設、健康長寿高齢者ブレインバンク常勤特任研究員(フロスアポイント)。神経症候学を、精神科神経病理と同じで神経内科の病理との立場。病理診断は、神経・筋、外科病理(脳腫瘍、てんかん、脱髄、炎症、血管障害)、剖検神経病理(全て)を担当。研究面では、臨床・画像・病理・ゲノム背景連関と、各種変性蛋白網羅的スクリーニングデータベース構築、それを基盤とする高品質ブレインバンクリソースを用いた、神経科学研究者との共同研究が特徴。バイオバンクジャパン、高齢者ブレインバンク両方登録例のゲノム解析で、脳のゲノム基盤アトラス構築を推進中。オリジナル英語論文370件以上。

S-31-4 認知症予防を目指した多因子介入 (J-MINT研究)

○櫻井 孝

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
研究所長

【目的】認知症リスクとして糖尿病、高血圧などの生活習慣病、身体不活動、閉じこもり等の多様な危険因子が報告されている。認知症のリスク低減では、複数の因子に同時に介入する多因子介入が世界では主流になりつつある (World Wide-FINGERS network)。わが国でも日本人のライフスタイルに適応した多因子介入が行なわれた (J-MINT研究)。

【方法】対象は、65~85歳の軽度認知障害を有する高齢者。18ヵ月間の多施設共同RCTである。多因子介入プログラム (生活習慣病の管理、運動指導、栄養指導、認知トレーニング) による認知機能低下に対する効果を検証した。副次評価項目として、食の多様性、フレイルや社会参加について検証した。また、APOE e4、認知症血液バイオマーカー (Ab composite score, pTau181, NfL, GFAP) の介入に及ぼす効果について解析した。

【結果】2019年11月よりリクルートを開始したが、COVID-19の感染拡大の影響を受けた。最終的に目標数を超える531例を登録し、18ヵ月までの継続率は75.3%であった。主要評価項目である認知機能コンポジットスコアの変化量は介入群と対照群で統計学的有意な群間差を認めなかった。運動教室へのドヒアランスが70%以上の群では、70%未満の群、対照群と比較して有意な認知機能の改善を認めた。また、食の多様性、社会参画の改善、収縮期血圧低下、BMI低下 (除脂肪量の増加)、身体的フレイルの新規発症の抑制を認めた。APOE4キャリアーでは、対照群では経時的に認知機能が低下したが、介入群では18ヵ月間維持された ($p<0.05$)。血液バイオマーカーで層別化した解析では、脳内炎症を反映するマーカーであるGFAP高値群において多因子介入の効果が顕著であった。高血圧または高血糖を有する高齢者、フレイル・プレフレイルを有する者で、多因子介入の効果が顕著であった。

【考察】多因子介入により、認知機能、身体機能、社会参加の改善に有効性が示された。レスポンスの特性、認知機能改善のサロゲートマーカーについても明らかになった。J-MINT研究の成果を早く社会に還元するためには、リアルワールドに適応したプログラムの有効性と費用対効果の検証が必要であり、本講演では今後の社会実装のすすめかたについても議論したい。

【略歴】

1985年 神戸大学医学部卒業
1992年 神戸大学大学院修了 (医学博士)
1992年 岡崎国立共同研究機構生理学研究所研究員
1993年 米国ワシントン大学薬理教室研究員
2001年 神戸大学大学院医学系研究科老年内科・助手
2007年 神戸大学付属病院老年内科・講師
2010年 国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター・部長
2014年 国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター長
2016年 名古屋大学大学院医学系研究科認知機能科学分野・連携教授
2022年 国立長寿医療研究センター・研究所長 (〜現在)
2023年 国立長寿医療研究センター・理事 (〜現在)

日本内科学会総合内科専門医 (指導医)・日本老年医学会専門医 (理事・指導医)・
日本認知症学会専門医 (指導医・代議員)・日本糖尿病学会専門医 (指導医)・
日本認知症予防学会 (理事・評議員)・日本神経学会

S-31-5 レジリエンスを見据えた疾患修飾薬治療

○松川 則之

名古屋市立大学 神経内科学



アルツハイマー病治療は、2023年末に長年期待された疾患修飾薬 (レカネマブ) の登場により大きく変わろうとしています。当初期待されたほどではなかったものの、18ヵ月投与時において認知機能進行を概ね30%抑制することが明らかになりました。特に進行速度 (悪化するスロープ角度) を変える効果は、これまでの症状改善薬ではなく、その意義は大きいと考えられます。神経機能障害の主因であることから、より早期からの本剤による治療介入により、更なる進行抑制効果が期待されるかもしれません。一方で、本シンポジウムの講演からも示されたように、生活の質の改善や脳血管障害リスク管理により、認知機能を維持できる可能性が明らかにされました。これらのことから、より早期に認知機能の変化を捉え、アミロイド病理を確認し疾患修飾薬による介入治療と生活環境改善・脳血管障害リスク管理を組み合わせることにより、神経機能を可能な限り維持するための認知症診療が期待されます。そのためにも、一人でも多くの対象者を適切な時期にスクリーニングできるかが重要になります。医療機関に受診する前の認知機能スクリーニング健診や元来の個人の能力を考慮した早期診断法の開発が大切かもしれません。認知症疾患センターの役割も精神症状対応や生活支援・介護から、啓蒙・予防・早期診断および疾患修飾薬を用いた治療への関りに変化しています。本シンポジウムでは疾患修飾薬の登場に伴い、どのように認知症診療を進めていくべきかを一緒に考えてみたいと思います。

【略歴】

1988年 名古屋市立大学医学部医学科卒業
1998年 名古屋市立大学大学院医学研究科終了 博士 (医学)
2013年 名古屋市立大学大学院医学研究科 神経内科学教授
2019年〜現在 名古屋市立大学病院 副院長兼務
2023年〜現在 名古屋市立大学 学長補佐兼務

PPIがひらく神経難病の明日：
病態治療研究への患者市民参画

座長：高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科 生
体病態情報科学講座 臨床神経生
理学
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〉

研究への患者市民参画(PPI)は、医学研究・臨床試験プロセスの一環として研究者が患者・市民の知見を参考にすることであり、国際的には医学研究の全ての分野で必須となっている。PPIを進めることで、研究者は研究開発を進める上での新たな視点と価値を獲得することができ、患者・家族は研究計画に研究参加者の意見を反映させるとともに研究内容を理解し進捗を把握することができる。患者数が限られる遺伝性神経難病の分野では、病態研究・臨床試験の計画やリクルートのみならず、患者家族の研究に対するニーズの把握やゲノムリテラシーの向上、国際連携など様々な面でPPIを研究に生かす必要がある。本セッションでは各疾患におけるPPIの取り組みについて、研究者と患者会の両方の視点で進捗を共有し、疾患の垣根を超えた交流を図る。

後援：日本小児神経学会

S-32-1 球脊髄性筋萎縮症の早期
治療法開発に向けたPPI

○勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学



神経変性疾患を対象とした治療法開発にはいくつかの課題がある。先行する臨床試験が少なく評価指標が確立されていないこと、患者数が少なく効率的な被検者募集が必要であること、などである。さらに最近では、より早期に疾患修飾療法を開始することで効果が最大化されるとも考えられており、発症前臨床試験の数も増えてきている。これらの状況は球脊髄性筋萎縮症(SBMA)についても当てはまるが、我々は患者会であるSBMAの会との連携による患者市民参画(PPI)を通じて課題に取り組んできた。本講演では、患者報告アウトカム(PRO)、医師主導治験の実施、ゲノムリテラシーに関するPPIを紹介する。近年、領域を問わず多くの臨床試験・治験で評価指標として用いられているもののひとつがPROである。SBMAに対しては世界的にもPROが確立されていないため、我々はSBMAの会との連携を通じて患者にアンケートを実施し、生活上の困りごとをリストアップしていただいた。次にそれを分類し、SBMA特異的なPROを作成した(SBMAPRO)。さらにPROを多数の患者から聴取することで、PROのスコアが従来の評価指標と相関を有することを確認した。医師主導治験の実施については、患者さんの自覚症状として頻度の高い寒冷麻痺の病態研究から始まったリバーストランスレーショナルリサーチを通じて、ナトリウムチャンネル阻害剤であるメキシレチン塩酸塩の医師主導治験(Med-SBMA)を開始している。本治験のプロトコルにはSBMAの会との話し合いの結果を反映させており、被検者リクルートにも患者会との連携が大きく寄与した。ゲノムリテラシーは、今後の治療法開発の方向性を見据えたPPIの取り組みである。他の神経変性疾患同様、SBMAについても今後、発症前臨床試験が必要となる可能性が高いが、その実施のためには発症前のバイオマーカー開発に加え、保因者診断を行う必要がある。そこで、我々はSBMAの会と連携し、患者が自分の遺伝情報をどの程度正確に理解し、周囲の人たちと共有しているか、また家族の未発症者に対する保因者診断の是非をどのように考えてるか、などに関する調査研究を行った。本研究は国際患者会であるKennedy Disease Association(KDA)とも連携し、グローバルに展開した。その結果、地域によるゲノムリテラシーや情報共有の在り方の差異が明らかとなった。

【略歴】

1995年名古屋大学医学部を卒業し、名古屋第二赤十字病院にて臨床研修。2003年名古屋大学大学院医学系研究科を修了した後、同客員研究員・高等研究院特任講師などを経て2015年7月から現職。卓越大学院CiBoGプログラムコーディネーター。日本学術会議連携会員。

S-32-2 SBMA患者会の取り組み

○濱田 之彦

SBMAの会



「SBMAの会」はSBMA患者と家族、そして支援者とともに、2013年6月に設立した患者会である(顧問:愛知医科大学学長祖父江元先生、名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学教授 勝野雅央先生、会員数:254人、2024年10月時点)。本会は(1)患者と家族の医療、福祉、生活環境の向上と情報の発信に関すること、(2)医療機関との協力をすすめる原因の究明、治療法確立の促進に関すること、(3)他の患者団体との交流を図り、連帯して社会に対する働きかけに関すること、を中心に活動してきた。具体的には、事業として、研究支援事業、医療機関・製薬会社、その他団体との連携を行っている。また、会員サービスとして、総会、医療セミナー、交流会、会報、SBMAの会10周年記念事業として、患者本人や家族の物語「SBMAの物語」の公開、保因者ネットワークの開設などを行い、患者と家族が積極的にこの病気と向かい合い、病気に負けない勇気を共有してきた。医療機関との連携として、「球脊髄性筋萎縮症における転倒・骨折の実態調査」(東名古屋病院)を患者・保因者へアンケートの依頼を行った。また、名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学講座には設立時より多大なご支援、ご指導をいただき、近年、研究への患者・市民参画(PPI)を経験する機会を得た。疾患評価スケールの開発、新しい治験の計画に関する意見交換会、SBMA患者および女性保因者を対象とした遺伝リテラシーの調査にて協力・連携を実施した。PPIに参画することで、医師(研究者)と患者双方の知識を融合させることができる。患者として研究に参画することで、研究の必要性をより身近に感じることができ、また、患者だけでなく、女性保因者も参画することが可能である。医師や研究者とのつながりが生まれることで、孤立感が軽減し、自分の存在意義や自身の病気への理解が深まる。これにより、治療や健康管理へのモチベーションが向上し、未来に対する希望やポジティブな感情が生まれる。PPI活動を通じて、患者自身が受動的な「支援される立場」から、積極的に「貢献する立場」へと意識を転換することが、QOL(生活の質)の向上における重要な鍵であると考えられる。今後も患者会としてPPIに積極的に参画し、患者・医療従事者・研究者が連携し、治療法の確立と患者・保因者の生活向上に向けて活動を進めていきたい。

【略歴】

SBMA患者(2009年発症、2013年遺伝子解析診断 反復数52)
2013年「SBMAの会」に入会。
同会医療セミナーで講師の方の講演を聴き、研究者の存在に希望を見出す。
2015年5月 事務局員として患者交流会の運営や地域連携活動に参加。
2021年5月 副会長に就任。
2022年5月 会長に就任。
患者支援や啓発活動、医療機関・製薬会社との連携強化に取り組んでいる。
趣味は写真撮影。写真を通じて、身体障害者や難病患者、患者会の存在を広く知ってもらうことに努めている。

S-32-3 東アジアCADASILレジ
ストリ構築と治療法開発
にむけた国際PPI

○猪原 匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科



皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性(顕性)脳動脈症(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)(指定難病124)は、最も高頻度な遺伝性脳小血管病である。CADASILは側頭極の白質病変などの虚血性変化を特徴とするが、いくつかのNOTCH3バリエーションは出血性変化に関与する。例えば、東アジアに特異的なNOTCH3 p.R75Pバリエーションは側頭極病変が軽微で、深部微小出血が多発する。現在のところ、疾患修飾療法は存在しないが、我々はペプチドホルモンであるアドレノメデュリンをCADASIL患者に投与する第II相治験であるAMCAD試験を完遂した。また、東アジアのCADASIL 1000人レジストリ(CADREA研究)を開始し、今後病態解明と治療法の開発に期待がかかっている。

我々のCADASILの研究開発において患者会の果たしてきた役割は大きい。まず、当センターに通院中のCADASIL患者に対して最新の情報を提供できる仕組みとして「CADASIL知ってる会」を発足させ、1年に1度の患者・家族との会合に加えて、会員であれば自由に参加できる、3か月に1度の小ミーティングを国立循環器病研究センターで開催している。AMCAD試験の開始前に、患者会を対象とした説明会を開催したことは、およそ1年で患者登録を完遂できた大きな要因になった。さらに、2023年5月に韓国済州島、2024年7月に京都で開催された国際CADASIL会議では、韓国のCADASIL患者会と「CADASIL知ってる会」の会員との交流が行われ、国際的なPPIも実現した。CADREA研究キックオフが行われた京都会議に患者会に立ち会っただけことは、日本、韓国、台湾の研究者が一丸となってCADASILの病態解明と創薬に向けた取り組みを開始することの号砲となった。CADASIL患者およびご家族の治療法開発への思いを真摯に受け止め、医師・研究者のみでなく、患者・家族の積極的な参画を大きな推進力に変換して、一日でも早くCADASILに対する治療法の開発を実現したいと考えている。

【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
2025年 1月 国立循環器病研究センターCADASIL創薬研究部部長(併任)

S-32-4 カダシル患者として患者
会活動の意義

○二股 依子

CADASIL知ってる会

CADASILと診断され、様々な人に出会ってきた。振り返って考えてみると、診断までの経緯もご縁に導かれたと感じる。様々な先生方とご縁の中で、現在まで暮らしてきている。患者にとって知りたいことを医療者に聞けることは、大きな安心につながる。診察時は、聞きたいことを全て聞くには時間が足りない。その後、帰宅してから、様々な疑問が沸き上がる。時折不安な気持ちになりながら、日々を送り、次の診察時に主治医の先生にお尋ねする。同じ病気の他の患者さんはどうしているんだろう？ どんな工夫をしているんだろうか？ そんなことを考えながら、ただでさえ少ない病気について情報を探していく。インターネットには、読むと不安になるような情報もあり、前向きな気持ちではない時は目にすることもできない。自身の親や親せきの姿を目にしており、この先の自分を考えると言葉に尽くせないほど悩んできた。悩みぬいた結果、自分の興味のあること、やりたいことを楽しんでやりつくそうと思うようになった。その一つが韓国語だった。この得意な言語を活かして、国立循環器病研究センターのCADASIL 知ってる会では、韓国や日本で、韓国の家族会の人と交流を図る機会にであった。カダシルの患者数がとても多いという済州島 島の風を受けながら様々なことを想像してみる。私の先祖はこの海を越えてきたのかもしれない。大好きな国である。なんだかわくわくする。

また去年から私はもう一つの挑戦をしている手話である。ところがやってみてこれは思った以上に難しいことに気が付いた。頭で考えたことを声を出すという思考回路を使わず手で表現して疎通を図る。大変苦戦をしている。しかしながらこれからも 韓国語のような有声でなく無声の部分を使って表現することの得意部分にトライしようと思う。このようにできないことに挑戦する。これは私がカダシルだからである。カダシルでなければわたしはこのような生き方をしなかったであろう。

まだまだ先に進みたいカダシルと共に。

私はカダシルという病を得て幸せなのである。

【略歴】

1959年 三重県生まれ
1997年 左手に痺れを感じ MRI 検査京都大学附属病院脳神経内科検査入院 CADASILと診断を受ける
2022年 国立循環器病センターにてAMCAD治験(CADASILに対するアドレノメデュリン試験)に参加

S-32-5 筋強直性ジストロフィー
治療開発における患者・
市民参画(PPI)と国際連
携の取り組み

○高橋 正紀

大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学講座 臨床
神経生理学

筋強直性ジストロフィー(DM)は成人で最も頻度の高い遺伝性筋疾患である。本症1型(DM1)の遺伝的原因是は、DMPK遺伝子の非翻訳領域にあるCTGリピートの異常伸長である。ここ20年の間にRNA異常症としての病態機序が明らかになったことから、治療研究が急速に進展してきた。

そこで日本においてもアカデミアでは、この10年間、臨床開発の基盤整備を進めてきた。患者レジストリの構築、臨床研究ネットワークの整備、患者報告アウトカム指標(PRO)の開発、自然歴研究の実施などに積極的に取り組んできた。これらの活動において、患者団体はアカデミアと協働して重要な役割を果たしてきた。例えば、患者レジストリへの登録促進活動や、臨床研究参加の意義を伝える啓発活動を主導してきた。さらに、研究プロジェクトの計画段階から参加し、患者目線での意見を積極的に提供している。

これらのアカデミアと患者の協力体制は、DMコミュニティの世界的特徴を反映している。International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) 会議は1997年にアカデミアと患者が手を携え設立し、本症の唯一の国際学会として2年に1回25年以上にわたり継続開催されている。IDMCのメインパートの会議では患者会からの発表が研究者に対して行われ、最終日はホスト国の患者団体が自国患者を対象としたイベントを主催するのが最近の恒例である。また2021年には、患者団体が中心となりGlobal Alliance for DM Awarenessが設立され、世界の患者団体、研究機関、企業など合計60を超える団体が加盟し、本症の啓もう活動のために一致団結して取り組んでいる。

日本のアカデミアと患者団体は、これらの国際的な活動に積極的に参加し、それぞれが海外の研究者、企業、患者団体と顔の見える信頼関係を築いてきた。アカデミアは研究協力や共同研究を基盤とした連携を推進し、患者団体は患者視点を反映した意見や活動を通じて協力体制を強化している。これら両者の役割が相互に補完し合うことで、日本のアカデミア単独では成し得ない強固な国際連携が構築されている。この連携は「誰一人取り残さない」という理念を実現するため、全ての患者がケアの進歩と治療の恩恵を受けられる未来を目指す大きな原動力となっている。

【略歴】

1989年大阪大学卒、国立療養所刀根山病院(現NHO大阪刀根山医療センター)、1997年米国マサチューセッツ総合病院・ハーバード大学、2001年より大阪大学神経内科学。2016年より、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻臨床神経生理学教授(大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科、遺伝子診療部 兼任)。希少骨格筋疾患、特にイオンチャネル異常症や筋強直性ジストロフィー(DM)の基礎および臨床研究に長年従事。DMの筋強直や心臓伝導障害が、それぞれ骨格筋型塩化物イオンチャネル、心筋型Naチャネルのスプライス異常によることを示した。日本のDM患者登録(Remudy)を国立精神神経医療研究センターと協力運営し、患者自然歴およびバイオマーカーなどの臨床研究を取りまとめている。日本の患者会(DM Family)や海外の患者団体、研究者、臨床医と密接な関係を持ち、2022年には日本で第13回のIDMC(International Myotonic Dystrophy Consortium)会議を主催したほか、世界的な自然歴研究を含むいくつかの国際共同研究プロジェクトに携わっている。

S-32-6 世界中の患者とともにー 筋強直性ジストロフィー 患者会の取り組み



○妹尾みどり

特定非営利活動法人 筋強直性ジストロフィー患者会 (DM-Family)

■設立の動機は「レジストリに参加する患者を増やしたい」
筋強直性ジストロフィー患者会は2016年に設立した。レジストリとは何か、なぜ遺伝子検査が必要なのかを理解しないまま「確定診断」という言葉におびえ、遺伝子検査を拒絶する患者と家族に向け、患者が患者にレジストリを勧めたら、状況が変わるかもしれないと動き始めた。

■国際筋強直性ジストロフィー会議(IDMC)から国際連携へ
2年に一度開催される医療者・研究者が集まるIDMCは、患者と家族が登壇するセッションを設けている。当会も2017年から参加し、会場で他国の患者団体と交流してきた。そのつながりから、2020年に筋強直性ジストロフィー国際連盟を共同設立、9月15日を「国際筋強直性ジストロフィー啓発の日」と定めて世界各国の患者団体や研究機関、製薬企業が協調し、この病気の啓発活動を行っている。

■世界中の患者とともに

患者は「早く何とか、全部元に戻してほしい」と言う。遺伝子を治すという新しい医療に向かう医療者や研究者は「一つ一つ問題を切り崩していく」と考える。そこには大きなすれ違いがあるのではないかな。

患者は「学ばなくていい、考えなくていい」という旧来の価値観を捨て、いろいろな取り組みを試みる必要があるだろう。まずはこの病気の正しい療養生活、社会にあるさまざまな制度を知ることが基本となる。

それだけではなく、病気の原因である遺伝子を学び、現在進んでいる研究は何を目的としているのかを理解できるようになることも重要だ。

患者数が少ない病気だからこそ、世界中で力を合わせる必要がある。それには、研究の国際連携が欠かせない。

患者自らが数少ない1例であると自覚して研究に臨むことが、治療に向けたもっとも早い道のりであると理解してもらうことを目指して、当会は活動を続けていく。

何も知らずにイメージする「元に戻る」ではなく、研究参加が患者の人生の貴重な1ページとなることを願う。

【略歴】

1987年、多摩美術大学デザイン科グラフィックデザイン専攻卒業。同年、ソニー株式会社に入社し宣伝制作を担当。1999年に有限会社フロントを設立し、プロデューサー・コピーライターとして宣伝制作を継続している。
2006年に妹、筑野(はたの)あかねが筋強直性ジストロフィーの診断を受ける。当時は軽症だったが、徐々に症状が進行し、2013年から通院に付き添い、妹の病気について学び始める。2014年に「筋強直性ジストロフィー情報集(DM-info)」をFacebookページにて開始。2016年、筑野あかねの希望により、同じ病気を持つ仲間10人とともに特定非営利活動法人筋強直性ジストロフィー患者会(DM-Family)を設立し、今に至る。本業の宣伝制作を行いつつも、筋強直性ジストロフィー患者会の事務局長として会全般の運営責任を担っている。

S-32-7 脊髄性筋萎縮症の早期診 断・治療実現へのPPI



○齋藤加代子

東京女子医科大学 ゲノム診療科

脊髄性筋萎縮症(SMA)は90%以上が小児期に発症する下位運動ニューロン病である。I型は新生児期から乳児期発症、人工呼吸管理なしでは2歳までに多くが死亡していた。その重篤さと呼吸筋障害による致命的経過ゆえに根本治療が望まれてきた。2015年、核酸医薬の国際共同治験(ISIS-SMNRx試験)に日本の11人-I型は生後2~5か月の3人、II型は2~9歳の8人-I型の小児が参加した。これがSMAの疾患修飾治療時代の幕開けである。治験参加を目的のひとつとして2012年より日本医療研究開発機構(AMED)の資金下で構築された患者レジストリー(SMARTコンソーシアム<https://www.smart.org/>)は、SMA家族の会の協力の下に、当時、登録者150人であった。二重盲検ランダム化比較試験(RCT)のため、3人中1人が偽薬となる臨床試験であったが、海外から治験の有効性が漏れ聞こえる背景において、患者・家族・医療者の治療薬開発への熱い思いが、「小児への髄腔内投与」という厳しいハードルを乗り越えてSMARTコンソーシアムを通じた登録がなされた。実薬群とプラセボ群の運動発達の差は明らかで、前倒しにて全員が実薬となり、以降、I型においてはRCTを実施しないこととなった。2017年には遺伝子治療薬の有効性が公表され、第3相試験参加の連絡が届いた。折しもI型の患児の母が妊娠し罹患の場合には迅速に治療を受けたい、という希望をもたれていた。遺伝子治療の海外実績の情報提供を含み十分に話し合った末、SPRINT試験登録を希望された。合計3人の患児の母の妊娠にて、発症前遺伝子治療治験を実施し、全例で発症抑制がなされた。低分子薬においても、SMARTコンソーシアムおよびSMA家族の会WEBサイトへの治験案内掲載を通して、参加希望者からの連絡と登録がなされ、これらが成功の一因であった。核酸医薬高用量試験、遺伝子治療薬髄腔内投与試験等の治験においても、大きな推進力である。

現在、新生児スクリーニング検査の公費事業化が進行中である。SMAの専門医師として、関連学会員として、SMA家族の会メンバーと共に、こども家庭庁への要望、担当者との打ち合わせ、関係議員との面談等を実施、その成果として国の事業へと体制が変わりつつある。小児難病・稀少疾患SMAにおいて臨床研究、治験、実臨床等、様々な局面で患者・家族の参加が、新しい制度として成り立つ事業の基盤となっていくことを実感している。

【略歴】

1976年 東京女子医科大学 卒業
1980年 同 大学院 臨床医学系小児科学修了
1980年 同 小児科 助手
1999年 同 小児科 講師、助教授を経て、教授
2001年 同 大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野 教授
2004年 同 遺伝子医療センター 教授・所長
2016年 同 副学長
2017年 同 定年退職
2017年 同 名誉教授、遺伝子医療センター(現、ゲノム診療科)特任教授 現在に至る

S-32-8 「SMA家族の会」の取り組み

○大山 有子

SMA家族の会



「SMA家族の会」(<https://www.sma-kazoku.net/>)はSMA(脊髄性筋萎縮症: ウェルドニッヒ・ホフマン病とクーゲルベルグ・ヴェランダー病を含む)患者と家族を中心に、それを支援する医療関係者をはじめとした専門職や支援者等から構成される。1999年に発足、全国約280家族の正会員を有し、その約6割が未成年患者、約4割が成人患者、乳幼児発症型は全体の約8割である。患者家族・医療関係者・企業・支援者等の広範なネットワークの形成、根本的な治療方法の開発、適切な診断及び治療環境整備等のための活動を通じて、SMA患者家族が安心して生活できる医療・福祉体制を構築し、自立生活のために物理的・社会的・制度的・心理的障壁のない社会を実現することを目的としている。

2015年核酸医薬国際共同治験の開始を機に、医療関係者や製薬企業との協働を開始した。翌年には新薬への関心の高まりを受け患者家族による50通以上の要望書を収載した冊子を作成、厚生労働省及びPMDAに対して5年間で計6回の陳情を行い、3つの新薬の早期承認に努めた。承認後も核酸医薬においては遅発型への適応等、遺伝子治療薬においては投与前検査の迅速化や国内在庫確保等の課題解決に取り組んだ。2021年と2024年には大規模な使用者調査を行い患者家族のニーズを把握、新薬の保管方法や投与器具、剤形の多様化等、治療環境の改善に尽力した。現在は核酸医薬の高用量化や遺伝子治療薬の投与経路の拡充に向けて討議を重ねている。

SMAを取り巻く治療環境の変化を受け、2021年には指定難病の診断基準及び小児慢性特定疾患の疾病状態の程度の改訂についても厚生労働省へ要望を行った。また拡大新生児スクリーニング全国公費実施の実現に焦点を当てたワーキンググループ「チームいっちに」(<https://smahpproject.wixsite.com/nbs12>)を立ち上げ、小児神経学会等の医師らと協力し、こども家庭庁等への要望、全国医療機関への啓発、マスコミ等を介した市民への周知を精力的に行った。拡大新生児スクリーニングは2024年よりこども家庭庁による実証事業が実施されているが、国内全ての新生児に関与する事業であるため、今後は市民による参画の可能性も検討したい。なお2022年には医療関係者・複数の製薬企業・患者家族の三者による協働的な語り合いの場「SMA未来会議」を発足し、海外の医療機関や患者団体とも連携しながら主体的かつ多様な参画形態を目指す活動を継続している。

【略歴】

2008年長男が脊髄性筋萎縮症Ⅰ型と診断、2014年SMA家族の会役員就任。2018年同会会長就任。SMA患者家族のQOL向上及び治療環境整備のための活動等に尽力している。

Incretin-related drugs: a possible panacea?

Chairs : Noriko Isobe

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

Yasuyoshi Kimura

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

《Objective》

Incretin hormones, which include glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), are gut peptides secreted upon nutrient intake. As incretin lowers blood glucose levels and decreases appetite, incretin mimetics are now marketed for the treatment of diabetes and obesity. Of note, incretin binds to its G-protein coupled receptor and transduces multiple signals which enhance cellular survival and modulate inflammatory responses. Based on this molecular biological action, incretin-related drugs such as GLP-1 receptor agonists have recently attracted attention for their potential as “panaceas” for many chronic conditions, including neurological disorders. In this symposium, leading researchers will give a talk and discussion about incretin mimetics and their potential applications, particularly in Parkinson's disease and Alzheimer's diseases.

S-33-1 Incretin-related drugs for the treatment of diabetes and obesity



○ Iichiro Shimomura

Department of Metabolic Medicine, Osaka University
Medical School, Japan

The numbers of the subjects with diabetes and/or obesity have been surging worldwide, and it gets a serious socio-economic problem especially in developed countries. On such era, incretin-related drugs emerged and are attracting great attention.

Initially GLP-1 agonists were developed and lunched as anti-diabetes drug enhancing physiological character of GLP-1. GLP-1 is secreted from intestinal cells by the stimulation of absorbed nutrients, mainly glucose, and targets and enhance insulin secretion from pancreatic beta cell, and also decrease the gastro-intestinal movement for nutrient absorption, which result in blood glucose lowering.

Recently, several incretin-related drugs, including GLP-1 or GLP-1/GIP dual agonist, were shown to have anti-obesity effects as well and some are now clinically available. Such compounds are relatively common in low molecular weight, and suggested to go through blood-brain barrier and target neural center for feeding/appetite via neural GLP-1/GIP receptors.

These drugs have been accumulating clinical evidence to improve and prevent many obesity-related commodities including hypertension, dyslipidemia, cardiovascular event, hepatic steatosis, renal dysfunction, and also mortality, in addition to diabetes.

For the last several years, we have been investigating the effects of GLP-1 agonist on eating behavior and food preference in Japanese obese type2 diabetes subjects. Through the works, we are obtaining interesting features of these drugs to be beneficial for the subjects with obesity and diabetes.

【Curriculum Vitae】

Education and position:

1989: Faculty of Medicine, Osaka University (M.D.)

1993: Osaka University Graduate School of Medicine (Ph.D.)

(Dr. Yuji Matsuzawa)

1995-2001:

University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas

(Drs. Joseph L Goldstein and Michael S Brown). 1995-1997:

Postdoctoral fellow, 1997-1999: Instructor, 1999-2001: Assistant

Professor

2002-2004:

Professor, Department of Medicine and Pathophysiology,

Graduate School of Medicine, Graduate School of Frontier

Bioscience, Osaka University.

2004-present:

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine and

Metabolic Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka

University.

DIRECTOR OF SCIENTIFIC SOCIETY

Vice Chairman and Director of the Japan Society for the Study of Obesity

Director of the Japan Diabetes Society

Director of Japan Endocrinology Society

Director of Japanese Society of Molecular Medicine

S-33-2 Repurposing of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) drugs; a potential panacea?



○ Yasuyoshi Kimura

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

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are a class of drugs used to treat type 2 diabetes and obesity. Beyond the current indications, recent studies have shown their potential benefit for a wide range of chronic conditions. Several pathways are thought to be involved in the beneficial effects, including regulation of blood glucose levels, weight loss, brain effects, and anti-inflammatory effects. Clinical trials have suggested that GLP-1 drugs can reduce the risk of death, stroke, and heart attack in obese/overweight cardiovascular patients, reduce the risk of dialysis and transplantation needs in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease, improve obstructive sleep apnea, and delay worsening motor symptoms of Parkinson's disease (PD). For PD, a phase 3 trial of exenatide is ongoing in the UK, and we are conducting a phase 2 trial of oral semaglutide tablets in Japan. Other studies have suggested efficacy in Alzheimer's disease, depression, craving and addiction to alcohol, tobacco, opioids and cocaine, polycystic ovary syndrome, fatty liver disease, and inflammatory conditions including arthritis. Thus, GLP-1 drugs sound like a panacea. However, we don't know the exact and comprehensive mechanism of GLP-1 drugs, why some people respond well on the drugs and others do not, or what happens after years or decades of GLP-1 drug use, especially in non-obese people.

This symposium will outline the repurposing of GLP-1 receptor agonists and discuss whether GLP-1 drugs could be useful for other chronic diseases.

[Curriculum Vitae]

Dr. Yasuyoshi Kimura is an assistant professor in the Department of Neurology, Graduate School of Medicine, the University of Osaka. He received his M.D. from the University of Osaka in 2008. He completed a residency in clinical neurology at the Higashiosaka City Medical Center and Osaka University Hospital. After obtaining his Ph.D. degree from the University of Osaka in 2016, he worked as an assistant professor there. From 2017 to 2019, he worked as a postdoctoral research fellow at the Institute for Cell Engineering, Johns Hopkins University School of Medicine, USA. He became a specially appointed assistant professor (from 2020) and an assistant professor (from 2021) in the Department of Neurology, the University of Osaka. His current research interests include neurodegenerative disorders especially alpha-synucleinopathy and development of treatments.

S-33-3 Potential role of GLP1 receptor agonists in treatment of Alzheimer's disease



○ Takeshi Ikeuchi

Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. The deposition of amyloid-beta ($A\beta$) and phosphorylated tau are recognized as pathological hallmark of AD. Other pathophysiology underlying AD includes neuroinflammation and insulin resistance in brain. Disease-modifying therapy using anti- $A\beta$ monoclonal agents such as lecanemab and donanemab have been clinically implemented in Japan. Although the clinical trials met the endpoint, clinical benefit obtained by anti- $A\beta$ therapy was relatively modest with approximately 30% reduction in clinical progression. Thus, alternative therapeutic targets need to be explored for AD. Glucagon-like peptide is an incretin hormone that decreases postprandial glycemia. GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) has been clinically used in treatment of type 2 diabetes and obesity. GLP-1 signals via GLP receptors in brain are associated with regulation of food intake. Increasing attention has been paid to protective effects of GLP-1 RA on brain. Epidemiological studies reported reduced incidence of dementia in patients who were prescribed GLP-1 RA. In addition, increasing exposure to GLP-1 RAs resulted in a decrease in the risk of dementia. On the basis of basic research and epidemiological findings supporting the potential role of GLP-1 RA in treatment of AD, two double blind, placebo-controlled phase 3 studies (Evoke and Evoke+) are ongoing using semaglutide for early AD patients. In each trial, 1,840 amyloid-positive participants aged 55-85 years with mild cognitive impairment (MCI) due to AD or mild AD have been randomized (1:1) to oral semaglutide or placebo for 156 weeks. The primary endpoint is change in the CDR-SB (clinical dementia rating-sum of box) from baseline to 104 weeks. The read-outs of the trials will be open at the end of 2025. In this symposium, the potential role of GLP-1 RA in the treatment of AD will be presented.

[Curriculum Vitae]

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

S-33-4 The LIXIPARK trial: lixisenatide to treat patients with early Parkinson disease (PD)



○ Olivier Rascol^{1,2,3}

¹Neurosciences and Clinical Pharmacology at Toulouse University Hospital, France, ²Clinical Pharmacology at University of Toulouse, France, ³Clinical Investigation Center INSERM, France

Lixisenatide, a GLP1-Receptor agonist, approved for treating type-2 diabetes, has neuroprotective properties in preclinical PD models. The objective of the LIXIPARK trial was to evaluate the “disease-modifying” effect of lixisenatide as adjunct to antiparkinsonian medications in patients with early PD.

In this phase II trial run at 21 centers of the French NS-Park/FCRIN network, patients with early PD (< 3 years since diagnosis) on stable symptomatic medications without motor complications were randomized to 20 µg subcutaneous lixisenatide or placebo once daily for 12 months, followed by a 2-month wash-out period. The primary endpoint was the change from baseline to month-12 in MDS-UPDRS III score in the ON condition. Secondary endpoints included: (a) mean changes from baseline in MDS-UPDRS I and II in ON (month-12), and levodopa equivalent daily dosage (LEDD) (month-12); (b) mean MDS-UPDRS III score in the practically defined OFF condition at month-14 (end of wash-out) and (c) safety and tolerability.

156 patients were randomized (78 on placebo; 78 on lixisenatide; mean age=60 years, time from diagnosis=1.4 years, MDS-UPDRS III=15, LEDD=330 mg/d). At month-12, MDS-UPDRS III score had increased significantly less on lixisenatide than placebo (difference 3.08; 95%CI 0.86-5.30; p=0.007). At month-14, mean MDS-UPDRS III score in OFF was significantly lower on lixisenatide than placebo (difference 3.0, 95%CI 0.1-5.8; p=0.045). There was no difference in other secondary outcomes including LEDD. Safety was in line with what is known in diabetes, with more frequent nausea on lixisenatide.

Lixisenatide had beneficial effects on motor progression in patients with early PD, supporting a disease-modifying effect warranting further investigations and comparisons with other GLP1 agonists currently under assessment for neuroprotection PD.

[Curriculum Vitae]

Doctor Olivier Rascol is a neurologist specialized in Movement Disorders, Professor of Clinical Pharmacology at Toulouse University Hospital. Dr Rascol is running Toulouse Clinical Investigation Centre (CIC14136) since 1994 and Toulouse Space Clinic since 1998. He is coordinator of Toulouse Expert Center for Parkinson Disease (PD) and of the national French Reference Center for Multiple System Atrophy (MSA). Dr Rascol is the chair of the NS-Park/F-CRIN Network on clinical research in PD since 2010 and of the National French Clinical Research Infrastructure Network F-CRIN.

As a clinical neuropharmacologist, Pr Rascol's main fields of interest are clinical trials, biomarkers and pharmaco-epidemiology of PD, MSA and other movement disorders. Pr Rascol has been involved in the development of most marketed antiparkinsonian medications within the last 30 years. He is currently running several trials for disease progression (neuroprotection) or symptomatic management of PD and MSA in collaboration with national and international academic and industry partners. Pr Rascol is a scientific advisor for French and European scientific organisations, patients' associations, drug agencies and international pharmaceutical companies.

Pr Rascol has been invited worldwide to give more than 550 lectures in Europe, North America, South America and Asia, and published 600 articles in international scientific journals.

アミロイド β とタウをめぐる認知症病態研究の最前線

座長：池田 佳生 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学
太田 康之 山形大学医学部 内科学第三講座神経学分野

＜ねらい＞

認知症疾患の中で最も頻度の高いアルツハイマー病に対しては、アミロイド・カスケード仮説に基づいて開発された抗アミロイド β モノクローナル抗体製剤であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として臨床使用されるようになった。しかしながら、アルツハイマー病の病態に関与するもう1つの因子であるタウ蛋白のもたらす神経変性のメカニズムや、病態形成におけるグリア細胞の関与、さらにタウ蛋白の凝集を病因とする進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症といった、認知症を呈する各種のタウオパチーの臨床的・病理学的特徴がどのようにして形成されるのかについては不明な点が多い。本シンポジウムでは、アミロイド β とタウをめぐる認知症病態研究の最先端の知見について、各分野におけるエキスパートに解説をしていただく。

S-34-1 タウオパチー病態における 鋳型依存的タウ凝集機構



○長谷川 成人

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野

タウの蓄積病変を伴う疾患はタウオパチーと総称される。タウの病変は様々な疾患において認められることから原因ではなく終末産物と考えられた時期もあったが、家族性認知症におけるタウ遺伝子変異の発見や、疾患脳の病理生化学解析などから、病的タウは様々な疾患を定義づけるような病変であり、神経変性の直接的な原因と考えられるようになってきた。タウは微小管との結合に関わる繰り返し配列が3つの3リピート(3R)タウと4つの4リピート(4R)タウに大別されるが、ピック病では3Rタウのみが、進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)では4Rタウのみが、またアルツハイマー病(AD)では両者が蓄積する。その蓄積メカニズムは不明であったが、最初のできた凝集核が鋳型のように働き、正常型タウを同じ構造に変換しながら増幅、線維化し、さらに細胞間を超えて伝播することで、病変が広がるという考え方が提唱された。細胞モデルや動物モデルで検証が進み、最近この考えが浸透してきたように思われる。また近年、様々な患者脳に蓄積するタウ線維の折りたたみ構造がクライオ電子顕微鏡解析により次々を解明され、プリオン様伝播の考えを構造化学的にも支持するものとなっている。プリオン様伝播を標的とした診断薬や、タウの凝集を抑える疾患修飾薬が開発されることが期待される。

【略歴】

1992年 博士(医学)取得 (東京大学医学部 論文博士)
1993年 東京大学 医学部、脳研究施設 助手
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
2020年 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 分野長
現在に至る

S-34-2 細胞外タウの恒常性維持機構と神経変性



○山田 薫¹、西田 達¹、
西山 里瑳¹、石田 和久¹、
五十嵐博中²、岩坪 威¹

¹ 東京大学、² 新潟大学・脳研究所

アルツハイマー病をはじめとする多くの神経変性疾患では、タウタンパク質の異常凝集が神経細胞死の主因となっている。これまで、タウの蓄積に関与する機構として、分解、リン酸化、凝集といった細胞内プロセスが主に研究対象とされてきた。一方で、タウは細胞内で凝集するだけでなく、細胞外腔に放出され、再取り込みを介して隣接する神経細胞に伝播し、病変が脳内で広がるという特徴を持つ。このような伝播の特性に着目し、我々は細胞外タウの恒常性維持機構がタウ蓄積に影響を与えるのではないかと独自の視点から研究を進めてきた。

我々のグループでは、細胞外タウの恒常性維持に関わる2つの主要なプロセス、すなわち細胞外への放出と放出後のクリアランスに焦点を当てた。まず、タウの細胞外放出が神経活動依存的に生じることを示すデータ(Yamada et al., J Exp Med 2014)を基盤に、慢性的な神経活動の活性化がタウ伝播に与える影響について検討し、神経活動の増加がタウの異常蓄積を促進するという知見を得た(Nishida, Yamada et al., IJMS 2024)。一方、細胞外に放出されたタウのクリアランスについてはこれまでほとんど解明されていなかったが、我々は脳のグリンパティックシステム(glymphatic system)がこのプロセスに重要な役割を果たしていることを初めて同定した(Ishida, Yamada et al., J Exp Med 2022)。さらに、このシステムの機能障害がタウの異常蓄積や神経変性の進行を加速させることも明らかにした。

本講演では、これらの研究成果に基づき、細胞外タウの動態とその病理学的意義について解説する。また、細胞外タウの恒常性維持機構の破綻が神経変性疾患にどのように寄与するのかを議論し、この知見が将来の治療法開発にどのように活かせるのかを考察する。特に、細胞外タウ動態の調節を標的とした新たな治療戦略の可能性について展望を示したいと考えている。

【略歴】

2025年3月～ 東京大学医学部附属病院・認知症共生社会創成治療学・特任准教授
2014年～2025年 東京大学医学系研究科・神経病理学分野・助教
2009年～2013年 米国ワシントン大学 (David M. Holtzman lab)、Postdoctoral Researcher
2008年 東京大学薬学系研究科博士後期課程修了 薬学博士

S-34-3 アルツハイマー病の病態形成におけるグリア応答



○齊藤 貴志

名古屋市立大学・脳神経科学研究所・認知症科学分野

認知症・アルツハイマー病(AD)は、進行性の認知機能障害であり、少子高齢社会における喫緊の社会問題となっている。疾患発症までの病理時系列では、老人斑の沈着(アミロイドβペプチド:Aβの蓄積)から神経原線維変化(過剰にリン酸化されたタウの蓄積)の形成、そして神経変性・細胞死に至るプロセスをAD continuumとして捉えるようになってきた。近年、ADを含む神経変性疾患の病態形成にグリア細胞が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。また、RNAseq解析からも、細胞に発現する遺伝子パターンにより様々なタイプのミクログリアに分類できることが分かってきた。興味深いことに、Aβ病理とタウ病理におけるミクログリアの性質は異なるようで、病理特異的なミクログリアサブタイプの存在を示唆している。我々は、Aβ病理、タウ病理のそれぞれを呈するモデルマウスを用いて、グリア応答の起点となるサイトカイン/ケモカインの探索を行った。その結果、各病理に連動してそれぞれ異なるサイトカイン類が発現することを明らかにした。AD病態におけるグリア応答は、神経炎症とも捉えられており、炎症性の応答が病態形成に重要な役割を果たすと考えられてきた。しかし我々の解析から、「炎症応答」は少なくともAβ病理形成には寄与しないことを明らかにしている。現在、これら知見を基盤に、Aβ病理とタウ病理それぞれと連動していたサイトカイン類の欠損マウスとそれぞれの病理形成モデルマウスとの掛け合わせを行い、機能解析を進めている。本シンポジウムでは、我々の最近の解析結果を紹介し、AD病理形成におけるレジリエンス機構について議論したい。

【略歴】

現職：名古屋市立大学大学院医学研究科・脳神経科学研究所・認知症科学分野 教授

<学 歴>

1989年4月～1992年3月：熊本県立宇土高等学校
1992年4月～1996年3月：熊本大学薬学部
1996年4月～1998年3月：熊本大学大学院薬学研究科(薬学修士)
1998年4月～2002年3月：大阪大学大学院医学系研究科(医学博士)

<職 歴>

2002年 4月～2011年10月：理化学研究所・脳科学総合研究センター 神経蛋白制御研究チーム 研究員
2011年11月～2019年 6月：同所属 副チームリーダー
2012年10月～2016年 3月：JSTさきがけ研究者(慢性炎症領域)(兼任)
2019年 7月～現在：現職
2020年 4月～現在：名古屋大学 環境医学研究所・客員教授(兼任)

<賞 罰>

・第15回武田科学振興財団シンポジウム・優秀発表賞(2008年)
・日本生化学会・奨励賞(2012年)
・文部科学大臣表彰・若手科学者賞(2013年)
・日本認知症学会・学会賞(2015年)

S-34-4 **A β 凝集に焦点を当てた
アルツハイマー病治療へ
のアプローチ**

○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

アルツハイマー病(AD)の病態蛋白であるアミロイド β 蛋白(A β)分子は凝集する傾向があり、低分子量(LMW)オリゴマー、プロトフィブリル(PF)を含む高分子量(HMW)オリゴマー、そして最終的にはフィブリルを形成する。

我々は以前、PFを含むHMW A β オリゴマーが細胞膜上で活性酸素種の生成と脂質過酸化を誘導して膜障害をきたし、膜流動性の低下、細胞内カルシウム調節異常、シナプス毒性を引き起こすことを報告した。次に、我々は主に高速原子間力顕微鏡を用いて、レカネマブがPFに結合して取り囲み、その結果細胞毒性が減少することを報告した。最近、我々は、AD患者のヒト脳脊髄液(CSF)中のレカネマブによって捕捉されたA β PF(Lec-PF)の特性評価に成功した。CSF Lec-PFレベルは、認知障害のないA β 陰性グループと比較して、A β 陽性の軽度認知障害およびA β 陽性のAD認知症で有意に増加していた。

また、ドナネマブの標的分子であるN3pG A β (N末端第3残基においてピログルタミル化されたA β)は凝集性が高く、タウと連動して細胞毒性を発揮することが報告されている。

そして、最近早期AD患者を対象とした第2相試験で有望な結果が発表された低分子化合物ALZ-801(バリルトラミブプロサート)に関して、我々は最近、ALZ-801はA β 凝集を抑制するが、HMW A β オリゴマーよりLMW A β オリゴマーが標的であることを見出した。

【略歴】

1997年 3月 昭和大学医学部 卒業
2002年 9月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2003年 4月 金沢西病院脳神経センター神経内科 医長
2007年 4月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)神経学教室留学
2011年 4月 金沢大学附属病院神経内科 講師(医局長)
2015年 7月 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 教授
2021年10月 金沢大学大学院医学保健研究域医学系脳神経内科学 教授
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 客員教授
2022年10月 琉球大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能再建学講座 客員教授
2022年12月 石川県立看護大学 客員教授
2023年 2月 東京慈恵会医科大学脳神経内科学 客員教授
2023年 4月 慶應義塾大学医学部(内科学教室神経内科学) 客員教授
金沢医科大学脳神経内科学 客員教授
藤田医科大学脳神経内科学 客員教授
福岡大学医学部脳神経内科学 客員教授
富山大学学術研究部医学系脳神経内科学 客員教授

神経-免疫クロストークアップデート

座長：中辻 裕司 富山大学学術研究部医学系 脳神経内科
横山 和正 東静岡脳神経センター

＜ねらい＞

かつて中枢神経は血液脳関門の存在により、免疫系の影響を受けない特権部位とされていたが、多発性硬化症やアルツハイマー病研究から神経系と免疫系に様々なクロストークが存在することが明らかになっている。神経系と免疫系は互いに影響を及ぼし制御しあう複雑なシステムであり、その相互作用の解明は様々な多くの神経筋疾患の治療に結びついていく可能性がある。本シンポジウムでは免疫学、神経科学のエキスパートにより最新の知見を紹介し、免疫による神経制御のみならず、神経による免疫制御に対する理解を深める。

S-35-1 免疫研究と臨床応用
～神経・免疫・代謝関連
の話題も含めて～

○熊ノ郷 淳

大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学

免疫システムは健康な生活を営むために必要不可欠な生体防御システムである。免疫システムの破綻は、喘息、アトピー等のアレルギー疾患や、関節リウマチ、SLE等の自己免疫疾患の原因となるばかりでなく、エイズ、インフルエンザ、結核などの感染症の脅威をもたらす。医療技術の進歩により生じてきた臓器移植や再生医療時の移植片に対する拒絶反応も免疫反応であり、悪性腫瘍においても、免疫システムの監視を逃れたがん細胞が人間を死に追いやる。生体防御システムである免疫をいかにして適切に維持し制御するかが、アレルギー、自己免疫病、感染症、がんなどの難病から人を守り、よりよい健康・安全社会を構築していく上で重要な社会的課題である。

我が国の免疫研究は、免疫システムの理解と発展において多大な貢献をしてきた。とりわけ、「サイトカインの発見とその制御」、「PD-1や制御性T細胞等の免疫チェックポイントの発見」、「自然免疫活性化機構の解明」は、生命科学のみならずその臨床応用においても今日大きなインパクトを与えている。本セミナーでは、現在免疫疾患の治療においても重要なこれらの成果を概説するとともに、現在我々の研究グループが取り組んでいる研究の話題についても紹介したい。

- 1) Nakanishi et al. *Neuron* 2024.
- 2) Nishide M, Shimagami T, Kumanogoh A. *Nature Reviews Immunology*. 2024.
- 3) Nishide M et al. *Nature Commun* 2023.
- 4) Edahiro R et al. *Nature Genet.* 2023.

【略歴】

- * 1991年 大阪大学医学部医学科卒業
大阪大学医学部付属病院、大阪通信病院(第二警察病院)で内科臨床研修
- * 1993年～1997年 大阪大学大学院 第三内科大学院(岸本忠三教授)
大阪大学微生物病研究所・分子免疫分野 助手
- * 1997年 同助教授
- * 2003年 同助教授
- * 2006年～2011年 大阪大学微生物病研究所 感染病態分野教授
世界トップレベル研究拠点免疫学フロンティア研究センター教授
- * 2007年～ 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科教授
- * 2011年～ 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科教授
- * 2015年～2017年 大阪大学大学院医学系研究科・副研究科長、副理事
- * 2018年～2021年 大阪大学大学院医学系研究科・副研究科長
- * 2021年4月より 医学系研究科長、医学部長、総長参与

受賞

- 2005年 第1回 日本学術振興会賞
- 2005年 第8回 日本免疫学会賞
- 2010年 第28回 大阪科学賞
- 2011年 文部科学大臣表彰・科学技術賞
- 2013年 持田記念学術賞
- 2015年 Elected Membership for ASCI
(American Society for Clinical Investigation)
- 米国臨床医学会特別会員選出
- 2017年 大阪大学名誉教授の称号付与

S-35-2 中枢神経回路の障害と修復を制御するメカニズムと治療法の開発



○山下 俊英、糸数 隆秀

大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学

脊髄損傷をはじめとして、脳血管障害や脳外傷、神経変性疾患など様々な中枢神経疾患において、神経回路が障害されることにより神経症状が現れる。神経症状を改善させるためには、複雑な神経回路を修復させなければならない。このためには、細胞死を免れた神経細胞から軸索が伸長し、標的となる神経細胞に向かって誘導され、神経細胞間でシナプスが形成されなければならない。神経疾患病態下で神経回路がひとたび破壊されると、その再形成は困難となる。その原因の一つとして、損傷された中枢神経の軸索が再生しにくいことがあげられる。

脳脊髄の傷害や炎症により、ミエリンの残骸、ミクログリア、免疫細胞、またグリア瘢痕を形成するアストロサイトなどが集積し、損傷された軸索の伸展を阻害することで、神経回路の修復を阻む。これらの細胞には、損傷された軸索の再生を抑制するたんぱく質が発現する。軸索再生阻害タンパク質と呼ばれる因子としては、Repulsive Guidance Molecule (RGMa)、Semaphorin、Nogo-A、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどがあり、これらの因子を標的とした治療薬が開発段階にある。GPIアンカー型たんぱく質であるRGMaは、強力な軸索再生阻害作用をもたらす。成体アカゲザルの頸髄損傷後にRGMaの機能を中和する抗体を投与すると、運動機能の回復が顕著に高まり、損傷した軸索の再生が促進される。私たちは企業との共同研究によりヒト化抗RGMaモノクローナル抗体(Unasnemab)を開発した。2019年より田辺三菱製薬により臨床試験が開始され、日本、米国、カナダにて国際臨床試験が進められている。またRGMaは免疫系の制御にも関わっており、多発性硬化症や視神経脊髄炎など神経免疫疾患動物モデルにRGMa中和抗体を投与すると、神経症状の改善ならびに炎症の軽減が認められる。RGMaは神経細胞を取り巻くグリア細胞や免疫系細胞に発現し、病態形成に複合的な役割を演じていることが明らかになってきている。2020年よりHTLV-1関連脊髄症に対するUnasnemabの企業治験が日本で進められている。本講演では、神経回路の機能的な再生を実現するために何が障壁となりうるかという点と、それを克服するための治療法の開発について概説する。

【略歴】

大阪大学名誉教授
大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授
大学院医学系研究科 創薬神経科学共同研究講座 世話教授
大学院生命機能研究科 教授(兼任)
免疫学フロンティア研究センター 教授(兼任)

学歴

1990年3月 大阪大学医学部医学科卒業(最終学歴)
1994年4月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学
1996年5月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程退学
1997年5月 博士(医学) 授与

職歴

1990年~1994年 大阪大学医学部脳神経外科にて臨床に従事
1996年~1998年 大阪大学大学院医学系研究科機能形態学講座 助手
1998年~2000年 ドイツマックスプランク研究所研究員
2001年~2003年10月 大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座助教授
2003年11月~2007年11月 千葉大学大学院医学研究科神経生物学教授
2007年12月~現在 大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学教授
2017年 4月~現在 大阪大学名誉教授
2018年 7月~現在 大阪大学大学院医学系研究科 創薬神経科学共同研究講座 兼任

S-35-3 胸腺腫と神経筋抗原に対する免疫寛容破綻



○奥野 龍禎

大阪大学大学院医学研究科 神経内科学

胸腺は自己抗原を発現することによる中枢性免疫寛容を誘導するリンパ組織であるが、胸腺腫患者には重症筋無力症(MG)が高率に合併する。また、自己免疫性脳炎やスティッフパーソン症候群などの自己免疫性神経疾患も発症することが知られている。胸腺腫には神経筋抗原に対する免疫寛容破綻を引き起こす機構が存在すると考えられてきたが、その詳細は長らく不明であった。我々はマルチオミクスアプローチを用いてその解明を試みた。

まず、胸腺腫の公開データを再解析し、MG関連遺伝子を探索した。特定された遺伝子の中にはニューロフィラメント、GABA受容体、カリウムチャネルなどの自己免疫性神経筋疾患で出現する自己抗体の標的抗原が含まれていた。これらの遺伝子の発現細胞を調べるために、胸腺腫患者から採取した胸腺腫および末梢血単核球のscRNA-seq解析を行った。神経筋抗原は既知の胸腺上皮細胞(TECs)とは異なるサブポピュレーションに集簇していた。この神経筋抗原を発現する胸腺上皮細胞をneuromuscularTECs(nmTECs)と名付けた。免疫組織化学解析ではnmTECsが蛋白レベルで多くの神経筋抗原を発現していることが確認され、さらに遺伝子セット解析では、nmTECsには抗原提示経路が活性化されており神経筋抗原に対する自己免疫反応の起点となりうることを示された。さらに、Visiumを用いた空間トランスクリプトーム解析で免疫微小環境を可視化し、MGを伴う胸腺腫と伴わない胸腺腫、及び正常な胸腺データと統合解析を実施した。胸腺腫は皮質様および髄質様構造を持つものの、髄質領域が正常胸腺と比べて小さく、Tリンパ球の成熟が起きにくいことが示唆されたが、アセチルコリン受容体抗体陽性の胸腺腫は陰性例より髄質様構造が有意に大きく、またMGの疾患感受性遺伝子が集簇しており、Tリンパ球の成熟が起きやすくなっていることが特徴であった。皮質には未熟なTリンパ球が豊富に存在する一方でnmTECsは皮質・髄質接合部に位置し、隣接する髄質には樹状細胞や成熟T細胞、B細胞が存在した。これらのデータは、nmTECsがTリンパ球に神経筋抗原を提示した後髄質に移動して成熟し、抗体産生につながる可能性を示唆している。一連の研究により神経筋抗原を提示するnmTECsの存在と、胸腺腫における髄質構造の正常胸腺との違いが遺伝的要因と相まって、神経筋抗原に対する免疫寛容の破綻をもたらしている可能性が示された。

【略歴】

平成 8年 3月 大阪大学 医学部医学科 卒業
平成18年 2月 大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学 博士課程 修了
平成 8年 4月 ~ 平成 9年 5月 大阪大学医学部附属病院 神経内科 研修医
平成19年 8月 ~ 平成22年 3月 大阪大学微生物研究所 感染症分野 研究員
平成22年 4月 ~ 平成22年 7月 大阪大学微生物研究所 感染症分野 助教
平成22年 4月 ~ 令和 2年12月 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 助教
平成22年 7月 ~ 平成22年 8月 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教
平成22年 9月 ~ 令和 2年12月 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 学部講師
令和 3年 1月 ~ 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授
令和 3年 1月 ~ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 准教授
令和 5年 4月 ~ 大阪大学医学部附属病院教授となり現在に至る

S-35-4 神経変性疾患における免疫機序

○千原 典夫

神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学



現在の超高齢社会とともに、認知症を含む神経変性疾患などの神経疾患の有病率は急増しており、この20年間で倍増している。しかし、なぜ認知症や神経変性疾患が加齢と共に増加するのかについての明確な答えはまだ得られていない。近年、免疫学的視点から神経変性疾患の発症メカニズムを捉える重要性が指摘されている。特に、加齢に伴う血液脳関門(blood brain barrier; BBB)機能の低下は、血流を介した脳組織への細胞成分や液性成分の移入を容易にし、これが神経炎症や免疫応答の異常を引き起こす一因と考えられている。興味深いことに、BBB機能が保たれた状態であっても、血液から脳へ移行した細胞成分や白血球の一部は脳内に留まり、組織常在性細胞となる。最近では、認知症モデルで脳内T細胞が神経障害を修飾することが示され注目されている。

免疫応答においては、過剰な免疫反応が自己免疫疾患を引き起こす一方、過度の免疫抑制は組織修復の異常や腫瘍形成を促進する。このような免疫機能の恒常性維持には、その両者のバランスを理解することが不可欠である。繰り返す抗原刺激や周囲からの強い抑制性シグナルを受けた活性化T細胞は、PD-1やTim-3などの共抑制性受容体(co-inhibitory receptors; 以下co-iRsと省略)を発現し、機能低下(疲弊)を示すことが知られている。実際、腫瘍内T細胞において高発現するco-iRsに対する抗体療法は、抗腫瘍免疫の賦活化に寄与することが明らかになっている。

演者はこれまでに、腫瘍内や慢性感染症で機能低下したT細胞に共通して発現する共抑制性遺伝子プログラム(co-inhibitory gene program; 以下co-iGPと省略)を解析し、複数のco-iRsの新たな免疫制御機能を明らかにしてきた。一方で、co-iGPの一部は中枢神経系の自己免疫疾患である多発性硬化症患者の予後良好因子であることも示している。

脳内T細胞にもco-iRs発現が特徴的に認められることが報告されており、co-iGPが脳内異常タンパク質の除去機能や神経組織修復プロセスを左右する鍵因子を含んでいる可能性がある。本講演では、T細胞を中心に、多発性硬化症および認知症との関わりについて、これまでの知見を基に議論し、神経変性疾患の発症メカニズムと免疫応答の新たな理解に基づく治療戦略を探る。

【略歴】

2004年神戸大学医学部卒業後、虎の門病院や国立精神・神経センター病院神経内科でレジデントとして臨床研修に従事し、2009年から神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野博士課程に進学。同時に国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 研究員として神経免疫疾患患者検体をを用いた免疫学的研究を行った。2012年大学院卒業し、神戸大学医学部附属病院で勤務した後、2013年からハーバード医科大学 リサーチフェローおよびブリガム婦人病院 ホストドクトラルリサーチフェローとして留学し、T細胞の基礎研究に従事。2016年に帰国して神戸大学医学部附属病院で勤務している。現在神戸大学医学部附属病院 脳神経内科 特命講師。

S-35-5 ミクログリアと神経変性疾患

○竹内 英之^{1,2,3}

¹国際医療福祉大学大学院医学研究科 脳神経内科学、²国際医療福祉大学熱海病院 神経難病・認知症センター、³横浜市立大学医学部 神経内科学・脳卒中医学



生物の進化に伴って中枢神経系のグリア細胞/神経細胞比は急速に増大することから、グリア細胞こそがヒトにおける神経系の複雑性と神経疾患の多様性を担っていると考えられつつある。

また、従来、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いる。

そして、これまでは主に、外傷や炎症性神経疾患で論じられてきた神経炎症による病態進展のメカニズムが、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症といった神経変性疾患の病態形成にも大きく関与することが示されてきた。

本講演では、ミクログリアを中心とした慢性神経炎症機序による神経変性疾患の病態機序仮説とそれに基づく診断・治療法開発の可能性について紹介したい。

【略歴】

【略歴】
平成 7年 3月 名古屋大学医学部卒業
平成14年 3月 名古屋大学医学部大学院修了(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
令和 5年 4月 国際医療福祉大学大学院 医学研究科 脳神経内科学 教授
令和 5年 7月 国際医療福祉大学熱海病院 副院長(併任)

【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(理事)、日本内科学会(専門医・指導医)、日本神経治療学会(評議員)、日本末梢神経学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本神経科学学会(評議員)、日本神経化学学会(評議員)、日本認知症学会(代議員、専門医・指導医)、日本脳卒中学会(専門医・指導医)、日本人類遺伝学会(専門医)など

Global Perspective on ALS issues and Strategies

Chairs : Masashi Aoki

Department of Neurology, Tohoku University
School of Medicine, Japan

Makoto Urushitani

Department of Neurology, Shiga University
of Medical Science, Japan

《Objective》

ALS has recently been the most common neuromuscular disease in terms of the number of clinical trials. However, most of the past ALS clinical trials have failed except for riluzole and edaravone. In this symposium, we will be discussing the Japanese registry system (JaCALS), the establishment of genetic testing for nucleic acid medicine (J-FAST), the development of guidelines for ALS clinical trials, the harmonization of clinical evaluations such as ALSFRS-R, the implementation of efficient adaptive trials for ALS, and patient and public involvement (PPI). We will learn from the failures of past ALS clinical trials and develop strategies for future ALS drug development.

S-36-1 Strategies to overcome ALS based on the Japanese ALS registry (JaCALS)



○ Naoki Atsuta¹, Ryoichi Nakamura¹,
Genki Tohnai², Gen Sobue³

¹ Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Japan, ² Division of ALS Research, Aichi Medical University School of Medicine, Japan, ³ Aichi Medical University, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive motor neuron disease with a dire prognosis, making the development of effective therapies an urgent priority. Recent advances in molecular biology, genome research, and therapeutic intervention technology have enhanced the prospects for developing ALS treatments.

In Japan, JaCALS, an ALS patient registry, involves 42 institutions nationwide and has already registered over 2,500 patients, accumulating longitudinal clinical information, genetic data, and immortalized lymphocytes. Using JaCALS, analyses are conducted to contribute to the planning of clinical trial designs, verify treatments that cannot be evaluated in randomized controlled trials, and to compare post-marketing surveillance of a drug with the natural history. Genetic analyses using JaCALS data have elucidated the genomic epidemiology of ALS patients in Japan and identified genomic factors associated with the onset, progression, prognosis, and age of onset of sporadic ALS. It has been demonstrated that iPS cell-derived motor neurons from sporadic ALS patients exhibit pathological phenotypes that correlate with the clinical profiles of the donor patients, providing strong evidence that genomic factors play an important role in the pathogenesis and phenotype expression of sporadic ALS.

Currently, efforts are underway to identify drug candidates by integrating genetically regulated gene expression and pharmacological library analyses using GWAS data from sporadic ALS cases. These drug candidates are being validated in iPS cell-motor neuron models to develop ALS therapies that address genomic diversity. We believe that a platform combining clinical information, genomic data, and iPS cells could serve as a critical foundation for the development of effective ALS therapies.

【Curriculum Vitae】

Naoki Atsuta graduated from Nagoya University School of Medicine in 1996. After completing his clinical training, he became a neurologist and earned his degree from Nagoya University Graduate School of Medicine. He served as the ward chief of Neurology at Nagoya University Hospital from 2009 to 2020. Since November 2020, he has been working as an Associate Professor at Aichi Medical University. Since 2005, he has been a central contributor to the establishment, operation, and analysis of JaCALS, a registry of ALS patients in Japan. He has also participated as a site principal investigator (PI) in many ALS clinical trials, including those for edaravone and methylcobalamin. Additionally, he is a member of the ALS Clinical Guidelines Committee of the Japanese Society of Neurology and is also a member of the committee working on the clinical evaluation guidelines for ALS clinical trials.

S-36-2 Prospects of the Japan Familial ALS Trial-ready Registry (J-FAST)



○ Naoki Suzuki¹, Ayumi Nishiyama², Masashi Aoki²

¹ Department of Rehabilitation Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan,

² Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that typically onset in middle age or later, selectively and systematically affecting upper and lower motor neurons. Currently, only two treatments (disease-modifying therapies) have established evidence for improving prognosis: riluzole and edaravone. Recently, in September 2024, high-dose mecobalamin intramuscular injection received manufacturing and marketing approval.

Approximately 5% of ALS cases show familial onset, referred to as familial ALS. Most follow an autosomal dominant inheritance pattern. In 2023, tofersen, an antisense oligonucleotide (ASO) therapy for familial ALS associated with SOD1 gene mutations, received accelerated approval in the United States. The practical application of Nusinersen for spinal muscular atrophy in 2016 was a major breakthrough in the field of neurological diseases, and we can say that ALS is on the eve of a paradigm shift in treatment strategies.

Besides SOD1, the first identified causative gene for familial ALS, other target genes for ASO include FUS and TARDBP (coding TDP-43), which are RNA-binding proteins, the C9ORF72 gene with hexanucleotide repeat expansion, and other ALS-related genes are under development.

To address this situation, we have begun constructing a trial-ready registry for familial ALS gene therapy, "Japan Familial ALS Trial-ready registry (J-FAST)," in collaboration with five domestic institutions to prepare for the era of practical gene therapy. We conduct rapid screening for SOD1, FUS, TARDBP, and C9ORF72 genes in familial ALS cases, with additional exome or whole-genome analysis as needed. Simultaneously, we collect samples from registered patients to verify our own fluid and imaging biomarker candidates and explore pathological surrogate markers. Furthermore, we plan to collaborate with and compare data from JaCALS, one of the world's largest ALS registries originating from 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, SCRB, 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
2019-2023 Assistant Professor at Department of Neurology, Tohoku University Hospital
2024-Senior Lecturer at Department of Rehabilitation Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

S-36-3 Guidelines for ALS Drug Evaluation in Japan: Challenges and Global Collaboration



○ Koji Fujita

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

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease characterized by the loss of motor neurons, leading to severe disability and often death within a few years of onset. In Japan, riluzole, edaravone, mecobalamin, and tofersen (for SOD1-ALS) are available for ALS treatment. Despite these advancements, the efficacy of current therapies remains limited. Comprehensive guidelines for ALS drug evaluation are lacking in Japan, hindering efficient trials and innovative therapeutic development. Efforts are underway to establish Japan's first such guidelines, incorporating methodologies like platform and adaptive trial designs, biomarkers for stratification and efficacy assessment, and frameworks for international collaboration. Harmonizing standards with global networks, including the Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium (NEALS), the Treatment Research Initiative to Cure ALS (TRICALS), and the Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS), is a priority. Diagnostic criteria enabling earlier diagnosis and intervention may be essential for trial success. While the revised El Escorial criteria are widely used, alternatives like the updated Awaji and Gold Coast criteria offer the potential for earlier diagnosis but are not yet broadly adopted. Key challenges include harmonizing standard operating procedures for the ALS Functional Rating Scale-Revised between English and Japanese versions and fostering collaboration among researchers, regulatory agencies, and pharmaceutical companies. Additionally, patient and public involvement is crucial to ensure that the guidelines reflect the needs of those directly affected. This presentation outlines the proposed guidelines' structure, development process, and strategies to address these challenges. Advancing these efforts aims to accelerate ALS drug development in Japan and contribute to improved global therapeutic options for ALS patients.

[Curriculum Vitae]

May 2002: Resident, Department of Neurology, Tokushima University Hospital
June 2003: Resident, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
October 2005: Fellow, Department of Neurology, Tokushima University Hospital
April 2012: Designated Assistant Professor, Department of Neurology, Tokushima University Hospital
August 2012: Assistant Professor, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Tokushima University Graduate School
August 2014: Postdoctoral Fellow, Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research
April 2018: Designated Assistant Professor, Department of Neurology, Tokushima University Hospital
April 2020: Designated Associate Professor, Department of Neurology, Tokushima University Hospital
May 2021: Associate Professor, Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences (current position)

S-36-4 Harmonized ALSFRS-R

○ Angela Genge

McGill University, Canada



The presentation will focus on the harmonization of key clinical assessments for clinical trials within the global clinical trial environment. It will include a detailed review of the approach to the ALS Functional Rating Scale. It will also cover innovations in ALS clinical trial design.

[Curriculum Vitae]

Dr. Angela Genge is Director of the ALS Clinic and Executive Director of the ALS Center of Excellence at The Neuro, Montreal Neurological Institute-Hospital. She earned her MD at Memorial University of Newfoundland, completed residencies at McGill University, and a Fellowship in Neuromuscular Diseases at The Neuro, achieving Canadian and American certifications in internal medicine and neurology.

From 2004 to 2023, Dr. Genge led The Neuro's Clinical Research Unit, transforming it into one of Canada's largest neurological research centers, including a pioneering Phase 1 Unit for neurological diseases. She is an internationally recognized leader in clinical research, specializing in rare neurological disorders. She has conducted trials in ALS, dementias, neuropathies, myopathies, myasthenia gravis, and pain, with extensive expertise in trial design, drug development, regulatory affairs, and real-world evidence programs.

She consults for biotech companies specializing in rare diseases. Dr. Genge has served on numerous advisory and safety boards. Her contributions have earned prestigious honors, including the 2023 Wings Over Wall Street Award, 2018 Forbes Norris Award, and Governor General's Diamond Jubilee Award.

Currently, Dr. Genge leads ACCESS ALS and serves on executive committees for CAPTURE ALS, TRICALS, Precision ALS, the ALS Network, and the WFN MND Study Group.

S-36-5 Activating ALS research and clinical trials

○ Osamu Kano, Mari Shibukawa, Takehisa Hirayama



Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan

Last year, the "Gate Opening Summit for Innovative Drug Discovery" was held at the Prime Minister's Office, where the Japanese government presented a five-year numerical target for new drug development. This included the ambitious goal of eliminating the backlog of undeveloped drugs by 2026 and doubling private investment in drug discovery startups. These measures aim to address Japan's increasing reliance on foreign-developed drugs, which has led to a growing drug deficit and trade imbalance. The government is now tasked with tackling two critical challenges simultaneously: loosening pharmaceutical regulations and enhancing domestic drug discovery capabilities.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is no exception to this issue. Globally, the number of clinical trials for ALS is increasing, with approximately 50 therapies under development. However, the number of clinical trial opportunities often exceeds the number of eligible patients, making efficient trial implementation a critical issue. Given the limited number of ALS patients in Japan, participating in global clinical trials is a practical approach. Yet, an analysis of Phase 3 ALS trials on ClinicalTrials.gov reveals that only 2 of the 11 ongoing trials are being conducted in Japan, indicating that Japan may soon face a "drug loss" crisis for ALS therapies.

In this presentation, I will introduce the development of clinical evaluation guidelines for ALS as a strategy to mitigate drug loss in Japan. Additionally, I will discuss progress toward the international harmonization of the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R), which is widely used as a primary outcome measure.

[Curriculum Vitae]

Dr. Osamu Kano is currently a Professor and Chairperson of the Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine. He completed his medical degree and PhD in Neurology at Toho University. He continued to develop his skills as a neurologist at the Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, the National Center of Neurology and Psychiatry, and NTT East Corporation Kanto Medical Center. He has been a postdoctoral researcher since 2007 under Professor Stanley Appel at Houston Methodist Hospital, where he studied the pathology of ALS using model mice. After returning to Japan in 2011, he focused on identifying biomarkers from peripheral blood in ALS patients to promote future clinical trials. His ALS clinic became the first in Asia to be certified as a NEALS site in 2020. He aims to work with overseas consortiums to conduct efficient clinical trials globally.

パーキンソン病の新たな病態への多面的アプローチ

座長：戸田 達史 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院
山門 穂高 京都大学大学院医学研究科 多系統萎縮症治療学講座

〈ねらい〉

パーキンソン病はプロテオパチーとしての側面以外に、様々な病態を呈するが、いずれも疾患修飾療法のターゲットとなる可能性を秘めている。本シンポジウムでは、免疫・炎症などを背景基調として、病態の起始から進展に関与する因子や生体反応など、多面的な病態とこれに対する様々なアプローチを紹介する。

S-37-1 パーキンソン病病態への免疫学的アプローチ



○三宅 幸子¹、西井 慧美¹、
千葉 麻子¹、奥住 文美²、
上野 真一²、星野 泰延²、波田野 琢²、
服部 信孝^{2,3}

¹ 順天堂大学大学院医学研究科 免疫学、

² 順天堂大学大学院医学研究科 神経学、

³ 理化学研究所脳神経科学研究センター

近年、神経変性疾患に対する抗体治療などが行われるようになり、変性疾患における免疫細胞の関与が注目されている。我々は、パーキンソン病 (PD) の病態に関与するαシヌクレイン (αS) に対する特異的T細胞の反応に注目し解析を行った。PD患者および健常者の末梢血単核球をαSペプチド存在下で培養し、培養上清や培養細胞を用いてT細胞の反応性を解析した結果、C末端の129番目セリンにリン酸化修飾を付与したペプチド (pS129) 刺激において、PD患者群では、Th1、Th2、Th17応答の増強が認められた。特に、pS129特異的Th17応答は、疾患重症度と正の相関を示した。またPDでは、多系統萎縮症やレビー小体型認知症と比較して、pS129特異的Th17応答が強く、特徴的であった。Th17応答が増強する機序について、αS凝集体の樹状細胞へのアジュバント効果に着目して解析したところ、病的αS凝集体は、TLR4を活性化し、spliced X-box binding protein-1 (XBP-1) 発現を亢進させることで、IL-23産生を促進していることが明らかとなった。PD患者においても、末梢血の樹状細胞におけるXBP-1発現の亢進、血清中のIL-23濃度の増加が確認された。本研究において、病的αS凝集体は抗原としてαS特異的T細胞応答を誘導することに加え、アジュバントとして樹状細胞に作用することで、αS特異的Th17応答を促進し、病態に関連することが示唆された。

【略歴】

学歴

1987年 東京医科歯科大学医学部卒業
1987-1990年 順天堂大学医学部付属順天堂医院 内科臨床研修
1990-1994年 順天堂大学医学部内科系大学院
1994年 学位(医学博士)取得

職歴

1994年 順天堂大学医学部膠原病内科学教室助手
1995-1999年 米国Harvard大学リウマチ免疫アレルギー科留学
1999年 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 室長
2013年 順天堂大学大学院研究科免疫学講座 教授
専門領域：臨床免疫学、神経免疫学

受賞歴

2002年 財団法人長寿科学振興財団若手研究者表彰・奨励事業財団会長賞
2003年 日本リウマチ財団三浦記念リウマチ学術賞
2020年 日本免疫学会女性研究者賞
2021年 日本リウマチ学会賞

S-37-2 パーキンソン病病態の加速因子としての睡眠異常

○皆川 栄子

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
モデル動物開発研究部

睡眠一覚醒の主観的または客観的な異常(以下、睡眠の異常)はパーキンソン病(PD)の主要な非運動症状である。PD患者にみられる睡眠の異常のうち最も頻度が高いのは夜間の不眠であり、入眠困難は少なく中途覚醒が前景に立つことが特徴である。PD患者の睡眠の異常の原因は多岐にわたり、睡眠一覚醒や概日リズムを制御する脳部位へのPD病理の波及、夜間や早朝の運動症状や非運動症状、PD治療薬の副作用、併存する睡眠異常(睡眠関連運動障害、睡眠関連呼吸障害など)が複合的に寄与する。また睡眠の異常はPDの前駆症状としても出現しうる。

一方で最近の疫学研究では、中途覚醒をはじめとする睡眠の異常がPD病態進行のリスク因子である可能性が示唆されている。すなわち睡眠の異常とPD病態進行の間には双方向的な関係性が成立することが推測され、PD病態によって引き起こされる睡眠の異常が逆にPD病態を加速させるという悪循環を形成する可能性もあろう。しかしながら疫学研究のみで睡眠の異常とPD病態進行の因果関係を立証することは難しい。

私どもはこれまで、PDをはじめとする神経変性疾患の病態と睡眠の異常の因果関係を検証するために、患者特有の睡眠の異常を神経変性疾患モデルマウスに誘導する系を確立して病態解析を行ってきた。その結果、慢性的な中途覚醒の増加がPDモデルマウスの病態を加速させることを見出した。またその背景にある分子基盤の解明をめざして、動物モデル研究と並行して患者検体を用いた病態解析を進めている。

アルツハイマー病(AD)研究においては、PDに先行して、睡眠の異常とAD病態の双方向的な関係性に注目した研究が進んでいる。PDとADには神経変性疾患としての共通病態が存在し、また、PDの大多数はADの混合病理を呈する。今後の研究を通じて、睡眠の異常がPDやADの病態に寄与する分子基盤の解明が進むことにより、神経変性疾患の新たな病態制御因子としての睡眠の意義が確立されていくことが期待される。

【略歴】

2003年京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、財団法人住友病院、国立病院機構宇多野病院での臨床研修を経て、2009年京都大学大学院医学研究科博士課程(脳病態生理学講座 臨床神経学分野)入学。2011年より2013年まで米国ミシガン大学神経学部門リサーチフェロー。2013年より国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部 研究員、2021年京都大学医学部附属病院 脳神経内科 特定助教を経て2022年より国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 モデル動物開発研究部 特任研究室長、現在に至る。

S-37-3 大規模臨床・オミクス公開データを駆使したパーキンソン病病態の包括的解明

○月田 和人^{1,2}¹ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学(脳神経内科)、
² 帝京大学 先端統合研究機構

Open Scienceとは、「科学的过程のあらゆる側面を透明化し多くの人々がデータにアクセスできるようにする動き」と定義される。この、Open Scienceの世界的な機運の高まりを受けて、誰もがアクセスできるOpen Dataが近年激増している。重要なことに、アメリカ国立衛生研究所(NIH)は、2023年1月から、全ての助成金申請時に「データ共有」を計画に入れるよう義務化しており、今後もOpen Data増加の流れはさらに加速してくることが確実である。実際、すでに、世の中には、無数のOpen Dataがあり、臨床的・基礎的な疑問をすぐに検証できる環境が整ってきている。大規模臨床コホートデータとしては、Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)などが現時点で既に利用可能であるし、オミクスデータとしては、BioProject NCBI Databaseを筆頭とした世界的な協力体制により、既報告で用いられたほとんどのシーケンシングデータも、現時点で既にOpen Dataとして利用可能である。本講演では、自験例を元に、実際に臨床・オミクスオープンデータを用いてどのようなことが可能なのか、概説する。特に、パーキンソン病に焦点を当て、シングルセルRNAシーケンシングのOpen Dataを用いた解析に最も時間を割く予定である。

【略歴】

所属・役職:
京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 特定助教
帝京大学 先端統合研究機構特任研究員

学歴:
2013年 京都大学医学部医学科 卒業
2022年 京都大学大学院 博士課程 修了

研究:
パーキンソン病を含めた神経疾患全般に対して、大規模コホートやバイオインフォマティクスを駆使しつつ、母の研究室にて従事している上皮バリア分子生物学の実験経験も融合し、「実臨床に役に立つ」と「病態を解明する」成果を目指す。

主要論文10編: #筆頭著者, *責任著者
<パーキンソン病関連>

1. Kikuya A#, Tsukita K#*, et al. Mov Disord 2024
2. Tsukita K#*, et al., Neurology 2023
3. Tsukita K#*, et al. Neurology 2022
4. Tsukita K#*, et al., Mov Disord 2021
5. Tsukita K#*, et al., Mov Disord 2019
- <神経超音波関連>
6. Oka Y#, Tsukita K#*, et al., Muscle Nerve 2022
7. Tsukita K#, et al., Parkinsonism Relat Disord 2018
- <上皮バリア分子生物学関連>
8. Tsukita K#, et al., Sci Adv 2023
9. Yano T#, Tsukita K#, et al., EMBO J 2021
- <その他データ解析関連>
10. Hirata M#, Tsukita K#, et al., Cell Rep Med 2025 (in press)

S-37-4 パーキンソン病の発症・
進展の多様性を腸内細菌
叢の変化が説明しうるか

○平山 正昭

中部大学大学院 生命健康科学部

パーキンソン病 (PD) の病態に異常 α シヌクレイン (α Syn) の蓄積が関与している。 α Synがプリオンのように神経を伝播することから、腸管から α Synが上行する「Body-first PD」と、大脳から腸管に下降する「Brain-first PD」が存在するという仮説も提唱されている。しかし、この α Synの伝播仮説には多くの矛盾が存在する。 α Synは初期から皮膚や心臓、甲状腺、副腎、網膜など仮説以外の部位にも見られる。単純な伝播仮説は病態解明を混乱させている。PDを代表とするレビー小体病 (LB病) は、ミトコンドリアやリソソームの機能異常、酸化ストレスなどが α Synの異常凝集を引き起こし、細胞毒性を生じる疾患である。そこで、LB病の病態進展を単純な伝播ではなく腸内細菌叢の異常で説明できないかと考え今回の講演を行う。

我々の既報告ではPDはSCFA産生菌、特に酪酸産生菌である*Faecalibacterium*などの低下が腸管粘膜の産生を低下させ、*Akkermansia*などのムチンを消費する細菌の増加により腸管粘膜が菲薄化する。これにより、1) 腸管から炎症物質 (LPSなど) が侵入し酸化的ストレスが生じ、腸管神経叢で凝集した異常 α Synが迷走神経を介してプリオン様に脳内に上行する可能性、2) LPSなどの血中への侵入が慢性的な炎症を引き起こし、また、SCFA低下がTregの活性を下げ抗炎症サイトカインが減少し神経炎症を引き起こすという二つの経路を考えている。1) の上行する経路は、便秘、レム睡眠行動異常 (RBD)、日中の眠気などのヒエラルキーを持った症状の進行を表現する。一方、慢性神経炎症は脳全体に作用し、特に大脳での慢性炎症はミクログリアの活性化などを促し大脳で異常蛋白の凝集を促進する。これらはDLBやPDDの大脳病変に関与する可能性がある。我々はPD、レビー小体型認知症 (DLB)、RBDなどの疾患の違いがなぜ生じるかは明らかではないため、疾患ごとの違いを解析した。我々の研究では、PDの平均年齢は約68歳、RBDは75歳、DLBは78歳であった。奇異に感じたのは、RBDはPD発症前に出やすい現象であるのに年齢がPDより高いことである。今回の講演では、LB病内での腸内細菌叢の違いが病態発症・進展に関わること、他国間でのパーキンソン病の発症率に腸内細菌が関わることなど現在解析中のショットガン機能遺伝子解析や細菌代謝産物の測定など最新データを中心に講演し、腸内細菌の改善がLB病の治療に結びつく可能性につき言及する。

【略歴】

略歴
昭和59年 岐阜大学医学部卒
昭和59年 名古屋大学医学部ローテート研修
昭和63年 市立岡崎病院神経内科医師
平成 元年 名古屋大学医学部附属病院神経内科医員
平成 5年 名古屋検疫所検疫課検疫課長
平成 8年 名古屋大学医学部附属病院検査部神経生理部門助手
平成19年 名古屋大学医学部附属病院検査部神経生理部門講師、同検査部副部長
平成22年 名古屋大学大学院医学系研究科 検査技術学専攻 病態解析学講座 准教授
令和 2年 名古屋大学大学院医学系研究科 総合保健学専攻 オミックス医療科学分野 生体分子情報科学講座 准教授
令和 6年 中部大学 生命健康科学科 教授
所属学会
日本内科学会、日本神経学会、日本自律神経学会、日本リハビリテーション医学会、日本臨床神経生理学会、movement disorder society Japan

S-37-5 RNAグアニン四重鎖による
新しい α -シヌクレイン
凝集・伝播調節メカニズム

○塩田 倫史

熊本大学 発生医学研究所 ゲノム神経学分野

プリオン性タンパク質のひとつである α -シヌクレイン (α Syn) の凝集体はパーキンソン病やレビー小体型認知症など「シヌクレイノパチー」の神経病理学的特徴であるが、細胞内における α Syn凝集機構は未解明であった。私達は、核酸高次構造であるRNAグアニン四重鎖 (RNA G-quadruplex; G4RNA) が α Synのゾル-ゲル相転移を誘導し、神経変性を引き起こすことを見出した。分子クラウディング条件下において、精製 α Synは単独で液-液相分離により液滴を形成するが、細胞から抽出したRNAを処置するとゾル-ゲル相転移した。RNA Bind-n-seqおよびゲルシフトアッセイ解析から、精製 α SynはG4RNAと特異的に結合することが明らかになった。一方で、精製 α SynはG4構造を形成しないRNAには結合しなかった。また、G4RNAを添加することで α Synはゾル-ゲル相転移を引き起こし、凝集体を形成した。さらに、 Ca^{2+} はG4RNA自体の液-液相分離を促進しG4RNAによる α Synゾル-ゲル相転移を促進した。マウス初代培養神経細胞において、 α Synの凝集体preformed fibril (PPF) 処置により内在性 α SynはG4RNAと共凝集するが、それに先駆けて細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇とG4RNA顆粒の増加・肥大化が誘導された。この結果は、細胞ストレスによるG4RNA増加・集積が α Syn凝集の足場を形成することを示している。培養神経細胞およびマウス黒質ドパミン神経細胞において光遺伝学的手法を用いG4RNAを集積させたところ、内在性 α SynはG4RNAと共凝集し、神経機能障害が誘導された。さらに、RNA免疫沈降シーケンス解析により、 α Syn凝集に寄与する内在性G4RNAを解析したところ、シナプス関連タンパク質をコードするmRNAが多く含まれていた。これらの結果は、G4RNAが α Syn凝集による病原性獲得のキーファクターであることを示している。

【略歴】

2004年 岐阜薬科大学 卒業
2004年 東北大学大学院 薬学研究科 助手
2010年 博士号取得 東北大学 (薬学)
2010年 東北大学大学院 薬学研究科 助教
2014年 東北大学大学院 薬学研究科 特任准教授
2016年 岐阜薬科大学 准教授
2018年 熊本大学 発生医学研究所 独立准教授
2022年 熊本大学 発生医学研究所 教授

non-MD研究者からの視点で進める神経疾患研究

座長：今居 譲 順天堂大学医学研究科
武内 敏秀 近畿大学ライフサイエンス研究所

＜ねらい＞

神経疾患の研究は、原因遺伝子の解明をきっかけにDNA/RNAや蛋白質レベルでの分子生物学的研究や細胞レベルでの研究、また様々な動物モデルを用いた生体レベルでの病態・治療研究が進んでいる。このような背景の下、患者の診療に携わる医師や医学系研究者のみならず、理学系、薬学系、農学系、生命科学系など幅広い分野からの研究者が参入し、多彩な視点からの研究を展開している。本シンポジウムでは、幅広い分野から神経疾患研究を展開しているnon-MD研究者にお集まりいただき、それぞれの視点から見た神経疾患研究について学び、議論する。

S-38-1 細胞外小胞を介した細胞ストレス応答制御とALS



○武内 敏秀

近畿大学ライフサイエンス研究所

TDP-43の凝集・異常蓄積は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭型認知症(FTD)の主要な病理学的特徴である。一部の家族性疾患を除き、大部分の孤発性患者はTDP-43に遺伝子変異を持たない。健常者と同じ野生型TDP-43が患者でどのようにして凝集し、病態を引き起こすのかは不明である。TDP-43は、通常核内に存在するRNA結合タンパク質であるが、ストレス時には細胞質に移行し、ストレス顆粒に局在する。ストレス顆粒は、様々なRNA結合タンパク質やRNAなどから構成される非膜性オルガネラの一種であり、ストレス時に一時的に形成され、ストレス解除後に消失する。近年、ストレス顆粒の形成もしくは消失過程の障害が、ストレス顆粒の構成因子であるTDP-43の動態異常を引き起こし、TDP-43細胞質凝集の起点となる可能性が考えられている。しかし、何がストレス顆粒の形成/消失障害を惹起するかは不明である。最近我々は、TDP-43凝集を認めるペリー症候群の原因遺伝子DCTN1(微小管関連モータータンパク質ダイナクチンのサブユニット)の機能欠損が、ストレス顆粒の消失を遅延させ、TDP-43ユビキチン陽性細胞質封入体の形成を促進するとともに、ALS/FTDモデルショウジョウバエの神経変性を悪化させることを見いだした。TDP-43の封入体形成は、ダイニンやキネシンを含む他の微小管関連モータータンパク質の機能欠損でも認められた。したがって、DCTN1欠損、ひいては微小管輸送の機能障害が、ストレス顆粒動態の調節障害を引き起こし、TDP-43凝集を促進する修飾因子と考えられる。本発表では、ストレス顆粒の動態異常を介してTDP-43凝集に関与する因子として、1)微小管輸送の機能障害、2)細胞外小胞エクソソームの分泌障害に着目し、我々の最近の研究成果を紹介する。

【略歴】

2008年 3月 京都大学大学院薬学研究科修了 博士(薬学)
2008年 4月 スイス・ジュネーブ大学理学部 研究員
2010年 5月 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 研究員
2013年 4月 京都大学化学研究所 助教
2016年 4月 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座講師
2017年10月 JSTさきがけ研究員
2021年 1月 近畿大学ライフサイエンス研究所 特任講師
2023年 4月 同上 講師
2024年 4月 同上 准教授

S-38-2 ミトコンドリアタンパク質CHCHD2 変異による神経変性疾患



○今居 譲

順天堂大学医学研究科

ミトコンドリアタンパク質CHCHD2とCHCHD10は互いにパラログである。両分子はミトコンドリア膜間腔で複合体を形成し、呼吸鎖複合体の機能調節に関与すると考えられている。CHCHD2はパーキンソン病原因遺伝子、CHCHD10は筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉変性症(ALS-FTLD)として単離された。CHCHD2とCHCHD10は、進化的に重複したパラログ遺伝子であると考えられている。我々はこれまでにCHCHD2が呼吸鎖複合体においてチトクロムCを安定化させ、呼吸鎖複合体IIIからIVへの電子の受け渡しを円滑にし、電子漏洩による活性酸素種の発生を抑制する働きがあることを示した。その後、T61I変異をもつパーキンソン病患者の病理解析から、 α シヌクレインが高度に蓄積していることを明らかにした。 α シヌクレインの凝集・蓄積は、T61I変異体導入ショウジョウバエや、T61I患者iPS由来ドーパミン神経においても認められた。これらの観察から、CHCHD2変異は細胞内のプロテオスタシスに大きく影響することが示唆された。その後、日本人ALSコホートからCHCHD2のレアバリエントをスクリーニングし、P14L変異を同定した。CHCHD2 P14Lを有するALS患者運動神経細胞体において、ALSでみられる典型的なリン酸化TDP-43の封入体を認めた一方、 α シヌクレイン病理は見られなかった。CHCHD2 P14Lは、野生型CHCHD2とは異なり、CHCHD2ノックアウトショウジョウバエで見られるミトコンドリア変性を抑制できず、病変変異であることが示唆された。CHCHD2 P14Lはヒト細胞・ショウジョウバエ運動神経・CHCHD2 P14Lを有するALS患者運動神経において細胞質に局在し、機能喪失変異と考えられた。ミトコンドリアは細胞質に流入した Ca^{2+} を緩衝する機能があるが、CHCHD2 P14Lを発現するショウジョウバエ神経・ヒト培養細胞ともに、細胞質 Ca^{2+} 緩衝能が低下していた。 Ca^{2+} 緩衝能低下による細胞質 Ca^{2+} の一過的な上昇は、ミトコンドリアからのチトクロムCの漏出とカスパーゼ・カルパインの活性化をもたらした。さらに活性化カスパーゼとカルパインはTDP-43の切断と不溶化を促進した。以上の結果は、CHCHD2の異なる変異がパーキンソン病とALSといった別の神経変性疾患を引き起こすことを示唆する。

【略歴】

平成11年 京都大学大学院理学研究科博士後期課程修了(理学博士)
同年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員
平成13年 理化学研究所 基礎科学特別研究員
平成16年 スタンフォード大学 医学部病理学部門 博士研究員
平成19年 東北大学 准教授
平成23年より現所属
順天堂大学大学院 神経学講座・パーキンソン病病態解明研究講座
主任准教授

大学院修了後、培養細胞、マウス、ショウジョウバエモデルを用いて若年性パーキンソン病原因遺伝子Parkinの機能解析を進める。その後、パーキンソン病遺伝子DJ-1、PINK1、LRRK2、VPS35、PLA2G6、CHCHD2、 α -synucleinの機能解析、タウの線維化機序の解析も展開する。パーキンソン病研究分野への代表的な貢献として、PINK1がParkinとユビキチンをリン酸化し、ミトコンドリア品質管理に関与する分子機序を明らかにした。

S-38-3 遺伝性モデルから見えてきた脳血管老化と脳小血管病との関連

○加藤 泰介¹、安藤昭一郎²、五十嵐博中³、杉江 敦⁴、小野寺 理^{1,2}¹新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野、²新潟大学脳研究所脳神経内科学分野、³新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター、⁴新潟大学脳研究所脳病態解析分野

脳小血管病は、認知症に主要な原因でありながら、その病態メカニズムの理解は未だに乏しく有効な治療が確立していない。脳小血管病の最大のリスクは「加齢」である。だが、加齢による変化は非常に多様であり、加齢に伴うどのような変容が脳小血管を侵し、疾患へと至るのか、その機構は不明である。この点を明らかにすることは、本症の病態を理解し、治療標的の創出へと繋がる可能性がある。本発表では、我々が取り組んできた2つの遺伝性脳小血管病研究によって見えてきた、脳小血管病の発症へと繋がる加齢関連変化と、その機序について紹介する。遺伝性脳小血管病の一種であるCARASILは、セリンプロテアーゼHTRA1の機能喪失を原因とし、孤発性脳小血管病と類似の脳血管変性像を示す。我々は、CARASILモデルであるHtra1ノックアウト(KO)マウスにおける脳血管プロテオーム変化を、自然加齢による変化と比較することにより、加齢に伴う脳血管プロテオーム変容の主体がmatrisomeタンパク質群の増加であること、そしてHTRA1機能欠損がmatrisome蓄積を加速させるタンパク質恒常性破綻を引き起こすことを明らかにした。さらに、アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるカンデサルタンを用いてこの蓄積を抑制することで、Htra1 KOマウスの疾患関連脳小血管障害を軽減できることを発見した。次に、エキソヌクレアーゼの一種であるTREX1変異によって発症する遺伝性脳小血管病、RVCLの病態機序研究について紹介する。本症は、これまで変異TREX1が細胞内局在異常を呈すること以外の機序は全くの不明であった。我々は、様々なモデルを構築することによって、RVCL関連変異型TREX1が核内移行とエキソヌクレアーゼ活性に依存したDNA二本鎖切断損傷毒性を獲得することを見出した。そして、このDNA損傷毒性によって変異型TREX1が、加齢に伴って体内に蓄積することが知られるSASP型老化細胞形質を誘導することを見出した。これらの遺伝性脳小血管病モデルを通じて得られた結果は、加齢に伴う分子・細胞変化が脳小血管病の病態背景と密接した関係にあることを示しており、その有りようを解き明かすことが、脳小血管病の詳細な機序の解明と治療標的の創出に繋がる可能性を示している。

【略歴】

2004年 新潟大学農学部応用生物化学科卒業
2006年 新潟大学大学院医歯学総合研究科修士課程(医科学)修了
2010年 新潟大学大学院医歯学総合研究科博士課程(医学)修了
2010年 新潟大学臓器連関研究センター 特任助教
2011年 日本学術振興会 特別研究員(PD)
2013年 障害者対策総合研究推進事業 リサーチレジデント
2015年 新潟大学脳研究所 特別研究員
2017年 新潟大学脳研究所システム脳病態 特任准教授
2021年 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野 准教授

業績
【主な受賞】2024年
日本認知症学会 学会賞受賞

**S-38-4 変異型SOD1 のミス
フォールディングに対す
る抗体を用いた構造生物
学的研究**

○古川 良明

慶應義塾大学理工学部

多くの神経変性疾患では、それぞれに特有の病因タンパク質が異常に凝集し、細胞内に封入体を形成している。変異や環境変化に伴う病因タンパク質の構造異常化（ミスフォールディング）が凝集を惹起し、神経を変性させる原因となることが提案されている。一般的には、タンパク質のミスフォールディングや凝集体の検出に、抗体を利用した免疫組織化学が用いられている。しかし、凝集しているタンパク質が構造異常を起こしているのか、あるいは、単に集積しているだけなのか、明確でないことが多い。ミスフォールド構造を特異的に認識するとされる抗体が用いられることもあるが、その抗体が認識するエピトープの構造情報は依然として十分でない。また、近年では、ポリクローナル抗体のみならず、モノクローナル抗体においても、その性能の再現性に問題があることが指摘されている¹⁾。

そこで、病因タンパク質の構造異常化を理解するために、イヌの神経変性疾患である変性性脊髄症(DM)に見られる変異型の銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ(SOD1)に着目した²⁾。変異型SOD1を特異的に認識するモノクローナル抗体を作製し、リコンビナント化した抗体と変異型SOD1との複合体構造を結晶構造解析³⁾やクライオ電子顕微鏡を利用した単粒子解析によって明らかにした。その結果、DMに見られる変異型SOD1は、アミノ酸置換部位周辺の構造が大きく揺らぎ、通常はホモ二量体を形成しているSOD1が単量体化した構造をとっていた。本発表では、これらの結果をもとにして、神経変性疾患におけるタンパク質ミスフォールディングを理解する上で、抗体の認識特異性を構造生物学的に決定することの重要性について議論したい。

1) Kwon, D. *Nature* 2024, 635, 26-282) Awano, T. et al. *PNAS* 2009, 106, 2794-27993) Shino, Y. et al. *Protein Sci* 2024, 33, e5210**【略歴】**

2002年3月 京都大学大学院工学研究科分子工学専攻博士後期課程 修了
(博士(工学)取得)
2002年4月 日本学術振興会特別研究員・海外特別研究員
(米国ノースウェスタン大学)
2005年6月 理化学研究所脳科学総合研究センター研究員・基礎科学特別研究員
2010年4月 慶應義塾大学理工学部化学科 准教授(研究室主宰)
2020年4月 慶應義塾大学理工学部化学科 教授
現在に至る

脊髄症の症候と診断

座長：松浦 英治 太子病院
三須 建郎 東北大学病院脳神経内科

〈ねらい〉

脊髄症は脳神経内科の臨床において重要な位置を占め、その症候を深く理解することは日常臨床において極めて重要である。本シンポジウムでは、前半2演題は脊髄症の症候学についての総論として、古典的な運動感覚症状について電気生理学的な観点から1演題、様々な感染性疾患による脊髄症状の違いについて1演題を配置する。後半は脊髄疾患の各論としてHAMとdural AVFを2演題配置する。全体として脊髄症候学についての最先端の内容を総論と各論を取り交えて議論するシンポジウムとして提案したい。

S-39-1 脊椎・脊髄疾患の臨床診断と電気診断



○園生 雅弘

帝京大学医療技術学部 視能矯正学科

脊椎・脊髄疾患、とりわけ頸椎症・腰椎症など通常整形外科疾患と考えられるような疾患の診断は、やや苦手あるいは専門外と考えている脳神経内科医も多いかもしれない。しかしその鑑別疾患は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を代表として、様々な末梢神経障害(ニューロパチー)、腕神経叢障害、そして機能的神経障害(ヒステリー)など、脳神経内科疾患が大多数である。頸椎症・腰椎症の診断のための手段としては、神経症候、電気生理学的検査、MRIを代表とする画像診断の3つが考えられる。このうち一般にはMRIなどの画像が最も有用と信じられているかもしれないが、画像検査は感度特異度とも完全ではない。高齢者の脊椎MRIでは高頻度に潜在性の変化が見られるし、頸椎症性筋萎縮症(CSA)や頸椎症性神経根症(CSR)では、対応するMRI異常が欠如ないし軽微な例がしばしばある。従って、症候学や電気診断をスキップして、画像のみに頼ると多くの誤診を招く。中でも重要なのは神経症候学である。なぜなら患者さんが困っていること(主訴)に直接関係するのが症候学だからである。以上より「脳神経内科医も頸椎症の診療をすべき」(安藤哲朗, 2013)に同意するものである。神経症候においては、筋力低下の分布を詳細に検討することが診断に役立つ。脊椎脊髄疾患では、筋力低下が正確に髄節性に分布することがキーとなるが、これが判断できるためには筋節についての正確な知識が必須となる。筆者は筋節についての新説をいくつか発表し、筋節表を提示している。日本に多いCSAは、ALS、神経痛性筋萎縮症(NA)との鑑別が特に重要である。CSAは近位型はC5/6、遠位型ではC8中心の正確に髄節性の筋力低下分布を示す。ALSではsplit finger, arm sparing, split handなどの特徴的な選択的障害(解離現象split phenomenon)が診断を疑う契機となる。NAは髄節性ではない多発性単ニューロパチーの分布をとることから診断できる。電気生理学的検査では、CSAでは傍脊柱筋針筋電図での脱神経が診断に役立つ。ALSでは、僧帽筋での、反復神経刺激試験での漸減反応や針筋電図での安静時活動が、特にCSAとの鑑別においてALSに特異度の高い所見となる。また線維束自発電位もALSにかなり特異的な所見である。神経伝導検査・針筋電図・体性感覚誘発電位などの電気生理検査は、症候学同様神経機能を評価できることが利点であり、「筋電図はハンマーの延長」と言われる所以である。

【略歴】

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 スウェーデンウプサラ大学 Erik Stålberg教授の元に留学
1992年 帝京大学医学部神経内科講師
2011年 同主任教授
2015年 神経筋電気診断センター長(兼任)
2016年 帝京大学医学部研究科長(兼任)
2023年 帝京大学医療技術学部視能矯正学科教授
2023年 同医学部脳神経内科学講座客員教授(兼任)
2023年 同医学部名誉教授

学会活動：
日本神経学会 専門医、監事、専門医制度運営委員会委員長、神経内科基本領域推進対策本部部長代理、神経救急セクションチーフ
日本臨床神経生理学会 専門医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)、監事、専門医制度委員会エグゼクティブアドバイザー
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", "Clinical Neurophysiology Practice", "Clinical Neurophysiology" Editorial Board

研究領域：神経症候学(機能的神経障害、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、定量表面筋電図)、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

S-39-2 感染性疾患における脊髄炎
～tips and pitfalls～○雪竹 基弘^{1,2}¹医療法人社団高邦会高木病院 脳神経内科、²国際医療福祉大学

脊髄炎は何らかの原因により脊髄に炎症が生じ、脊髄障害を呈する疾患である。原因として感染性（ヘルペス属ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、結核、梅毒、真菌、寄生虫など）、全身性自己免疫疾患（SLE、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、混合性結合織病、傍腫瘍性症候群の一系としてなど）および臓器特異的自己免疫疾患（多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、抗MOG抗体関連疾患など）に大きく分けられる。脱髄性疾患を含めた脊髄炎の発症率は24.6人/100万人とされ、脊髄炎の15-30%が特発性に分類される。まれに血管障害や腫瘍なども脊髄炎様の画像所見を呈し要注意である。予後は治癒もしくは軽微な障害・中等度の障害・高度の障害のおおの1/3ずつとされる。

感染性脊髄炎の診断は非感染性脊髄炎／脊髄症の除外が最も重要である。発症様式、神経診察、画像所見および脳脊髄液検査などで判断する。実臨床においては多くの脊髄炎は急性～亜急性に発症する。除外診断のデータが出揃う前に脊髄炎の炎症に対して治療を開始することが多い。近年保険適応となった「髄膜炎脳炎パネル」は感染性脊髄炎においても有用な検査だが、機材の関係で利用施設は限られる。

多くの感染性および自己免疫関連脊髄炎の初期治療においてはステロイドパルス療法＋アシクロビル投与が行われていると思われる。この間に感染症に関しては各種PCR検査や抗原検査などの結果で確定診断や除外診断が進む。各種自己抗体の有無で全身性自己免疫疾患の可能性は検討される。脳脊髄液のオリゴクローナルIgGバンド、血清抗AQP4抗体や抗MOG抗体は臓器特異的自己免疫疾患の診断に大きく寄与するため、脊髄炎において必須の検査である。

本講演では「感染性疾患における脊髄炎の初期治療に至るまでの限られた時間」に有用な事項に関して、実例を提示しながら紹介する。

【略歴】

1990年 6月 佐賀医科大学内科研修医
1992年 6月 飯塚病院内科医員
1993年 6月 佐賀医科大学神経内科医員
1996年 6月 諸隈病院内科・神経内科医師
1997年 8月 佐賀医科大学神経内科医員
1997年12月 佐賀医科大学神経内科助手
1998年 7月 Harvard Medical School, Center for Neurologic Diseases 研究員
2000年 7月 佐賀医科大学神経内科助手
2005年 7月 佐賀大学医学部神経内科講師
2014年 4月 JCHO 佐賀中部病院 神経内科部長
2018年 4月～現在 医療法人社団 高邦会 高木病院 脳神経内科部長
国際医療福祉大学 特任准教授

S-39-3 臨床症状だけで診断できるHAM

○松浦 英治¹、高嶋 博²¹太子病院 内科、²鹿児島大学 脳神経内科・老年病学

1985年、鹿児島大学病院に入院していた痙性脊髄麻痺患者の髄液にATL様細胞を認めたことを契機に、鹿児島に多い痙性脊髄麻痺の原因が明らかとなり、翌1986年、納らによってHTLV-1関連脊髄症（HAM）と言う疾患概念が提唱された。この脊髄炎；HAMの病理像は、胸髄中・下部を中心とした小血管周囲から脊髄実質にわたり広がるT細胞とマクロファージの浸潤である。その炎症細胞浸潤の広がりには横断面においては白質、灰白質に限定されることなく脊髄のほぼ全体に及んでいることが確認されているが、加えて頸髄より腰髄に至る上下方向にも広範囲に脊髄炎を来しているようである。このことはMRI検査でも胸髄を中心とした全脊髄の萎縮という所見からも追認されており、HAMは脊髄の極めて広範囲に炎症がおよぶ疾患と考えられる。一方、KB染色等による評価では脊髄側索・後索の長策路に一致して強いミエリンパラーを認め、脱髄性疾患の如き所見を認める。HAMの発症症状はいくつかのパターンに別れるが、しばしば多発性硬化症に認められるような巣症状では発症しない。基本的に左右対称性の神経症状が基本であるが病変部位を決定できるような神経脱落症状に乏しく、自覚症状に乏しい時期においても痙性の亢進、腹壁反射の消失、顕著な異常反射など長策路症状を確認することができる。また、自覚症状の乏しい時期から腸腰筋やハムストリングスの筋力低下・筋萎縮を呈することが多く、大腿外転筋群から障害され、前脛骨筋などの遠位筋は障害の程度が軽いことが多い。これらの病理学的特徴を踏まえた臨床症状の理解がHAMの診断に必要な不可欠であり、患者の呈する症状の特徴を理解するとHAMは神経学的診断だけでほとんど可能である。本シンポジウムが炎症による脊髄機能障害の多様性について理解を深める一助となれば幸いである。

【略歴】

略歴

1994. 5 鹿児島大学医学部卒業 第3内科(現脳神経内科・老年病学)入局
1996. 6 大分県立病院神経内科
2000. 3 鹿児島大学大学院修了 博士(医学)取得
2003. 7 鹿児島大学病院医員
2004. 7 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター分子病理部門
2007. 7 米国NIH/NINDS/Neuroimmunology Branch 客員研究員
2010.10 鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学助教
2014. 3 同 講師
2017. 8 同 准教授
2024.11 医療法人三宅会 太子病院(兵庫県)、鹿児島大学大学院脳神経内科・老年病学 特任研究員

専門領域

免疫性神経疾患、HAM、老年病学

所属学会

日本神経学会(専門医 代議員) 日本老年医学会(専門医 代議員)
日本内科学会(認定医 指導医) 日本神経免疫学会(専門医 評議員)
日本神経感染症学会(評議員) 日本HTLV-1学会(評議員)
日本エイズ学会 日本神経病理学会
日本神経治療学会 日本末梢神経学会
米国神経学会

S-39-4 脊髄硬膜動静脈瘻の診断と治療

○庄島 正明

帝京大学 脳神経外科

脊髄硬膜動静脈瘻は、年間発生率500万人に1人程度の稀少疾患で、主に50-60歳代の男性に好発する。脊髄神経根周囲の硬膜上に発生した動静脈シャントである。基本的に硬膜血管の疾患だが、根髄静脈を経由してシャント血流が脊髄静脈に流入すると、静脈性うっ血により脊髄症を生じる。胸腰椎レベルに好発し、歩行障害や下肢知覚障害が主症状となる。動静脈瘻出現当初は軽微な症状だが、数ヶ月～数年の潜行性経過の後、約数週間で症状が進行し、最終的には下肢対麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害に至る。基本的に出血発症することはない。

診断には、MRI-T2強調画像での脊髄中心部高信号と脊髄周囲のflow voidが特徴的である。脊髄静脈は外周部でネットワークを形成し、側副血行路が豊富である。このため、静脈性うっ血は側副血行路の乏しい中心部に出現する。シャント血流は脊髄表面の静脈ネットワークを経由して別レベルの根髄静脈から硬膜外へ流出しようとする。この静脈ネットワークがflow voidとして描出される。

シャント部位の同定にはTime-resolved MR angiographyが有用で、この撮像では造影剤投与後2秒毎に3D画像を収集していく。大動脈が造影された後に肋間動脈／腰動脈が描出され、その直後に早期造影される根髄静脈がシャントの流出静脈である。シャント好発部位は胸椎下部から腰椎レベルだが、上位胸椎や頸椎、仙骨レベルにも発生しうる。

治療前には、選択的脊髄動脈撮影でシャント近傍の根髄動脈の有無を必ず確認する。治療の第一目標は、シャントと脊髄をつなぐ流出静脈の遮断である。直達手術では、椎弓切除後に拡張した流出静脈を直接遮断する。神経根部の硬膜を電気凝固することもあるが、多くの場合、流出静脈の遮断のみでシャント本体も消失する。

カテーテル治療では、マイクロカテーテルから塞栓物質を注入してシャントと流出静脈を閉塞させる。シャント部の動脈は微細なため固形塞栓物質は到達せず、液体塞栓物質を使用する。しかし、塞栓物質が途中で固まって流出静脈まで到達しない場合は再発しやすい。また、流出静脈まで到達させようと強い圧で注入すると、近傍の根髄動脈を閉塞させるリスクがある。

近年は、診断と治療をほぼ同時に行えることから、カテーテル治療が行われる事が多い。しかし、気軽に行いすぎると脊髄梗塞のリスクがある。いずれの治療法も、根髄動脈を温存しながら流出静脈を確実に遮断することが肝要である。

【略歴】

1990年、東大寺学園高校卒業。
1996年、東京大学医学部卒業。
さまざまな病院で脳神経外科の臨床研修。
2005年～、脳血管内治療に専念。
2021年12月～、帝京大学脳神経外科に所属。

21世紀における脳神経内科と精神科の関係を考える

座長：柏原 健一 岡山脳神経内科クリニック
柴山 秀博 亀田メディカルセンター 脳神経内科

〈ねらい〉

過去2回に亘り「同じ脳を見ていると考えられるのにどうして脳神経内科と精神科という二つの専門領域があるのか」という疑問に答えるべく同名のシンポジウムで種々検討して参りましたが、その結果として症状や徴候に対する認識の仕方に両者の間で違いがあるのではないかとということが浮き彫りになってきました。今回はそのまとめとしていくつかの具体的な疾患や症候を通して神経内科的な見方と精神科的な見方の違いを明らかにして、脳神経内科医と精神科医がどのような場合にどのように相手の力を借りるべきか、一定の方向性を出すを試みます。フランスでは脳神経内科と精神科の関係について1943年に精神科医のエイ、脳神経内科医のエカン、神経精神科医ドゥ・アジュリアゲラの間で白熱した議論が行われ、その結果をエイがまとめています。そこで提示されているエイの神経学的認識と精神医学的認識の違いに関する主張を最初に紹介させていただいて議論の口火を切らせていただきます。

後援：日本精神神経学会

S-40-1 アンリ・エイ (Henri Ey) の捉えていた脳神経内科と精神科の関係



○柴山 秀博

亀田メディカルセンター 脳神経内科

ヒューリング・ジャクソンとピエール・ジャネの精神病理理論から精神疾患の器質力動論を展開して、現代の精神医学にも影響を与え続けているアンリ・エイ (Henri Ey, 1900-77) は、1943年9月14-15日に脳神経内科医エカン (H) 及び神経精神科医アジュリアゲラ (A) とフランス中央部ボヌヴァルの精神病院で脳神経内科 (N) と精神科 (P) の関係についてのシンポジウムを行った。始めにエイが病理学の立場から身体・神経・脳の疾患が、器官の機能異常をもたらす道具としての機能計画の解体 (部分的解体で生命の基盤機能が損なわれ脳の機能局在と対応する) と、エネルギーを与える機能計画の解体 (全体的かつ高次機能の解体で脳の機能局在との対応が皆無或いは僅少) に二分できることを提示して、Nは前者、Pは後者を扱うことを提唱する。HとAはまず臨床的な面から認知症と失語症、幻覚症と幻覚、身体認識障害と身体変形状態、疼痛・体感幻覚・心気症などの症例を取り上げ、部分的解体を特徴とする神経学的事実はゴールドスタイン (G) の“背景”という概念を認めていて全体的解体に当たる、全体的解体を特徴とする精神医学的事実は局所的な要素を内包していてGのいう“肖像”ではないか、全体的障害・部分的障害共にさまざまな程度が存在すると批判する。次いで理論的な面からエイは二元論者である、ジャクソンの主張の誤解、Pが機械論に対抗するとNはその裏返しとして機械論的思考にのみ対応せざるを得ない、自働性や随意性の程度の違いについての議論があいまいである、全体性というものの定義が不十分であると論難する。そしてNは進化における個体の組織化の程度によってその即時の防御反応から様々な程度の本能的情緒的な要素が加わりうる、外界との接触、組織化された個体の維持に関係する感覚運動機能を扱い、Pは進化の水準によって原初的なものからより随意的なものに及ぶ自己と世界、自己意識、社会的事実、行動を扱うと結論する。これらのHとAの主張に対してエイは全体性の理論に捉われすぎていて、ジャクソンの進化論の理解もあいまいで弁証法的な階層主義に陥っていると反対し、自分の長年の臨床的観察からも部分的かつ基盤部分の解体と全体的かつ高次部分の解体の構造の違いが明らかに立証されると結論する。このエイの理論は後年の著作「精神医学における器質力動論のモデルとしてのジャクソンの着想」(1975年) で“精神的身体”概念の導入によりさらに洗練される。

【略歴】

1983年 3月 東京大学医学部医学科卒業
同 5月 医師免許取得
1983年 5月～1986年 3月
医療法人財団健和会にて臨床研修
1986年 4月 東京大学大学院医学研究科第一基礎医学入学
1990年10月 同卒業、医学博士
1990年11月 医療法人財団健和会みさと健和病院内科
1994年 1月 亀田総合病院神経内科 (現亀田メディカルセンター脳神経内科)、
現在部長代理

S-40-2 ジストニア診療から見た脳神経内科と精神科の関係

○宮本 亮介¹、中瀧 理仁²¹徳島大学病院脳神経内科、²徳島大学病院精神科神経科

これまで、そして現在も使用されることがある「心因性」というタームは、運動障害の文脈においては、それが精神的要素を基盤にして生じている、と理解するのが一般的であると思われる。しかし、心因性というタームの明確な定義はなく、「非器質性(non-organic)」、「医学的に説明不能な(medically unexplained)」、「機能性(functional)」という言葉で置き換えられられたり、あるいは精神科においては転換性障害、解離性障害という病名が用いられてきた。現在は機能性というタームが主に用いられ、精神科診断としても、DSM-Vへの改訂後は、変換症/転換性障害(機能性神経症状症)の区分に入り、ここでも機能性という言葉が用いられている。なお、このようなタームの揺れが生じてきた理由として、このタイプの運動障害の病態が十分に明らかになっていないことに加え、心因性という言葉のもたらしうる個人的・社会的インパクトが大きいことが挙げられる。心因性ではなく機能性という言葉を用いる根拠やメリットとして、(1)心因性運動障害の診断において、精神的要素の存在が必須ではないこと、(2)心因性(運動障害)という言葉が指す状況が、精神病理を基盤として生じていると証明されておらず、さらに、心因性運動障害の患者すべてにおいて精神病理が同定できるわけではないこと、(3)このような現状で、心因性という言葉を使うことは、「こころ」と「脳」の分離を想起させること、(4)心因性という言葉は、ネガティブな意味として受け取られる傾向が強いが、機能性という言葉はその傾向がかなり弱いこと、(4)心因性という言葉は病因を一意的に示唆するが、心因性運動障害の病因は非常に複雑である可能性も高いため、病因について深く踏み込まず、同時に複数の病因の存在を示唆できる機能性という言葉を使用したほうが、患者とのより良いコミュニケーションや病態研究の進捗につながると考えられること、などが指摘されている。

機能性ジストニアは機能性運動障害の約30%を占め、機能性振戦に次いで多いとされる。ジストニアの歴史的に、DYT1(DYT-TORIA)の同定以前には孤立性ジストニア(isolated dystonia)の多くが心因性と考えられていたが、現在においても機能性ジストニアの診断とマネジメントは極めてチャレンジングである。本講演では、自施設における機能性ジストニアに対する脳神経内科と精神科での協働アプローチについて紹介する。

【略歴】

2005年 4月～ 亀田総合病院・初期研修医
2007年 4月～ 亀田総合病院神経内科・医員
2009年10月～ 徳島大学病院神経内科・医員
2010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
2013年 4月～ 徳島大学病院神経内科・医員
2014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
2021年 5月～ 徳島大学病院脳神経内科・特任講師

S-40-3 せん妄とカタトニア：脳神経内科と精神科の境界にある急性障害

○西尾 慶之^{1,2}¹大阪大学 行動神経学・神経精神医学寄附講座、²大阪大学 精神医学講座

せん妄およびカタトニアは急性／亜急性の精神状態変容(altered mental states)であり、脳神経内科救急、精神科救急およびリエゾン、一般救急において遭遇する診断科横断的な障害である。せん妄とカタトニアは現象的に類似しているが、前者が覚醒低下に伴う大脳機能変化を主病態とするのに対して、後者は極度の精神運動低下・亢進を主病態とする。このような病態の相違を反映し、両者の治療戦略も大きく異なる。せん妄の治療が背景にある全身疾患の治療であるのに対して、カタトニアにはベンゾジアゼピンや電気けいれん療法など、背景疾患に依らない有効な治療法が存在する。せん妄とカタトニアの鑑別は患者の転帰に関わる重要な課題であるが、これらの病態には特異的なバイオマーカーがないため、診断は症候学的特徴の的確な把握に拠るところが大きい。本発表では、せん妄・カタトニアの症候学の概要と神経内科疾患におけるカタトニアに焦点を当て、両者の鑑別の要点を描出することを目指す。

【略歴】

大阪大学大学院行動神経学・神経精神医学寄附講座 教授
医学博士
脳神経内科専門医、精神保健指定医、日本認知症学会専門医
日本神経心理学会理事、日本高次脳機能障害学会代議員、日本認知症学会代議員

1998年 慈恵医大卒業
慈恵医大と(旧)兵庫県立高齢者脳機能研究センターで
初期研修と脳神経内科レジデント
2004年 東北大学医学系研究科高次脳機能障害学分野博士課程
2007年 同 助教
2010年 同 講師
(2013-2014年 ニューヨーク大学てんかんセンター 客員研究員)
2016年 同 准教授
2018年 東京都立松沢病院 精神科・脳神経内科 医長
2023年 大阪大学大学院行動神経学・神経精神医学寄附講座 准教授
2024年 同教授

S-40-4 脳神経内科と精神科：
1 + 1 を 3 にする！

○上野 修一

愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学講座

日本における神経学は、1902年に創立された日本神経学会により始まった。その後、神経疾患患者に関わる臨床医学部門としての点では変わらないものの、臨床的観点の違いから、脳神経内科学を中心とする日本神経学会と、精神医学を中心とする日本精神神経学会に分かれ、現在に至っている。そして、どちらの学会も、切り口は違えども、患者に還元できる医療が目的であると捉えているからこそ、神経疾患の原因、病態、治療、再発予防を解明すべく研究を行い、後進を育てながら、医学の発展に寄与してきたのだと思う。しかし、今後、さらに神経疾患の発展のためには、脳神経内科学と精神医学が互いに補完しあう相乗的な取り組みが重要であると考えている。私の所属する精神科研究チームは、これまで遺伝性神経変性疾患をはじめとした神経系疾患に対して、分子生物学的手法を用いて関わり、いくつかの研究報告を行ってきた。今回の発表では、これまでの私どもの研究について、臨床的に患者に関わった経験から論文として報告させていただいた道筋などを詳細に話させていただくが、その中では、脳神経内科医と精神科医の双方の見立てが組み合わせあったからこそ、有効に作用したことについて触れ、これからの神経系の病態の解明や臨床において、双方の医学部門の新たな展開についての私見を述べたいと思う。

【略歴】

学歴

昭和60年 3月 徳島大学医学部医学科 卒業
平成 2年 3月 愛媛大学大学院医学研究科 修了

職歴

平成 3年 1月 愛媛大学医学部精神科助手
平成 3年 8月 アメリカ合衆国カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部
神経精神研究所研究員
平成 6年 6月 財団法人新居浜精神衛生研究所附属新居浜精神病院
平成 7年 4月 愛媛大学医学部精神科助手
平成13年 4月 愛媛大学保健管理センター講師
平成14年 5月 徳島大学医学部精神科助教授
平成18年 4月 徳島大学医学部保健学科教授
平成20年 7月 愛媛大学医学部精神神経科学教授 現在に至る

睡眠と認知機能

座長：岡 靖哲 愛媛大学医学部附属病院 睡眠医療センター

宮本 雅之 獨協医科大学病院 睡眠医療センター

＜ねらい＞

睡眠は認知機能の維持に重要な役割を担っている。睡眠不足や分断は認知症発症の危険因子であるだけでなく、アルツハイマー型認知症を代表とする患者のQOLを損なう重大な合併症でもある。またレム睡眠行動異常症は神経変性疾患の発症リスクとなる。本シンポジウムでは、睡眠と認知機能、認知症との関わりについて基礎と臨床面から最新知識をアップデートすることを目的とする。

S-41-1 認知症予防における睡眠の重要性

○木村 成志

大分大学医学部 神経内科学講座



睡眠障害は、高齢者、特に認知症患者で頻度の高い症状である。認知症やアルツハイマー病の危険因子として短時間(6時間以下)と長時間睡眠(9時間以上)、睡眠効率の低下、長い睡眠潜時、中途覚醒、日中の過度の眠気や長い昼寝が報告され、睡眠障害は認知症予防において重要な生活習慣因子として注目されている。我々は、大分県臼杵市において2015年から2020年まで生活習慣にける認知症リスク因子の発掘を目的とした前向きコホート研究(USUKI STUDY)を実施した。この研究では、65歳以上の高齢者855例(男:女=317:538、平均年齢 73.8 ± 5.8 歳)を対象にウェアラブル生体センサによる身体活動、睡眠、会話などの生活習慣因子の収集および認知機能検査(MMSE)を行い、さらに、軽度認知障害と診断された118例(男:女=52:66、平均年齢 75.7 ± 5.8 歳)に対してアミロイドPETとFDG-PETを追加した。横断的検討では、ランダムフォレスト回帰分析により歩数、心拍数、睡眠時間、会話時間がMMSEと関連することが明らかとなり、特に、①7791歩の歩行、②353~434分の睡眠、③80~321分の会話が認知症予防に効果的であった。また、多変量回帰モデルにより睡眠時間が脳内アミロイド蓄積量および脳糖代謝量と負の関連を示すことを明らかにした。この結果から短時間睡眠は脳内アミロイド β 蓄積と関連し、長時間睡眠は脳糖代謝低下と関連することが考えられた。さらに、3年間の縦断的検討では、線形混合モデルにより身体活動と睡眠の質がMMSEと関連し、睡眠時間と睡眠効率が脳内アミロイド β 蓄積量と関連することを明らかにした。この結果から睡眠の質の低下は認知機能の低下だけでなく、脳内アミロイド β 蓄積量の増加と関連することが考えられた。短時間睡眠や睡眠効率の低下が脳内アミロイド蓄積と関連メカニズムとしては、アミロイド β は覚醒中に脳内で産生され、睡眠中に排泄されるため、慢性的な睡眠障害がアミロイド β 産生増加と排出低下を引き起こすことが考えられている。このように高齢者の認知症予防では質の高い睡眠が重要性であり、一日の総歩数が睡眠効率と正の相関、中途覚醒時間、中途覚醒回数、昼寝時間と負の関連を示すことから、睡眠の質の改善には日中の身体活動が有効であると考えられた。本講演では、睡眠と認知症の関連をこれまでの報告を含めて解説するとともに、我々の疫学研究の成果を紹介する。

【略歴】

1996年 大分医科大学卒業
2007年 大分大学医学部第三内科講師
2014年 大分大学医学部神経内科診療准教授
2015年 大分大学医学部神経内科准教授

S-41-2 アルツハイマー型認知症
における睡眠障害

○岡 靖哲

愛媛大学医学部附属病院 睡眠医療センター



アルツハイマー型認知症では、Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)としての睡眠障害を生じ、臨床的対処が必要となる。アルツハイマー型認知症における睡眠の特徴としては、睡眠が分断化し、睡眠時間の減少、睡眠効率の低下、浅睡眠の増加、夜間覚醒の増加がみられる。概日リズムと深く関連するメラトニンは、アルツハイマー型認知症では健常高齢者よりも分泌量が低下し、分泌のタイミングにも異常があることが報告されており、視交叉上核の変性による機能障害に加え、感覚器からの入力の低下や、社会活動の減少がその背景としてあげられる。概日リズムの異常は、不眠や夜間覚醒、徘徊、日中の眠気や活動性低下にもつながることから、認知症マネジメントの上でも注意すべき病態といえる。睡眠時無呼吸もアルツハイマー型認知症では約3~5割にみられる。

認知症における睡眠障害治療については、認知症疾患診療ガイドライン(日本神経学会監修)において非薬物治療・薬物治療について記載されている。睡眠障害の正確な把握と鑑別診断を行い、影響しうる身体症状、心理・社会的ストレス、嗜好品、薬剤があれば改善すること、日中の日光浴や身体活動を促し、睡眠環境の改善を図り、可能であれば高照度光療法も検討することとし、薬物療法としてはトラゾドン、リスペリドンの使用が考慮されるが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は沈静や転倒などの有害事象が起りやすいので推奨されていない。Pharmacotherapies for Sleep Disturbances in Dementia (Cochrane review)においても現実的な治療エビデンスは十分ではないことが指摘されており、ランダム化比較試験(RCT)で検討対象となり得た薬剤は少数で、広く用いられているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を含めた頻用薬剤の評価が必要である。

アルツハイマー型認知症を含む神経変性疾患においては様々な睡眠障害がみられるが、神経変性の進展にともなって睡眠障害の病像が大きく変化することが特徴であり、病初期より予想される睡眠障害を念頭において、睡眠障害の併存を早期に見出し治療につなげることが望まれる。

【略歴】

1992年 京都大学医学部 卒業
1999年 University College London 臨床神経科学部門(M.Sc.取得)
2005年 京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学分野(博士取得)
2005年 財団法人神経研究所附属 代々木睡眠クリニック 副院長
2007年 広島睡眠クリニック 院長
2012年 愛媛大学医学部附属病院 睡眠医療センター長・准教授
2022年 愛媛大学 特任教授

Certified International Sleep Specialist (国際睡眠専門医)
International RLS Study Group (IRLSSG) 会員
Mongolian Neurological Society 名誉会員

S-41-3 レビー小体病の前駆病態と
しての孤発性レム睡眠行動
障害における認知機能○宮本 雅之^{1,2,3}¹ 獨協医科大学病院 睡眠医療センター、² 獨協医科大学病院 脳神経内科、³ 獨協医科大学 看護学部・大学院看護学研究科

レム睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder: RBD)は、レム睡眠期にみられる睡眠時随伴症である。中高齢者の孤発性RBDは、長期にわたる縦断的な観察研究と神経病理学的研究などから、神経変性疾患のひとつである α シヌクレイノパチーの発症リスク群であることが確立されてきており、早期治療介入や将来の病態修飾療法の好適例として注目されている。RBDは、恐怖あるいは暴力的な内容の鮮明な悪夢をみて、これに伴う攻撃的な激しい寝言、動作や行動がみられることが主訴となるため、睡眠専門外来を初診で受診することが多い。しかし、孤発性RBDの症例では、神経学的所見を評価すると、レビー小体関連疾患(LBD)でみられる嗅覚識別能の低下、便秘や起立性低血圧などの自律神経異常、パーキンソン病の診断基準を満たさない軽微な運動症候、軽度認知機能障害(MCI)、minor hallucinationをしばしば認める。また、背景に α シヌクレイノ病理をもつことを示唆する心臓交感神経の脱神経所見を認める例が多数あり、このような例ではLBDへの進展が予測される。孤発性RBDの症例の認知機能については、MMSEの総得点が正常範囲内で全般的な認知機能が保たれて生活に障害のない例が多いが、MoCAで評価したときにはMCIと診断される症例があり、特に遂行機能、視空間認知機能、語流暢性、遅延再生で低得点を示す例が存在する。演者らは、先に孤発性RBDでMCIの併存例で遅延再生が低得点の例では、経年的な観察でレビー小体型認知症を発症するリスクが高くなることを報告した。今回、LBDの前駆病態としての孤発性RBDと認知機能について、最新の知見を含めて概説するとともに、患者へのprognostic counselingについても言及する。

【略歴】

1988年 獨協医科大学医学部医学科卒業
1994年 獨協医科大学大学院内科学(神経) 修了、博士号(医学)取得
1994年 獨協医科大学医学部内科学(神経) 助手
1996年 同 講師
2006年 同 助教授(2007年 同 准教授)
2009年 獨協医科大学病院睡眠医療センター(出向)
2014年 獨協医科大学看護学部看護医科学領域 教授
2014年 獨協医科大学病院睡眠医療センター、同病院脳神経内科(兼務)
2015年 獨協医科大学看護学部看護医科学(病態治療) 領域 教授(現職)
2015年 同 大学院看護学研究科 教授(現職)
2024年 獨協医科大学病院睡眠医療センター長(現職)

【主な所属学会】

日本神経学会(神経内科専門医、指導医、睡眠医学セッションコメンパー)
日本内科学会(認定内科医、総合内科専門医、指導医)
日本睡眠学会(総合専門医、指導医)
日本臨床神経生理学会(脳波分野専門医、指導医)
日本認知症学会(認知症専門医、指導医)
日本頭痛学会(頭痛専門医、指導医)
日本脳卒中学会(脳卒中専門医)
日本神経治療学会
日本自律神経学会
日本時間生物学会
日本てんかん学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
American Academy of Sleep Medicine
World Sleep Society

S-41-4 基礎・臨床研究の架け橋
の上から神経変性疾患と
睡眠をみる

○江川 斉宏

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

我が国の急速な高齢化の進展と共に、令和4(2022)年の認知症高齢者数は約443万人、軽度認知障害(MCI)の高齢者数は約559万人と推計され、その合計人数は、さらに令和22(2040)年には、約1200万人になると見込まれる。認知症患者の約50%が不眠を抱えるとされているが、睡眠の問題を通して、神経変性の過程やバイオマーカーの変化を推測しながら、診療することは益々重要になり、その逆も然りと考える。

モデル動物を用いた基礎研究において、神経変性疾患のバイオマーカーの発見・神経回路の変性過程が解明される中で、特にアルツハイマー病とレビー小体病においては、その病態の本質である異常タンパク質の蓄積と神経変性が睡眠異常と強く関わっていることが明らかになってきた。これまで、我々は、 α シヌクレインの凝集体をモデル動物の中枢神経に接種・伝播させることで、どのような睡眠異常がおこるかを検討してきた。本演題では、神経変性疾患と睡眠の関係を探る、特に基礎研究の最近の動向と、レビー小体病モデルの睡眠異常の研究を紹介しながら、今後の新たなバイオマーカーの可能性や睡眠介入による相乗的な治療効果の展望についてふれたい。

【略歴】

2001年京都大学医学部卒。京都大学大学院医学研究科 医学博士号取得(京都大学)。2010年京都大学iPS細胞研究所研究員、2015年ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院神経科リサーチフェロー、2019年京都大学大学院医学研究科臨床神経学病院講師を経て2024年厚生労働省老健局 認知症施策・地域介護推進課 課長補佐。日本神経学会専門医・指導医、日本睡眠学会専門医、日本認知症学会専門医・指導医・代議員、認知症サポート医等。

S-41-5 レム睡眠とその破綻の作
用やメカニズム○林 悠^{1,2}¹ 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻、² 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)

哺乳類の睡眠は複雑に進化した睡眠構築(レム睡眠とノンレム睡眠から成るサイクル)を有するが、その意義やメカニズムは大きな謎である。近年、レム睡眠(夢をよく見る睡眠)と神経変性疾患の関係性が大きく注目されている。夢内容を行動化してしまうレム期睡眠行動障害(RBD)は、パーキンソン病やレビー小体型認知症などのシヌクレイノパチーの前駆症状としてあらわれることが多い。また、レム睡眠が少ない中高年の健常者は、その他の健常者と比べてアルツハイマー型認知症を発症するリスクが高い。こうしたエビデンスが前向きな調査研究から見出される一方で、レム睡眠の異常が生じる原因は不明であり、さらに、レム睡眠の異常が脳機能に与える影響も不明である。私たちはマウスを用いて、レム睡眠の正負の制御を担う神経回路や、レム睡眠中の筋弛緩を誘発する神経回路の実体を明らかにしてきた(Hayashi et al., Science, 2015; Kashiwagi et al., Curr. Biol., 2020; Kashiwagi et al., Cell, 2024)。そして、レム睡眠制御ニューロンの同定と操作に基づき、レム睡眠を操作できるマウスを開発することに成功した。その結果、レム睡眠が脳の様々な機能に関わることが見えてきた。また、レム睡眠中の脳内を直接観察するイメージング研究にも取り組んできた。大脳皮質の毛細血管を流れる赤血球の動きを直接観察する、という手法を確立し、レム睡眠中に毛細血管に大量の赤血球が流入することを見出した(Tsai et al., Cell Rep., 2021)。従ってレム睡眠は、大きく発達した哺乳類の大脳皮質への十分な栄養や酸素の供給や老廃物除去に重要な役割を担う可能性がある。

【略歴】

2003年に東京大学 理学部 生物学科を卒業し、2008年に東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 博士課程を修了、博士(理学)を取得。同年より理化学研究所 脳科学総合研究センター(行動遺伝学技術開発チーム; 糸原重美チームリーダー) 基礎科学特別研究員および研究員を経て、2013年より筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS) 主任研究者および助教、JSTさきがけ研究員(兼務)、同准教授を経て、2020年より京都大学 大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 臨床認知神経科学分野 教授、筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS) 客員教授(兼務)。2022年より東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 睡眠生理学研究室 教授、筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS) 客員教授(兼務)、京都大学 大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 生体機能学分野 特定教授(兼務; 1年間)。

Development of new therapeutics in immune-mediated neuropathies: Progress of basic research and clinical trials

Chairs : Kenichi Kaida

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

Motoi Kuwahara

Department of Neurology, Kindai University
Faculty of Medicine, Japan

《Objective》

The development of new treatments for immune-mediated neuropathies is progressing rapidly. The aim of this symposium is to introduce the current status of clinical trials of new therapeutic drugs, as well as the current state of basic research that forms the basis for the development of new therapeutic drugs, and to indicate the direction of treatment development.

S-42-1 Advancing Translational Research in Guillain-Barré syndrome: Current Treatment and Clinical Trials



○ Zhahirul Islam¹, Mantaka Rahman¹,
Nowshin Papri¹, Imran Hasan¹,
Israt Jahan¹, Shoma Hayat¹,
Quazi Deen. Mohammad²

¹ Gut-Brain Axis, icddr,b, Dhaka, Bangladesh, ² National Institute of Neurosciences and Hospital, Dhaka, Bangladesh, Bangladesh

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute immune-mediated neuropathy characterized by rapid onset of muscle weakness and potential respiratory failure. While current treatments primarily focus on immune modulation, many patients experience prolonged symptoms or long-term disability. Intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange (PE) are standard treatments; however, one-third of patients don't respond. Bangladesh reports a high incidence of GBS, with a higher prevalence of the axonal subtype (~60%), high mortality rates (14-17%), and significant residual complications (30-40%) compared to global averages. Approximately 85% of Bangladeshi patients can't afford standard treatments like IVIg and PE due to low socioeconomic status. Research team from Bangladesh conducted a Phase II clinical trial using small-volume plasma exchange (SVPE), a cost-effective alternative to traditional PE. The findings demonstrated that SVPE is safe and feasible in resource-limited settings, making it a viable treatment option for low- and middle-income countries (LMICs). Recent trials have explored innovative therapies such as complement inhibitors (e.g., eculizumab, ANX005). Eculizumab was well-tolerated but did not show significant effects on motor function recovery. Bangladesh participated in Phase 1b and multinational Phase 2 and Phase 3 trials of ANX005, a C1q inhibitor. Among 241 patients in the Phase 3 trial, 196 were from Bangladesh and 45 from the Philippines. ANX005 was found to be safe and significantly reduced disease progression, with faster functional improvements compared to standard care. Biomarker analysis indicated reduced complement activation and nerve damage markers. Long-term follow-up showed sustained recovery and reduced residual disability. These findings suggest ANX005 could transform GBS management. The trials in Bangladesh mark a pivotal milestone in advancing research and healthcare infrastructure in LMICs.

[Curriculum Vitae]

Dr. Zhahirul Islam is a Senior Scientist and Head of the Gut-Brain Axis Laboratory at icddr,b. He achieved his Ph.D. from Erasmus University Medical Center, The Netherlands, in collaboration with icddr,b, focusing on Campylobacter infection and Guillain-Barré syndrome (GBS). In 2015-16, he was selected as a Postdoctoral Fellow in the prestigious Global Health Equity Scholars (GHES) program, supported by the NIH, USA, in collaboration with Stanford University, USA and icddr,b. In 2019, Dr. Islam received the Emerging Global Leader Award from the NIH, USA. As a pioneer in GBS research in low- and middle-income countries (LMICs), he has served as the country coordinator (Bangladesh, 2012-) and a steering committee member (2023-) for the International GBS Outcome Study (IGOS). Dr. Islam's research interests encompass molecular epidemiology, computational biology, cellular immunity, metagenomics, and novel therapeutics for GBS and other autoimmune diseases. His team has developed a cost-effective treatment, Small Volume Plasma Exchange (SVPE), for GBS patients in LMICs. Currently, he is conducting a phase 2/3 clinical trial on a novel monoclonal antibody (C1q inhibitor) for GBS. Additionally, he leads an NIH-funded project to identify biomarkers, nutritional factors, and microbial strain-level differences to predict IVIg treatment response in GBS patients in LMICs.

S-42-2 Therapeutic strategy and future outlooks for CIDP



○ Tomoko Okamoto

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

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a heterogeneous immune-mediated neuropathy characterized by predominant demyelination of the motor and sensory nerves. Clinical presentations different from those of typical CIDP are considered CIDP variants, which include distal, multifocal, focal, motor, and sensory CIDP. The pathogenesis of CIDP involves a complex interplay of multiple aberrant immune responses, creating a pro-inflammatory environment, and subsequently inflicting damage on the myelin sheath. The diverse presentation of the clinical variants and that of response to therapy of the clinical variants suggests that the diversity of pathogenic mechanisms may explain in the appearance of CIDP variants. Treatments include immunoglobulin, steroid, and plasmapheresis are effective, including remission induction and maintenance therapy. Recently, promising new drugs have been developed for the treatment of CIDP, and clinical trials are being conducted for their clinical application. Rituximab, which is a chimeric monoclonal antibody targeting the CD20 antigen, is currently the object of a randomized controlled trial for CIDP. A new therapeutic option, efgartigimod, a neonatal Fc receptor blocker, has recently been approved for the treatment of CIDP. Other neonatal Fc receptor blockers, nipocalimab, are under study. The C1 complement-inhibitor, acting in the proximal portion of the classical complement system, is currently under investigation for CIDP. We discuss general treatment guidelines, therapeutic strategies appropriate for the various clinical subtypes or the refractory CIDP, and the future outlooks for CIDP.

[Curriculum Vitae]

Tomoko Okamoto is the Deputy Director of the Department of Neurology at National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry.
Specialized field is Neurology, Neuroimmunology, and Neurophysiology. Completed the Graduate School of Medicine, Shiga University of Medicine in 1995, and obtained a Ph.D.

Career

1989-1997; Third Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga
1997-2001; Department of Physiology, University of Munich, Germany
2001-2006; Department of Neurology, Utano National Hospital, Kyoto
2006~Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo

Activities of Academic Societies

Delegates of the Japanese Society of Neurology
Councilor of the Japanese Peripheral Nerve Society
Director and Councilor of the Japanese Society for Neuroimmunology

S-42-3 Clinical trials and new treatment strategy in anti-MAG neuropathy



○ Masanori Nakajima^{1,3},
Ken-ichi Kaida²

¹ Internal Medicine, Morioka Health Cooperative Association, Kawakubo Hospital, Japan, ² Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Japan, ³ Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine, Japan

Anti-myelin associated glycoprotein antibody-associated polyneuropathy (MAG-N) is a disease caused by monoclonal IgM antibody, which recognizes the human natural killer-1 carbohydrate epitope, consisting of a trisaccharide with a sulfated glucuronic acid group bound to the MAG.

Current treatments include plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and rituximab. For example, Rituximab has been reported to be effective in some cases, but only in small-scale prospective interventional studies. Because the effectiveness of these current treatments has been limited to date, there is a need to establish new treatments. Recently, clinical trials are targeting rituximab, lenalidomide, antigen-specific glycopolymers such as PPSGG, and Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Case reports and experimental studies using lenalidomide, BTK inhibitors, B-cell lymphoma 2 inhibitors, and PPSGG are expected to be effective.

As a treatment strategy, the presence of hematological disease is evident, treatments targeting tumor cells, such as the aforementioned immunomodulatory drugs, are prioritized, which are expected to result in suppression of the production of MAG antibodies. If the underlying disease is unclear, efficient removal of MAG antibodies in early stage is effective. Although plasmapheresis can be used for this purpose, the development of adsorption columns that allow more specific adsorption is anticipated. In order to develop a specific adsorption column, we are currently analyzing the relationship between the reaction specificity of MAG antibodies and clinical symptoms. When MAG antibody production is extremely high and such removal treatment is ineffective, additional treatment to suppress antibody production is required.

In this presentation, we will summarize our research on the reaction specificity of MAG antibodies, as well as ongoing treatment studies and clinical trials for MAG-N around the world, and propose new treatment strategy for MAG-N.

[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 2020: Assistant Professor (fixed term) in Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine
March 2023: Finished Kyorin University Graduate School of Medicine (Department of Internal Medicine and Neurology)
April 2023: Internal Medicine in Morioka Health Cooperative Association, Kawakubo Hospital

S-42-4 Current therapeutic strategy and clinical trials in neuropathy of ANCA-associated vasculitis



○ Ryota Sato

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

ANCA-associated vasculitis is a disease that can damage various organs and have a fatal course. Although temporary remission in many cases can be obtained by induction therapy using glucocorticoids and cyclophosphamide, there are problems of the high recurrence rate and drug toxicity. Many patients with ANCA-associated vasculitis have lost their lives due to infection rather than vasculitis. The efficacy of CD20 monoclonal antibody and C5a receptor inhibitor has been confirmed, they have been as effective as glucocorticoids and cyclophosphamide. These new treatment strategies are helping to overcome the various side effects of conventional treatments. The research into the pathogenesis has revealed molecular mechanisms of ANCA-associated vasculitis. As a result of recent research, clinical trials of new agents aimed at more effective treatments with fewer side effects are underway. MT-2990 (interleukin-33 monoclonal antibody) for MPA/GPA, including MT-2990 (interleukin-33 monoclonal antibody), iptacopan (complement factor B inhibitor), telitacicept (BLyS/APRIL inhibitor), and CAR-T therapy, are currently being tested in clinical trials. Meanwhile, a clinical trial of dakemokimab (an interleukin-5 inhibitor) is underway for EGPA. Various treatment strategies for ANCA-associated vasculitis will be established in the future, and it will become necessary to select the optimal treatment strategy for each patient. The time is coming when new treatment strategies give all patients with ANCA-associated vasculitis better remission and maintenance.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION

2005-2011 Yamaguchi University Faculty of Medicine and Health Sciences
2017-2023 Yamaguchi University Graduate School of Medicine

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

イップスと神経学

座長：中島八十一 長野保健医療大学
服部 憲明 富山大学附属病院 リハビリテーション科

＜ねらい＞

スポーツにおいて、意識を集中し、習熟した精緻な行動を行う際に出現する不随意運動などと定義されているイップスは、ゴルフでの報告が最も多いが、ランニング、テニス、野球、弓道、卓球、クリケットなど様々なスポーツで報告がある。一方、特定の動作がトリガーとなって生じるジストニアである動作特異性ジストニアのうち、職業としての動作が誘因となるものは職業性ジストニアと呼ばれ、音楽家、タイピスト、美容師、画家など様々な職業で報告がある。

イップスの病態生理は、動作特異性ジストニアという神経学的な原因、ストレス下でのchokingという精神的な原因、あるいは、両者が症例により様々な程度に関与しているという連続的モデルなどが提案されているが、まだ、十分に解明されていない。

本シンポジウムでは、スポーツ選手や音楽家のイップスの疫学、病態、治療の試みなどについて、最新の研究成果を基に概説する。

S-43-1 イップスは不随意運動か？

○宇川 義一

公立大学法人福島県立医科大学 生体機能研究部門



イップスというと多くの方はゴルフのパターの時に起きる現象を思い浮かべると思う。しかし、同様な現象は多くのスポーツで見られていて、その本体に関して歴史的に色々な研究がされてきた。この講演では、いくつかの項目に分けて従来の研究を紹介しながら自分の意見を述べたい。

古くて新しい疑問

イップスと言う良く知られた現象をどのように定義するかに関して以前から議論があり、ジストニアの要素とchokingと言われる心因性(機能性)の要素の二つが合わさって症状が発現しているとされてきた。グリップの変更、立ち幅の変更などにより改善する点が、ジストニアで言うsensory trick に類似していてジストニアの要素を支持する所見である。一方で、心理療法により症状が改善する例もあり、この事実は心因性反応を示唆する事実とされてきた。最終的には、それぞれの個人で、一要因が原因の方と両方の要因が同時に関与している方がいると結論されてきた。日本のプロゴルファーのアンケートでは、ゴルファー自身は心理的要因で起きていると判断している方がほとんどであった。

イップスは不随意運動か？

この事を議論するには、随意運動とは何かという基本的な議論が必要である。人間が行う運動には、大きく分けて意図的運動と意図しない運動がある。意図しない運動には、びっくり反応・脊髄反射・屈曲反射などの反射的運動と歩行・排尿・嚥下・呼吸などの半自動的運動がある。ほとんどの半自動運動では、大脳・脳幹・脊髄などの3レベルに指令中枢が存在することが多い。これらを除いた意図しない運動で、その存在が本人に症状と感じられて日常生活に支障を来すものを不随意運動と定義できるであろう。この定義に従えば、イップスは一種の不随意運動と考えて良いであろう。

私の考えるイップスとは

イップスのように動きのはじめに動作を上手に開始できない現象としては、機能性疾患・寝床で排尿しにくい・無動・ジストニアなどの病態がある。イップスは、機動系からの指令で運動が生じsense of agencyを欠く機能性疾患には当たらず、精神的要素が100%の寝床での排尿に似た機序とも合致せず、sensory trick 現象の存在を考えるとジストニアに近い要素があると結論したい。

【略歴】

＜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神経研究施設 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 助手に復帰
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
2018年 福島県立医大・神経再生医療学講座・教授
2020年 福島県立医大・ヒト神経生理学講座・教授
2024年 福島県立医大・生体機能研究部門・特別研究員

主要な所属学会
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. Movement disorders society Japan 代表理事 (2015-2017)
4. Movement disorders society
The chair of Asia-Oceania disorders study group (2022-)
5. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
Secretary general of International Federation of Clinical (2014-2018)
The president of Asia Oceanian Section of IFCN (2021-2025)
6. Vice-President of Asia Oceanian Region of WFN (2024-)

5月24日(土) 8:00 ~ 9:30

第03会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

S-43-2 イップスとスポーツ

○中田 研¹、小笠原一生²、
Revankar Gajanan³、
望月 秀樹⁴



¹ 大阪大学大学院医学系研究科 健康スポーツ科学講座 スポーツ医学、² 大阪大学大学院医学系研究科 健康スポーツ科学講座神経情報学、³ 大阪大学大学院医学系研究科 国際未来医療学、⁴ 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

イップスは、ゴルファーやランナー、野球、テニス選手など多種目スポーツでみられ、従来は過度の緊張や不安からの動作障害と考えられたが、近年、スキルを要する動作を長期間繰り返して発症する書字や楽器演奏のタスク特異的ジストニア(TSD; Task Specific Dystonia)の一形態と理解され、スポーツ関連ジストニア(SRD; Sports Related Dystonia)とも呼ばれる。プロやハイアマチュアのハイパフォーマンスアスリートでは選手キャリアに影響を及ぼすのでスポーツ医師や神経科医師は症状や病態の認識が必要であるが、その疫学や発症原因、病態、治療は不明な点が多い。

我々は、日本の高いレベルのゴルファーのイップス発生の疫学的知見を得るため、日本プロゴルフ協会PGA所属プロゴルファー1360人と関西ゴルフ連盟KGU所属ハイアマチュア212人の1572人に質問調査を行ない、回答者1457人(92%)の98%でイップスを知り、イップス経験は516人(39%)で年齢中央値48歳、ゴルフキャリア28年とイップス経験ないゴルファーより有意に高齢でゴルフキャリアは長かった。月間練習時間や年間ラウンド数は差はなかった。筋骨格系障害既往が56%とイップス経験ない群42%より有意に高く、多変量ロジスティック回帰分析にてゴルフキャリアの長さや筋骨格系障害既往がイップス経験に関連する独立要因で、筋骨格系障害の重症度とイップス経験の確率に正の関連があった。イップス経験ゴルファーの57%が心理的原因と答え、多くが運動障害は心理的な現象と認識し、本人自身が症状改善を試みるも効果ない例が多かった。イップスの早期の対応にはゴルファーが運動障害の観点をすることも重要と考えられた。

長距離ランナーで右足が左脚に衝突して走行障害、転倒をきたす20歳女性エリートランナーをトレッドミルランニングにて三次元運動解析と動作筋電評価した結果、右脚遊脚期に左骨盤下降と、右股関節内転筋活動の増加があり、骨盤に対し右下肢全体の内転により右足軌跡が左脚の領域に侵入し衝突することを認めた。このランナーの症状が足部のfocal dystoniaではなく、股関節と骨盤制御の障害のセグメンタルジストニアの一形態の可能性が示され、動作解析と動作筋電評価は病態を二次的代償運動と区別しイップス病態理解に有用と考えられた。

【略歴】

学歴：
1993年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程 修了

主要職歴：
1993年 米国立保健研究所(NIH) 常勤研究員
2000年 関西労災病院 スポーツ整形外科副部長
2003年 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 講師
2013年 大阪大学大学院医学系研究科健康スポーツ科学講座スポーツ医学教授

所属学会等：
日本整形外科学会(代議員)
日本臨床バイオメカニクス学会(理事長)、日本軟骨代謝学会(理事)
日本臨床スポーツ医学会(評議員)、国際臨床医学会(執理事務)
日本スポーツ整形外科学会(代議員)

委嘱、受託：
日本オリンピック委員会(JOC)強化スタッフ
2012 ロンドンオリンピック 日本テニスチームドクター
2020 東京オリンピック 日本テニスチームドクター
日本テニス協会 ナショナルチームドクター 医事委員会委員長
Vリーグ パレーボール サントリーサンパズチームドクター
近鉄ライナーズラグビーチームドクター
阪神タイガースチームドクター
Jリーグサッカー柏レイソルメディカルアドバイザー
日本高等学校野球連盟 医事委員会

S-43-3 イップスと音楽

○中島八十一
長野保健医療大学



音楽家に見るイップスとは楽器演奏時に出現する手指のフォーカル・ジストニアのことで動作特異性に出現する。演奏する楽器はピアノが最も知られていて、他にギター、フルート等演奏時に手指の運動を必要とする楽器全般にわたる。発現時期はプロの演奏家として相当に鍛錬を積んだところとされており、スポーツのイップスがアマチュア選手にもみられることは異なるものの、この見解が果たして実態を示しているか比較すべきデータを欠く。問題はプロの演奏家に出現すれば職を失う可能性があることとこれまでは予防に言及する研究がないことである。

症例蓄積の少ない自験例の中では楽器演奏時以外にジストニアの出現を見たのはPCのキーボード操作時の1例だけであり、楽器演奏特異性は高い。他に見られ易い神経症候は手首固化徴候であり、これはこの徴候の神経学的理解に関わり、潜在的に筋固縮があることを意味しない。

現在までの研究の多くはこのジストニアの病的神経メカニズムの主座が中枢神経系にあるかどうかの議論であり、そのために種々の方法が用いられてきた。その結果、脳機能に問題ありとする結果を得た研究は少なくない。

我々はfMRIを用いて楽器演奏時に手指のジストニアを呈するプロの演奏家の脳機能について検討した。いずれも心理的要因が原因と考えられる症例は除外してある。単純な手指のタッピングから複雑な模擬演奏までを課したところ、片側手指のタッピングに対応して両側運動野の活動が見られた。これは左右いずれの手指タッピングでも同じように観察された。脊髄レベルでの運動神経の活動は不明であるが、大脳では運動する手指と反対側の運動野の活動時に対象群では活動をみない手指と同側の運動野の活動が連動することが観察された。これは手指のジストニアの屈筋と伸筋の共収縮を説明する観察ではないが、脳機能に変調が生じていることの説明にはなる。

脳機能の変調を前提とする演奏家の示すジストニアに向けての治療として定位脳手術や磁気刺激等の治療法が提案、実施されているものの定番となった治療法は未だない。加えて予防法については全くのところ研究・提案を見ない。スポーツに見られるイップスとの異同も含めて十分な症例数について調査研究から始める必要がある。

【略歴】

1976年3月 順天堂大学医学部卒業
1985年8月 ベルギー・ブリュッセル自由大学脳研究部門研究員
1987年8月 順天堂大学医学部神経学講座講師
1997年7月 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所部長
1998年4月 東京大学大学院教育学研究科教授
2006年4月 国立身体障害者リハビリテーションセンター学院長
2017年4月 長野保健医療大学 保健科学部教授
2022年4月 長野保健医療大学副学長
2023年6月 長野保健医療大学特任教授

S-43-4 イップスの病態生理と治療

○服部 憲明

富山大学附属病院 リハビリテーション科



スポーツにおいて、特にプロやトップアマチュアの競技者が、それまで問題なくできていた動作が急にできなくなる現象がある。パフォーマンスを高めるために努力し、やる気があるにも関わらず、パフォーマンスが低下していくもので、paradoxical performanceとも表現される。イップスもparadoxical performanceの一種であり、ゴルフでの報告が最も多いが、様々なスポーツで報告がある。

ゴルフにおけるイップスは、パットでの報告が多く、前腕や手関節のjerk, spasmなどと表現される運動が典型的である。プロやトップアマチュアゴルファーの2~5割にイップス歴があり、年齢やゴルフ歴と関連があると報告されている。イップスの背景には複数の要因が関わっていると考えられるが、局所性ジストニアという神経学的要因と、chokingなどの心理的要因が両端にある連続的なスペクトラムの中で発症し、performance anxietyが増悪因子と考えるモデルが一般的である。最近の本邦からの報告では、筋骨格系の症状も関与している可能性が示唆されている。

ゴルファーのイップスは一時的な自然寛解が得られることが多いが、永続的な寛解を得ることは容易ではなく、治療が必要となる。病態の多様性のため、最適な治療法は症例ごとに検討しなければならない。心理学的要因に対しては、リラクゼーションやpositive thinkingなどの認知行動療法も不安の軽減や集中力向上などに有効とされる。試合などの状況に依存せず、常に出現するような場合、局所性ジストニアが主な要因と考えられ、局所性ジストニアに対する治療を検討する。ゴルフのパットであれば、握り方やバターの長さを変えることが少なくとも一時的には有効なことがある。ベンゾジアゼピン系薬物や抗コリン薬、L-dopaの経口投与が限定的であるが効果があるという海外の報告もある。保険適用外であるが、過剰に収縮する筋へのボトックス毒素療法も有効性が期待される。しかし、いずれも、現状では、対照群を設定した介入研究での有効性は示されていない。今後、脳神経内科医、整形外科医、リハビリテーション科医、スポーツ心理学、バイオメカニクスの専門家などからなるinterdisciplinary teamによる個々の症例の病態評価に基づく診断、治療アルゴリズムの確立が必要である。

【略歴】

1993年 大阪大学医学部 卒業
2002年 大阪大学大学院 卒業
2003年 米国 National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Human Motor Control Section (Mark Hallett部長) 研究留学
2007年 大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
2017年 大阪大学国際医工情報センター臨床神経医学寄附研究部門・同大学院医学系研究科神経内科学・同医学部附属病院リハビリテーション科 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・同大学院リハビリテーション医学講座 教授

神経疾患とゲノムをつなぐ遺伝統計学の最前線

座長：岡田 随象 東京大学大学院医学系研究科遺伝情報学
小河浩太郎 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

＜ねらい＞

次世代シーケンサーやSNPマイクロアレイに代表されるゲノム配列解析技術の発展により、低コストで大規模なゲノム情報を取得することが可能となった。大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)により疾患感受性遺伝子が数多く同定されるようになってきている。GWASで得られたゲノム情報を病態の解明や創薬につなげるには、形質情報と遺伝情報との間の関係を統計学的に評価する学問である「遺伝統計学」の活用が重要となっている。本シンポジウムではシングルセル解析や深層学習モデルを活用した最先端の解析技術を用いて、ゲノム情報を神経疾患の病態解明につなげる取り組みについて紹介する。

S-44-1 シングルセル解析を用いたALSの病態解明

○長野 清一^{1,2}

¹大阪大学大学院連合小児発達学研究科 神経発達・変性疾患共同研究講座、²大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症要因には未だ不明の点が多く、病態の解明とそれに基づくさらに効果的な薬剤の開発が切望されている。大部分のALSでは病変部位の神経・グリア細胞内でRNA結合タンパク質TDP-43の局在変化と異常凝集がみられ、TDP-43の細胞内挙動変化に伴う何らかの細胞機能の異常が発症に関与していると考えられる。またALSにおける運動神経の変性は神経細胞の自律的な要因以外に、周囲のグリア細胞からの影響による非細胞自律的な要因が絡んでいることが示唆されている。

我々はALSにおける各神経・グリア細胞での遺伝子発現変化やそれに伴う細胞間ネットワーク障害の全容を明らかにするため、TDP-43病理を有するALS例6例および対照例6例の脳運動野と腰髄を用いてシングルセル解析を行った。その結果腰髄の運動神経で最も多くの遺伝子の発現変化がみられ、その中には神経細胞の機能や生存性に深く関わる遺伝子群も含まれていた。今後これらの遺伝子変化に伴う運動神経変性の発現機構を明らかにすることにより、新たな治療法の開発が可能になると考えられる。

本シンポジウムでは今までに提唱されているALSの病態仮説も踏まえながら我々が得た知見につき概説する。

【略歴】

1992年3月 大阪大学医学部医学科卒業
1992年6月 大阪大学医学部附属病院研修医
1993年6月 関西労災病院神経内科医員
1995年9月 大阪厚生年金病院神経内科医員
2000年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
2000年6月 大阪大学医学部附属病院神経内科医員
2001年6月 米国マサチューセッツ総合病院／ハーバード大学研究員
2003年5月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学助手
2007年4月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学助教
2010年7月 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部長
2016年6月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学講師
2018年1月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学准教授
2021年1月 大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座教授
2025年1月 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻臨床神経生理学特任教授
2025年5月 大阪大学大学院連合小児発達学研究科神経発達・変性疾患共同研究講座教授

S-44-2 神経変性疾患発症におけるRNAスプライシングの役割ーロングリードRNA-seqから深層学習までー○内藤 龍彦^{1,2}¹マウントサイナイ医科大学、²ニューヨークゲノムセンター

ゲノム配列読取技術の進歩に伴い、データ駆動型研究やオミクス解析といった新たな遺伝学的研究の潮流により、孤発性神経変性疾患の研究が進展している。ゲノムワイド関連解析などの遺伝統計学的手法により、発症リスクに関わるバリエーションや遺伝子が次々と解明されている。一方、次の段階として、多数のリスクバリエーションから発症に直接関わる原因バリエーションを絞り込み、どのように発症に寄与するかを解明する試みが行われている。例えば、Alzheimer病では70以上のリスク遺伝子領域が検出されているが、具体的にどのバリエーションが発症に直接関わるかは明らかではない。その解明には、統計学的なファインマッピングと、遺伝子発現・エピジェネクス等の機能的情報を統合したアプローチが必要である。また、より高いリスク効果を持つレアバリエーションを想定した、全ゲノムシーケンシングを用いたレアバリエーション関連解析にも注目が集まっている。レアバリエーション解析にも機能的情報を活用することが有効であると考えられている。一方、そのような機能的情報は組織・細胞に特異的であるため、神経疾患研究には、神経細胞やマイクログリアといった疾患病態に関わる組織・細胞の情報リソースの活用が重要である。ここで、転写されたmRNA前駆体から不要なイントロンを取り除き、エクソンを連結して成熟mRNA(アイソフォーム)を生成する過程であるRNAスプライシングに着目する。脳は選択的RNAスプライシングが盛んに見られる組織であり、神経変性疾患の発症にも関与すると考えられている。RNAスプライシングを網羅的に評価する技術としてロングリードRNA-seqが注目されている。ロングリードRNA-seqは、単一リードでmRNA分子全体を解析可能であり、新規アイソフォームの特定に有用である。また、脳の神経回路を模したニューラルネットワークを用いた機械学習法である、深層学習技術も注目されている。バリエーションの機能的影響予測は深層学習の一大応用分野であり、SpliceAIに代表されるRNAスプライシングに関する予測モデルの開発も進められている。本講演では、当該分野の現況について、ロングリードRNA-seqを用いたリソース構築や深層学習を用いた予測モデルの応用など、演者や演者の所属研究室が取り組んできた神経変性疾患におけるRNAスプライシングの役割に関する研究を紹介しながら概説する。また、現在の課題や今後の展望についても議論したい。

【略歴】

2013年 国立国際医療研究センター病院 初期臨床研修医
2015年 東京大学医学部附属病院及びその関連病院 神経内科
2018年 東京大学大学院医学系研究科博士課程入学(2022年修了)
2022年 大阪大学大学院医学系研究科 助教
2023年 マウントサイナイ医科大学 博士研究員
2023年 ニューヨークゲノムセンター 博士研究員

S-44-3 ゲノム情報とシングルセル解析の統合による神経免疫疾患に関連する体細胞変異の評価○矢田 知大^{1,2,3}、小河浩太郎¹、佐藤 豪^{2,4,5}、内藤 龍彦^{1,5}、曾根原人^{2,5,6}、佐伯龍之介⁷、枝廣 龍哉^{2,5,8}、難波 真一^{2,5,6}、渡邊 充⁹、日本多発性硬化症/視神経脊髄炎関連疾患バイオバンク⁹、木下 允¹、小川 誠司⁷、松下 拓也^{9,10}、吉良 潤一⁹、望月 秀樹¹、磯部 紀子⁹、奥野 龍禎¹、岡田 随象^{1,5,6}¹大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科、²大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学、³国立病院機構大阪刀根山医療センター、⁴大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学、⁵理化学研究所 生命医科学研究センター システム遺伝学チーム、⁶東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学、⁷京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学、⁸大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学、⁹九州大学大学院医学研究院 神経内科学、¹⁰高知大学医学部 脳神経内科学教室

視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の発症に関する遺伝的背景については不明な部分が多い。今回我々は240名の日本人NMOSD患者の血液からゲノム情報を収集し、NMOSDに関連する遺伝子変異の解析を行った。50,578名の健常コントロール群との比較によるゲノムワイド関連解析(GWAS)では、既報でNMOSDとの関連が報告されている主要組織適合遺伝子複合体領域だけでなく、CCR6遺伝子の13kbp上流に新規の関連シグナルを検出した。また生殖細胞系列だけでなく、体細胞変異の関連についても調査を行った。まずGWASに用いたジェノタイプ情報から、ゲノム量とアレル頻度の偏りを元にして染色体レベルでの体細胞モザイク(mCA)、すなわちgain、lossといったコピー数変異(CNA)とコピー数の変化しないヘテロ接合性の喪失(CN-LOH)を検出した。末梢血におけるmCAは、造血幹細胞の体細胞変異に由来するクローン性造血を捉える指標の一つである。クローン性造血は年齢によって頻度が高くなり、血液腫瘍のリスクとなることが知られており、近年では心血管障害や感染症との関連も報告されている。我々はGWASで解析した検体のうちNMOSD患者232名と健常者48,394名に加えて、血液腫瘍患者1,301名とNMOSD以外の自己免疫疾患(多発性硬化症など)患者4,384名のゲノム情報を用いてmCAの検出を行った。年齢、性別を考慮した上でロジスティック回帰分析を行い、健常者と比較した時のmCAを有するオッズ比を算出したところ、NMOSDはCNAとCN-LOHの両方に対して血液腫瘍に匹敵する程の強い関連を示した(CNAでオッズ比3.37、CN-LOHでオッズ比2.18)。特に21番染色体長腕におけるmCAは3名のNMOSD患者で検出されNMOSDと有意な関連を示したが、血液腫瘍患者では有意な関連が見られずNMOSDに特異的な変異であった。次にmCAが検出されたNMOSD患者のシングルセルRNAシーケンスデータを用いて、mCAが見られる細胞種に偏りがあるか確認した。その結果、21番染色体長腕でlossが検出された2例でCD4⁺T細胞(CD4T)における変異の局在が見られた。この2例において変異を有する異常なCD4Tと正常なCD4Tで遺伝子発現の変動を解析したところ、異常CD4TでI型インターフェロンに関わる遺伝子の発現が低下していた。本研究成果はNMOSDの発症に関する新たなメカニズムを提案するものであり、個別化医療の足がかりとなることが期待される。

【略歴】

2015年3月 大阪大学 医学部医学科卒業
2024年3月 大阪大学大学院 医学系研究科医学専攻博士課程終了
2025年5月現在 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科医師

S-44-4 遺伝統計学による集団・ 個体・一細胞解像度オミ クスの神経疾患への投影



○岡田 随象^{1,2,3}

¹ 東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学、² 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学、³ 理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チーム

神経疾患に含まれる病態は多彩であり、同一の疾患であっても複数の病態層別化が存在することが知られている。ゲノム解析に象徴されるヒトオミクス解析技術の著しい発達により、膨大なデータが得られる時代が到来した一方、大容量のオミクスデータを横断的に解釈し、疾患病態や病態層別化を解明するための学問へのニーズが高まっている。我々は、遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点から研究する学問分野である遺伝統計学の観点から、大規模ヒト疾患ゲノム情報を、多彩な生物学・医学分野における多層的オミクス情報と統合することで、疾患病態の層別化に資することを明らかにしてきた。取得されるヒトオミクス情報は、集団・個体・一細胞解像度のいずれかに分類されることが多い。ゲノムワイド関連解析に代表される集団解像度、免疫フェノタイプ・メタボローム・プロテオームのような個体解像度のオミクス情報に加え、シングルセル解析による一細胞解像度のオミクス情報の普及が進んでいる。集団・個体・一細胞解像度のオミクス情報を互いに投影することで、神経疾患の層別化の解明が期待される。末梢血液免疫細胞の詳細なプロファイルを定量化する免疫フェノタイプ解析により、疾患・免疫細胞・患者個人の解像度で分類することが可能となる。層別化された疾患患者クラスターは、特徴的な臨床像を示すことが明らかになった。さらに、ゲノムワイド関連解析に基づくポリジェニックスコアや内因性ウイルス感染状態を、個人の免疫フェノタイプ情報や、一細胞解像度の遺伝子発現情報に投影することで、疾患病態の鍵となる細胞組織を明らかにすることができる(例: COVID-19重症化における自然免疫細胞、ヘルペスウイルスと免疫疾患)。本講演ではその実践例を紹介したい。

【略歴】

略歴
2005年 東京大学医学部医学科卒業
2005年 東京大学医学部附属病院 初期研修プログラム
2010年 日本学術振興会 特別研究員
2011年 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了、博士(医学)取得
2012年 Research Fellow, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School and Postdoctoral Fellow, Broad Institute
2012年 日本学術振興会 海外特別研究員
2013年 東京医科歯科大学大学院医学総合研究科 テニュアトラック講師
2016年 大阪大学大学院医学系研究科 教授
2020年 大阪大学名誉教授(称号付与)
2021年 理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー
2022年 東京大学大学院医学系研究科 教授

受賞歴
2012年 東京大学 総長賞
2012年 第49回 ベルツ賞(2等)
2015年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2020年 日本学術振興会賞
2020年 日本医療研究開発機構(AMED)理事長賞
2020年 大阪大学名誉教授(称号付与)
2022年 大阪科学賞
2022年 日本人類遺伝学会賞
2023年 日本リウマチ学会賞
2023年 石館・上野賞
2024年 太田原豊一賞

専門分野
遺伝統計学 バイオインフォマティクス 臨床免疫学

Novel analysis methods for EEG and EMG in understanding the pathophysiology of neurological disorders and its application for neurorehabilitation

Chairs : Ichiro Miyai

Department of Neurology, Morinomiya Hospital, Japan

Tatsuya Mima

The Graduate School of Core Ethics and Frontier Sciences, Ritsumeikan University, Japan

《Objective》

Electroencephalography (EEG) and electromyography (EMG) have long been widely used for routine evaluations of neuromuscular diseases and stroke. Recent advances in analytical methods have revealed their usefulness in understanding various pathophysiological processes, predicting functional recovery, and developing novel approaches in neurorehabilitation. In this symposium, leading researchers will present the latest research findings in this field.

S-45-1 Evaluation of stroke pathophysiology and prediction of functional recovery using EEG



○ Teiji Kawano

Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital, Japan

Stroke is a major cause of acquired impairment, and there has been growing interest in mechanisms of post-stroke impairment and its recovery. To this end, efforts are ongoing to develop biomarkers that reflect changes in brain activity and network after stroke. Although the majority of biomarker studies have been performed using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), fMRI is not necessarily available at all medical institutions. On the other hand, EEG can measure brain activity more directly than fMRI. EEG has a lower spatial resolution but higher temporal resolution than fMRI, and EEG can provide information on brain activity across multiple frequencies. Should brain activity measured by the widely used 19-channel EEG be capable of evaluating post-stroke pathophysiology, it could serve as a clinically feasible biomarker. The aim of this presentation is to demonstrate the usefulness of a novel EEG-based biomarker, the phase synchrony index (PSI), which assesses synchronous brain activity as frequency-specific phase synchronization. Using resting-state 19-channel EEG, we found that post-stroke impairment was associated with PSI in functionally relevant networks: 1. motor impairment and PSI between the primary motor areas, 2. language (speech) impairment and PSI in the frontal language areas, and 3. decline in activities of daily living (ADL) and the global interhemispheric PSI. In contrast, functional recovery was associated with PSI in a network distinct from that associated with impairment: 1. motor recovery and contralesional intrahemispheric PSI, 2. language recovery and PSI between the temporal lobes, and 3. ADL recovery and contralesional intrahemispheric PSI. These findings suggest that post-stroke recovery may be supported by adaptive reallocation of the remaining neural resources. Thus, PSI from resting-state 19-channel EEG may be a practical biomarker in post-stroke neurorehabilitation.

【Curriculum Vitae】

Education

1985-1989 Faculty of Engineering, Kyoto University
1989-1911 Graduate School of Engineering, Kyoto University
1997-2001 Faculty of Medicine, Osaka University
2018-2022 Graduate School of Medicine, Osaka University

Work Experience

1991-1997 Toray Industries, Inc.
2001-2002 Dept. of Neurology, Osaka University Hospital
2002-2005 Dept. of Neurology, Osaka Prefectural Hospital
2005-2009 Dept. of Neurology, Tane General Hospital
2009- Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital
2017-2022 (visiting scientist, concurrently) RIKEN Center for Brain Science
2021- (joint researcher, concurrently) National Institutes for Physiological Sciences

S-45-2 Evaluating Impairments and Recovery of Coordinated Muscle Activity Using Muscle Synergy Analysis



○ Kazuhiko Seki

National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

The human body is composed of approximately 650 types of skeletal muscles, and physical movement is realized through various spatiotemporal combinations of individual muscle activities. However, it is not clear how the central nervous system controls the vast number of degrees of freedom of these skeletal muscles. Moreover, although abnormalities in coordinated movement are recognized as one of the typical symptoms of brain disorders and neurodegenerative diseases, it is still unknown how disorders and degeneration of the central nervous system affect coordinated muscle activity. Therefore, understanding the neurophysiological mechanisms underlying the control and impairment of coordinated muscle activity is an important issue. However, it is difficult to analyze such mechanisms in voluntary movements, in which many muscles are active in parallel but with different patterns. To address this issue, we are investigating the neural basis underlying coordinated muscle activity in non-human primate models and human patients, using "muscle synergy" as a starting point. The muscle synergy hypothesis proposes that redundant degrees of freedom in skeletal muscle control can be explained by the combination of a small number of modules in the central nervous system, which can rationally explain the impaired motor coordination in stroke patients. In this symposium, we will present the latest results from these studies on the objective assessment of the recovery process of voluntary motor function using the upper limb following rehabilitation after stroke and tendon transfer surgery.

[Curriculum Vitae]

Brief history	
2009 - present	Director, Department of Neurophysiology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan
2001 - 2009	Assistant Professor, Department of Developmental Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Aichi, Japan
1999 - 2001	Long-term Fellow, Human Frontier Science Program (HFSP)
1998 - 1999	Research Fellowship for Young Scientists, Japan Society for the Promotion of Science
1998	Postdoctoral Fellow, University of Washington, Seattle, USA
	Postdoctoral Fellow, Washington National Primate Research Center, Seattle, USA
1998	Ph.D. Neurophysiology, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

S-45-3 The Yips in Sports: Insights from Sports Medicine and Neurology



○ Gajanan Revankar

Osaka University, Graduate School of Medicine, Japan

Objective: 'Yips' is a complex spectrum of anxiety and movement-disorder that affects competitive sports. Since the etiology is unclear, management of yips often necessitates a holistic impression from different subspecialties. Deconstructing the 'choking' type of anxiety from abnormal dystonic muscle contractions is one of the most challenging aspects of yips. In this talk, we will describe some of the studies we performed on professional athletes to characterize the burden, biomechanics and neural basis of yips in Japan.

Methods: We surveyed more than 1300 Japanese pro-golfers on their golfing habits, anxiety, musculoskeletal, kinematic problems, and their outcomes. Of them, we evaluated Fifteen golfers, with mild-yips symptoms, who underwent a task-based, multimodal evaluation via EEG, EMG and Motion-capture. Brain networks, Muscle synergy and angular velocities of the golf-club were measured and analyzed via temporal statistical methodologies.

Results: 35% of pro-golfers in Japan had experienced yips, with 57% of yips-golfers attributing their symptoms to psychological causes. Putting shots were frequently affected with slowing, forceful or freezing of movement. Golfers' self-administered strategies to relieve yips were inconsequential. Detailed biomechanics revealed in a subset of golfers, significant differences in angular velocities of putter-club rotation and altered synergy neural coefficients during the downswing phase.

Conclusion: Most golfers perceive yips as a psychological phenomenon despite evidence of a movement-disorder. Establishing mild-yips require sensitive motion-capture and synergy estimation tools wherein movement instabilities and dystonic features become evident. It is crucial to sensitize golfers from a movement-disorder perspective for early management of yips.

[Curriculum Vitae]

Gajanan Revankar is a Specially appointed Assistant Professor in the Department of Neurology at Osaka University. Originally from Mysore India, Gajanan completed his medical degree before pursuing a Master's in Germany. He graduated with Summa-Cum-Laude honors for his PhD in Japan, for his work on visual hallucinations in Parkinson's disease. Currently, he spearheads innovative projects in his department - an rTMS study on Parkinson's disease, a neurofeedback study on dystonia, and a medical device development project on dementias. Revankar is a sports enthusiast and loves playing cricket. For his work on yips in professional golfers, he received a "Young Investigator award" by the Japan Sports Agency.

**S-45-4 Muscle Synergy
Analysis for Diagnosis
in Neurorehabilitation**

○ Qi An

Department of Human and Engineered Environmental
Studies, Graduate School of Frontier Sciences, The
University of Tokyo, Japan

The human body possesses redundant muscles beyond the degrees of freedom of its joints, and humans dexterously control these muscles to perform movements. Recent studies have reported that this sophisticated motor control is facilitated by coordinated muscle activities, known as muscle synergies. Our research group has focused on the standing-up motion, a critical activity in daily life, and has investigated its underlying mechanisms to achieve the motion. We have demonstrated that the standing-up motion of healthy individuals involves four muscle synergies: forward trunk flexion, seat-off, whole-body extension, and posture stabilization. These synergies adjust their amplitude and activation duration according to variations in seat height and movement speed. Furthermore, we have recently conducted muscle synergy analyses on the standing-up motion of post-stroke hemiplegic patients. Our findings revealed delayed peak timing and prolonged activation of muscle synergies related to seat-off and whole-body extension compared to healthy individuals. Additionally, we observed that the activation timing of these synergies varies with the severity of hemiplegia and can be improved through physical therapy interventions.

[Curriculum Vitae]

Qi An received his B.E., M.E. and Ph. D. degrees in Engineering from The University of Tokyo in 2009, 2011 and 2014, respectively. From 2012, he held a JSPS Research Fellowship for Young Scientists (DC1). From 2015 to 2020, he was an Assistant Professor of The University of Tokyo. From 2020 to 2022, he was an Associate Professor of Kyushu University. From 2022, he is an Associate Professor of The University of Tokyo. He is a member of IEEE, JSPE, JSME, SICE.

デジタルデータを用いた神経疾患の病態評価と診断・治療への応用

座長：金子 文成 東京都立大学 人間健康科学研究科
理学療法科学域
寺尾 安生 杏林大学医学部 病態生理学教室

＜ねらい＞

ビッグデータとAI技術の発展・普及により、ウェアラブルデバイスやスマートフォンなどのデジタルデータを用いて疾患の症状やその変化を適切にとらえ、診断や治療評価に結び付ける試みが急速に発展しており、その応用は神経内科領域にも広がってきている。このシンポジウムでは神経疾患でデジタルデータが症候解析、診断、疾患進行予測、治療および効果追跡にどのように応用できるか、4人の先生にお話しいただく。他田先生からは小脳症状の定量疾患と脊髄小脳変性症の治療開発への応用を、野寺先生からはウェアラブル技術と機械学習を用いた神経疾患の定量的評価、徳野先生からは声による神経疾患の診断と病態評価について最新の知見をお話しいただく。さらに金子先生からはVRやICT技術がリハビリテーション領域でどのように活用できるか、最先端の研究について伺う。

S-46-1 小脳障害の定量評価法と脊髄小脳変性症の治療開発



○石原 智彦^{1,2}、永井 貴大¹、
他田 正義³、小野寺 理¹

¹新潟大学 脳研究所 脳神経内科、²新潟大学 脳研究所 寄付研究部門 脳神経疾患先端治療研究部門、³新潟市民病院

脊髄小脳変性症は小脳症状を主体とする緩徐進行性の疾患の総称であり、遺伝性、非遺伝性の複数の疾患を含む。一部の遺伝性疾患を除き、その治療は対症療法にとどまる。これは有効な治療法の開発が容易でないことに加え、その効果を証明する治験の難しさの影響も大きい。本演題では主に評価法の観点から脊髄小脳変性症の治験の困難さを概説し、それに対する我々の取り組みを紹介する。

脊髄小脳変性症は緩徐進行性で、治験期間中に歩行困難や死亡などの重大事象を呈する例は少数である。小脳失調症の進行または改善を定量的に評価し、統計解析を行う必要がある。主要な小脳失調評価法であるSARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) は複数領域の8項目の失調症状を合計0-40点で表す優れた方法である。しかし非連続尺度であり、検者間のぶれも生じるため、その感度には限界がある。また軽症例でプラセボ効果が生じやすく、一定以上の重症例では評価が頭打ちになる問題がある。SARA以外の評価法としては、9-hole peg test、Timed-up-and-go-test、6分間歩行テストなどがある。これらは連続変数として評価可能で検者によるぶれも少ない。しかし学習効果を生じやすく、施設間で使用機器や測定条件が異なる等の問題がある。さらに、これらの評価法は小脳機能障害そのものでなく、上下肢体幹の運動障害を反映している問題点がある。

小脳の重要な機能に運動学習がある。これは小脳のシナプス可塑性に基づき、脳内の運動指令と実際の運動との誤差を修正するものである。この運動学習機能を定量化することで、連続変数かつ運動障害の影響を軽減した小脳失調評価が可能となる。そのような評価法として、プリズム眼鏡を用いた方法が提案されている。しかし、この方法は特殊な装置を必要とし、より簡便な方法が望まれる。そこで我々はiPad®アプリケーション、iPataxを開発した。これはiPad®画面上の動点を1分間指でなぞり追いかけるという簡便な評価法であり、実行時間を3つのセグメントに分け、運動開始時と終了時を比較することで、運動学習能力を評価する。速度変動係数を用いた解析により、対照群と運動失調群はよく識別され、SARAスコアとの有意な相関も認められた。iPataxは簡便に連続変数が得られ、運動障害の影響を受けづらく、重症例でも適応可能で、広く普及した機器を使用可能といった優れた特徴を有する。今後の臨床応用を進めていきたい。

【略歴】

2002年 新潟大学 医学部医学科卒業
2004年 新潟大学 脳研究所 脳神経内科 入局
2011年 新潟大学 脳研究所 脳神経内科 助教
2013年 新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター 助教
2019年 新潟大学 医歯学総合病院 脳神経内科 講師
2023年 新潟大学 脳研究所 脳神経疾患先端治療研究部門 特任准教授

S-46-2 針筋電図放電のAI判別

○野寺 裕之

天理よろづ相談所病院 神経筋疾患センター



針筋電図検査(needle electromyography: nEMG)は神経筋疾患の診断に重要な検査ではあるが、専門家以外には放電判別が必ずしも容易でない場合があり、普及を妨げている。筋電図専門医は放電判別において音情報を重要視してきた。視覚と比較すると聴覚は周波数弁別能に優れていることが理由の一つかもしれない。演者は、近年発展が著しい自動音声認識の手法を応用すれば判別率が改善するとの作業仮説を立て研究を行ってきた。これまでの試みをいくつか紹介し、今後の展望にも触れる。

1: 安静時放電の特徴量ベース機械学習。音声の特徴を解析する手法としてメル周波数ケプストラム係数(MFCC)などが用いられてきたことを背景に、nEMG信号の特徴を分析した。6種類の安静時nEMG放電を用いて特徴量を抽出し機械学習により判別に有用なパラメータを確認した。Gradient Boosting Machineを用いて正判別率90.4%が得られた。

2: 安静時放電のディープラーニング。音信号の特徴を捉えるためにスペクトログラムやメルスペクトログラムと呼ばれる画像化を行い、画像判別タスクとしてCNNディープラーニングを行った。過学習を防ぐためにデータ増幅を行い、一般画像タスクモデルをファインチューニングしたところ、正判別率が100%となった。

3: 合成音声によるトレーニングデータの拡張。前項目データ拡張の有用性が示されたものの、ノイズ付加や周波数変更のみでは元データから離れたデータを認識できない可能性がある。AIによる音声合成を応用し、生成データを学習データの一部に取り入れたところ機械学習による推論で正判別率94%を達成した。

今後の展望として、各種ノイズの検出、質の低い放電の検出、運動単位放電の判別など総合的なAIサポートシステムを開発していきたい。

【略歴】

平成 5年 3月 京都大学医学部医学科卒業
平成 5年 4月 京都大学医学部附属病院研修医(神経内科)
平成 5年10月 北野病院研修医(内科・神経内科)
平成 7年 5月 インディアナ大学 神経内科研究員
平成 8年 7月 ボール記念病院 初期研修医
平成 9年 7月 インディアナ大学 神経内科レジデント
平成12年 7月 ロチェスター大学 神経筋-筋電図フェロー
平成14年 7月 徳島大学病院神経内科・医員
平成15年 4月 徳島大学病院神経内科・助教
平成21年 4月 コーネル医科大学 末梢神経疾患フェロー
平成22年 5月 ハーバード大学助教授
(ベスイスラエル・ディーコネス医療センター)
平成24年 5月 徳島大学病院神経内科・医員
平成24年 8月 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学・講師
平成31年 4月 金沢医科大学 医学部 神経内科学・准教授
令和 3年 4月 天理よろづ相談所病院 神経筋疾患センター センター長・
脳神経内科 副部長
現在に至る

S-46-3 声による神経疾患の診断と病態評価

○徳野 慎一^{1,2}、中村 光晃²、
樋口 政和¹

¹ 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻
音声病態分析工学講座、² 神奈川県立保健福祉大学 ヘルス
イノベーション研究科

家庭内で使用されるデジタル健康機器から得られるデータを用いて、病気の有無や治療による症状の変化を客観的に可視化するデジタルバイオマーカーが、近年ウェアラブルデバイスやスマートフォンの発達や普及に伴い注目されている。我々が開発している音声バイオマーカーもデジタルバイオマーカーの一種類ととらえることができるが、特に音声は非侵襲で特殊な機器や薬品を必要としないためローコストで収集が可能であり、加えて遠隔での利用が可能であるため、ヘルスケアと医療を結ぶ技術として期待出来る。

我々はこれまでにストレス、うつ病、心的外傷後ストレス障害、双極性障害、パーキンソン病、認知症(軽度認知障害を含む)など、主に精神神経疾患にたいする音声バイオマーカーの研究を行ってきており、音声バイオマーカーがこれまで主観的な判断に頼ってきた領域に客観的指標を提供することができる可能性があることを示してきた。既にストレスおよび認知機能の判定に関する研究成果の一部は一般公開されている。

我々の音声バイオマーカーは音声に含まれる物理的特徴量とその時間的変化や統計量の組み合わせによる6500~12000の特徴量から疾患ごとに有意なものを抽出し、統計学的手法や機械学習等により疾患独自の特徴量を作成している。うつ病においては読み上げ音声により十分な精度の解析が可能であったが、軽度認知障害の判定においては、単なる読み上げ音声の解析のみでは十分な精度が得られず、数字を読み上げた時の音声と計算(100から7を引き続ける)の時の音声との変化を解析することで精度を高めた。

音声バイオマーカーの活用シーンとしては一回あるいは短期間の測定による疾患のスクリーニングや母集団への介入効果の判定などの他に、一人の経時的変化を可視化するモニタリングとしての利用が可能である。

音声バイオマーカーの技術が普及すれば、健常人や患者のセルフケアの一助となり、利用者に気づきを与えて生活習慣の改善につなげたり、早期の受診につなげたりすることが可能となろう。また、医療においても在宅中の症状の変化をとることが出来き、今後普及すると思われるオンライン診療での活用など応用範囲は広いと思われる。

講演では神経疾患を中心に実例を提示しながら、音声バイオマーカーの開発状況と課題について述べる。

【略歴】

1988年防衛医科大学校卒業後、自衛隊中央病院心臓血管外科勤務。1998年よりスウェーデンカロリンスカ大学大学院へ留学、同校にて医学博士(PhD)、イギリスにおいて災害医療専門医(DMCC)取得。2000年より陸上自衛隊衛生学校戦傷病救急医学教室教官、2006年より防衛医科大学校准教授、2012年より陸上自衛隊衛生学校主任教官、2014年より東京大学大学院工学系研究科音声病態分析学特任准教授をへて、2019年より神奈川県立保健福祉大学教授、2020年より東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻音声病態分析工学特任教授。

S-46-4 XR・AI技術の脳卒中後運動麻痺に対するリハビリテーション治療への応用○金子 文成^{1,2}¹ 東京都立大学 人間健康科学研究科 理学療法科学域、² 慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室

現実空間と仮想空間を融合させて新たな体験を生み出す一連の技術は、extended realityまたはcross reality (XR) と呼ばれる。これらの技術は、ゲーム、エンターテインメント、モビリティ、小売り・サービス業、教育、航空宇宙、防衛、製造など、さまざまな産業で利用が期待されている。医療においても同様で、すでに多くの活用事例がある。

XRを実現するhead-mounted display (HMD)は、モーショントラッキングや、頭部の空間位置を同定するために、身体運動に関連するいくつかのデータを収集できる機能を有している。代表的なものは、手部の位置を追従するためのハンドトラッキング機能である。その他、頭部の動きを検出する慣性計測ユニット (IMU) や視線追跡を可能にする赤外線センサーを搭載したモデルもある。このように身体運動をモニタリングできる潜在機能を有するHMDを用いる方法は、身体機能の修復を目指すリハビリテーション治療と相性が良い。

XRを用いた運動課題は、課題の難易度設定やポイント付与などの要素を活用するゲーミフィケーションの観点から、運動療法に活用する利点があり、すでに製品化されたものも複数存在する。さらに、課題提供のプログラムによって、ブライミング効果、模倣効果、自動追従、予測のズレ効果など、認知神経科学的な効果を期待する。

我々が開発したシステムでは、ハンドトラッキング機能などを応用して仮想現実 (VR) もしくは拡張現実 (AR) として、患者の身体の一部をコンピュータグラフィックスの身体像 (人工身体) に置き換える。XR空間において麻痺した身体を人工身体に置換することで、HMDを装着している患者は、人工身体が自分自身に帰属しているように錯覚する身体性錯覚が誘導される。その人工身体が運動している映像をみることで、麻痺により随意的に運動制御できないはずの自己身体の運動から運動感覚を知覚する運動錯覚を生じることで、運動中に特徴的な脳活動を再現できる。

運動麻痺の治療として理学療法などの物理的刺激と運動刺激を与える場合には、残存する運動機能に応じて適切な運動課題を適切な量で実施することが重要である。新規に開発された治療を適切に処方するためには、人工知能 (AI) による判定を参考にすることも有効である。

本シンポジウムでは、我々が開発してきた技術活用事例を中心に、新たな脳卒中後運動麻痺治療を紹介する。

【略歴】

1992年～理学療法士。2001年、広島大学大学院 医学系研究科 博士課程後期修了。この間、2000年には、大学院在籍中に米国ボストン大学 神経筋研究所 神経筋運動単位研究室で客員研究員。2001年から産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門 研究員、2008年から札幌医科大学 准教授、2017年から慶應義塾大学 医学部 リハビリテーション医学教室 特任准教授、2024年から特任教授。2022年4月より東京都立大学 人間健康科学研究科 理学療法科学域 准教授、2024年より教授。2010年は、文科省 優秀若手研究者海外派遣事業にて、フランス国立科学研究所 統合・適応神経科学研究室で客員研究員として研究に従事。2020年、アカデミア発ベンチャー 株式会社INTEPを起業。

炎症性筋疾患は何科が診る疾患か ～新診療ガイドラインをめぐって～

座長：神田 隆 脳神経筋センターよしみず病院 脳神経内科
富満 弘之 J Aとりで総合医療センター 脳神経内科

＜ねらい＞

皮膚筋炎、多発筋炎をはじめとする炎症性筋疾患は脳神経内科医が主体となって診る疾患である、これは神経学会員の先生方にとっては自明のことと思います。しかし、日本では炎症性筋疾患の診断基準の策定や社会への発信は、主に膠原病内科が主体となって行ってきた歴史があります。この10年余りで、炎症性筋疾患の個人票の改訂等に脳神経内科医がようやく関与できるようになり、脳神経内科、膠原病内科、皮膚科、小児神経科がそれぞれの立場から叡智を出し合って新たな診療ガイドラインが策定できました。このシンポジウムでは、新ガイドラインに尽力された他科の先生もお招きしてその概要を提示していただくとともに、炎症性筋疾患に対する各科の考え方の相違点を明らかにすることをもう一つの狙いとししました。複数診療科が関与する境界領域の疾患について他科医師の考え方を知ることは、脳神経内科医にとって新鮮な発見、気付きの機会になると考えています。

後援：日本皮膚科学会／日本リウマチ学会／日本小児神経学会

S-47-1 皮膚科が診る炎症性筋疾患

○藤本 学

大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学



炎症性筋疾患は、筋病変、皮膚病変、間質性肺疾患という3つの主要な要素を持つ疾患群である。皮膚科が診る炎症性筋疾患は皮膚病変を有する群であり、概ね皮膚筋炎となる。特に「筋病変を有さない炎症性筋疾患」の多くは無筋症性皮膚筋炎に分類されるが、これらの症例では皮膚病変が診断の唯一の手がかりとなるといっても過言ではない。

皮膚筋炎の特徴的な皮膚病変として、ヘリオトロープ疹およびGottron丘疹/徴候がコンセンサスを得ているが、本症にみられる皮疹はこれ以外にも多岐にわたっており、また、これらの典型的皮疹を欠く例もあることから、皮膚科の果たす役割は極めて重要である。近年、皮膚筋炎は自己抗体により複数のサブセットに分類することができるようになり、皮膚病変もこれらのサブセット毎に特徴的な所見が見られることから、皮疹から多くの情報を読み取ることが可能である。さらに、皮膚所見が疾患活動性を示唆する場合もあり、経過中にも注意深い評価が必要とされる。

炎症性筋疾患の皮膚病変は生命予後に直接関与しないが、外観や痒みによってQOLは著しく低下するため、患者にとって深刻な問題である。従来の副腎皮質ステロイド主体の治療から、近年は治療選択肢も増加しており、最新の知見に基づいて皮膚病変を治療することが望ましい。炎症性筋疾患は、単一診療科で完結する疾患ではなく、多科で協力して診療にあたることが重要であり、その中での皮膚科の役割について論じたい。

【略歴】

1992年 東京大学医学部医学科卒業
1996年 東京大学医学部皮膚科 助手
1997年 米国Duke大学メディカルセンター免疫学教室 研究員
2000年 国立国際医療センター研究所 細胞修飾生体反応研究室 室長
2004年 東京大学医学部附属病院皮膚科 特任講師
2005年 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教授(准教授)
2013年 筑波大学医学医療系皮膚科学 教授
2019年 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

S-47-2 膠原病内科が診る炎症性筋疾患

○中嶋 蘭

京都大学医学部附属病院



特発性炎症性筋疾患(IIM)は、自己免疫疾患に含まれ、主な障害/症状発現部位は筋・皮膚・肺・関節である。また、様々な病態や予後を持ったサブタイプの集合であるため、症状の出現の仕方や主な治療対象臓器障害も症例によって異なる。そのため、さまざまな診療科で遭遇する疾患である。膠原病内科を受診するIIMでは間質性肺炎(ILD)を合併し、それが主な治療ターゲットになるケースが多い。

IIMのサブタイプを効率良く分類するためのツールとして、筋炎特異的自己抗体(MSA)が近年注目を浴びており、各MSAに対応した臨床的意義・経過・予後の特徴が確立してきたため、MSAをもとにIIMをサブ分類し、治療方針を決定するといった層別化の重要性が広く認識されるようになっていく。

ILD合併IIMで最も高頻度に認められる自己抗体は、抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体と抗melanoma differentiation-associated gene 5(MDA5)抗体であり、それぞれ慢性再発型、急性/亜急性型と関連する。

IIMに伴うILDを治療ターゲットにして評価された質の高いエビデンスは2017年まで皆無であったが、2018年以降新たなエビデンスとして前向きコントロール試験が4研究、後ろ向きコントロール研究が2研究報告され、新診療ガイドラインでは自己抗体による層別化の重要性とともに、特に抗MDA5抗体陽性急速進行性(RP)-ILDに対する寛解導入治療における新規の提案がなされている。中でも、抗MDA5抗体陽性ILDに対して血漿交換療法が2024年6月から新規に保険適応が認可された。

本講演では膠原病内科が診療するIIMで最も多い病型であるIIM-ILDについてガイドラインのアップデートポイントを最新の話題とともに概説したい。

【略歴】

2002年 京都大学医学部卒業
2002年 京都大学医学部附属病院内科研修医
2003年 静岡県立総合病院内科研修医
2005年 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学入学
2009年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
同上研究生
2010年 医学博士(京都大学)
京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 医員
2012年 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 特定病院助教
2016年 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 助教
2024年 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 病院講師

S-47-3 脳神経内科が診る炎症性筋疾患

○杉江 和馬

奈良県立医科大学 脳神経内科学講座



特発性炎症性筋疾患(筋炎)は免疫学的機序により筋線維が障害される筋疾患の一群で、1975年Bohan and Peterの提唱により、多発筋炎(PM)と皮膚筋炎(DM)に分類された。その後、筋病理学の飛躍的な発展と多数の筋炎特異自己抗体の発見から変革の新時代を迎え、今回本邦での新診療ガイドライン策定に至った。

筋炎は、脳神経内科のみならず、膠原病内科や皮膚科など多くの診療科で対応する。脳神経内科では、筋力低下が主症状であることが多く、筋力や血清CK値、筋電図、骨格筋MRI、筋生検といったアプローチで診療を進めていく。特に臨床像と筋病理所見を重視し、自己抗体を考慮して筋炎の各臨床病態を踏まえた治療戦略を考慮する。皮膚筋炎は従来とは異なる概念となり、免疫介在性壊死性ミオパチー、抗合成酵素症候群が新たに位置付けられた。多発筋炎の用語とともにその存在も議論のあるところで、治療開発のためにも各診療科共通の疾患概念の確立が喫緊の課題である。

とはいえ、聴講の先生方には、Bohan and Peterの提唱から50年が経ち、診療において飛躍的に進化しつつある「筋炎の新時代」を実感していただきたい。

【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 脳神経内科 副医長
2014年 奈良県立医科大学 脳神経内科学講座 准教授
2017年 奈良県立医科大学 脳神経内科学講座 教授
2023年 奈良県立医科大学 脳卒中センター センター長(兼任) / 認知症センター 副センター長(兼任)
2024年 奈良県立医科大学 分子動態創薬共同研究講座 教授(兼任) / オートファジー・抗老化研究センター 副センター長(兼任) 現在に至る

S-47-4 特発性炎症性筋疾患診療
における問題点

○富満 弘之

J Aとりで総合医療センター 脳神経内科

炎症性筋疾患は多くの診療科で扱う疾患です。以前は各診療科の経験に基づく方法で診療が行われていましたが、疾患の呼び名から違い、診断や治療の考え方も各科で異なりました。膠原病内科、皮膚科と脳神経内科医で小さな会を立ち上げ、2011年度から自己免疫疾患に関する調査研究班内にPM/DM分科会が組織されました。後に公衆衛生、小児科医を加えて研究を続け、今回新たな診療ガイドラインが作成されました。今は診療科による顕著な相違等はありませんでしたが、細かな問題点は残存しており、ここに提示します。

まずは診断における問題点です。現在は2017年発表のEULAR/ACRの分類基準を用いることが多いですが、これには免疫介在性壊死性筋症や抗合成酵素(ARS)症候群、小児多発筋炎が存在しません。また、評価項目でも筋MRI検査や針筋電図検査がなく、診断価値の高い自己抗体も抗Jo-1抗体だけであり、改善する余地の大きい基準です。

次に検査における問題点です。抗SRP抗体や抗HMGR抗体、抗NXP-2抗体等は未だ保険収載されていません。抗ARS抗体は保険で測定できますが、測定法で結果が異なります。測定法の違いによる偽陽性、偽陰性も自己抗体検査では問題になります。侵襲性の高い針筋電図や筋生検の施行率も診療科によって差が大きいと思います。EULAR/ACRの分類基準には筋生検なしの項もあって診断は可能ですが、様々な検査結果を総合的に評価して確定診断を行い、長期間になる治療法を提案、説明する必要があります。

最後に治療における問題点です。難治例に対する治療法の確立は重要ですが、症例毎に対応が変わると思います。副腎皮質ステロイドについて、以前のように高容量で長期間治療することはないと思いますが、免疫抑制薬を併用して最小限の内服量に減らす必要があります。その際の治療ゴールに診療科で違いがありそうです。炎症所見やクレアチニンキナーゼ値の正常化で判断、筋力の改善で判断するなど異なります。筋力改善は長期的視野でみる必要があり、医療保険でのリハビリは不十分と思われます。一方、患者会は治療や生活上の身体的、精神的負担についても担当医に理解して欲しいと訴えています。私達はこのような種々の問題点の改善に努める必要があります。

【略歴】

(学歴)

1994年3月 東京医科歯科大学(現 東京科学大学)医学部卒業
2003年3月 東京医科歯科大学大学院(医歯学総合研究科脳神経病態学)卒業

(職歴)

1994年5月~1996年3月 総合病院土浦協同病院 内科研修医
1996年4月~1997年4月 東京医科歯科大学附属病院 神経内科医員
1997年5月~1999年3月 総合病院土浦協同病院 神経内科医員
2003年4月~2006年3月 東京都職員共済組合青山病院 神経内科医員
2006年4月~2012年3月 東京医科歯科大学附属病院 神経内科助教
2012年4月 JAとりで総合医療センター 脳神経内科部長
2020年4月 同 病院長

新ガイドライン

細菌性髄膜炎・単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2025(仮)：症候から診断・治療への実践的アプローチ

座長：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科 医療科学専攻保健科学分野(脳神経内科学専攻)

石川 晴美 独立行政法人国立病院機構埼玉病院 脳神経内科

＜ねらい＞

神経感染症、特に細菌性髄膜炎、単純ヘルペス脳炎は、初期治療開始までの時間が患者の転帰に大きく影響するため、その緊急性と病態を理解して診療に臨む必要がある。臨床の現場において速やかに治療を開始できるよう、『細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014』『単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017』が公表された。その公表から時間が経過し、診療背景が変化していることを踏まえ、改訂が行われた。ガイドラインの改定ポイントは、1. ワクチン導入後の起炎菌の変化、2. FilmArray 髄膜炎・脳炎パネル、3. 抗補体制剤による髄膜炎菌感染症の対応、4. 単純ヘルペス脳炎後の自己免疫性脳炎、の4点である。また、本ガイドラインでは、患者のフォローアップ・サポートにも言及している。転院や検査のために多くの時間が費やされ治療開始が遅れないよう、また、直ちに初期治療を開始できるよう、本診療ガイドラインのポイントと実践を解説する。

G-01-1 細菌性髄膜炎・単純ヘルペス脳炎診療の最前線：2025年ガイドライン改訂のポイント

○中嶋 秀人

日本大学医学部 内科学系神経内科学分野

2025年改訂予定の細菌性髄膜炎・単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインを中心に、最新の診断・治療戦略について議論する。診断技術の進歩として、2022年に保険収載されたFilmArray®髄膜炎・脳炎パネルにより、約1時間での病原体同定が可能となった。この技術は6種の細菌(肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、リステリア菌、大腸菌、B群レンサ球菌)、7種のウイルス(単純ヘルペスウイルス1型・2型、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、エンテロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、ヒトパレコウイルス)、およびクリプトコッカスの計14種の病原体を同時に検出でき、早期の確定的治療への移行を可能にする。治療面での最大の課題は薬剤耐性化への対応である。特に肺炎球菌のメロベネム(MEPM)への耐性率は2016年の約5%から2023年には18.2%まで上昇しており、患者背景に応じた適切な経験的治療の選択と、複数の抗菌薬の併用戦略が重要性を増している。16~50歳の免疫能正常例では第3世代セファロスポリン系薬とバンコマイシンの併用、50歳以上ではリステリア菌のリスクを考慮しアンピシリンの追加が必要となる。早期の確定診断による適切な抗菌薬選択が、耐性菌対策の観点からも重要性を増している。予防医学においては、ワクチン戦略が大きく進展している。Hibワクチンの定期接種化によりHib髄膜炎はほぼ制圧され、肺炎球菌に対しては2024年10月からPCV20が小児定期接種に導入された。PCV20は従来のPCV13に7つの血清型(8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F)を追加したワクチンであり、より広範な予防効果が期待される。一方で、ワクチンでカバーされない血清型による感染症(血清型置換現象)も観察されており、継続的なサーベイランスが重要である。単純ヘルペス脳炎(HSE)の診療においては、初期診断時の自己免疫性脳炎との鑑別、およびHSE治療後に発症する抗NMDA受容体抗体陽性の二次性自己免疫性脳炎への対応が新たな課題として認識されている。特に治療抵抗性の症例や非典型的な経過をたどる症例では、積極的な抗体検査の実施が推奨される。本シンポジウムでは、これらの改訂ポイントを中心に、実臨床における具体的な診療戦略について議論を展開するとともに、最新のエビデンスに基づいた知見を共有する。

【略歴】

1988年 大阪医科大学卒業
1996年 大阪医科大学大学院博士課程修了(医学博士)
1998年 テキサス大学ガルベストン校(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

G-01-2 国内における細菌性髄膜炎の発症率と年齢層別の主要起炎菌



○石和田 稔彦

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

細菌性髄膜炎の原因菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、B群レンサ球菌(GBS)、大腸菌、リステリア菌、髄膜炎菌など多岐にわたる。日本の細菌性髄膜炎は、小児へのインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の導入、定期接種化後、小児の発症率と起炎菌分布に大きな変化が認められている。また、2013年4月から、侵襲性インフルエンザ菌/肺炎球菌/髄膜炎菌感染症が感染症法5類全数届出疾患となり、これら3疾患の髄膜炎に関しては、全年齢での全数把握が可能となった。小児細菌性髄膜炎に関しては、継続的に全国アンケート調査も実施されている。上記調査結果から、Hibワクチン、PCV導入後の国内の小児細菌性髄膜炎発症率は、2016年~2018年の段階で1,000入院あたり0.35~0.40と推定される。この値は2000年~2010年の1.0~1.68と比較し減少している。その一方、ワクチンが実用化されていないGBSに関しては減少しておらず、5歳未満人口10万人あたりの罹患率としては、GBS髄膜炎は2.04であり、現在、Hib、肺炎球菌髄膜炎と比較し高い値となっている。

一方、50歳未満の成人の場合、発症例の半数は様々な基礎疾患を有しており、起炎菌の主体は肺炎球菌である。インフルエンザ菌による発症例も認められるが、非b型莢膜株あるいは無莢膜株によるものである。黄色ブドウ球菌を含むブドウ球菌属による髄膜炎も認められる。まれに髄膜炎菌、A群レンサ球菌(GAS)やその他のレンサ球菌による発症例もみられる。日本では髄膜炎菌やリステリア菌による発症頻度は欧米に比して低い。また、大腸菌などの腸内細菌やブドウ糖非発酵菌による発症例もまれである。50歳以上は、感染防御能が次第に低下してくる年代である。依然として肺炎球菌が最も多いが、インフルエンザ菌(非b型莢膜株、無莢膜株)に加え、リステリア菌、髄膜炎菌、GBSや大腸菌、肺炎桿菌、その他の腸内細菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌も留意しなければならない。*Streptococcus suis*による髄膜炎も散見される。成人の細菌性髄膜炎罹患率は明確でないが、起炎菌として最も頻度の高い肺炎球菌性髄膜炎の年間の罹患率は人口10万人あたり0.2~0.26人と推定されている。本講演では、国内の細菌性髄膜炎の疫学について、会場の皆様と情報共有したい。

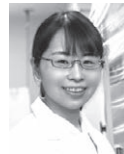
【略歴】

1990年 千葉大学医学部卒業
以後、千葉大学医学部附属病院小児科、
千葉市立海浜病院小児科、
千葉県こども病院感染症科等勤務
1999年~2001年
JICAガーナ感染症対策プロジェクト
チーフアドバイザー
2006年 千葉大学医学部附属病院 小児科 講師
2011年 千葉大学医学部附属病院 感染症管理治療部
講師
2014年 千葉大学真菌医学研究センター
感染症制御分野 准教授
2021年 同 教授
【免許および資格】
日本小児科学会認定専門医/指導医・ICD・
日本感染症学会認定専門医/指導医・ICD・
日本化学療法学会認定抗微生物薬学療法指導医・
日本性感染症学会認定医・日本臨床微生物学会認定医

【学会の役職など】
理事長(日本小児呼吸器学会)
理事(日本小児感染症学会・日本化学療法学会・
日本臨床微生物学会・公益財団法人日本感染症薬品
協会)
評議員(日本感染症学会)
運営委員(日本国際小児保健学会)
代議員(日本国際保健医療学会)
東京理科大学総合研究院 創薬研究開発センター客員
教授

【賞】
2015年 第4回遠山椿吉(とやまちゃんきち)記念
健康予防医療賞山田和江賞受賞
2018年 第63回日本感染症学会二木(ふたぎ)賞受賞

G-01-3 ガイドラインをふまえた細菌性髄膜炎診療プラクティス

○岩田 育子^{1,2}¹北海道大学病院 軽度認知障害センター、²北海道大学 神経内科

細菌性髄膜炎は初期治療の開始時期とその内容が患者の転帰へ重大な影響を及ぼすNeurological emergencyと位置付けられており、発症から抗菌薬投与開始までの時間が短い程、予後が改善される。各国ガイドラインでは、病院到着から抗菌薬投与までの時間を1時間未満にすることが推奨されている。初期治療において適切な抗菌薬の投与までに時間が経過することが治療成績が不十分な理由であると考えられてきた。一般医が本症を早期に疑い、経験的治療として患者の年齢、基礎疾患、疫学的背景などから起炎菌を推定し、想定される原因微生物をカバーするempiric therapyを遅滞なく開始することが重要である。この課題に対応するため、2006年に日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経感染症学会の3学会合同により、最初の診療ガイドラインが公表された。2014年には国内におけるより実践的な経験的治療開始に関する薬剤選択指針を明示し、また日本発のエビデンス構築の点から、臨床試験を実施、検討を行った上で改訂が行われた。

最後の改訂から10年が経過する間に、肺炎球菌結合型ワクチン及び、b型インフルエンザ菌結合型ワクチンが小児で普及、高齢者でも肺炎球菌結合型ワクチンの接種が開始され、現在は細菌性髄膜炎の起因菌に変化が認められる。人口の高齢化などにより、症候学的な古典的三徴を満たす典型例の割合は減少した。また、FilmArray®髄膜炎・脳炎パネルが2022年に保険収載されるなど、検査技術の革新があった。また、懸念されることとして、複数の抗菌薬について本邦では外国に原薬製造を依存していることから、製造中止による販売中止、供給不安定が発生している。更に起因菌の薬剤耐性の割合にも変化がある。新ガイドラインでは、これらの変化しつつある現況に対応しつつ、細菌性髄膜炎の診療に携わる医師が臨床上検討すべき事項に対応することを目指した。診断、検査、状況から推測して行う経験的なempiric therapy、起因菌判明後の治療方針、フォローアップなど、実践的な部分に関し解説を行う。

【略歴】

氏名: 岩田 育子(いわた いくこ)
所属: 北海道大学病院 脳神経内科 助教
学歴: 平成17年 3月18日 札幌医科大学医学部医学科 卒業
学位: 平成28年 3月24日 博士(医学)(北海道大学)
職歴: 平成17年 4月 北海道大学病院 臨床研修医
以後北海道大学病院、旭川赤十字病院、北祐会神経内科病院、帯広厚生病院において勤務
平成25年 5月 1日 北海道大学病院神経内科・医員
平成28年 4月 1日 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室・助教
令和 3年 4月 1日 北海道大学病院脳神経内科・助教
令和 6年12月 1日 北海道大学病院軽度認知障害センター・講師

学会活動: 日本神経学会会員・専門医・指導医 日本神経治療学会会員
日本神経感染症学会評議員 Infection Control Doctor 日本自律神経学会評議員
日本認知症学会会員・専門医・指導医 日本神経科学学会会員 日本分子生物学会会員
日本内科学会認定医・総合内科専門医 日本頭痛学会会員

G-01-4 抗補体制剤を使用する患者の髄膜炎菌感染症

○濱野 忠則¹、北崎 佑樹²¹ 金沢医科大学高齢医学講座, ² 福井大学医学部 脳神経内科

補体C5を標的としたヒト化モノクローナル抗体は、C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9 (membrane attack complex) の形成を阻害し、抗AChR抗体陽性の全身型重症筋無力症 (AChR-gMG) における終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する。さらに抗AQP 4 抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (AQP4-NMOSD) における終末補体介在性アストロサイト障害、続発する細胞障害作用を抑制し、強い治療効果を発揮する。本邦ではAChR-gMGに対して、抗C5モノクローナル抗体エクリズマブ、ラブリズマブ、および環状ペプチド製剤ジルコプランが、AQP4-NMOSDに対してはエクリズマブ、ラブリズマブが承認されている。また発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、非典型的溶血性尿毒症症候群、顕微鏡的多発血管炎等に対しても補体制剤が保険適用となっている。

補体阻害剤はペグセタコプランを除き一般的免疫応答 (オプソニン化) に関与するC3は阻害しないため、免疫抑制剤のような広範な易感染性は生じない。その一方でC5b-9が免疫機能に関与する莢膜を保有する髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) 等のナイセリア属に対し易感染性が生じうる。よって抗補体制剤の投与の2週間前までに4価髄膜炎菌ワクチンの接種が義務付けられているが、現有のワクチンは血清型Bの髄膜炎菌に対しては効果がない。抗補体制剤を投与中の患者は①患者安全性カードを必ず常に携帯し、受診時には必ず提示、②感染症状を自覚した場合は直ちに担当医師の指示を仰ぐ、となっている。

髄膜炎菌感染症は、無治療であれば病状の進行が極めて速く、24~48時間以内に致死的となる。必ずしも髄膜炎の症状を呈するわけではなく、エクリズマブ投与群では髄膜炎菌性敗血症の頻度が最も高かった。発熱、頭痛、吐き気、嘔吐、筋肉痛、などの風邪やインフルエンザの症状と区別が付きにくい場合が多い。本邦ではエクリズマブ投与2例、ラブリズマブ投与1例の死亡例が報告されている。全例とも4価髄膜炎菌ワクチンの接種はうけていたが、エクリズマブ群では患者安全性カードの提示はなかった。抗補体制剤を投与中に感染症状を自覚した患者に対応する医師は、血液培養を含む必要な採血を実施したうえでセフトリアキソン等の第三世代セフェム系抗生物質療法をただちに実施すべきである。

【略歴】

1990年 福井医科大学卒業
1990年 福井医科大学第二内科研修医
1992年 名鉄病院神経内科
1995年 東京大学医学部脳研究部門脳病理学 (井原康夫教授 国内留学)
1997年 福井医科大学大学院修了
2000年 福井医科大学第二内科助手
2004年 Mayo Clinic Jacksonville神経科学科 客員研究員
2006年 福井大学医学部第二内科講師
2013年 福井大学医学部第二内科准教授、神経内科診療科長

G-01-5 ガイドラインをふまえた単純ヘルペス脳炎診療プラクティス~鑑別診断から脳炎後自己免疫性脳炎まで~



○原 誠

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

新たな単純ヘルペス脳炎 (HSE) 診療ガイドラインの主な変更点として、FilmArray髄膜炎・脳炎パネル (MEパネル) を診療にどのように活用できるか、さらにヘルペス脳炎後自己免疫性脳炎 (AE-post HSE) の臨床的特徴に関する内容が挙げられる。さらに鑑別診断として重要な自己免疫性辺縁系脳炎 (ALE) とHSEの画像診断における特徴の相違についても記載が充実した。MEパネルはHSVを含む主要な髄膜炎・脳炎の病原体をmultiplex PCR法により約70分で検出可能であり、脳炎診療にリアルタイムで利用可能な検査として普及している。診療ガイドラインではHSEの診断や除外には高感度PCRを用いたHSV-DNA検出を推奨している。一方でリアルワールドにおけるFilmArray MEパネルの診断精度についてはさらなる知見の集積が必要である。AE-post HSEは発症や進行にNMDA受容体抗体を含む神経表面抗体 (NSA) 群が重要な役割を担うことが明らかにされており、早期の免疫療法が奏効する。そのため診断にはNSAの検索が必要になるが、既知の抗原に対するcell-based assayを用いた抗体診断では検出されない未知のNSAが関与する例も少なからず認めることに留意が必要である。また、HSEとALEの脳MRI所見の相違として、ALEでは多くが両側性で内側側頭葉に病巣が限局し、前頭葉眼窩面や島回には波及しないことが特徴である。またHSEで早期から認めるMRI拡散強調像での著明な高信号はALEではみられないことも多い。上記を踏まえて、本演題では新たなHSE診療ガイドラインの主な変更点および脳炎診療における実践的な活用法について議論したい。

【略歴】

2006年 日本大学医学部 卒業
2008年 日本大学医学部神経内科 医員
2008年 日本大学大学院医学研究科 神経内科学専攻
東京都医学総合研究所 (東京都神経科学総合研究所) 協力研究員
2012年 日本大学医学部附属板橋病院 専修医
2013年 日本大学医学部神経内科学分野 助教
2015年 パルセロナ大学医学部 神経免疫学研究室 (Josep Dalmau研究室) 研究員
-2017年
2020年11月 日本大学医学部神経内科学分野 准教授
現在に至る

G-01-6 単純ヘルペスウイルス核酸検査の活用とアシクロビル耐性株の検出



○伊藤 嘉規

愛知医科大学医学部小児科学

単純ヘルペス脳炎診断にPCR法をはじめとする核酸検出法が広く応用されている。現在、核酸検出法であるPCR法による髄液中の単純ヘルペスウイルス(HSV) DNA検出の診断的意義は確立し、欧米の診療ガイドラインでは単純ヘルペス脳炎の病因微生物診断法としてPCR法が推奨されている。一方、HSVに対するPCR法は、アッセイが標準化されないまま現在に至っている。リアルタイムPCR法に代表される定量PCR法の場合、測定値の施設間(アッセイシステム間)差異が存在するため、測定値を標準化するための国際標準物質が設定され、測定値に国際標準単位を使用することが可能となった。近年、定性マルチプレックスPCR法による病因微生物診断が診療に導入され、単一検体中で微生物の複数同時検出が可能になった。こうした状況から、リアルタイムPCR法および定性マルチプレックスPCR法を用いた髄液中のHSV DNA検出は、感度・特異度が高く、単純ヘルペス脳炎(および新生児ヘルペス中枢神経型)の病因微生物診断法として推奨される。定性マルチプレックスPCR法は、実施可能な施設では迅速診断法として使用可能である。PCR法の使用については、発症早期では偽陰性が起こりうること、臨床経過や治療効果を確認する目的では保険収載がない点などに留意する。

アシクロビル(ACV)は単純ヘルペス脳炎治療の第一選択薬である。ACV耐性が検出される頻度は免疫健全の単純ヘルペス脳炎では免疫不全者や新生児に比べ非常に低いと考えられるが、臨床経過で耐性化が疑われる際は他の抗HSV薬への変更と同時に薬剤耐性の検索が望ましい。ACV耐性株の検査のゴールドスタンダードは臨床検体から分離したウイルスを用いた感受性試験(表現型解析)である。しかし、感受性試験が実施できる研究施設が限られており、試験実施可能施設の充実や試験法の標準化、保険収載されていないなどの課題がある。そのため、近年は臨床検体から抽出したHSV DNAを用い、ACV耐性の標的遺伝子であるUL23(チミジンキナーゼ)とUL30(DNAポリメラーゼ)の核酸配列を同定し、薬剤耐性報告のある遺伝子変異を検索する方法が模索されている。新規の遺伝子変異と考えられる場合、薬剤耐性遺伝子変異を確定するためには該当する遺伝子変異を導入した組み換えウイルス等による検証が不可欠であり、HSV薬剤耐性遺伝子のデータベース構築が期待される。

【略歴】

1992年 名古屋大学医学部 卒業
 1992年 静岡済生会総合病院 研修医
 1994年 静岡済生会総合病院 小児科
 1995年 名古屋大学医学部 小児科
 2000年 米国NIH Visiting Fellow
 2003年 愛知県がんセンター腫瘍免疫学部 主任研究員
 2006年 名古屋大学医学部 小児科 助教
 2010年 同・講師
 2015年 名古屋大学医学系研究科 小児科学 准教授
 2022年 日本大学医学部 小児科学 准教授
 2023年 愛知医科大学医学部 小児科学 教授
 現在に至る

レクチャーマラソン

LM-01-1



運動ニューロン病の最新の知見と治療

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

運動ニューロン疾患に対する病態研究と治療法開発は最近10年で目まぐるしく進展してきた。本講演では、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、脊髄性筋萎縮症（SMA）の3疾患について、病態解明や治療法の実用化のアップデートを解説する。ALSの病態については、家族性ALSの原因遺伝子の同定と、孤発性ALSの病理マーカーであるTDP-43の機能解析を中心として検討が進んでおり、RNA代謝、蛋白質品質管理（proteostasis）、細胞骨格、神経炎症、代謝などの異常が運動ニューロン変性に関わっていると考えられている。とくにRNA代謝については、TDP-43の機能障害によるRNAスプライシングの変調がcryptic exonなどを介して遺伝子発現をかく乱することが注目されている。iPS細胞由来運動ニューロンを用いた病態解析も進んでおり、米国ではAnswer ALSというiPS運動ニューロンのオミックスデータなどを蓄積するデータベースが構築され、研究者に公開されている。一方で、ALSに対する疾患修飾治療法の開発も急速に進んでおり、2024年にはわが国で高用量メコバラミンとSOD1に対するアンチセンス核酸が相次いで承認され、ALSの診療が大きく変わりつつある。診断・治療を支えるバイオマーカーの開発も進んでおり、とくに体液でTDP-43を検出しようとする研究が進んでいる。SBMAについては、筋MRIなどを用いたバイオマーカーの開発が進み、早期・発症前の病態変化も明らかとなってきた。国内外のベンチャー・アカデミアによる治験の準備も進んでおり、国際共同研究により治験で用いるべき評価指標の確立も進んでいる。SMAについてはアンチセンス核酸、AAV遺伝子導入、低分子化合物の3種の薬剤が承認され、いずれも発症前から投与可能となっている。申請時スクリーニングによる発症前治療の実用化が進むとともに、成人を含む発症後の治療のリアルワールドデータも充実してきている。

【略歴】

1995年名古屋大学医学部を卒業し、名古屋第二赤十字病院にて臨床研修。2003年名古屋大学大学院医学系研究科を修了した後、同客員研究員・高等研究院特任講師などを経て2015年7月から現職。卓越大学院CIBoGプログラムコーディネーター。日本学術会議連携会員。

LM-02-1



パーキンソン病治療最前線 ―現状と将来展望―

高橋 良輔

京都大学総合研究推進本部

パーキンソン病は黒質ドパミン神経の変性脱落により生じる運動緩慢、安静時振戦、筋強剛などの特徴的な進行性の運動症状を主症状として、自律神経症症状、睡眠異常、認知障害、精神症状など多彩な非運動症状を伴う神経変性疾患である。本講義では運動症状の薬物治療と外科治療に焦点を絞り、治療の最前線及び近未来について概説する。パーキンソン病薬物治療のゴールドスタンダードはL-ドパである。L-ドパ治療開始後3-5年後はL-ドパ一日3-4回の内服で一日中症状が抑制される「ハネムーン期」を経験できるが、やがてL-ドパの効果が次の内服までに減退するウェアリングオフ、次いでL-ドパの血中濃度が高いときに身体が勝手に動くジスキネジアなどの運動合併症が出現する。運動合併症が生じるメカニズムはL-ドパの一日数回の内服により、線条体でのドパミン濃度が大きく変動し、線条体神経のドパミン受容体に非生理的な間欠的・パルス状の刺激が与えられた結果、大脳基底核の運動回路に望ましくない可塑性が誘導されるためと理解されている。いっぽう、動物実験の結果からは生理的に線条体でのドパミン濃度はほぼ一定に保たれている。このドパミン濃度一定の生理的状态を持続的ドパミン刺激(CDS)と呼ぶ。運動合併症の予防・治療のためにはCDSの実現が重要との考えが確立し、パーキンソン病治療の中心概念となっている。CDS実現を目指し、早期から運動合併症予防目的にドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬が、ウェアリング出現後の進行期の初期には治療目的でCOMT阻害薬、ゾニサミド、イストラデフィリンなどの補助薬が使われる。それが限界に達するとデバイス治療(DAT)の適応となる。DATでは脳深部刺激療法(DBS)、L-ドパ含有製剤の経腸療法(LCIG)、持続皮下注入療法(CSI)が現在我が国で承認されている。また手術なしに脳深部の視床や視床下核を焼灼するMRガイド下集束超音波療法(MRgFUS)も非侵襲的に高い治療効果が得られる治療法として注目されている。さらに近未来の治療法として我が国では自治医科大学・村松慎一教授を中心に開発が進行中の芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子治療、京都大学・高橋淳教授及び高橋良輔をCo-PIとして京大病院で施行され、本学術大会までには公表予定のiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の世界初の治験結果についても紹介する。最後にパーキンソン病の疾患修飾療法開発の今後についても議論したい。

【略歴】

昭和58年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科(亀山正邦教授)に入局。京都大学医学部附属病院等で研修、東京都立神経病院神経内科・医員を経て平成元年より平成11年まで東京都神経科学総合研究所 神経学研究部門・主任研究員。平成7年京都大学より医学博士授与。平成7年―平成9年、米国カリフォルニア州ラホヤのパーナム研究所、Dr. John Reedの研究室に留学。平成11年―平成16年、理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動系神経変性研究チーム・チームリーダー。平成17年より京都大学大学院医学研究科臨床神経学(脳神経内科)・教授。その後、第8代日本神経学会代表理事(平成26年―30年)、パーキンソン病・運動障害疾患学会代表理事、World Parkinson Coalition Board member。学術大会では、第37回日本神経科学大会長、第12回MDSJコンgres大会長、第62回日本神経学会学術大会長、第77回日本自律神経学会総会長を務める。令和6年より京都大学総合研究推進本部(旧名称：学術研究展開センター)特定教授。第26期日本学術会議会員。

LM-03-1

アルツハイマー病診療のアップデート

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



認知症の基礎疾患として約7割を占め最も多いアルツハイマー病(AD)で使用できる治療薬には今まで、コリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン)とグルタミン酸受容体拮抗薬(メマンチン)があったが、これらの薬剤は症状改善薬でありADの病理変化自体は食い止められず、症状はいずれ進行する。そこで根本的治療、すなわち、病理変化自体を食い止める疾患修飾療法の開発が急務であった。

ADの病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白(A β)から成る老人斑、タウ蛋白(tau)から成る神経原線維変化、さらに神経細胞死・脱落があげられる。なかでも病態においては、A β がtauに先行して異常凝集して神経細胞を傷害する過程が重要な役割を果たすと考えられている(アミロイド仮説)。

こういった背景の下、抗A β 抗体を中心にADの病態ステージに応じた様々な疾患修飾療法が開発されてきた。残念ながら多くは失敗に終わったが、2023年7月に抗プロトフィブリル抗体であるレカネマブがFDAで正式承認され、本邦でも同年9月25日に承認され、12月20日には臨床現場での使用が可能となった。同じく第3相臨床試験にて有効性が示されたドナネマブはA β プラークのピログルタミル化修飾A β N末端に対する抗体で、同剤は2024年7月2日にFDAで承認され、本邦でも同年9月24日に承認、同年11月26日より使用可能となった。両剤の主な選択基準として、・CDRスコアが0.5~1、・MMSEスコアが22~30(レカネマブ)あるいは20~28(ドナネマブ)、・アミロイドPET又は脳脊髄液検査でA β 病理を示唆する所見が確認される、・頭部MRI検査で5ヵ所以上の脳微小出血(最大径10mm以下)、脳表ヘモジデリン沈着症または1cmを超える脳出血、血管原性脳浮腫が認められない等があげられ、無症候でA β 病理を示唆する所見のみが確認できた者および中等度以降のADによる認知症患者には投与を開始しない。また、重大な副作用としてインフュージョンリアクションやアミロイド関連画像異常(ARIA)に注意する必要がある。

本講演では、ADの病態、診断の流れと新規治療薬であるレカネマブやドナネマブの薬理学的機序と使用におけるポイントに関して述べる。

【略歴】

1997年 3月 昭和大学医学部 卒業
2002年 9月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2003年 4月 金沢西病院脳神経センター神経内科 医長
2007年 4月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)神経学教室留学
2011年 4月 金沢大学附属病院神経内科 講師(医局長)
2015年 7月 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 教授
2021年 10月 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系脳神経内科学 教授
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 客員教授
2022年 10月 琉球大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能再建学講座 客員教授
2022年 12月 石川県立看護大学 客員教授
2023年 2月 東京慈恵会医科大学脳神経内科学 客員教授
2023年 4月 慶應義塾大学医学部(内科学教室神経内科学) 客員教授
金沢医科大学脳神経内科学 客員教授
藤田医科大学脳神経内科学 客員教授
福岡大学医学部脳神経内科学 客員教授
富山大学学術研究部医学系脳神経内科学 客員教授

LM-04-1

神経感染症アップデート

亀井 聡

上尾中央総合病院 脳神経内科 神経感染症センター



本邦における亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のガイドラインが2023年に公表され、本症の発症が麻疹ワクチン接種率の向上に伴い近年極めて稀になった。発生数は1986年以後減少となり2007-12年は0-2名となっている。これは、麻疹ワクチンの定期接種化と接種率の向上により、麻疹患者が年間数百例から2020年20例以下となったことによると考える。

外国では、クリプトコッカス感染症の新たなガイドラインが公表(Chang CC. Lancet Infect Dis. 2024.)された。今回、クリプトコッカス髄膜炎(CM)がクローズアップされた。この背景は、CMがHIV感染率が高い地域では成人髄膜炎の一般的な原因の一つとなり、ARTが利用可能な地域でもCMが存続していること、さらにクリプトコッカス感染症は世界で毎年18万人が死亡していることが挙げられる。事実、米国では細菌性髄膜炎を予防するワクチンにより、CMは髄膜炎の最も一般的な原因の1つとなっている(Meya DB. N Engl J Med. 2024)。今回のガイドラインで、高所得国でのCM治療としてLiposomal amphotericin B (L-AMB) 3~4 mg/kgを1日1回とフルシトシン25 mg/kgを1日4回が推奨され、低所得国やHIV関連CMではL-AMB10 mg/kg 1回とフルシトシン25 mg/kg 1日4回およびフルコナゾール1200 mg 1日1回が推奨された。さらに、経過中の血清や髄液クリプトコッカス抗原の持続陽性は治療失敗の指標でなく、薬を増量しないことも明記された。

一方、SARS-CoV-2感染の約90%は1か月以内に治まるが、認知障害を含む長期的後遺症(Long COVID:LC)が大きな問題となっている(Nath A.Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2025)。LCの発症機序はいまだ不明である。COVID患者の脳容積の検討で対照群より眼窩前頭皮質、海馬傍回、および脳全体の容積の減少が報告(Douaud G. Nature. 2022)され、in vitroの研究(Eberle RJ. PLoS ONE. 2023)ではSARS-CoV-2のspike蛋白とproteaseが、amyloid, tauまたはシヌクレイン蛋白の凝集を引き起こす可能性が示されている。さらにCOVID-19感染後患者を対象とした研究で、ムスカリン性M2アセチルコリン受容体に対する血清抗体の検出や免疫調節蛋白(サイトカイン、ケモカイン、補体)および細胞表面蛋白に対する血清抗体の有病率が高いことも報告され、LCの発症機序の一つには、免疫の関与も示唆されてきている。

【略歴】

- 職歴：
 - S55年 6月 日本大学医学部神経学(神経内科)教室入局
 - 61年10月~63年1月 米国ジョージア州エモリー大学および Centers for Disease Control and Prevention (CDC)に留学。
 - H 4年 3月~ 9年2月 日本大学医学部附属板橋病院神経筋機能室室長
 - 9年 3月~14年2月 日本大学医学部神経内科講師
 - 14年 3月~19年3月 同 助教授
 - 19年 4月~22年2月 同 准教授
 - 22年 3月~31年3月 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授
 - 22年 3月~31年3月 日本大学医学部附属板橋病院 神経内科 部長
 - 31年 4月~現在 同 客員教授
 - 上尾中央総合病院 神経感染症センター センター長
- 主要所属学会：
 - 日本神経学会(名誉会員・前理事・ガイドライン統括委員会前委員長・診療向上委員会前委員長・ガイドライン評価委員会委員長),
 - 日本神経治療学会(名誉会員・前理事),日本神経感染症学会(特別功労会員・前理事長・前理事),日本内科学会(前代議員)
- その他活動：
 - 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構専門委員

LM-05-1

高次脳機能障害と画像診断

森 悦朗

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座



記憶、思考、言語、さらに感情や意欲まで脳の働きが生み出しているものは高次脳機能としてまとめられる。高次脳機能は、注意、記憶、言語、知覚、行為、遂行機能の全ての認知ドメイン、および情動や意図などの精神機能を含む。脳血管障害や頭部外傷等で脳が損傷されるとこれらが障害される。またアルツハイマー病のように脳を冒す神経変性疾患は高次脳機能の障害が主たる症状となる。最近になって「高次脳機能障害」は障害者福祉や支援の仕組みとして規定され、一般的に認知されるようになったが、それは身体障害として規定されている失語症や、神経変性疾患を中心とする認知症は含まず、脳損傷の後遺症等として生じた記憶障害、注意障害、社会的行動障害などの認知障害等に限定した、いびつな定義になっている。このレクチャーでは、この限定的な定義には縛られずに、重要な神経心理症候を中心に解剖学的機能局在と関連付けながら解説する。脳内のネットワークを基盤としている注意と記憶の障害については、症候学を軸にして神経基盤に言及し、失語・失行・失認、遂行機能障害に関しては病巣部位依存的であるので、局在を軸にして症候を述べる。病巣の解析に関しては神経画像が極めて有効なツールであるので、MRIを中心に、機能画像にも触れながら解剖症候連関について考察する。これらの知識は脳血管障害・外傷性脳損傷などによる「高次脳機能障害」の理解や診療に有用であるのはもちろん、認知症性疾患の理解や診療にも不可欠であろう。

【略歴】

- 1977 神戸大学医学部を卒業。
- 1982 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 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
- 1991 米国スクリップス研究所 研究員。
- 1993 兵庫県立高齢者脳機能研究センター 附属病院診療部長兼臨床研究科長
- 1999 同センター附属病院副院長
- 2003 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野教授
- 2017 東北大学名誉教授
- 2017 (公財)日本生命病院特別顧問
- 2017 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座教授
- 2024 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座特任教授

LM-06-1

てんかんの病態の捉え方と最新治療

松本 理器

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学



てんかんは、脳神経系の代表的なcommon diseaseであり、我が国には約100万人の患者がいる。その原因は多岐にわたり、小児期発症の特有なてんかん症候群の他、周産期脳障害、海馬硬化症、皮質形成異常、腫瘍、感染、頭部外傷、遺伝性のチャネル病などが知られてきた。てんかんは、従来は小児に多い疾患と捉えられていたが、超高齢社会となり高齢発症のてんかんが急増し、発病率は小児と高齢者に2峰性のピークをもつU字型に変容した。高齢発症てんかんでは、脳卒中、認知症などが原因で症候性焦点てんかんが発症するが、依然約1/3は原因が不明とされる。近年、高齢発症の原因不明てんかんの背景病態としてproteinopathyや脳小血管病が明らかとなってきた。特に前者ではアミロイド β との関連が注目されている。加えて、免疫介在性の自己免疫てんかん病態が潜むことも明らかになり、中高齢者ではLGI 1抗体陽性脳炎などによるてんかん発作が免疫療法で治療できる病態として重要となる。

2025年の現在、20世紀から使用できたいわゆる従来薬に加え、21世紀に入り上市された新規抗てんかん薬が多数使用できる時代になり、最新のてんかん診療ガイドライン(2018)では、薬剤治療の第一選択肢として取り上げられる薬剤もでてきた。新規抗てんかん薬の登場で合理的多剤併用が可能となったものの、依然約3割は薬剤抵抗性(難治)である。近年てんかん専門診療施設が整備され、薬剤抵抗性の難治症例では最新の生理・画像検査を取り入れた術前評価から、てんかん焦点摘出術に加えて、脳刺激デバイスを用いたニューロモデュレーション治療が本邦でも始まっている。我々が2025年に選択できる治療のstate-of-the artを内科治療から外科治療まで概説する。

【略歴】

平成 6年 3月 京都大学医学部卒業
平成12年 7月 クリーブランドクリニック神経内科てんかん・臨床神経生理部門 クリニカルフェロー
平成15年 3月 学位取得(医学博士)
平成18年 4月 国立病院機構宇多野病院 神経内科医長(関西てんかんセンター)
平成19年 4月 京都大学医学部附属病院神経内科 助教
平成24年 8月 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学講師
平成25年 8月 同 てんかん・運動異常生理学講座特定准教授
平成28年 8月 同 臨床神経学准教授
平成30年12月 神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野 教授
令和 6年12月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 教授

所属学会

日本内科学会 総合内科専門医、指導医、評議員
日本神経学会 神経内科専門医、指導医、理事
日本てんかん学会 専門医、指導医、理事
日本臨床神経生理学会 専門医(脳波・筋電図分野)、指導医、代議員、理事

賞罰

Advanced International Clinical Fellowship Award (Cleveland Clinic)
第28回JHNS AND MARY WADA奨励賞(日本てんかん学会)
第4回日本臨床神経生理学会奨励賞(日本臨床神経生理学会)
2015年度日本神経学会Excellent Teacher表彰
平成28年度てんかん治療研究振興財団研究褒賞
Best Doctors in Japan 2020-2021, 2022-2023, 2024-2025 など

LM-07-1

MS・NMOSDの最新治療

磯部 紀子

九州大学大学院医学研究院 神経内科学



23
日

代表的な中枢神経系自己免疫性疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS)、視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) において、近年次々に新しい疾患修飾薬や生物製剤が登場し、治療が大幅に変わりつつある。

MSでは、二次性進行型MSに対する治療選択肢も増え、どの薬剤を導入すべきか、また、導入した治療が今も最適なのか、等、日常診療における主治医の悩みも増えていることが予想される。また、いつまで治療を継続するのか、という点もホットトピックの1つである。

NMOSDでは、特にアクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性例において、複数の生物製剤が使用可能となり、それらの導入により大幅に再発が減少している。生物製剤ごとに注意すべき有害事象があるが、それらの薬剤と有害事象の特徴を理解し、適正使用に努めることで、AQP4抗体陽性NMOSD患者の長期予後が大幅改善している状況にある。より長期のデータについては現在構築されつつあるレジストリデータを用いた解析が待たれる。また、NMOSDの初発例をいかに速やかに診断し急性期治療を開始できるか、という点も非常に大事である。失明や脊髄炎による運動・感覚障害、意識障害等、症状が完成するまでに数日以上を要することが多く、早期治療導入により後遺症を最小限に留める意義は極めて高い。また、症状の特徴上、脳神経内科以外の複数の診療科を初診される場合も多く、診療科横断的にNMOSDの疾患啓発を継続する必要がある。

本講演では、MS・NMOSDの診療ガイドライン 2023や国内外からの報告や自施設で経験した症例も含め紹介する。

【略歴】

平成15年 3月 九州大学医学部医学科 卒業
平成15年 5月 九州大学病院 研修医
平成17年 3月 済生会福岡総合病院神経内科 レジデント
平成19年 4月 九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻 入学
平成22年 4月 九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻 早期修了 学位取得
平成22年10月 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経内科 博士研究員
平成24年 4月 日本学術振興会 海外特別研究員
平成26年 4月 日本学術振興会 特別研究員(PD)
平成29年 4月 九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 准教授
令和 2年 4月 九州大学大学院医学研究院神経内科学 特任准教授
令和 3年 4月 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

学会活動：

日本神経学会(専門医、評議員)、日本神経免疫学会(神経免疫診療認定医、理事)、日本内科学会(総合内科専門医、評議員)、日本脳卒中学会、日本神経治療学会(評議員)、日本難病医療ネットワーク学会(評議員)、日本臨床免疫学会(理事)、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Scientific Program Committee Chairperson)、International Society of Neuroimmunology (international advisory board)

LM-08-1

一次性頭痛の最新治療 Update 2025

竹島多賀夫

社会医療法人寿会 富永病院 脳神経内科・頭痛センター



片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛は代表的な一次性頭痛である。一次性頭痛は直ちに生命を脅かすことは稀であるが、繰り返す頭痛により日常生活を阻害し、患者や家族の人生を脅かす疾患であると認識し、対処する必要がある。最適な治療をするには、適切な頭痛診断が必須である。頭痛の診断は国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) の診断基準を用いる。「頭痛の診療ガイドライン2021」に準拠して標準的な治療を行う。適切な頭痛診断と標準的な治療により多くの一次性頭痛患者のQuality of Life (QOL) は改善する。標準治療に反応しない難治例には、ケースバイケースで集学的治療、探索的治療の実施が必要である。

片頭痛の急性期治療は特異的治療としてトリプタンやラスミジタンが使用される。使用タイミングや組み合わせについての患者指導のポイントを解説する。急性期治療のみではQOL改善が得られない場合は予防療法を行う。生活改善、誘因の除去が重要である。従来薬には、Ca拮抗薬(ロメリジン)、 β 遮断薬(プロプラノロール)、抗てんかん薬(バルプロ酸)などがある。効果が不十分であればCGRP関連抗体薬(ガルカネズマブ、フレマネズマブ、エレスマブ)などが使用される。予防療法の原則、方針のたて方、実施の留意点などを概説する。

緊張型頭痛はありふれたタイプの頭痛で人生のさまざまな状況で多くの人が経験するが、繰り返し起こる場合や連日のように続く場合は医学的介入が必要である。鎮痛薬の過剰使用は「薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛)」を引き起こすので注意が必要である。

群発頭痛とその類縁疾患は三叉神経自律神経性頭痛(TACs)として整理、分類され、各々の標準治療が確立しつつある。群発頭痛には発作時にスマトリプタン皮下注、酸素吸入(7-10L/分、マスク、15分)が有効である。群発期には高用量のベラパミルが標準的に使用される。慢性発作性片側頭痛などインドメタシンに劇的に反応するタイプを見逃さずに治療することも肝要である。

その他の一次性頭痛には、一次性運動時頭痛、一次性穿刺様頭痛、貨幣状頭痛、睡眠時頭痛、新規発症持続性連日性頭痛などがある。注意すべき二次性頭痛には様々なものがあるが、可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)や脳静脈血栓症(CVT)、低髄液圧性頭痛などが注目されている。

【略歴】

1984年、鳥取大学医学部卒。医学博士、脳神経内科専門医、頭痛専門医、総合内科専門医。鳥取大学医学部・脳神経内科助手、講師、助教授、准教授を経て、2010年より社会医療法人寿会 富永病院 脳神経内科部長、頭痛センター長、2011年より副院長。2021年より富永クリニック院長(兼任)。米国国立衛生研究所(NIH/NINDS)留学。京都大学医学部臨床教授、奈良県立医科大学臨床教授、兵庫医科大学臨床教育教授。日本頭痛学会代表理事、日本神経学会元理事。頭痛性疾患、パーキンソン病を中心に診療、臨床研究に従事。論文、著書、多数。頭痛の知識の普及のため講演活動も積極的に行っている。

LM-09-1

ここまできたニューロリハビリテーション

宮井 一郎

社会医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部



23
日

ニューロリハビリテーション(リハ)は、神経損傷に起因する障害を運動や認知の制御機構を包含して、リハ治療を行う立場で、脳機能画像や神経生理学的評価、神経可塑性と脳損傷後の機能回復を関連付ける基礎研究などが発展に寄与してきた。臨床的はfMRI、fNIRSなどを用いた局所脳活動評価(Miyai et al. Ann Neurol 2002, Stroke 2003, Mihara et al. NeuroImage 2008, Fujimoto et al. NeuroImage 2014)、MRIや脳波による結合性分析(Kawano et al. NNR 2017, 2020, Sci Rep 2021)、経頭蓋磁気刺激による興奮や抑制の評価などにより、機能回復と局所脳活動、ネットワーク、脳容量などの関連が明らかになった。

ニューロリハの効果検証には行動計測も重要である。ロボット補助による上肢機能訓練、体重免荷下トレッドミル歩行訓練、運動想像などの効果が比較的大規模な無作為化比較試験により検証されたが、練習量をマッチした対照群との間に、麻痺や歩行機能に関する転帰に明確な差は見出されていない。これが行動計測の問題に起因するのであれば、遂行された運動の質の評価が必要となる。正常な時間的・空間的筋活動の課題遂行かを捉えようと、真の回復と代償的回復の区別が可能となる。回復過程で生じる異常な筋シナジー(Yang et al. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2019, Kogami et al. Advanced Robotics 2021, Funato et al. Brain Com 2022)がその例である。

脳活動やネットワークは病変部位や大きさ、時間経過などによりダイナミックに変化するため、単純に回復と対応づけることが難しい。脳機能変化の結果としての行動指標が改善なら因果関係の議論も可能となる。モニタリングされた非侵襲脳刺激やニューロフィードバック(Mihara et al. Stroke 2013, Neurol 2021)が試みられている。神経変性疾患では単回脳損傷とは違う観点からの検証が必要である。脊髄小脳変性症では、運動学習の首座である小脳障害のもと、介入量依存的に運動機能やADLが改善するか、改善は維持されるかという問題がある。小脳失調を主体とする脊髄小脳変性症に対する集中的なバランスや歩行、協調運動練習は小脳失調や歩行を改善することには概ねコンセンサスが得られている(Ilg et al. Neurol 2009, Miyai et al. NNR 2012, Milne et al. Ann Neurol 2024)。病型に応じた効果の違いや病期に応じたプログラム、非侵襲的脳刺激の治療効果の検証などが今後の課題である。

【略歴】

1984年大阪大学医学部卒。大阪大学第2内科、住友病院神経内科、刀根山病院、米国コーネル大学などを経て、2000年大道会ボース記念病院神経リハビリテーション研究部、2002年同院長。2006年大道会森之宮病院院長代理、2010年大道会副理事長、2025年大道会森之宮病院院長。現在に至る。

役職は大阪大学医学部臨床教授、日本リハ医学会代議員・専門医・指導医、日本神経学会代議員・専門医・指導医、日本脳卒中学会評議員・専門医、日本ニューロリハ学会理事、光脳機能イメージング学会理事、日本小脳学会理事、回復期リハ病棟協会副会長、日本リハ病院・施設協会理事、日本医療機能評価機構 評価事業運営委員、医薬品医療機器総合機構 専門委員、Neurorehabilitation and Neural Repair, Associate editorなど。著書に脳から見たリハビリ治療(講談社(2005)、学習と脳(サイエンス社(2007)、NIRS-基礎と臨床-新興医学出版社(2012)、回復期における高次脳機能障害へのアプローチ-病態評価に基づく対応-全日本出版会(2016)、脳卒中の神経リハビリテーション-新しいロジックと実践(中外医学社(2017)など。

LM-10-1

トリプレットリピート病の病態と最近の進歩について

中森 雅之

山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学



3塩基繰り返し配列の異常伸長が原因となるトリプレットリピート病には、ハンチントン病や脊髄小脳失調症、筋強直性ジストロフィーなどがある。近年のロングリードシーケンス技術の進歩により、神経核内封入体病や眼咽頭遠位型ミオパチーがトリプレットリピート病であることも判明している。トリプレットリピート病の病態には、①翻訳領域にある異常伸長リピートDNAから翻訳された、ポリグルタミン、ポリアラニン、ポリグリシン鎖などをもつ異常蛋白、②非翻訳領域にある異常伸長リピートDNAから転写された異常RNA、③非翻訳領域にある異常伸長リピートDNAからATGコドン非依存的に翻訳されるRAN (repeat-associated non-ATG) 翻訳現象により生じる異常蛋白、④異常伸長リピートDNAによるエピゲノム変化、のいずれかの関与が想定されている。トリプレットリピート病の異常伸長リピートは世代を経るごとに変動するだけでなく、同一個体内でも時間とともに伸長する傾向がある。ゲノムワイド解析から、こうしたリピート不安定性が疾患の重症度に影響していることが判明し、また、症状の進行や重症化に寄与するリピート伸長メカニズムも徐々に解明されつつある。現時点でトリプレットリピート病には根本的治療法はないが、異常蛋白や異常RNAを標的とした治療や、リピート不安定性に介入する治療研究が進められている。

【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

LM-11-1

脳梗塞治療のトピックスと近未来

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



脳梗塞急性期では静注血栓溶解療法や血栓回収療法、再発予防治療では直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) の登場により、脳梗塞患者の予後を劇的に改善し、重症化予防を達成出来た。2025年以降もテネクトプラザーゼ等の新規血栓溶解療剤や血管内治療の適応時間拡大等によって急性期治療のさらなる深化が訪れようとしている。一方急性期では治療までの時短に加え、治療対象者の複雑な背景から、より高度な判断とpersonalized medicineの実践が求められる。現在急性期の画像診断から治療方針の決定に係る診療支援装置の開発も進んでおり、近い症例これらのICTによる急性期治療の診療支援システムの社会実装が進んでいくと考えられる。急性期抗血小板療法では、DAPTが標準治療となっているが、日本人に多いとされる遺伝子多型の問題から抗血小板作用が減弱し、脳梗塞再発予防効果が低下する可能性がある。本邦ではプラスグレルが非心原性脳梗塞の再発予防として使用可能だが、これらの薬剤の急性期における有用性も期待される。DOACも引き続き心原性脳塞栓症の再発予防に有効であるが、適切な用量選択やアドヒアランスも治療効果を最大限引き出すために重要である。高齢者では抗血栓薬の使用頻度が益々増加すると予想されるが、厳格な血圧管理等出血性合併症予防対策も重要である。しかしながらリアルワールドでは、抗血栓薬服用中脳内出血の発症前血圧治療状況は非常に悪い。こうした中、近年では出血のハイリスク症例では薬物療法に頼らない左心耳閉鎖や卵円孔開存閉鎖術等による治療も積極的に行われるようになってきている。超高齢社会における脳梗塞治療においては、遺伝子多型や多くの併存疾患、ライフスタイルに合わせたprecision medicineの実践が求められる。

【略歴】

1996年 順天堂大学医学部卒業
 1996年 順天堂大学医学部 脳神経内科 入局 (水野美邦 教授)
 2000年 順天堂大学大学院 (神経学)
 2003年 学位 博士 (医学) 取得
 2003年 カナダ カルガリー大学 細胞生物学・解剖学 博士研究員 (Samuel Weiss教授)
 2005年 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
 2011年 順天堂大学医学部 脳神経内科 准教授
 2018年 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
 2023年 順天堂大学医学部 神経学講座 客員教授 (併任)

【学会活動】

日本神経学会 (専門医/指導医、専門医認定委員会委員)、日本脳卒中学会 (専門医/指導医/代議員)、脳循環代謝学会 (理事)、日本脳血管・認知症学会 (評議員)、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (評議員)、国際脳循環代謝学会、欧州脳卒中機構等

【外部委員】

2018年 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 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

【賞罰】

順天堂大学医師会賞受賞

LM-12-1

日本における神経難病医療ネットワーク

青木 正志

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学



2015年から施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」いわゆる難病法では地域における難病患者の支援体制の整備が求められている。この支援体制を構築するためには難病診療拠点病院の制定のみならず様々な職種の連携が必須となるが、その連携を促進するために各都道府県には難病医療コーディネーターが配置されている。

各地域における難病患者の支援体制の構築は厚生労働省研究班による活動など様々な取り組みがあるが、その活動を全国に拡大するために、2004年から日本難病医療ネットワーク研究会が設立され、2013年には日本難病医療ネットワーク学会が設立された。学会活動の一例としては、難病医療コーディネーターのネットワーク構築とその教育システムの開発がある。このほかにも遺伝性難病の多職種協働ワーキンググループや小児一成人移行期医療特別委員会も活動している。さらには災害対策も重要なテーマである。いずれのチームも多職種による協議および連携を目指しているが、日本神経学会との連携も必須と考える。

【略歴】

平成 2年3月 東北大学医学部卒業
同 4月 東北大学医学部神経内科へ入局
平成 6年3月 東北大学大学院医学研究科卒業
平成 8年4月 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科(Prof. Robert Brown)へ留学
平成10年9月 東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年6月 東北大学病院講師
平成23年2月 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成24年4月 東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長
令和 5年4月 東北大学病院臨床研究推進センター長

International Education Course

Advancing acute phase treatment of ischemic stroke: Lessons and leadership from Asia

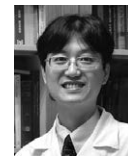
Chairs : Kazunori Toyoda

National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Ryo Itabashi

Stroke Center, Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Japan

IE-01-1 Swift precision is the heartbeat of acute stroke diagnosis



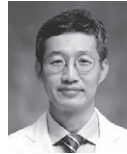
○ Sung-Chun Tang

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taiwan

Acute stroke therapy is inherently complex, requiring swift and precise approaches to optimize patient outcomes. The integration of precision medicine into stroke management offers the potential for significant advancements, though its practical implementation remains challenging. This presentation will explore critical aspects of precision medicine in acute stroke diagnosis and treatment, emphasizing its potential applications and limitations. Recent studies have highlighted the impact of genetic variants, such as CYP2C19, which contributes to clopidogrel resistance, and RNF213, a key marker for large vessel disease. These genetic insights can guide more personalized therapies. Additionally, measuring direct oral anticoagulants (DOACs) in acute stroke settings can help inform treatment choices and improve patient safety. Advanced imaging techniques play a pivotal role in distinguishing stroke types and guiding therapeutic interventions, ensuring that treatment is tailored to the patient's specific needs. The potential of plasma biomarkers for early diagnosis and prognostication in acute stroke is also emerging, offering new avenues for precision-based care. However, while the promise of precision medicine in acute stroke management is evident, bridging the gap between cutting-edge research and routine clinical application remains a critical challenge.

[Curriculum Vitae]

Dr. Sung-Chun Tang is currently a Professor in the Department of Neurology and the Director of the Stroke Center at National Taiwan University Hospital. Dr. Tang received his MD from the College of Medicine and his PhD from the Graduate Institute of Clinical Medicine at National Taiwan University. After completing his neurology residency training at NTUH, he participated in a two-year exchange program in the laboratory of Professor Mark P. Mattson at the National Institute on Aging, NIH, during 2005-2006. In addition to his basic stroke research, Dr. Tang has a strong interest in genetic cerebral small vessel disease, and NOAC concentration in stroke prevention, among other areas. His related work has been published in highly cited and competitive international journals.

IE-01-2 Multifaceted pitfalls in acute ischemic stroke practice

○ Jay Chul Choi

Department of Neurology, Jeju National University, Korea

Acute ischemic stroke (AIS) remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide, yet its management is fraught with challenges that can undermine outcomes. This presentation highlights key pitfalls encountered in AIS practice, emphasizing areas for improvement to enhance patient care. **Delayed recognition and diagnosis** often result in missed therapeutic windows, with stroke mimics such as seizures or migraines complicating timely treatment. The **inadequate use of time-sensitive therapies**, including intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, stems from misinterpretation of guidelines, imaging delays, or logistical barriers. Similarly, the **underutilization or misapplication of advanced imaging techniques**, such as CT perfusion or MRI, compromises the identification of salvageable brain tissue and patient selection for interventions.

To address these pitfalls, a multifaceted approach is essential, including enhanced public awareness of stroke symptoms, streamlined workflows, standardized use of imaging. By identifying and mitigating these common challenges, healthcare systems can optimize AIS management and significantly improve patient outcomes.

[Curriculum Vitae]

Professor of Neurology, College of Medicine, Jeju National University
Professor of Neurology, Department of Neurology, Jeju National University Hospital
Director, Institute for Medical Science, Jeju National University
Editor-in-chief, Journal of Medicine and Life Science
Director, Clinical Practice Guideline Committee, Korean Stroke Society
Chairman, Korean Stroke Genomics Research Council

1. Education Background (s):

Korea University, College of Medicine 1989 - 1995 MD 1995
Korea University 1996 - 1999 MS 1999 (Majoring in Neuroscience)
Korea University 1999 - 2004 PhD 2008 (Majoring in Neuroscience)

Neurology resident at Korea University Hospital 1996-1999
Fellowship in Cerebrovascular disease at Korea University Hospital 2003

2. Positions, Scientific Appointments, and Honors**Positions:**

2009-2014	Director, Regional Cerebrovascular center at Jeju National University Hospital Regional Cerebrovascular center
2014-2019	Director, Jeju National University Hospital Regional CardioCerebrovascular center
2012-Current	Editorial board, Journal of Stroke
2012-2014	Visiting professor of Neurology at UC San Francisco, Stroke center
2004-Current	Professor of Neurology, Department of Neurology, Jeju National University Hospital
2020-Current	Director, Institute for Medical Science, Jeju National University
2020-Current	Editor-in-chief, Journal of Medicine and Life Sciences
2023-Current	Director, Clinical Practice Guideline Committee, Korean Stroke Society

IE-01-3 Strategies in Acute Ischemic Stroke Management: Now and Future

○ Kazunori Toyoda

National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Stroke is the second leading cause of death, worldwide. It is also the second largest cause of disability-adjusted-life-years (DALYs) lost after ischemic heart disease in developing countries, and third largest contributor to DALYs in developed countries (after ischemic heart disease, low back and neck pain).

Functional outcome at hospital discharge improved but no longer showed improvement after adjustment by acute reperfusion therapy (thrombolysis, endovascular thrombectomy) and others from the twenty-year registry data of the Japan Stroke Data Bank, involving 135,266 patients with acute ischemic stroke. The improvement of the outcome seems to be due to steady progress of ischemic stroke management, in particular acute reperfusion therapy.

Particularly noteworthy regarding recent development of acute ischemic stroke management in Japan and in the world are the followings: renewal of a stroke thrombolytic from alteplase to tenecteplase, expansion of eligibility for endovascular thrombectomy, development of neuroprotective agents, early initiation of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation-associated stroke, and others.

[Curriculum Vitae]

1987 MD, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka
1994 PhD, Faculty of Medicine, Kyushu University
1996 Research Fellow, Dept. of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA
2002 Co-director, Dept. of Cerebrovascular Disease, NHO Kyushu Medical Center, Fukuoka
2005 Vice director, Division of Cerebrovascular Division, NCVS
2010 Director, Department of Cerebrovascular Medicine, NCVS
2013 to present
Chair, Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, NCVS
2017 to present
Deputy Director General of the Hospital, NCVS

Domestic Society Membership as a Board Member:
Japanese Society of Neurology, Japan Stroke Society (Congress Chair of the annual meeting 2025), Japanese Society of Hypertension, Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Cardiovascular Stroke Society of Japan

New era of treatment in Alzheimer's disease: the global movement and emerging strategies

Chairs : Atsushi Iwata

Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan

Hitoshi Shimada

Department of Functional Neurology & Neurosurgery, Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

IE-02-1 Biomarkers of AD pathology in individuals with Subjective Cognitive Decline



○ Wiesje van der Flier

Alzheimer center Amsterdam at Amsterdam UMC, Netherlands

Alzheimer's disease (AD) develops in the course of decades. This implies that the longest part of the disease takes place before onset of dementia. When individuals present with memory concerns at a memory clinic, yet perform normally on clinical and cognitive tests, they receive a label of subjective cognitive decline (SCD). SCD may represent the earliest (symptomatic) stage of AD, as they recognize subtle cognitive changes that do not yet manifest on cognitive tests.

In the Dutch SCIENCE project, we follow individuals with SCD over time. Roughly one out of four individuals with SCD is amyloid positive, while the majority is amyloid negative. In amyloid negative participants, memory concerns decline over time, while in amyloid positive individuals we do not see this effect. In addition, the concerns of their partners increase over time. Amyloid positive individuals are at increased risk of future cognitive decline and incident dementia, although it is not easy to make predictions on an individual level. Long term follow-up is necessary to demonstrate these differences, which has relevance for trial design, as a trial of 18 months could not suffice to demonstrate a treatment effect. An important question is whether it is safe to disclose biomarker results to cognitively normal individuals. We then studied the psychosocial impact of disclosure of amyloid PET and found that patients look back favourably on the decision to know their amyloid status. Finally, using our longitudinal data on amyloid PET and blood biomarkers, we found that a considerable proportion of amyloid negative participants becomes amyloid positive on follow-up. Further follow-up is needed to evaluate how this plays out in terms of cognitive decline over time.

In conclusion, Subjective Cognitive Decline forms a suitable population to study the earliest changes of Alzheimer's disease. By learning how the disease initially develops, we can hopefully stop the disease in its tracks in the future.

[Curriculum Vitae]

Wiesje van der Flier (1975) is full professor and scientific director of Alzheimer Center Amsterdam at Amsterdam UMC, the Netherlands, where she works since 2004. She studied neuropsychology at the University of Utrecht. In addition, she is clinical epidemiologist. She leads the Amsterdam Dementia Cohort, an ongoing memory-clinic based cohort including over 7000 patients with deep phenotyping (MRI, EEG, CSF biomarkers, and PET) and linked biobank (blood, DNA, CSF). The Amsterdam Dementia Cohort is at the basis of many of the studies performed at Alzheimer center Amsterdam. Van der Flier has been (co) promotor of >40 theses and is currently supervising ~10 PhD projects. Van der Flier's main research areas are looking for the origin of AD, diagnosis & prognosis, and intervention & prevention. Van der Flier leads ABOARD (A Personalized Medicine Approach for Alzheimer's Disease), a Dutch public-private partnership of than 30 partners (www.aboard-project.nl). She is co-initiator of herenonderzoek.nl, an online platform to link Dutch citizens interested to contribute to brain research to researchers looking for participants.

IE-02-2 Exploring Transcranial Ultrasound Stimulation for Alzheimer's Disease Intervention



○ Tengfei Guo^{1,2}, Zhen Liu¹,
Laihong Zhang¹, Muyun Xie¹

¹ Institute of Neurological and Psychiatric Disorders, Shenzhen Bay Laboratory, China, ² Institute of Biomedical Engineering, Shenzhen Graduate School, Peking University, China

Alzheimer's disease (AD) is one of the most challenging neurodegenerative disorders, with limited therapeutic options currently available. Recent advancements in non-invasive neuromodulation techniques, including acoustic, light, and magnetic stimulation, have opened new avenues for AD intervention. These techniques aim to modulate neural activity, enhance neuroplasticity, and mitigate the pathological hallmarks of AD, such as amyloid- β ($A\beta$) plaques and tau tangles. Sound-based interventions, particularly pulse low-frequency and low-intensity transcranial ultrasound stimulation (TUS), have demonstrated remarkable potential in preclinical and clinical studies. This talk will highlight the neuromodulation studies utilizing TUS for AD intervention and treatment. Ultimately, I will introduce the treatment effects of TUS in AD mouse models. We developed a customized TUS instrument and evaluated a series of sonication parameters, specifically exploring their impact on cortical $A\beta$ plaque aggregation. Thirty-three aging 6- to 8-month-old $5 \times FAD$ mouse models were randomly divided into three groups: a treated group receiving parameter A, a treated group receiving parameter B, and a sham control group. The treated groups underwent TUS experiments consisting of a 15-minute session every other day for seven sessions. In contrast, the sham group had similar experiments except for sending ultrasound signals into the brain. We found that TUS effectively facilitated $A\beta$ burden clearance (27.58% and 47.59% reduction compared to the sham group) in the $5 \times FAD$ models. These findings underscore the efficacy of ultrasound-based interventions and highlight its potential as a promising non-invasive therapeutic strategy for AD. These preclinical findings may provide novel insights into AD intervention in the clinic via a noninvasive brain stimulation approach.

[Curriculum Vitae]

Dr. Tengfei Guo is an Assistant Professor at the Institute of Neurological and Psychiatric Disorders at Shenzhen Bay Laboratory and Peking University Shenzhen Graduate School. He is primarily devoted to investigating early diagnosis and intervention in Alzheimer's disease (AD) using multimodal PET and MRI imaging and novel CSF/plasma biomarkers. He initiated the Greater-Bay-Area Healthy Aging Brain Study (GHABS) cohort in 2021, following the standard protocol of the ADNI cohort. More than 1000 older adults have been recruited in GHABS cohort, and completed clinical assessments, fluid biomarkers, MRI imaging, and PET imaging. Based on these data, he has published many research articles in top-tier journals, including Alzheimer's & Dementia, Molecular Neurodegeneration, Biological Psychiatry, Annals of Neurology, and Neurology as the corresponding author. These contributions have significantly impacted neurodegenerative diseases, particularly in understanding the pathological features, early diagnosis, and clinical trials of AD. He has received funding from the National Science Foundation of China (NSFC) for Excellent Young Scholars, Joint Key Project and General Project, the Guangdong Science Foundation for Distinguished Young Scholars, and the Shenzhen Basic Research Foundation for Excellent Young Scholars.

IE-02-3 Current landscape of Alzheimer's disease disease modifying therapy in Japan



○ Atsushi Iwata

Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan

In Japan, a year and a half has passed since we started treatment of early Alzheimer's disease with anti- $A\beta$ drugs. Japan has become one of the few countries in the world where all patients are reimbursed by government-managed health insurance. The initially feared incidence of ARIA has also been kept low for now, and so far, the situation seems to be off to a good start. However, the introduction of a test to measure the *APOE* polymorphism, which is supposed to be useful in assessing the risk of ARIA, was delayed by insurance reimbursement, and there was considerable concern about the start of administration in the absence of a method to measure the polymorphism other than for research purposes. In particular, *APOE* $\epsilon 4$ homozygotes are considered inappropriate (not approved) for administration in the U.K., Europe, and Australia, and although the number of *APOE* $\epsilon 4$ carriers in Japan is relatively small compared to Europe and the U.S., there may be various opinions about starting administration in the absence of sufficient information. Nevertheless, in the spirit of shared decision making, if the patient's family is prepared to take "their own risk" after being fully informed, we feel it is our mission to help them live a "happy" and "be themselves" life as long as possible by providing them with anti- $A\beta$ antibody drugs. We have been administering anti- $A\beta$ antibody drugs with the feeling that this is our mission. In this presentation, I would like to discuss the current status of treatment of early Alzheimer's disease with anti- $A\beta$ antibody drugs, which have completed their introduction phase in Japan.

[Curriculum Vitae]

Current position
Vice President, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

Mar 1993 Graduated with a degree in Medicine, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
Mar 2002 Ph.D., University of Tokyo
May 2004 Postdoctoral fellow, Stanford University
Oct 2010 JST "PRESTO" researcher
Apr 2019 Associate Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
Apr 2020 Director, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology
Oct 2023 Vice President, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

Academic positions: Japanese Dementia Society (board member), Japan Neurological Society (Delegate)

Awards: 2012 Japanese Society for Neurology Award (Academic Research Section)

Current interests
Novel drug discovery, cohort studies and novel biomarker development related to dementia.