

Dementia Japan

日本認知症学会誌

VOL. 35 NO. 4 OCTOBER 2021

第 40 回日本認知症学会学術集会 プログラム・抄録集

◇第 40 回日本認知症学会学術集会

プログラム	23
抄録	67
会長講演	69
特別講演	70
プレナリーレクチャー	76
学術教育講演	79
シンポジウム	82
学会賞受賞講演	104
ダイバート・セッション	105
オンラインシンポジウム	108
一般演題	119
索引	173
協賛・共催・出展企業団体一覧	177

◇賛助会員リスト

第 40 回日本認知症学会学術集会

テーマ：病態研究から治療そして共生へ

会 期：2021 年 11 月 26 日（金）・27 日（土）・28 日（日）

LIVE 配信期間：2021 年 11 月 26 日（金）～11 月 28 日（日）

オンデマンド配信期間：2021 年 12 月 8 日（水）9:00～12 月 22 日（水）23:59

オンデマンド配信限定セッション配信期間：2021 年 11 月 26 日（金）9:00～12 月 22 日（水）23:59

（オンデマンド配信限定セッション：オンラインシンポジウム/専門医試験対策講座/一般演題）

会 場：東京国際フォーラム

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3 丁目 5 番 1 号

TEL：03-5221-9000

会 長：岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野 教授

副会長：富田 泰輔

東京大学大学院薬学系研究科 機能病態学教室 教授

岩田 淳

東京都健康長寿医療センター 脳神経内科 部長

第 40 回日本認知症学会学術集会 事務局

東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

第 40 回日本認知症学会学術集会 運営事務局

株式会社 サンプラネット メディカルコンベンション事業部

〒112-0012 東京都文京区大塚 3-5-10 住友成泉小石川ビル 6 階

TEL：03-5940-2614 FAX：03-3942-6396

E-mail：jsdr40@sunpla-mcv.com

ご 挨 拶

このたび、令和3年11月26日（金）～28日（日）に東京国際フォーラムにおいて「病態研究から治療そして共生へ」をテーマに、第40回日本認知症学会学術集会を開催させて頂くことになりました。

本邦で認知症を持つ人の数は500万人を越えてなお増加しつつあり、認知症の前段階とされる軽度認知障害の方もほぼ同数が見込まれています。この数は2025年に向けてさらに増加すると予想されることから、認知症医学をさらに充実させ、社会全体で取り組むことが求められる状況に至っております。

日本認知症学会は基礎医学研究者、臨床医をはじめ、認知症医療に関わる多職種の会員から構成される、世界的にも類のない学際的な医学会として発展を続けて参りました。近年、認知症性疾患の病態に関する研究からもたらされた科学的成果に立脚し、認知症医療に携わるものの念願であったアルツハイマー病疾患修飾薬の実用化も視野に入る段階となり、本学術集会でもその様々な局面が議論される予定です。同時に、認知症に悩まれる全ての人にさらに良いケアと生活を提供しつつ、社会における共生をいかに実現するかも、喫緊の課題です。本学術集会では、基礎研究や研究技術の進歩、疾患修飾薬開発の最新状況、画像・バイオマーカーの最前線、予防、合併症、ケアから社会制度までを広くカバーするシンポジウム、プレナリーセッションを、内外からの専門家を結集して企画いたします。認知症専門医育成のための特別講座も充実させます。

2020年から猖獗をきわめるCOVID-19は、認知症に悩まれる方々と医療者に、また認知症研究にも引き続き多くの困難をもたらしています。第40回日本認知症学会学術集会も、多くの参加者に安全かつ高い効率で学術的成果を共有・議論いただくことを第一に考え、対面及びオンラインでの参加を全5会場で可能とするハイブリッド方式を基本に、一部オンデマンド配信のみのシンポジウムも加えて開催いたします。ポスター発表による活発な一般演題発表は、日本認知症学会学術集会で最も重要で有意義な活動の場ですが、本年度は基本的にオンデマンド発表とする一方、基礎・臨床の奨励賞候補演題については、例年よりも多くの発表者に口演をお願いすることにしました。特別講演、プレナリーレクチャー、学術教育講演、シンポジウム、ディベート・セッションは発表後にもオンデマンド配信を予定しております。オンデマンド配信のみのシンポジウム、専門医試験対策講座、一般演題発表は11月26日（金）～12月22日（水）の間視聴可能です。LIVE配信されたセッションのオンデマンド配信期間は12月8日（水）～12月22日（水）の2週間を予定しております。

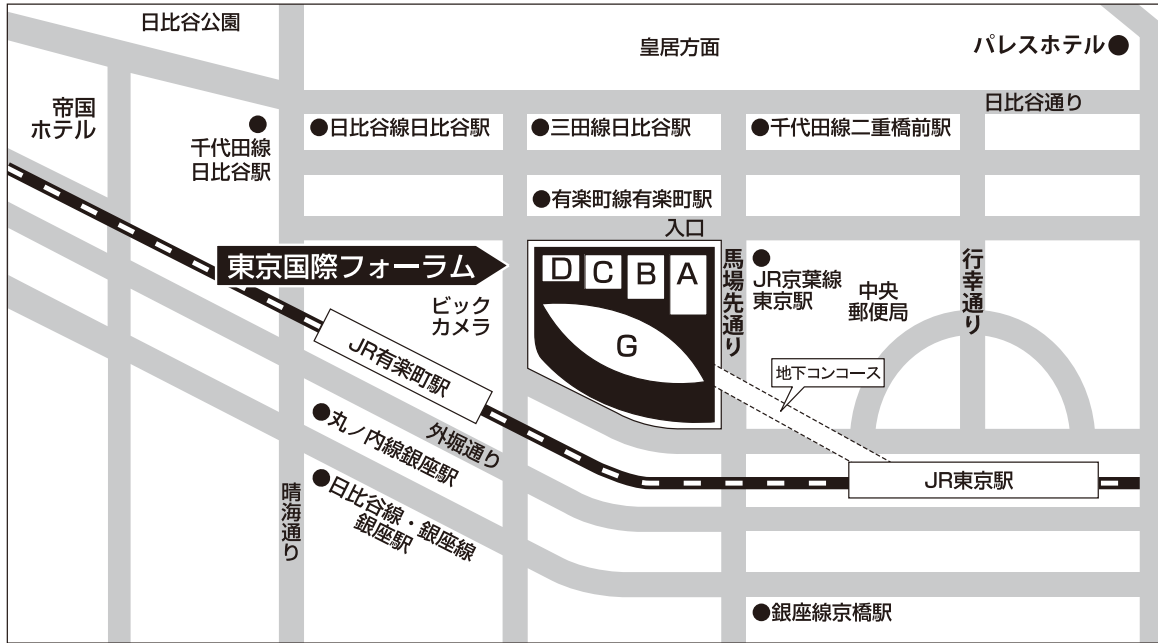
学術集会の醍醐味の一つは、多くの学会員が集まり、face to faceで意見や情報を交換できることにあるのは言を俟ちません。COVID-19が一刻も早く終息を迎え、安心して有楽町でお目にかかれる状況になることを、こころより祈念いたしております。

第40回日本認知症学会学術集会

会 長 岩 坪 威

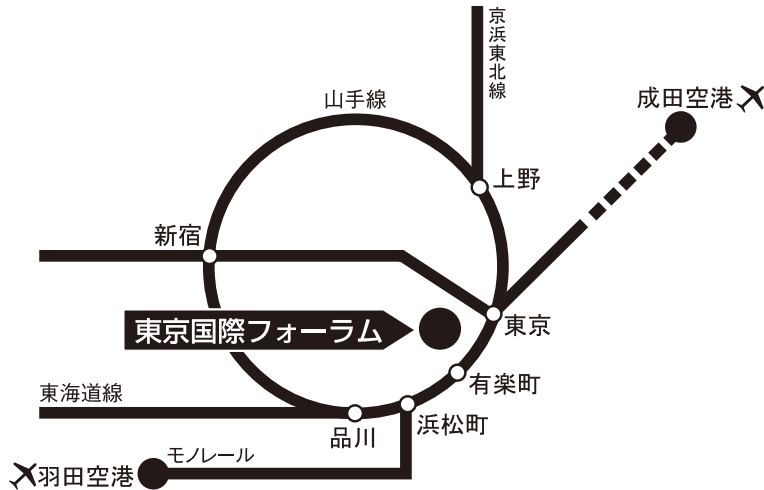
東京大学大学院医学系研究科 神経病理学分野 教授

交通案内



東京国際フォーラム

〒100-0005 東京都千代田区丸の内3丁目5-1
TEL : 03-5221-9000(代)



電車でお越しの方

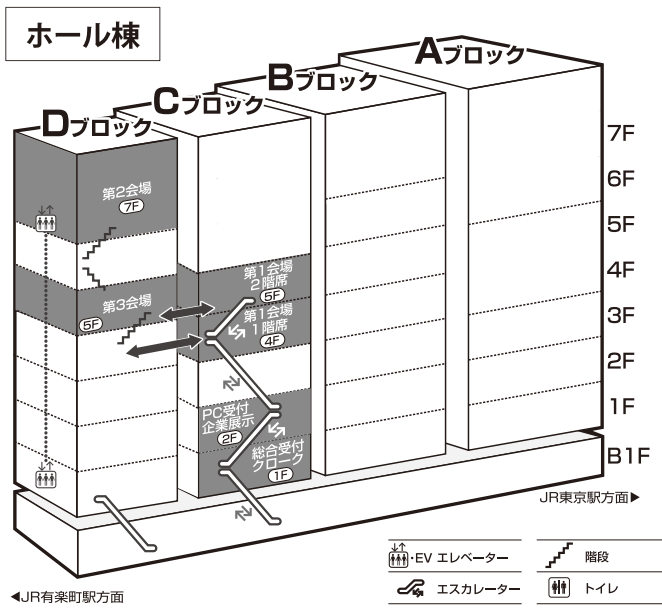
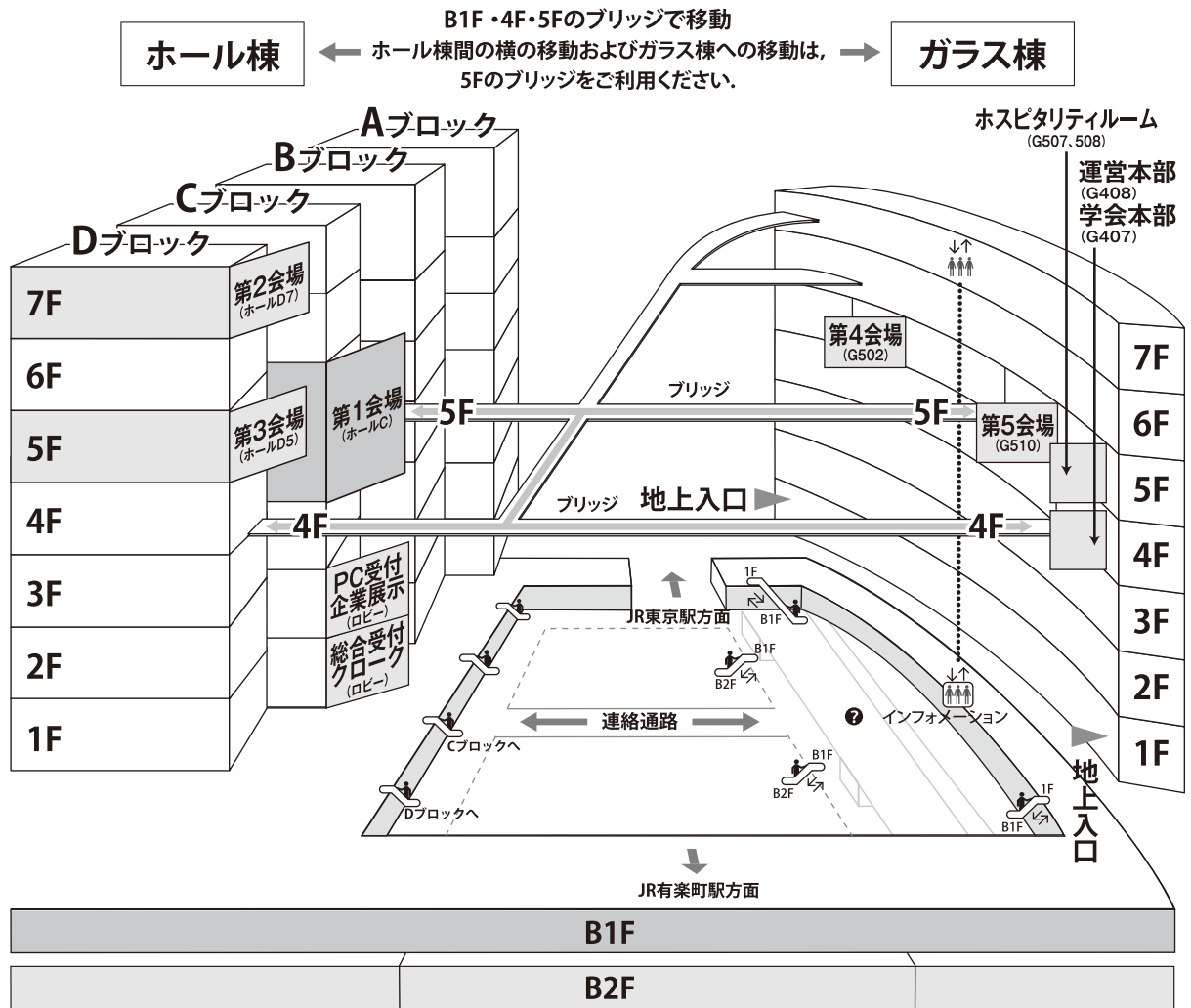
- JR線
 - 有楽町駅より徒歩1分
 - 東京駅より徒歩8分 (京葉線東京駅とB1F地下コンコースにて連絡)
- 地下鉄
 - 有楽町線 有楽町駅(B1F地下コンコースにて連絡)
 - 日比谷線 銀座駅より徒歩5分/日比谷駅より徒歩5分
 - 千代田線 二重橋前駅より徒歩5分/日比谷駅より徒歩7分
 - 丸ノ内線 銀座駅より徒歩5分
 - 銀座線 銀座駅より徒歩7分/京橋駅より徒歩7分
 - 三田線 日比谷駅より徒歩5分

空港からお越しの方

- 成田空港から
 - リムジンバス 東京駅まで80~90分
 - JR成田エクスプレス 東京駅まで53分
- 羽田空港から
 - モノレール浜松町駅まで23分
 - JR浜松町駅より有楽町駅まで4分

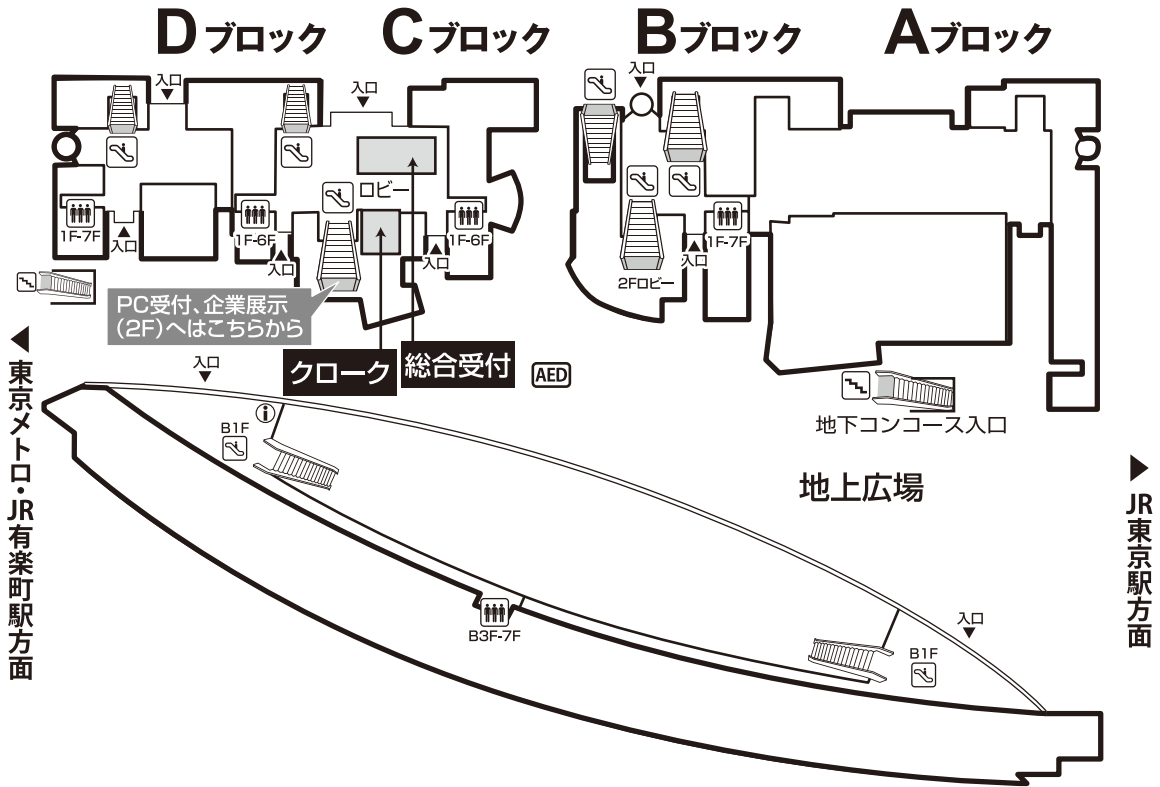
会場案内

会場案内図

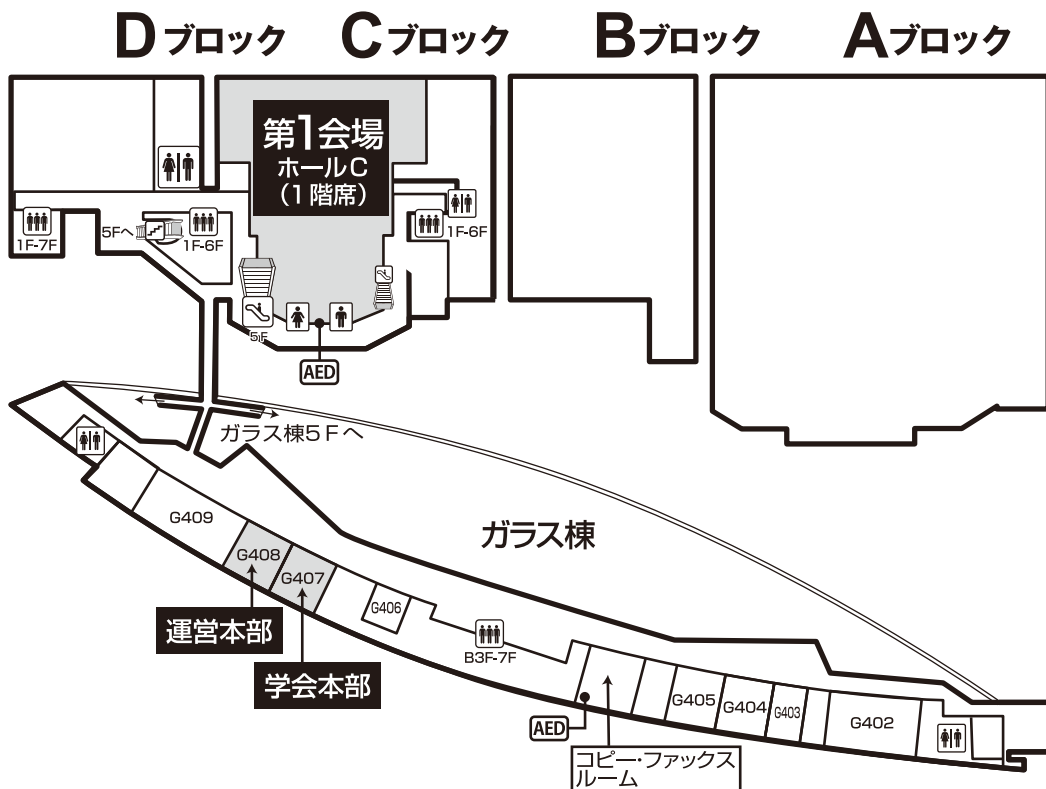


会場名	棟	階数	部屋名
総合受付	Cブロック	1F	ロビー
クローク	Cブロック	1F	ロビー
PC受付	Cブロック	2F	ロビー
企業展示	Cブロック	2F	ロビー
学会本部	ガラス棟	4F	会議室G407
運営本部	ガラス棟	4F	会議室G408
第1会場	Cブロック	4F	ホールC
第2会場	Cブロック	7F	ホールD7
第3会場	Dブロック	5F	ホールD5
第4会場	ガラス棟	5F	G502
第5会場	ガラス棟	5F	G510
ホスピタリティルーム	ガラス棟	5F	G507, 508

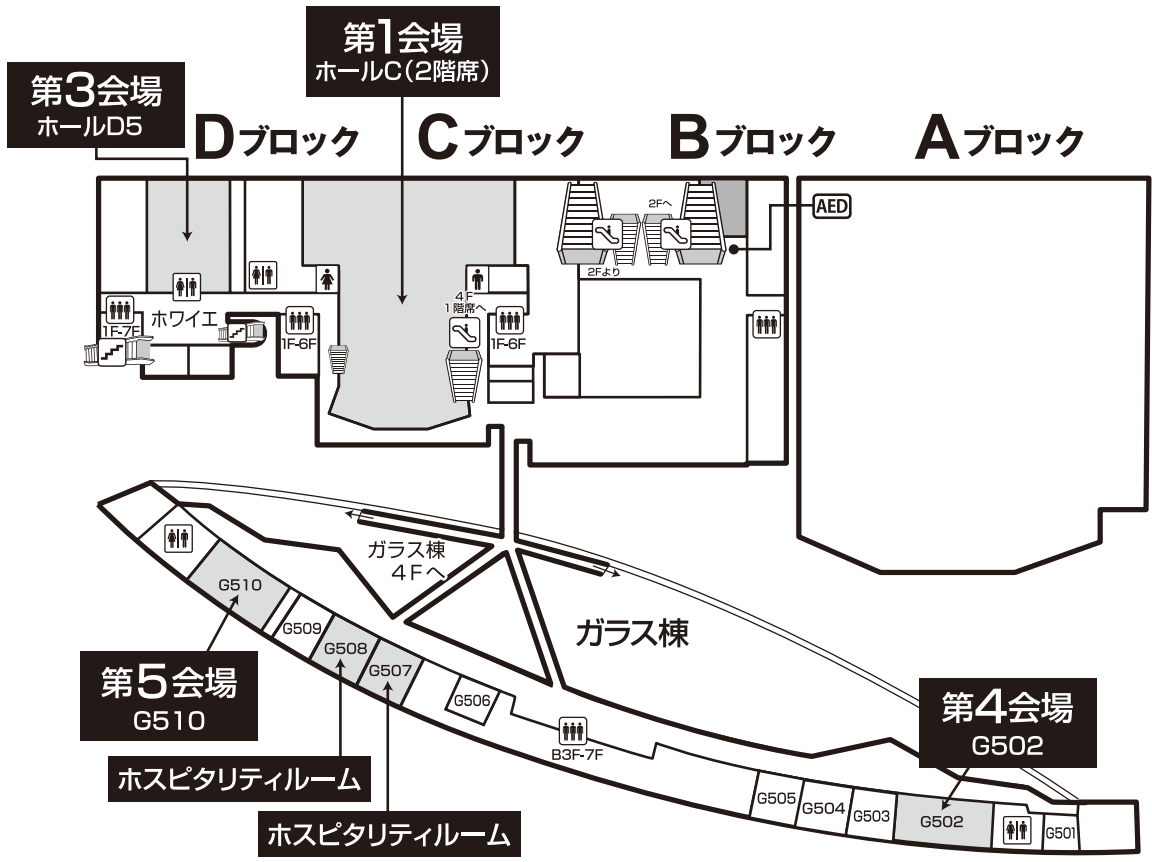
1F



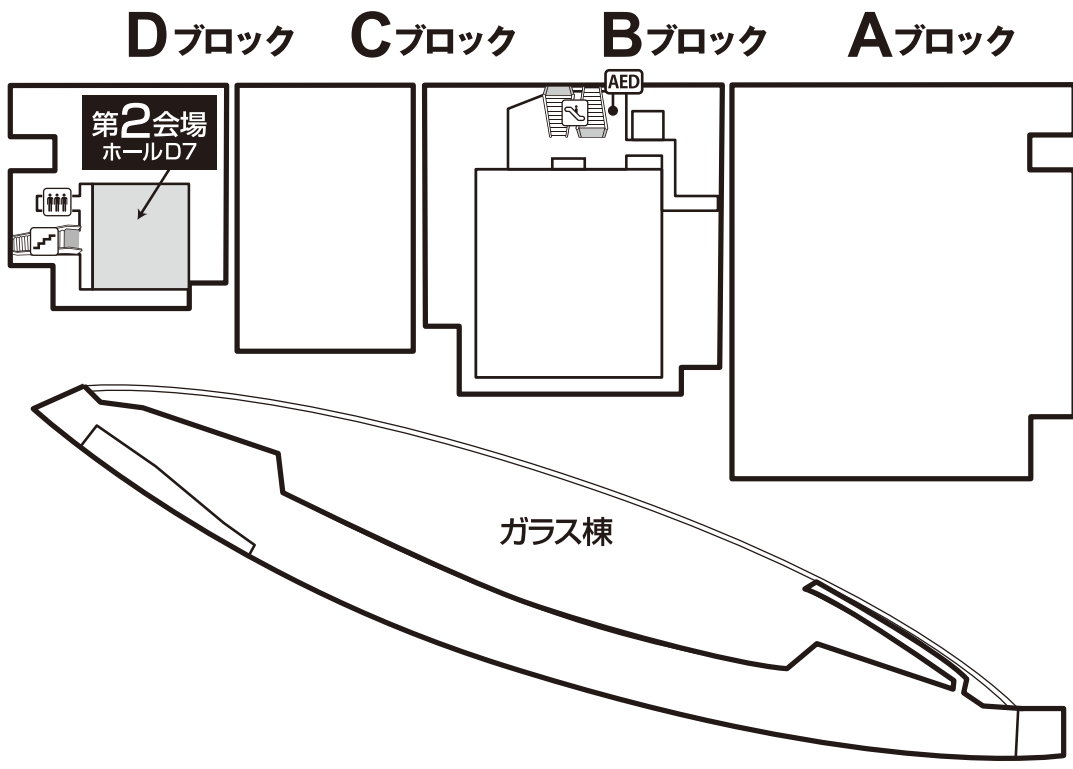
4F



5F



7F



ご案内

本学術集会は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）予防の観点より、ハイブリッド形式（現地開催+LIVE配信+オンデマンド配信）の開催形式とさせていただくことといたしました。現地での参加登録は行わずオンライン参加登録を原則とさせていただきますので予めご了承ください。ご理解とご協力の程何卒よろしくお願い申し上げます。

■感染防止対策について

1. オンライン参加登録による、参加人数・参加予定者情報の把握、参加登録者数のコントロール
2. 講演会場座席数の削減（収容定員の50%を遵守）
3. 現地でのポスターセッションの発表中止（WEB配信）
4. シンポジウム討論時、演者間にアクリルパネルを設置し飛沫感染防止
5. 会場入り口にサーモグラフィを設置し、来場者体温の確認
6. 参加者、協賛企業関係者、運営スタッフの日毎の検温の実施
7. 参加者が触れる機会の多い箇所の定期消毒の実施
8. 会場各所にアルコール消毒液の設置
9. 講演会場、展示会場の定期的な換気
10. 懇親会、交流会の中止
11. 運営スタッフはマスク着用を必須とし、以下該当する者は従事させない
 - A) 37.5℃以上の発熱がある人
 - B) 咳・咽頭痛等の症状が認められる人
 - C) 過去14日以内に政府から入国制限、入国後の観察期間を必要とされている国・地域等への渡航並びに当該国・地域の在住者と濃厚接触がある人
 - D) 過去2週間以内に発熱や感冒症状で受診や服薬等をした人及び過去2週間以内に同様の症状にある人との接触歴がある人
 - E) その他、感染の疑いの不安がある人

■現地参加の方へのお願い

1. 上記11.のA)～E)に該当される方は入場をお断りさせていただきます。
2. 受付時に健康状態申告書のご提出をお願いいたします。
3. マスク着用を必須といたします。
4. 会場密集をさけるため立ち見は厳禁といたします。
5. 感染が明らかになった場合（濃厚接触者となった場合）は、保健所等の感染追跡調査等の実施に協力をお願いいたします。
6. 「東京版新型コロナ見守りサービス」のご利用及び国が提供する「接触確認アプリ」へのご登録にご協力ください。
7. 体調の変化を感じられた場合は、無理をなさらずに早めにお申し出ください。

参加者へのご案内

■参加手続

1. 参加登録受付

オンライン参加登録に限らせていただきます。会期中（11月26日（金）・27日（土）・28日（日））は会場で金銭を取り扱っての受付は行いません。予めご了承ください。

* オンライン参加登録期間：2021年8月2日（月）～12月17日（金）予定

* オンライン参加登録方法：詳細は以下学術集会ホームページよりご確認ください。

第40回日本認知症学会学術集会ホームページ

▶ 参加登録のご案内

<http://jsdr40.umin.jp/registration.html>



※ 現地参加者は、必ず QR コード入りの参加証を印刷の上、会場受付にお越しください。併せて健康状態申告書をご参加される日毎に提出をお願いいたします。

■総合受付

開設場所：東京国際フォーラム Cブロック 1階ロビー

開設時間：11月26日（金）8:00～19:00

11月27日（土）7:30～17:00

11月28日（日）7:30～14:00

2. 参加費

参加区分	参加費	受付方法	
		現地参加	WEB 視聴
会員	12,000 円	オンライン参加登録時に発行される QR コード入り参加証を印刷の上、会場受付にご持参ください。	オンライン参加登録時にご案内する ID・パスワードにてご視聴ください。
非会員	12,000 円		
学部学生・初期研修医・大学院生（医師を除く）	4,000 円		
抄録集	3,000 円	抄録集は参加登録システムからの購入のみとなります。	

- ・ 一般社団法人日本認知症学会に入会している方が会員となります。
- ・ 企業の方で参加をご希望の方は「非会員」のカテゴリとなります。
- ・ 消費税の取扱いについては「会員/不課税、非会員/課税、学生（大学院生含む）/課税」となります。
- ・ 日本認知症学会会員に関しては、参加登録の有無に関わらず、事前に抄録集を1冊郵送いたします。

■WEB 視聴のご案内

1. LIVE 配信

配信日時：11月26日（金）・27日（土）・28日（日）

2. オンデマンド配信

配信日時：12月8日（水）9:00～12月22日（水）23:59

オンデマンド配信限定セッション配信期間：11月26日（金）9:00～12月22日（水）23:59

（オンデマンド配信限定セッション：オンラインシンポジウム/専門医試験対策講座/一般演題）

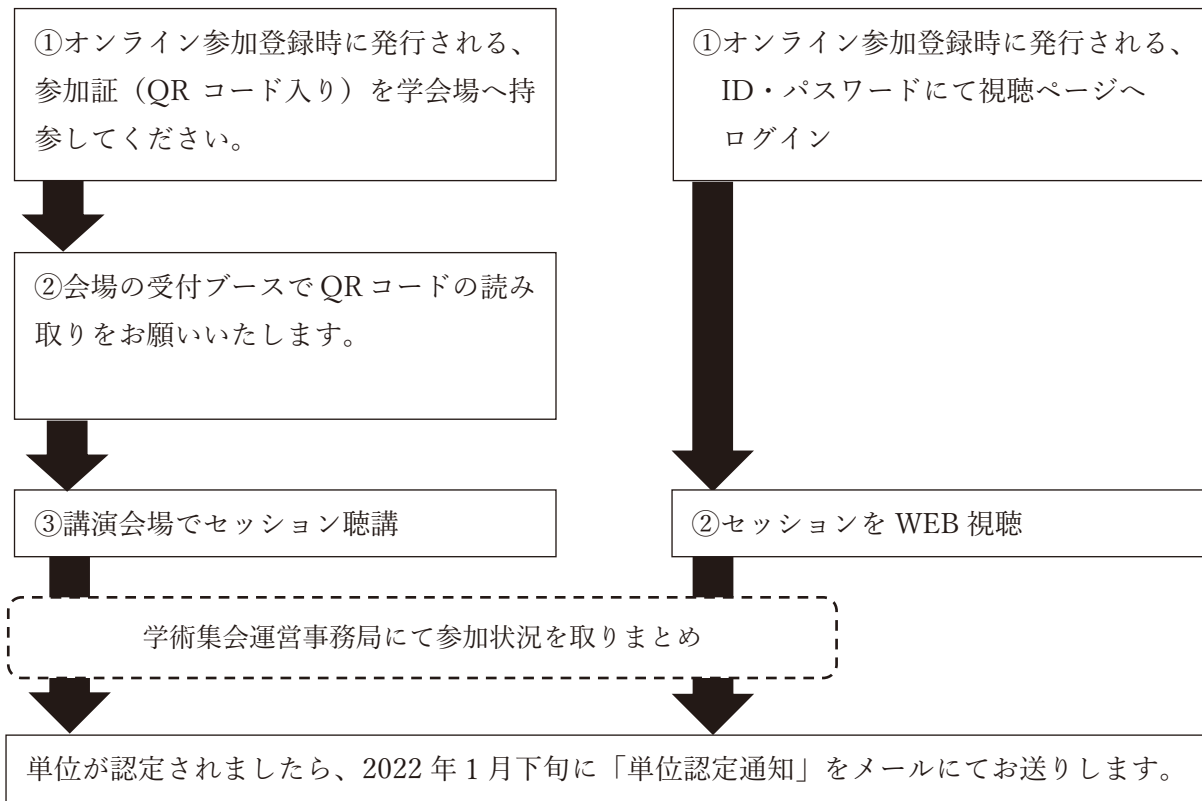
3. 配信対象セッション

基本的に演者の許諾が得られた演題につきましては、全て配信予定となります。

※ WEB 視聴の方法・詳細につきましては、学術集会ホームページをご確認ください。

専門医制度に関してのご案内

1. 専門医/認定臨床医に必要な手続きについて（学術集会への参加を単位とする場合）
WEB 併用開催に伴い、以下の手順につきましてご確認ください。



※ご参加にも関わらず、2月になっても「単位認定通知」のメールが届かない場合は、専門医制度事務局（jsdr-senmoni@ai.wakwak.com）までお問い合わせください。

2. 専門医/認定臨床医申請をご検討の場合（従来通りで変更はありません。）

専門医/認定臨床医申請の1要件として、申請年からさかのぼって3年以内の学術集会参加証が必要です。参加証明として、申請の際に参加証コピーを提出していただきます。参加証は紛失なさないよう厳重に保管しておいてください。

3. 専門医教育セミナーの受講について

WEB 視聴可能期間（2021 年 11 月 28 日（日）9:00～11 月 30 日（火）17:00 に 3 講演のすべてを最初から最後まで視聴してください。すべての視聴が確認できましたら、後日参加証を郵送（2022 年 1 月予定）いたします。

※専門医試験対策講座では単位取得・研修歴への振替はございませんのでご注意ください。

■関連学会単位取得手順のご案内

〈現地参加の場合〉

学会名	専門医認定更新単位	申請方法	備考
日本精神神経学会	学会参加：最大3単位	申請不要	※下記参照
日本神経学会	学会参加：2単位	神経学会専用の登録票（赤）の2,3枚目を受付の回収箱に提出	
日本リハビリテーション医学会	学会参加 【認定臨床医】：10単位 【リハビリテーション科 専門医】：1単位	参加証コピーをご本人で提出	
日本老年精神医学会	学会参加：4単位	専門医更新時まで参加証保管 専門医更新書類に参加証コピーを添付し、ご本人で提出	

〈WEB参加の場合〉

学会名	専門医認定更新単位	申請方法	備考
日本精神神経学会	学会参加：最大3単位	申請不要	※下記参照
日本神経学会	学会参加：2単位	参加証に「神経内科専門医番号」を記入し、認定期限の2か月前までにご本人で提出	
日本リハビリテーション医学会	学会参加 【認定臨床医】：10単位 【リハビリテーション科 専門医】：1単位	参加証コピーをご本人で提出	
日本老年精神医学会	学会参加：4単位	専門医更新時まで参加証保管 専門医更新書類に参加証コピーを添付し、ご本人で提出	

〈更新単位に該当しない関連学会〉

・日本内科学会・日本老年医学会・脳神経外科学会

〈日本精神神経学会における単位取得について〉

「シンポジウム1～21」, 「オンラインシンポジウム1～9」が単位認定講演（予定）となり、1時間1単位、最大で3単位の取得可能です。指定対象セッションを3時間以上視聴した人に単位が認定されます。学会終了後に事務局から受講者リストを日本精神神経学会に提出します。

※単位取得をご希望される場合は、オンライン参加登録の「プロフィール」画面に日本精神神経学会の会員番号を記載してください。

■会員懇親会のご案内

中止となりました。

■ランチョンセミナーのご案内

当日の整理券配布はございません。現地参加の場合は、ランチョンセミナーは事前申込制となります。事前申込期間終了後、整理券を事前郵送いたします。当日お忘れのないよう現地会場へご持参ください。

WEB参加の場合は事前申込を行っていただく必要はございません。学術集会のオンライン参加登録のみでWEB視聴が可能となります。

*ランチョンセミナー事前申込期間：2021年10月8日（金）～11月5日（金）正午 予定

*ランチョンセミナー事前申込方法：学術集会ホームページよりご確認ください。

■クローク

開設場所：東京国際フォーラム Cブロック 1階ロビー

開設時間：11月26日（金）8:00～19:30

11月27日（土）7:30～18:00

11月28日（日）7:30～16:00

※貴重品につきましては各自にて管理いただきますようお願いいたします。

■入会手続

東京国際フォーラム Cブロック 1階ロビーの日本認知症学会事務局カウンターにて、入会手続きをお願いいたします。申込書にご記入の上、年会費を現金にてお支払いください。

■企業展示・書籍展示

〈企業展示〉

開催場所：東京国際フォーラム Cブロック 2階ロビー

開催時間：11月26日（金）9:00～17:00

11月27日（土）9:00～16:00

11月28日（日）9:00～15:00

〈書籍展示〉

開催場所：東京国際フォーラム Dブロック 5階ロビー

開催時間：11月26日（金）9:00～17:00

11月27日（土）9:00～16:00

11月28日（日）9:00～15:00

■呼び出し

会場内での呼び出しは行いません。

■インターネット

東京国際フォーラム内（公共導線、各ホールロビー）では、Wi-Fiのご利用が可能です。

※各ホール・会議室内にはございません。

SSID：tif-free-wifi ※パスワードは不要です。

■喫煙

会場内は全面禁煙です。

■禁止事項

発表内容の写真撮影（カメラ付き携帯電話も含む）、ビデオカメラ等の持込ならびに撮影、録画、録音はご遠慮ください。（必要な場合は、必ず発表者の許可を得てください。）

■宿泊案内

各自で宿泊の手配をお願いいたします。なお、学術集会ホームページ（宿泊のご案内）よりご予約いただけます。

■託児施設のご案内

託児施設の提供を中止とさせていただきます。

■理事会、代議員会、会員総会・授賞式について

理事会 11月25日（木）18:00～20:00（東京国際フォーラム ガラス棟4階 G409）

代議員会 11月27日（土）7:45～8:45（東京国際フォーラム 4階 ホールC）

会員総会・授賞式 11月27日（土）16:50～17:50（東京国際フォーラム 7階 ホールD7）

■各種委員会一覧

なお、上記以外の委員会等会議は別日程で開催を予定しております。詳細が決まり次第ご案内いたします。

■座長・演者へのご案内

1. 指定演題 座長の方へ

【現地参加の場合】

開始 10 分前までに各会場の次座長席へお越しの上、進行席付近のスタッフに到着の旨お知らせください。

【WEB 参加の場合】

Zoom での参加をお願いします。事前にご案内させていただく URL にセッション開始 30 分前にお入りください。詳細な手順につきましては予めご案内させていただきます。

2. 指定演題 演者の方へ

【現地参加の場合】

発表形式は Microsoft PowerPoint を用いての PC プレゼンテーションに限ります。事前提出された音声入り動画を投影することも可能です。

1) 発表データの受付について

- ・発表データの受付、PC 持込の場合の出カチェック確認は全て PC 受付にて行います。発表時間の 60 分前（早朝の場合は 30 分前）までに、受付にてプレビューを行ってください。
- ・必ず、ウイルス定義データを最新のものに更新した状態のセキュリティソフトで、ウイルスに感染していないことを事前に確認したうえで、データをお持ち込みください。
- ・発表データは学会終了後、主催者側で責任を持って消去いたします。
- ・セッション開始 10 分前までに会場内最前列の次演者席にお着きください。

《PC 受付時間・場所》

東京国際フォーラム C ブロック 2 階ロビーにて受け付けております。

11 月 26 日（金）	8:00～19:00
11 月 27 日（土）	7:30～16:00
11 月 28 日（日）	7:30～15:00

2) PC の仕様について

会場には下記仕様のノートパソコンをご用意します。

OS: Windows10

ソフト: Office365 (Windows 版), Office365 (Macintosh 版), keynote

発表データは、USB メモリに保存してお持ち込みください。ただし、動画がある場合、Macintosh で作成したデータをご使用の場合は、必ずご自身のノートパソコン本体をお持ちください。

※ COVID-19 感染拡大防止のため極力データでのお持ち込みを推奨いたします。

3) PowerPoint スライド作成時の注意点

フォントは下記 Windows 標準のものをご使用ください。

日本語 (MS ゴシック, MS P ゴシック, MS 明朝, MS P 明朝)

英語 (Century, Century Gothic, Times New Roman, Arial)

記号表記: Symbol など

4) PC 本体でお持ち込みの場合

- ・ PC 本体を持込になる場合、PC 受付にてチェック後、発表セッション開始 30 分前までにご自身で会場内の PC オペレーター席までお持ちください。
- ・ PC の機種、OS およびアプリケーションソフトの種類は問いません。スクリーンセーバーおよび省電力設定は事前に解除してください。また、プロジェクターのコネクターは、HDMI、ミニ D-sub15 ピンです。それ以外のコネクターおよび電源コードに関しては、ご持参ください。
- ・ バッテリー切れに備えて、AC アダプタを必ずご用意ください。
- ・ 講演終了後に、PC オペレーター席にてノートパソコン本体を返却いたします。
- ・ 動画を使用される場合は、ご自身のノートパソコンをご持参ください。なお、動画等の参照ファイルは必ず PowerPoint のファイルと同じフォルダに入れてください。映像出力端子は、HDMI、ミニ D-sub15 ピンが備わったものをご用意ください。

【WEB 参加の場合】

《データ受付》

事前のデータ受付はございません。予めご発表スライドのご準備をお願いいたします。

《発表方法》

Zoom を利用し、画面共有を行う形式での発表といたします。事前にご案内させていただく URL にセッション開始 30 分前にお入りください。詳細な手順につきましては予めご案内させていただきます。

3. ポスター（一般演題）演者の方へ

開催形式の変更に伴い、現地でのポスター発表は一切ございません。全て WEB 配信とさせていただきます。視聴ページより閲覧できる形といたします。予めご案内させていただきました手順にて発表データのご準備をお願いいたします。

【学会奨励賞候補演題】

学会奨励賞は例年のポスター発表とはせずに、講演会場にて口頭での発表をお願いいたします。

発表時間は 6 分、質疑は 2 分の計 8 分です。

また、ご発表の中から学会奨励賞を、基礎・臨床各領域より若干名選出いたします。表彰は 11 月 27 日（土）16:50～の会員総会（第 2 会場 7 階 ホール D7）にて行います。授賞候補としてノミネートされた方には事前に通知いたしますので、会員総会にご出席くださいますようお願いいたします。遠隔でのご参加となった場合には、改めて詳細についてご案内させていただきます。

【利益相反に関して】

筆頭演者について、2020 年 1 月から 12 月までの 1 年間で、開示基準を超えるものがあるかどうかご検討ください。

開示基準は日本認知症学会のホームページ（<http://dementia.umin.jp/about4.html>）にあります。なお、学術集会ホームページ（<http://jsdr40.umin.jp/coi.html>）の利益相反のページに開示方法を記載しておりますので、ご確認ください。

■お問い合わせ先

運営事務局：株式会社サンプラネット メディカルコンベンション事業部

〒112-0012 東京都文京区大塚 3-5-10 住友成泉小石川ビル 6F

TEL：03-5940-2614 FAX：03-3942-6396

E-mail：jsdr40@sunpla-mcv.com

【第40回日本認知症学会学術集会】

変更のお知らせ

日程変更のお知らせ

プログラム ページ	セッション名 セッションテーマ	変更前	変更後 赤色：変更箇所
p.23	SL1 特別講演1 「Role of APOE in amyloid- β and tau mediated neurodegeneration」 演者：David M. Holtzman (Department of Neurology, Washington University in St. Louis, USA)	11月26日（金）10:00～11:00 第1会場 4階 ホールC	11月27日（土）10:00～11:00 第1会場 4階 ホールC
p.24	SL5 特別講演5 「An update on trials of disease-modifying drugs for AD」 演者Paul S. Aisen (University of Southern California Alzheimer's Therapeutic Research Institute (USC ATRI), San Diego, CA, USA)	11月27日（土）10:00～11:00 第1会場 4階 ホールC	11月26日（金）10:00～11:00 第1会場 4階 ホールC

会場変更のお知らせ

プログラム ページ	セッション名	変更前	変更後 赤色：変更箇所
—	会員総会・授賞式	11月27日（土）16:50～17:50 第2会場 7階 ホールD7	11月27日（土）16:50～17:50 第1会場 4階 ホールC

座長・演者変更のお知らせ

プログラム ページ	セッション名 セッションテーマ	変更前	変更後
p.23	SL1 特別講演1 「Role of APOE in amyloid- β and tau mediated neurodegeneration」	座長 富田 泰輔 (東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室)	座長 山田 薫 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)
p.29	シンポジウム7 「認知症CPC」	座長 齊藤 祐子 (東京都健康長寿医療センター研究所神経病理（高齢者ブレインバンク）)	座長 村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク)
p.29	S7-1 シンポジウム7 「認知症CPC」	病理 齊藤 祐子 (東京都健康長寿医療センター研究所神経病理（高齢者ブレインバンク）)	病理 松原 知康 (東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター・神経病理)
p.31	S15-1 シンポジウム15 「疾患修飾薬のグローバル開発状況」	演者 Geoffrey A. Kerchner (F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland)	演者 Luka Kulic (Roche Innovation Center Basel, Pharmaceutical Sciences - Clinical Pharmacology)

共著者変更のお知らせ

抄録ページ	演題名	演題 番号	変更前	変更後
P147	日本語版Social Functioning In Dementiaを用いたCOVID-19流行下の認知症社会機能評価	P159	橋本 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)	橋本 衛 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

セッションテーマ変更のお知らせ

プログラム ページ	セッション名 セッションテーマ	演題 番号	変更前	変更後 赤色：変更箇所
P.40	ランチョンセミナー12 認知症診療における漢方薬の位置づけと可能性— BPSDおよびREM睡眠行動異常性を中心に—		認知症診療における漢方薬の位置づけと可能性— BPSDおよびREM睡眠行動異常性を中心に—	認知症診療における漢方薬の位置づけと可能性— BPSDおよびREM睡眠行動異常性を中心に—

一般演題お取下げ

プログラム ページ	セッション名 セッションテーマ	演題 番号	演題名	筆頭演者
P51	ポスター発表 「臨床系：アルツハイマー病（病理）」	P054	アルツハイマー病のBiological subtype と脳白質病変の関連	中嶋 恒男 先生 (大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学)
P54	ポスター発表 「臨床系：その他の変性疾患（臨床症候、画像、病理、病態）」	P113	意味性認知症の臨床症候および神経画像変化からみた病態進展機序の検討	河上 緒 先生 (東京都医学総合研究所認知症プロジェクト)
P57	ポスター発表 「臨床系：認知症全般（治療、予防、治験）」	P166	急性期病院での園芸療法は認知症患者の意欲（Vitality Index）を改善する	吉井 康裕 先生 (日本鋼管病院神経内科)

第40回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月26日(金) 1日目】

※現地開催 + LIVE 配信……現地会場での聴講および WEB 配信サイトからの視聴が可能なセッションです

現地開催 + LIVE 配信			
	第1会場 4階 ホール C	第2会場 7階 ホール D7	第3会場 5階 ホール D5
8:00			
9:00	8:50~9:00 開会式 9:00~9:50 プレナリーレクチャー 1 「Phosphorylated tau in blood, an Alzheimer's disease pathology specific biomarker」 座長：池内 健 演者：Jeffrey L. Dage	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 2 「認知症と21世紀社会」 座長：新美 芳樹 演者：三浦 公嗣	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 3 「アルツハイマー病モデル動物開発の最先端」 座長：道川 誠 演者：西道 隆臣
10:00	10:00~11:00 特別講演 5 「An update on trials of disease-modifying drugs for AD」 座長：森 啓 演者：Paul S. Aisen	10:00~12:00 シンポジウム 1 「認知症神経病理イメージングのフロンティア」 座長：島田 斉 伊藤 健吾 演者：島田 斉 石井 賢二 Michael J. Pontecorvo 樋口 真人	10:00~12:00 シンポジウム 2 「多因子生活習慣介入による認知症予防」 座長：荒井 秀典 古和 久朋 演者：二宮 利治 櫻井 孝 古和 久朋 小田原俊成
11:00	11:00~12:00 特別講演 2 「世界認知症審議会 (WDC) と Public Private Partnership」 座長：岩坪 威清 演者：黒川 清		
12:00			
13:00	12:20~13:10 ランチョンセミナー 1 「認知症領域におけるプロテノパターの病因解明 Up to Date」 共催：エーザイ株式会社 座長：秋山 治彦 演者：小野賢二郎	12:20~13:10 ランチョンセミナー 2 「認知機能維持におけるアミノ酸・タンパク質摂取の重要性」 共催：味の素株式会社 座長：富田 泰輔 演者：樋口 真人	12:20~13:10 ランチョンセミナー 3 「認知症バイオマーカーの新しい考え方：適正使用から疾患修飾薬を見据えた展望」 共催：富士レジオ株式会社 座長：岩坪 威 演者：池内 健
14:00	13:20~14:00 会長講演 「アルツハイマー病の疾患修飾療法を求めて」 座長：秋山 治彦 演者：岩坪 威		
15:00	14:10~16:10 シンポジウム 4 「体液バイオマーカーの進歩、臨床への実用化に向けて」 座長：春日 健作 徳田 隆彦 演者：春日 健作 中村 昭範 佐藤 千尋 徳田 隆彦 Tobias Bittner	14:10~16:10 シンポジウム 5 「東日本大震災、COVID-19 感染症と認知症医療」 座長：森 啓 荒井 啓行 演者：古川 勝敏 武地 一 中西 亜紀 新美 芳樹	14:10~16:10 シンポジウム 6 「神経変性・精神疾患克服を目指すアカデミア・バイオベンチャー」 座長：富山 貴美 齊藤 貴志 演者：川田 治良 城戸 常雄 大西 新 井上 浄
16:00			
17:00		16:30~17:20 アフタヌーンセミナー 1 「認知症と不眠」 共催：MSD 株式会社 座長：伊藤 洋 演者：井上 雄一	16:30~17:20 アフタヌーンセミナー 2 「リプログラミング技術と AI を用いた創薬研究開発」 共催：IQVIA サービスズ ジャパン株式会社 座長：下畑 享良 演者：井上 治久
18:00	17:30~18:30 特別講演 3 「The WHO Integrated Care for Older Adults (I.C.O.P.E) and Cognitive functions in Older Adults」 座長：古和 久朋 演者：Bruno Vellas	17:30~19:14 ポスター発表 「学会奨励賞候補演題 (基礎)」 座長：遠山 育夫 岡澤 均	17:30~19:14 ポスター発表 「学会奨励賞候補演題 (臨床)」 座長：和田 健二 小田原俊成
19:00			
20:00			

特別講演5は27日(土)から26日(金)10:00~11:00に日程が変更となりました。

現地開催 + LIVE 配信		
第4会場 5階 G502	第5会場 5階 G510	
		8:00
		9:00
9:00～9:50 プレナリーレクチャー4 「血管性認知症の病態と治療」 座長：阿部 康二 演者：富本 秀和	9:00～9:50 プレナリーレクチャー5 「認知症の精神療法—いかに向き合い、いかに話すか」 座長：水上 勝義 演者：繁田 雅弘	
10:00～12:00 シンポジウム3 「オートファジー・リソソームと神経変性疾患」 座長：桑原 知樹 株田 智弘 演者：株田 智弘 清水 重臣 桑原 知樹 伊藤 弦太 片山 博幸	10:00～10:50 学術教育講演1 「認知症未来社会創造センター」 座長：秋下 雅弘 演者：鳥羽 研二	10:00
	11:00～11:50 学術教育講演2 「若年性認知症の諸課題」 座長：藤本 直規 演者：粟田 主一	11:00
		12:00
12:20～13:10 ランチョンセミナー4 「アミロイドPETの読影と定量評価」 共催：GEヘルスケア・ジャパン 日本メジフィジクス株式会社 座長：石井 賢二 演者：松田 博史	12:20～13:10 ランチョンセミナー5 「認知機能・海馬容積の加齢変化と その栄養学的緩衝要因を探る地域住民コホート研究」 共催：サントリーウエルネス株式会社 サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社 座長：鷲見 幸彦 演者：大塚 礼	13:00
		14:00
14:10～16:10 シンポジウム7 「認知症CPC」 座長：村山 繁雄 高尾 昌樹 臨床：村山 繁雄 Discussant：石井 賢二 病理：松原 知康 臨床・Discussant：中里 祐毅 病理：佐野 輝典	14:10～15:00 学術教育講演3 「認知症高齢者と自動車運転免許：現状と今後の展望」 座長：上村 直人 演者：三村 將	15:00
	15:10～16:00 学術教育講演4 「認知症疾患医療センターの現状と将来像」 座長：内海久美子 演者：古田 光	16:00
16:30～17:20 アフタヌーンセミナー3 「超高齢社会におけるパーキンソン病治療マネジメント ～認知機能をふまえて～」 共催：大塚製薬株式会社 座長：小野賢二郎 演者：馬場 徹	16:30～17:20 アフタヌーンセミナー4 「パーキンソン病における認知機能障害」 共催：武田薬品工業株式会社 座長：鈴木 正彦 演者：織茂 智之	17:00
		18:00
		19:00
		20:00

シンポジウム7は座長・演者が変更となりました。

第40回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月27日(土) 2日目】

※現地開催 + LIVE 配信……現地会場での聴講および WEB 配信サイトからの視聴が可能なセッションです

現地開催 + LIVE 配信			
	第1会場 4階 ホール C	第2会場 7階 ホール D7	第3会場 5階 ホール D5
8:00	7:45~8:45 代議員会		
9:00	9:00~10:00 特別講演 4 「IMPROVING GENERALIZABILITY OF CLINICAL TRIALS AND VALIDATING PLASMA TESTS FOR AMYLOID, TAU, AND NEURODEGENERATION USING THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI)」 座長: 岩田 淳 演者: Michael Weiner	9:00~9:50 プレナリー・レクチャー 6 「認知症の臨床病理学」 座長: 小野賢二郎 演者: 山田 正仁	9:00~9:50 プレナリー・レクチャー 7 「認知症と生活習慣病」 座長: 神崎 恒一 演者: 羽生 春夫
10:00	10:00~11:00 特別講演 1 「Role of APOE in amyloid- β and tau mediated neurodegeneration」 座長: 山田 薫 演者: David M. Holtzman	10:00~12:00 シンポジウム 8 「新規MRI計測・解析技術の認知症への応用」 座長: 岡村 信行 富田 泰輔 演者: 工藤 興亮 松田 博史 瀧 靖之 渡辺 宏久 柳沢大治郎	10:00~12:00 シンポジウム 9 「認知機能評価の問題点と将来」 座長: 池田 学 井原 涼子 演者: 池田 学 井原 涼子 森 悦朗 岩田 淳
11:00	11:00~12:00 特別講演 6 「認知症施策の推進について」 座長: 岩坪 威 演者: 土生 栄二		
12:00			
13:00	12:20~13:10 ランチョンセミナー 6 「タウ病変を伴う認知症疾患の生化学構造分類」 共催: エーザイ株式会社メディカル本部 座長: 池田 学 演者: 長谷川成人	12:20~13:10 ランチョンセミナー 7 「アルツハイマー病の DMT 登場を見据えたバイオマーカーの最新知見」 共催: ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社/中外製薬株式会社 座長: 清水聡一郎 演者: 春日 健作	12:20~13:10 ランチョンセミナー 8 「ポリファーマシーの「傾向と対策」 ~抑肝散をどう使用するか~」 共催: 株式会社ツムラ 座長: 新井 哲明 演者: 石田 康
14:00	13:20~15:20 ディバート・セッション 1 「徹底討論セッション (臨床)」 座長: 岩田 淳 秋山 治彦 花俣ふみ代 演者: 岩田 淳 石井 賢二 吉山 容正 粟田 圭一 富本 秀和 五十嵐 中 本田麻由美 石井 伸弥 藤本 直規 松本 一生 羽生 春夫 新井 哲明 中西 亜紀 新美 芳樹 岩坪 威 秋山 治彦	13:20~15:20 シンポジウム 11 「食と認知症予防」 座長: 鈴木 利治 若林 朋子 演者: 鈴木 利治 大隅 典子 池内 健 若林 朋子	13:20~15:20 シンポジウム 12 「プロドローマル DLB/synucleinopathy」 座長: 勝野 雅央 高橋 良輔 演者: 高橋 祐二 勝野 雅央 飯嶋 睦 山門 穂高
16:00		15:40~16:30 アフタヌーンセミナー 5 「認知症診療で知っておきたい法律の知識 ~診療現場からみた医事法の解説~」 共催: エーザイ株式会社 座長: 繁田 雅弘 演者: 川畑 信也	15:40~16:30 アフタヌーンセミナー 6 「認知症における血液バイオマーカーと PET 画像診断の将来展望」 共催: 株式会社島津製作所 座長: 加藤 隆司 演者: 中村 昭範, 石井 一成
17:00	16:50~17:50 会員総会・授賞式 第2会場から変更となりました。		
18:00			
19:00			
20:00			

特別講演1は26日(金)から27日(土) 10:00~11:00に日程が変更となりました。

現地開催 + LIVE 配信

第4会場 5階 G502	第5会場 5階 G510	
8:00～8:50 モーニングセミナー1 「認知症の人と家族のケアをとりまく国際情勢： 認知症進行とそのインパクト」 共催：日本イーライリリー株式会社 座長：新美 芳樹 演者：中西 三春, 古和 久朋		8:00
9:00～9:50 プレナリーレクチャー8 「認知症の予防・治療に向けた創薬研究」 座長：関島 良樹 演者：富田 泰輔	9:00～9:50 学術教育講演5 「認知症ケアの現在と未来～BPSDを 予防し生活障害を減らす」 座長：本間 昭 演者：山口 晴保	9:00
10:00～12:00 シンポジウム10 「液-液相分離 (LLPS) が関わる TDP-43, FUS の凝集と神経変性」 座長：永井 義隆 橋本 唯史 演者：永井 義隆 野中 隆 加藤 昌人 橋本 唯史	10:00～10:50 学術教育講演6 「認知症ケアレジストリとその活用」 座長：今井 幸充 演者：敷井 裕光	10:00
	11:00～11:50 学術教育講演7 「ヒト認知症脳組織由来の細胞外小胞における 疾患関連タンパク質ネットワークの解明」 座長：西村 正樹 演者：池津 庸哉	11:00
		12:00
12:20～13:10 ランチョンセミナー9 「人工知能 (AI) を用いた認知症診断の現状と未来」 共催：株式会社 FRONTEO 座長：戸田 達史 演者：三村 將	12:20～13:10 ランチョンセミナー10 「レビー小体型認知症の診断と治療 ～脳神経内科医の立場から～」 共催：大日本住友製薬株式会社 座長：服部 信孝 演者：伊東 秀文	13:00
13:20～15:20 シンポジウム13 「拡大する Non-coding リポーター病の疾患概念」 座長：長谷川隆文 木下 彩栄 演者：中森 雅之 石浦 浩之 上山 盛夫 中谷 和彦	13:20～15:20 シンポジウム14 「認知症医療・介護における キャリア形成・ダイバーシティ推進」 座長：中西 亜紀 松村美由起 演者：肥塚 直美 宇和 典子 渡部 文子 繁田 雅弘	14:00
		15:00
15:40～16:30 アフタヌーンセミナー7 「アルツハイマー病と糖尿病：認知症の治療標的の可能性」 共催：小野薬品工業株式会社 座長：岩田 淳 演者：大八木保政	15:40～16:30 アフタヌーンセミナー8 「多発性硬化症治療の Paradigm Shift」 共催：バイオジェン・ジャパン株式会社 座長：千葉 厚郎 演者：大橋 高志	16:00
		17:00
		18:00
		19:00
		20:00

第40回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月28日(日) 3日目】

※現地開催 + LIVE 配信……現地会場での聴講および WEB 配信サイトからの視聴が可能なセッションです

現地開催 + LIVE 配信			
	第1会場 4階 ホール C	第2会場 7階 ホール D7	第3会場 5階 ホール D5
8:00			
9:00	9:00~10:00 学会賞受賞講演 座長：遠山 育夫 和田 健二 演者：服部 頼都 曾根 淳	9:00~ 9:50 プレナリー・レクチャー 9 「30年にわたるアルツハイマー病の研究史 『アルツハイマー征服』を執筆して」 座長：池内 健 演者：下山 進	9:00~ 9:50 プレナリー・レクチャー 10 「The AD Workbench： A platform for sharing valuable dementia data」 座長：新美 芳樹 演者：Tetsuyuki Maruyama
10:00	10:00~12:00 シンポジウム 15 「疾患修飾薬のグローバル開発状況」 座長：岩田 淳 山田 正仁 演者：Luka Kulic Michael C. Irizarry Samantha Budd Haerberlein Mark A. Mintun	10:00~12:00 ディベート・セッション 2 「Hot topic 徹底討論 タンパク質蓄積病態に影響するファクターとは」 座長：里 直行 野中 隆 演者：初田 裕幸 新堂 晃大 長野 清一 高鳥 翔 里 直行	10:00~12:00 シンポジウム 16 「認知症のゲノム医療」 座長：池内 健 井原 涼子 演者：宮下 哲典 Kouichi Ozaki 菊地 正隆 井原 涼子 井上 治久
11:00			
12:00			
13:00	12:20~13:10 ランチョンセミナー 11 「ATNバイオマーカーによるアルツハイマー病の早期診断」 共催：エーザイ株式会社 座長：数井 裕光 演者：岩田 淳	12:20~13:10 ランチョンセミナー 12 「認知症診療における漢方薬の位置づけと可能性 —BPSD および REM 睡眠行動異常性を中心に—」 共催：クラシエ薬品株式会社 座長：大田 秀隆 演者：真鍋 雄太	12:20~13:10 ランチョンセミナー 13 「高齢発症てんかんの診断と治療の基本： 認知症との鑑別・合併」 共催：東和薬品株式会社 座長：相澤 仁志 演者：谷口 豪
14:00		13:20~15:20 シンポジウム 18 「Propagation 2021」 座長：長谷川成人 山田 薫 演者：長谷川成人 貫名 信行 田桑 弘之 山田 薫	13:20~15:00 シンポジウム 19 「治験即応コホート」 座長：新美 芳樹 加藤 隆司 演者：岩坪 威 佐藤謙一郎 加藤 隆司
15:00	14:30~16:00 市民公開講座 「いま知りたい認知症のこと」 座長：岩田 淳 岩坪 威 演者：和田 健二 島田 斉 新美 芳樹	15:20~15:30 閉会式	
16:00			
17:00			
18:00			
19:00			
20:00			

シンポジウム15の演者は変更となりました。

現地開催 + LIVE 配信

第4会場 5階 G502	第5会場 5階 G510	
<p>8:00～8:50 モーニングセミナー2 「認知症診療のポイント ～診断とその後の支援に画像検査を活かす～」 共催：富士フイルム富山化学株式会社 後援：日本脳神経核医学研究会、日本核医学会 座長：三村 将 演者：和田 健二</p>		8:00
<p>9:00～9:50 プレナリーレクチャー11 「認知症の薬物治療の最先端」 座長：小野寺 理 演者：下濱 俊</p>	<p>9:00～9:50 学術教育講演8 「認知症施策推進大綱と政策の動向」 座長：石井 伸弥 演者：田中 稔久</p>	9:00
<p>10:00～12:00 シンポジウム17 「炎症・ミクログリアと認知症」 座長：山中 宏二 佐原 成彦 演者：山中 宏二 木山 博資 佐原 成彦 斉藤 貴志 堀 由起子</p>	<p>10:00～10:50 学術教育講演9 「アルツハイマー病の病態と治療」 座長：東海林幹夫 演者：玉岡 晃</p> <p>11:00～11:50 学術教育講演10 「前頭側頭型認知症と CBD, PSP」 座長：川勝 忍 演者：新井 哲明</p>	10:00 11:00 12:00
<p>12:20～13:10 ランチョンセミナー14 「老年病科医から見た認知症早期診断における 脳血流 SPECT の役割」 共催：日本メジフィジックス株式会社 後援：日本脳神経核医学研究会、日本核医学会 座長：山田 正仁 演者：亀山 祐美</p>	<p>12:20～13:10 ランチョンセミナー15 「レビー小体型認知症の診断と治療 ～精神科医の立場から～」 共催：大日本住友製薬株式会社 座長：高橋 良輔 演者：橋本 衛</p>	13:00
<p>13:20～15:20 シンポジウム20 「認知機能低下に対する脳神経外科的治療」 座長：樺 篤一 中根 一 演者：山田 茂樹 秋岡 直樹 三國 信啓 鈴木 倫保</p>	<p>13:20～15:20 シンポジウム21 「バイオマーカー結果開示をめぐる諸問題」 座長：石井 賢二 池内 健 演者：池内 健 井原 涼子 中澤 栄輔 堀部賢太郎 本田麻由美</p>	14:00 15:00
		16:00 17:00 18:00 19:00 20:00

オンデマンド配信限定セッション一覧

※本セッションはWEB配信サイトからの視聴のみが可能なセッションです。

視聴期間：2021年11月26日（金）～12月22日（水）

セッション名	テーマ
オンラインシンポジウム 1	新しいケミカルバイオロジー手法の開発と神経変性疾患への展開
オンラインシンポジウム 2	幹細胞・オルガノイドに関連した内容
オンラインシンポジウム 3	脳-末梢連関から探る生理と病態
オンラインシンポジウム 4	non-AD tauopathy：嗜銀顆粒性認知症と鑑別すべき疾患
オンラインシンポジウム 5	てんかんと認知症の連関：超高齢社会の common diseases の邂逅 Dementia and Epilepsy：their interactions in super-aging society
オンラインシンポジウム 6	認知症とデジタルヘルス
オンラインシンポジウム 7	認知症フレンドリー社会に向けた潮流：マルチステークホルダーによるチャレンジ
オンラインシンポジウム 8	認知症初期集中支援チームの課題と将来
オンラインシンポジウム 9	共生の時代における認知症ケア～自立・自律の理念と実践
専門医試験対策講座 1	認知症の基礎と病理
専門医試験対策講座 2	アルツハイマー病と症候学
専門医試験対策講座 3	血管性認知症
専門医試験対策講座 4	レビー小体型認知症
専門医試験対策講座 5	前頭側頭葉変性症
専門医試験対策講座 6	画像診断
専門医試験対策講座 7	認知症の薬物治療
専門医試験対策講座 8	認知症のリハビリテーションとケア
専門医試験対策講座 9	認知症の社会環境・資源・倫理
専門医試験対策講座 10	症例報告書の書き方
一般演題（ポスター発表）	

※プログラムの詳細はプログラムページをご参照ください。

プログラム

【会長講演】

PL 会長講演

11月26日（金） 13時20分～14時00分（第1会場 4階 ホールC）

座長：秋山 治彦（横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部）

アルツハイマー病の疾患修飾療法を求めて

岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野／国立精神神経医療センター神経研究所

【特別講演】

SL1 特別講演 1

11月26日（金） 10時00分～11時00分（第1会場 4階 ホールC）

座長：富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室）

Role of APOE in amyloid- β and tau mediated neurodegeneration

David M. Holtzman

Department of Neurology, Washington University in St. Louis, USA

SL2 特別講演 2

11月26日（金） 11時00分～12時00分（第1会場 4階 ホールC）

座長：岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野）

世界認知症審議会（WDC）と Public Private Partnership

黒川 清

日本医療政策機構

SL3 特別講演 3

11月26日（金） 17時30分～18時30分（第1会場 4階 ホールC）

座長：古和 久朋（神戸大学大学院保健学研究科）

The W.H.O Integrated Care for Older Adults (I.C.O.P.E) and Cognitive functions in Older Adults

Bruno Vellas

Alzheimer's Research Clinical Center, Gerontopole, Toulouse University Hospital, France ;
W.H.O Collaborative Center for Frailty, Clinical Research & Geroscience and Geriatric Education

SL4 特別講演 4

11月27日（土） 9時00分～10時00分（第1会場 4階 ホールC）

座長：岩田 淳（東京都健康長寿医療センター脳神経内科）

IMPROVING GENERALIZABILITY OF CLINICAL TRIALS AND VALIDATING PLASMA TESTS FOR AMYLOID, TAU, AND NEURODEGENERATION USING THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI)

Michael Weiner

University of California San Francisco UCSF, Medicine, Radiology, Psychiatry, and Neurology, San Francisco, USA

SL5 特別講演 5

11月27日(土) 10時00分～11時00分 (第1会場 4階 ホールC)

座長: 森 啓 (長岡崇徳大学, 大阪市立大学医学部)

An update on trials of disease-modifying drugs for AD

Paul S. Aisen

University of Southern California Alzheimer's Therapeutic Research Institute (USC ATRI), San Diego, CA, USA

SL6 特別講演 6

11月27日(土) 11時00分～12時00分 (第1会場 4階 ホールC)

座長: 岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)

認知症施策の推進について

土生 栄二

厚生労働省老健局長

【プレナリーレクチャー】

PL1 プレナリーレクチャー 1

11月26日(金) 9時00分～9時50分 (第1会場 4階 ホールC)

座長: 池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

Phosphorylated tau in blood, an Alzheimer's disease pathology specific biomarker

Jeffrey L. Dage

Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

PL2 プレナリーレクチャー 2

11月26日(金) 9時00分～9時50分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 新美 芳樹 (東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室)

認知症と21世紀社会

三浦 公嗣

慶應義塾大学医学部

PL3 プレナリーレクチャー 3

11月26日(金) 9時00分～9時50分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 道川 誠 (名古屋市立大学医学研究科神経生化学)

アルツハイマー病モデル動物開発の最先端

西道 隆臣

理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

PL4 プレナリーレクチャー 4

11月26日(金) 9時00分～9時50分 (第4会場 5階 G502)

座長: 阿部 康二 (国立精神・神経医療研究センター)

血管性認知症の病態と治療

富本 秀和

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

PL5 プレナリーレクチャー 5

11月26日(金) 9時00分~9時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 水上 勝義 (筑波大学大学院人間総合科学学術院)

認知症の精神療法—いかに向き合い, いかに話すか

繁田 雅弘

東京慈恵会医科大学

PL6 プレナリーレクチャー 6

11月27日(土) 9時00分~9時50分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 小野賢二郎 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学))

認知症の臨床病理学

山田 正仁

国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科 (脳神経内科)

PL7 プレナリーレクチャー 7

11月27日(土) 9時00分~9時50分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 神崎 恒一 (杏林大学医学部高齢医学)

認知症と生活習慣病

羽生 春夫

総合東京病院認知症疾患研究センター

PL8 プレナリーレクチャー 8

11月27日(土) 9時00分~9時50分 (第4会場 5階 G502)

座長: 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)

認知症の予防・治療に向けた創薬研究

富田 泰輔

東京大学大学院薬学系研究科

PL9 プレナリーレクチャー 9

11月28日(日) 9時00分~9時50分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

30年にわたるアルツハイマー病の研究史『アルツハイマー征服』を執筆して

下山 進

ノンフィクション作家/上智大学文学部新聞学科

PL10 プレナリーレクチャー 10

11月28日(日) 9時00分~9時50分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 新美 芳樹 (東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室)

The AD Workbench: A platform for sharing valuable dementia data

Tetsuyuki Maruyama

Alzheimer's Disease Data Initiative (ADDI)

PL11 プレナリーレクチャー 11

11月28日(日) 9時00分～9時50分 (第4会場 5階 G502)

座長: 小野寺 理 (新潟大学脳研究所)

認知症の薬物治療の最先端

下濱 俊

医療法人社団慈誠会慈誠会記念病院

【学術教育講演】

EL1 学術教育講演 1

11月26日(金) 10時00分～10時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 秋下 雅弘 (東京大学大学院医学系研究科)

認知症未来社会創造センター

鳥羽 研二

東京都健康長寿医療センター

EL2 学術教育講演 2

11月26日(金) 11時00分～11時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 藤本 直規 (医療法人藤本クリニック)

若年性認知症の諸課題

栗田 圭一

東京都健康長寿医療センター研究所

EL3 学術教育講演 3

11月26日(金) 14時10分～15時00分 (第5会場 5階 G510)

座長: 上村 直人 (高知大学)

認知症高齢者と自動車運転免許: 現状と今後の展望

三村 将

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

EL4 学術教育講演 4

11月26日(金) 15時10分～16時00分 (第5会場 5階 G510)

座長: 内海久美子 (砂川市立病院認知症疾患医療センター)

認知症疾患医療センターの現状と将来像

古田 光

東京都健康長寿医療センター精神科

EL5 学術教育講演 5

11月27日(土) 9時00分～9時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 本間 昭 (お多福もの忘れクリニック)

認知症ケアの現在と未来～BPSDを予防し生活障害を減らす

山口 晴保

認知症介護研究・研修東京センター

EL6 学術教育講演 6

11月27日(土) 10時00分～10時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 今井 幸充 (医療法人社団翠会和光病院)

認知症ケアレジストリとその活用

數井 裕光

高知大学医学部神経精神科学講座

EL7 学術教育講演 7

11月27日(土) 11時00分～11時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 西村 正樹 (滋賀医科大学神経難病研究センター)

ヒト認知症脳組織由来の細胞外小胞における疾患関連タンパク質ネットワークの解明

池津 庸哉

メイヨークリニックフロリダ校神経科学科

EL8 学術教育講演 8

11月28日(日) 9時00分～9時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 石井 伸弥 (広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座)

認知症施策推進大綱と政策の動向

田中 稔久

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課

EL9 学術教育講演 9

11月28日(日) 10時00分～10時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 東海林幹夫 (公益財団法人老年病研究所附属病院認知症センター)

アルツハイマー病の病態と治療

玉岡 晃

筑波記念病院脳神経センター

EL10 学術教育講演 10

11月28日(日) 11時00分～11時50分 (第5会場 5階 G510)

座長: 川勝 忍 (福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座)

前頭側頭型認知症と CBD, PSP

新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

【シンポジウム】

シンポジウム 1 認知症神経病理イメージングのフロンティア

11月26日(金) 10時00分～12時00分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 島田 齊 (新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター／
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所)

伊藤 健吾 (国立長寿医療研究センター)

S1-1 Comprehensive PET imaging for diverse tau pathologies with PM-PBB3

新潟大学脳研究所附属統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野 島田 齊

- S1-2 [¹⁸F]NAV4694 アミロイドプローブと AHEAD A3-45 study
東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム 石井 賢二
- S1-3 Methods and Future Directions for Evaluation of Tau PET Signal
Clinical Development, Avid Radiopharmaceuticals, Alzheimer's Disease Development Unit, Eli Lilly and Company, USA
Michael J. Pontecorvo
- S1-4 α シヌクレイン病変の新規 PET プローブ開発
量子科学技術研究開発機構 樋口 真人

シンポジウム 2 多因子生活習慣介入による認知症予防

11月26日(金) 10時00分~12時00分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 荒井 秀典 (国立長寿医療研究センター)
古和 久朋 (神戸大学大学院保健学研究科)

- S2-1 認知症発症に関わる生活習慣病について: 久山町研究の成績を中心に
九州大学医学研究院衛生・公衆衛生学分野 二宮 利治
- S2-2 J-MINT 研究の概要: 多因子介入による認知症の病態に応じた予防戦略
国立長寿医療研究センター 櫻井 孝
- S2-3 ハイリスク高齢者に対する多因子介入による認知症予防
神戸大学大学院保健学研究科 古和 久朋
- S2-4 地域在住高齢者に対する多因子介入による認知症予防の取り組み
横浜市立大学保健管理センター 小田原俊成

シンポジウム 3 オートファジー・リソソームと神経変性疾患

11月26日(金) 10時00分~12時00分 (第4会場 5階 G502)

座長: 桑原 知樹 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)
株田 智弘 (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)

- S3-1 新規の膜透過型オートファジーと神経変性疾患
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 株田 智弘
- S3-2 オルタナティブオートファジーと神経変性疾患
東京医科歯科大学難治疾患研究所病態細胞生物 清水 重臣
- S3-3 パーキンソン病における新規リソソームストレス応答機構
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 桑原 知樹
- S3-4 LRRK2 によるリソソーム局在化制御と生物学的意義
東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座 伊藤 弦太
- S3-5 新規マイトファジープローブ mito-SRAI を用いたマイトファジーの可視化と検出
理化学研究所 CBS 細胞機能探索技術研究チーム 片山 博幸

シンポジウム 4 体液バイオマーカーの進歩, 臨床への実用化に向けて

11月26日(金) 14時10分~16時10分 (第1会場 4階 ホールC)

座長: 春日 健作 (新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学)
徳田 隆彦 (量子科学技術研究開発機構)

- S4-1 体液バイオマーカーによる ATN 分類とその課題
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 春日 健作
- S4-2 質量分析による血液 Aβ の測定とその実用化への過程
国立長寿医療研究センターバイオマーカー開発研究部 中村 昭範
- S4-3 Tau, pTau and MTBR-tau biomarkers in Alzheimer's Disease and other tauopathies
米国ワシントン大学医学校 佐藤 千尋
- S4-4 超高感度 digital ELISA による血液バイオマーカーの定量
量子科学技術研究開発機構 徳田 隆彦

S4-5 Current state of CSF and blood biomarkers in Alzheimer's disease

F. Hoffmann-LaRoche/Genentech, Basel, Switzerland Tobias Bittner

シンポジウム 5 東日本大震災, COVID-19 感染症と認知症医療

11月26日(金) 14時10分~16時10分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 森 啓 (長岡崇徳大学, 大阪市立大学医学部)
荒井 啓行 (東北大学加齢医学研究所)

S5-1 東日本大震災後の仮設住宅・災害復興住宅に居住する高齢者の健康調査と認知症予防

東北医科薬科大学医学部地域医療学 古川 勝敏

S5-2 COVID-19による認知症診療の現状と対策

藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科 武地 一

S5-3 COVID-19による認知症初期集中支援への影響と対策

大阪市福祉局 中西 亜紀

S5-4 認知症専門医からみたパンデミックの影響と今後のあるべき対策

東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室 新美 芳樹

シンポジウム 6 神経変性・精神疾患克服を目指すアカデミア・バイオベンチャー

11月26日(金) 14時10分~16時10分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 富山 貴美 (大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学)
齊藤 貴志 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

S6-1 神経オルガノイドを用いたALS創薬応用

株式会社 Jiksak Bioengineering 川田 治良

S6-2 ベンチャー起業によるヒト神経幹細胞オリゴジーニーを用いた神経疾患治療への取り組み

株式会社オリゴジェン 城戸 常雄

S6-3 尿からの精神疾患診断

株式会社 RESVO 大西 新

S6-4 バイオテックの社会実装に必要なエコシステム

株式会社リバナス 井上 浄

シンポジウム 7 認知症 CPC

11月26日(金) 14時10分~16時10分 (第4会場 5階 G502)

座長: 齊藤 祐子 (東京都健康長寿医療センター研究所神経病理 (高齢者ブレインバンク))
高尾 昌樹 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部・総合内科)

S7-1 認知機能の長期経過を, 臨床と画像で長期観察し得た, 高齢者一剖検例

臨床: 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 村山 繁雄

Discussant: 東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム 石井 賢二

病理: 東京都健康長寿医療センター研究所神経病理 (高齢者ブレインバンク) 齊藤 祐子

S7-2 緩徐進行性の不随意運動と認知機能障害を呈し, 17年の経過で死亡した40歳女性剖検例

臨床・Discussant: 宮崎大学医学部脳神経内科 中里 祐毅

病理: 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 佐野 輝典

シンポジウム 8 新規MRI計測・解析技術の認知症への応用

11月27日(土) 10時00分~12時00分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 岡村 信行 (東北医科薬科大学医学部薬理学)
富田 泰輔 (東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

S8-1 アルツハイマー病の早期診断を目指した鉄沈着と水動態のMRI解析

北海道大学大学院医学研究院画像診断学教室 工藤 與亮

- S8-2 NODDI, 構造ネットワーク, 脳年齢
福島県立医科大学大学生体機能イメージング講座 松田 博史
- S8-3 アルツハイマー病の一次, 二次予防を目指した新規 MRI 計測技術とその応用
東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野 瀧 靖之
- S8-4 正常加齢と早期認知症の脳内回路所見の相違から見た認知症の病態
藤田医科大学医学部脳神経内科 渡辺 宏久
- S8-5 フッ素 MRI によるアミロイド β ・タウ病理の画像化研究
滋賀医科大学神経難病研究センター 柳沢大治郎

シンポジウム 9 認知機能評価の問題点と将来

11月27日(土) 10時00分~12時00分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

井原 涼子 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

- S9-1 臨床神経心理士の学会認定制度について
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 池田 学
- S9-2 臨床研究における認知機能評価の品質管理
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 井原 涼子
- S9-3 認知機能検査の限界と今後の方向性
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 森 悦朗
- S9-4 コンピュータ/スマートフォンを用いた認知機能検査の可能性
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 岩田 淳

シンポジウム 10 液-液相分離 (LLPS) が関わる TDP-43, FUS の凝集と神経変性

11月27日(土) 10時00分~12時00分 (第4会場 5階 G502)

座長: 永井 義隆 (近畿大学医学部脳神経内科)

橋本 唯史 (東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学講座)

- S10-1 TDP-43 の病的凝集のトリガーとしての液-液相分離 (LLPS) とその制御機構
近畿大学医学部脳神経内科 永井 義隆
- S10-2 TDP-43 のシード非依存的な細胞内蓄積メカニズム
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 野中 隆
- S10-3 FUS low-complexity ドメインのクロス β 線維形成機構の解明
テキサス大学生化学 加藤 昌人
- S10-4 FUS の多量体化と神経毒性・伝播
東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学講座 橋本 唯史

シンポジウム 11 食と認知症予防

11月27日(土) 13時20分~15時20分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 鈴木 利治 (北海道大学大学院薬学研究院認知症先進予防・解析学)

若林 朋子 (東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学)

- S11-1 共役リノール酸によるアルツハイマー病の予防・治療効果
北海道大学大学院薬学研究院認知症先進予防・解析学 鈴木 利治
- S11-2 認知を支える神経新生と脂質栄養
東北大学大学院医学系研究科 大隅 典子
- S11-3 栄養学的な視点からみた軽度認知障害: 血漿アミノ酸プロファイルからのアプローチ
新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 池内 健
- S11-4 肥満・糖尿病やインスリンシグナル障害とアルツハイマー病の病理形成
東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学 若林 朋子

シンポジウム 12 プロドローマル DLB/synucleinopathy

11月27日(土) 13時20分～15時20分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 勝野 雅央 (名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学)

高橋 良輔 (京都大学医学研究科臨床神経学)

S12-1 J-PPMI から見えてきたこと

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 高橋 祐二

S12-2 レビー小体病ハイリスクコホート

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 勝野 雅央

S12-3 レム睡眠行動障害と嗅覚障害

東京女子医科大学脳神経内科 飯嶋 睦

S12-4 動物モデルからみた prodromal synucleinopathy

京都大学医学部附属病院脳神経内科 山門 穂高

シンポジウム 13 拡大する Non-coding リpeat 病の疾患概念

11月27日(土) 13時20分～15時20分 (第4会場 5階 G502)

座長: 長谷川隆文 (東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野)

木下 彩栄 (京都大学医学研究科)

S13-1 筋強直性ジストロフィーの中樞神経病態

大阪大学医学系研究科神経内科学 中森 雅之

S13-2 新しいリpeat 伸長病とロングリードシーケンシング

東京大学神経内科学 石浦 浩之

S13-3 ショウジョウバエモデルによる C9orf72 関連 ALS/FTD の病態解明

近畿大学医学部脳神経内科 上山 盛夫

S13-4 RNA 結合化合物によるリpeat 病の治療戦略

大阪大学産業科学研究所 中谷 和彦

シンポジウム 14 認知症医療・介護におけるキャリア形成・ダイバーシティ推進

11月27日(土) 13時20分～15時20分 (第5会場 5階 ホールG510)

座長: 中西 亜紀 (大阪市福祉局)

松村美由起 (東京女子医科大学附属成人医学センター)

S14-1 女性医療人のキャリア形成: 東京女子医科大学の取り組み

東京女子医科大学女性医療人キャリア形成センター 肥塚 直美

S14-2 ワーキングマザーの底力

兵庫医科大学精神科神経科学講座 宇和 典子

S14-3 ジェンダー平等とダイバーシティ推進への日本神経学会の取り組みと ALBA の紹介

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所 渡部 文子

S14-4 認知症医療とケアとこれからの社会

東京慈恵会医科大学 繁田 雅弘

シンポジウム 15 疾患修飾薬のグローバル開発状況

11月28日(日) 10時00分～12時00分 (第1会場 4階 ホールC)

座長: 岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

山田 正仁 (九段坂病院)

S15-1 Targeting amyloid and tau across the AD clinical spectrum: Updates from Roche

F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland Geoffrey A. Kerchner

S15-2 Clinical, biomarker, and safety outcomes in the lecanemab Phase 2 OLE

Clinical Research, Neurology Business Group, Eisai, Inc., USA Michael C. Irizarry

S15-3 Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer's disease

Biogen, Cambridge, MA, USA Samantha Budd Haerberlein

S15-4 Donanemab : Rapid and sustained reduction in plasma P-tau217 levels

Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA/Avid Radiopharmaceuticals, Philadelphia, USA Mark A. Mintun

シンポジウム 16 認知症のゲノム医療

11月28日(日) 10時00分~12時00分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

井原 涼子 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

S16-1 APOE の遺伝型とミスセンスレアバリエーション: 臨床応用への可能性

新潟大学脳研究所 宮下 哲典

S16-2 Large-scale genomic analysis for Alzheimer's disease in Japanese

Medical Genome Center, Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan Kouichi Ozaki

S16-3 認知症ポリジェニック解析による病態の層別化

大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座 菊地 正隆

S16-4 DIAN/DIAN-TU

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 井原 涼子

S16-5 iPS 細胞研究から認知症ゲノム医療へ

京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門 井上 治久

シンポジウム 17 炎症・ミクログリアと認知症

11月28日(日) 10時00分~12時00分 (第4会場 5階 G502)

座長: 山中 宏二 (名古屋大学環境医学研究所)

佐原 成彦 (量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所)

S17-1 アルツハイマー病における全身・神経炎症応答

名古屋大学環境医学研究所 山中 宏二

S17-2 神経炎症とミクログリア

名古屋大学医学系研究科機能組織学 木山 博資

S17-3 認知症における恒常性ミクログリア動態

量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部 佐原 成彦

S17-4 神経炎症とアルツハイマー病

名古屋市立大学医学部脳神経科学研究所 齊藤 貴志

S17-5 光酸化反応によるミクログリアを介したアミロイド除去

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学 堀 由起子

シンポジウム 18 Propagation 2021

11月28日(日) 13時20分~15時20分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 長谷川成人 ((公財) 東京都医学総合研究所)

山田 薫 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)

S18-1 タウ, α シヌクレインのプリオン様伝播

(公財) 東京都医学総合研究所 長谷川成人

S18-2 プリオン様伝播の制御因子はなにか

同志社大学大学院脳科学研究科 貫名 信行

S18-3 脳内外の免疫細胞によるタウ凝集体を有する神経細胞の貪食とクリアランス

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子生命・医学部門量子生命科学研究所
量子神経マッピング制御グループ 田桑 弘之

S18-4 Aquaporin-4 がタウ蓄積と神経変性に果たす役割

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 山田 薫

シンポジウム 19 治験即応コホート

11月28日(日) 13時20分～15時00分 (第3会場 5階 ホールD5)

座長: 新美 芳樹 (東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室)

加藤 隆司 (国立長寿医療研究センター放射線診療部)

S19-1 オーバービュー

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 岩坪 威

S19-2 データ活用による治験即応コホート研究促進

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻基礎神経医学講座 佐藤謙一郎

S19-3 Centiloid scale によるアミロイド PET の半定量評価

国立長寿医療研究センター放射線診療部/脳機能画像診断開発部 加藤 隆司

シンポジウム 20 認知機能低下に対する脳神経外科的治療

11月28日(日) 13時20分～15時20分 (第4会場 5階 G502)

座長: 櫻 篤 (高槻病院リハビリテーションセンター)

中根 一 (帝京大学医学部附属溝口病院脳神経外科)

S20-1 正常圧水頭症; Glymphatic system の概念で水頭症治療は将来変化するか

滋賀医科大学脳神経外科学講座 山田 茂樹

S20-2 脳血管障害による認知機能障害: 頸動脈狭窄症, 硬膜動静脈瘻における外科治療の効果

富山大学脳神経外科 秋岡 直樹

S20-3 長期間てんかん関連性腫瘍の認知機能と治療効果

札幌医科大学医学部脳神経外科 三國 信啓

S20-4 脳神経外傷と高次脳機能障害/認知症: 社会の変化から考える

山口大学医学部先進温度神経生物学講座 鈴木 倫保

シンポジウム 21 バイオマーカー結果開示をめぐる諸問題

11月28日(日) 13時20分～15時20分 (第5会場 5階 G510)

座長: 石井 賢二 (東京都健康長寿医療センター研究所)

池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

S21-1 認知症バイオマーカー診断の医学的意義とガイドライン

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 池内 健

S21-2 臨床研究と診療におけるバイオマーカー結果開示の実際と課題

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 井原 涼子

S21-3 認知症バイオマーカー結果開示をめぐる倫理的問題

東京大学医学部医療倫理学分野 中澤 栄輔

S21-4 バイオマーカー結果開示をめぐる諸問題: 患者・家族の立場からの考察

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター連携システム室 堀部賢太郎

S21-5 一般市民の立場から考える開示問題

読売新聞東京本社編集局医療部 本田麻由美

【学会賞受賞講演】

11月28日（日） 9時00分～10時00分（第1会場 4階 ホールC）

座長：遠山 育夫（滋賀医科大学）

和田 健二（川崎医科大学認知症学）

基礎 脳血管を標的とした認知症治療法開発戦略

国立循環器病研究センター脳神経内科 服部 頼都

臨床 神経核内封入体病（NIID）の臨床病理像の解析および原因遺伝子同定

愛知医科大学加齢医科学研究所 曾根 淳

【ディベート・セッション】

ディベート・セッション1 徹底討論セッション（臨床）

11月27日（土） 13時20分～15時20分（第1会場 4階 ホールC）

座長：岩田 淳（東京都健康長寿医療センター脳神経内科）

秋山 治彦（横浜市立脳卒中・神経脊椎センター）

DS1-1 Aducanumab とは何か

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 岩田 淳

DS1-2 “希望の光は届いたけれど…” 認知症の当事者（本人・家族）の視点から

（公社）認知症の人と家族の会 花俣ふみ代

DS1-3 アミロイド抗体薬治療の経験から：臨床使用上の問題点

稲毛神経内科・メモリークリニック 吉山 容正

DS1-4 疾患修飾薬治療に向けたバイオマーカー診断の課題

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム 石井 賢二

DS1-5 ARIA, CAA の病態と診断

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学 富本 秀和

DS1-6 社会政策の観点から

東京都健康長寿医療センター研究所 栗田 圭一

DS1-7 認知症治療の『価値評価』—費用対効果評価ではない、価値評価とは？—

横浜市立大学医学群健康社会医学ユニット／東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学 五十嵐 中

指定発言1 メディア・社会・一般の方の視点から

読売新聞東京本社編集局医療部 本田麻由美

指定発言2 大綱「共生と予防」の流れの中での Aducanumab の位置づけ、意義

広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座 石井 伸弥

指定発言3 診断後に継続的に必要なこと

医療法人藤本クリニック 藤本 直規

指定発言4 対象にならなかった人・家族への心理的サポート

松本診療所（ものわすれクリニック） 松本 一生

指定発言5 老年医学の観点から

総合東京病院認知症疾患研究センター 羽生 春夫

指定発言6 MCI への非薬物的取り組み

筑波大学 新井 哲明

指定発言7 新たな認知症治療が地域に及ぼす影響と行政の理解

大阪市福祉局 中西 亜紀

指定発言8

東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室 新美 芳樹

指定発言9

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 岩坪 威

Closing

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 秋山 治彦

ディベート・セッション2 Hot topic 徹底討論 タンパク質蓄積病態に影響するファクターとは

11月28日(日) 10時00分～12時00分 (第2会場 7階 ホールD7)

座長: 里 直行 (国立長寿医療研究センター)
野中 隆 (東京都医学総合研究所)

DS2-1 病理から見たタンパク質蓄積

脳神経内科はつた 初田 裕幸

DS2-2 虚血モデルにおける TDP-43 の発現

三重大学医学部附属病院認知症センター 新堂 晃大

DS2-3 TDP-43 の蓄積による生理機能障害メカニズム

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 長野 清一

DS2-4 アルツハイマー病におけるアミロイドβおよびタウ蓄積病態形成とミクログリアの関与

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学 高鳥 翔

DS2-5 糖尿病と認知症—TREM2 変化と老人班変化

国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター分子基盤研究部/
大阪大学連携大学院加齢神経医学 里 直行

【市民公開講座】

いま知りたい認知症のこと

11月28日(日) 14時30分～16時00分 (第1会場 4階 ホールC)

座長: 岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)
岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)

あらためて知りたい! 認知症について

川崎医科大学認知症学 和田 健二

認知症を見る(観る, 診る)!

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野 島田 斉

認知症研究ってどんなことをしているの?

東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室 新美 芳樹

【モーニングセミナー】

モーニングセミナー 1 認知症の人と家族のケアをとりまく国際情勢：認知症進行とそのインパクト

11月27日（土） 8時00分～8時50分（第4会場 5階 G502）

共催：日本イーライリリー株式会社

座長：新美 芳樹（東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室）

演者：認知症ケアの社会費用：世界の推計と国際比較

中西 三春（東北大学医学部・医学系研究科精神看護学分野）

認知症の社会的負担軽減に向けた神戸プロジェクト

古和 久朋（神戸大学大学院保健学研究科リハビリテーション科学領域）

（概要）国際アルツハイマー病協会の推計では、2015年で認知症の社会費用は年間8180億アメリカドル、2030年には2兆ドルに達すると見込まれている。GERAS研究はよりケアの実態に即した社会費用の評価を、複数の国で共通の手法を用いて実施してきた。本発表では日本のベースライン評価を他国と比較検証する。また18か月後のフォローアップ評価の結果を紹介する。

認知症の社会負担軽減のためには、認知症の高リスク高齢者を医療機関の受診以前に発見し、かつ効果的な介入を行い、その機能を維持することが必須である。本講演では基本チェックリスト、CFI（Cognitive Function Instrument）、EQ5Dを用いた高リスク群高齢者のスクリーニングの有用性について報告したい。

モーニングセミナー 2 認知症診療のポイント～診断とその後の支援に画像検査を活かす～

11月28日（日） 8時00分～8時50分（第4会場 5階 G502）

共催：富士フィルム富山化学株式会社

後援：日本脳神経核医学研究会、日本核医学会

座長：三村 将（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

演者：和田 健二（川崎医科大学認知症学教室）

（概要）超高齢化社会を迎えたわが国では認知症高齢者の増加に伴い、認知症疾患への関心が高まってきている。認知症診療においては認知症の状態のみならず軽度認知障害（MCI）などの早期の状態に対する対応も求められる時代となった。認知症診療の第一歩は、認知症の有無、症状や重症度を包括的に把握することである。包括的な評価により治療標的となる症状や治療介入のポイントが明らかとなり診断後支援に繋がる。また、この過程において治療可能な認知症を見逃さないことや、背景となる疾患の病型診断を可能な限り行うことが重要である。

本講演ではMCIや認知症が疑われた場合の診断やその後の対応について画像検査の有用性を含め概説する。

【ランチョンセミナー】

ランチョンセミナー 1 認知症領域におけるプロテノパチーの病因解明 Up to Date

11月26日（金） 12時20分～13時10分（第1会場 4階 ホールC）

共催：エーザイ株式会社

座長：秋山 治彦（横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部）

演者：小野賢二郎（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学)）

（概要）アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）研究・治療の方向性は、今までの神経伝達物質からのアプローチから疾患修飾療法を目指した病理学、生化学からのアプローチに移ってきている。ADの病理学的特徴としてアミロイドβ蛋白（Aβ）を主成分とする老人斑、タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化、そして神経細胞脱落があげられる。最近、蛋白凝集過程においてsecondary nucleationやcross-seeding effectなどプロテノパチーの病因に関連する重要な研究成果も出てきている。これらの知見は、疾患修飾療法の開発だけでなく臨床試験の効果を考察する意味でも重要である。

ランチョンセミナー 2 認知機能維持におけるアミノ酸・タンパク質摂取の重要性

11月26日（金） 12時20分～13時10分（第2会場 7階 ホールD7）

共催：味の素株式会社

座長：富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室）

演者：樋口 真人（量子科学技術研究開発機構量子生命・医学部門量子医科学研究所脳機能イメージング研究部）

（概要）タンパク質摂取が高齢者の脳機能維持に重要であることが報告されているが詳細な関係は分かっていない。我々は、高齢者におけるタンパク質摂取と脳機能や認知症病理との関係を明らかにすべく、脳加齢および認知症病態の非臨床評価系を用いて、タンパク質栄養や特定の必須アミノ酸組成物が与える影響について検討を行った。タンパク質栄養不良により神経機能低下や神経脱落が増悪すること、また特定のアミノ酸組成物により、それらの増悪が抑制されることを見出した。本講演では、認知機能とタンパク質・アミノ酸栄養について、この特定の必須アミノ酸組成物の作用と健康な高齢者を対象に行った臨床試験結果などを紹介する。

ランチョンセミナー 3 認知症バイオマーカーの新しい考え方：適正使用から疾患修飾薬を見据えた展望

11月26日（金） 12時20分～13時10分（第3会場 5階 ホールD5）

共催：富士レビオ株式会社

座長：岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野）

演者：池内 健（新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター）

（概要）認知症の背景病理を反映するバイオマーカー検査所見を組み入れることで認知症の診断精度が向上している。脳脊髄液バイオマーカーに関する高いエビデンスが集積されており、認知症の臨床現場における実用化が進んでいる。並行して、血液バイオマーカー開発も進められており、今後、実用化に向けたエビデンスの構築が期待される。現在開発が進められている疾患修飾薬が効果を発揮するためには、治療薬の標的となる分子が脳内に存在することをバイオマーカーにより確認することが推奨されるであろう。認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカーを適正に使用しながら、認知症診療にどのように活用していくべきかを本セミナーで議論したい。

ランチョンセミナー 4 アミロイドPETの読影と定量評価

11月26日（金） 12時20分～13時10分（第4会場 5階 G502）

共催：GEヘルスケア・ジャパン／日本メジフィジックス株式会社

座長：石井 賢二（東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム）

演者：松田 博史（公立大学法人福島県立医科大学学生体機能イメージング講座）

（概要）アミロイドPETの読影においては陽性か陰性かを判定する。 ^{18}F -flutemetamol PETの判定では①後部帯状回から楔前部②内側前頭前野③頭頂葉皮質④側頭葉皮質⑤線条体の5領域のうち1領域でも有意な集積がみられれば陽性とする。ただし、視覚判定で迷う例が10%程度にみられる。この視覚判定を補う目的で、この5領域全体の集積程度を0-100段階で示すセンチロイド（CL）スケールと呼ばれる定量評価が役立つ。CLスケールは病理所見との対比がなされており、陽性のカットオフ値は20前後と報告されている。本セミナーでは、アミロイドPET読影法とCLスケール算出のためのソフトウェアについて述べる。

ランチョンセミナー 5 認知機能・海馬容積の加齢変化とその栄養学的緩衝要因を探る地域住民コホート研究

11月26日(金) 12時20分～13時10分 (第5会場 5階 G510)

共催: サントリーウエルネス株式会社/サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社

座長: 鷺見 幸彦 (国立長寿医療研究センター病院)

演者: 大塚 礼 (国立長寿医療研究センター研究所老化疫学研究部)

(概要) 食事は誰もが生涯を通して営む基本的な生活習慣であり、認知症の発症のみならず重症化予防にも影響を与えていると考えられる。本講演では、地域から無作為抽出された中高年者約4,000人を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」で得られた一般住民の認知機能や海馬容積の加齢変化に関する統計量と、認知機能低下や海馬萎縮を緩衝する可能性が示された食・栄養学的要因を紹介する。これらNILS-LSAでの知見と国内外の栄養疫学的研究成果を踏まえ、認知機能低下抑制・重症化予防に寄与する食事について考察を深める。

ランチョンセミナー 6 タウ病変を伴う認知症疾患の生化学構造分類

11月27日(土) 12時20分～13時10分 (第1会場 4階 ホールC)

共催: エーザイ株式会社メディカル本部

座長: 池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学分野)

演者: 長谷川成人 (公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野)

(概要) タウの異常蓄積病変を伴う神経変性疾患はタウオパチーと総称される。アルツハイマー病のほか、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症など様々な疾患が含まれる。タウの病変は多様であるが、疾患ごとに蓄積細胞や形態、生化学的特徴が異なり、疾患の神経病理学的分類に用いられている。いずれの疾患においてもタウの病変分布と症状や進行に密接な関係が見いだされており、タウの異常は神経変性の中心的原因と考えられる。近年、患者脳内から単離されたタウ線維のクライオ電顕解析によって、疾患ごとに特徴的なタウの構造が明らかとなってきた。本セミナーでは疾患特徴的なタウ線維構造について最新の知見を紹介したい。

ランチョンセミナー 7 アルツハイマー病のDMT登場を見据えたバイオマーカーの最新知見

11月27日(土) 12時20分～13時10分 (第2会場 7階 ホールD7)

共催: ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社/中外製薬株式会社

座長: 清水聡一郎 (東京医科大学高齢総合医学分野)

演者: 春日 健作 (新潟大学遺伝子機能解析学分野)

(概要) これまでアルツハイマー病に対する疾患修飾薬 (DMT) が十分な成果をあげられなかった理由として、適切な症例に対して、適切な時期に介入することができなかったためと考えられている。そのため、臨床症状によらず脳内の病理を反映するバイオマーカーの重要性が認識されるに至った。近年、アミロイドβ沈着 (A)、病的タウ蓄積 (T)、神経変性 (N) のそれぞれをバイオマーカーにより評価し、アルツハイマー病を認知機能にかかわらず生物学的に定義するATNシステムが提唱されている。本セミナーでは、疾患修飾薬の登場を見据え、ATNシステムの整理と最新の話題について、当施設のデータを踏まえて述べたい。

ランチョンセミナー 8 ポリファーマシーの「傾向と対策」～抑肝散をどう使用するか～

11月27日（土） 12時20分～13時10分（第3会場 5階 ホールD5）

共催：株式会社ツムラ

座長：新井 哲明（筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学）

演者：石田 康（宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野）

（概要）ポリファーマシーとは、単に服用する薬剤数が多いことではなく、それに関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態である。認知症診療はもとより、高齢者を対象とした診療におけるポリファーマシーの問題は、医療安全、医療倫理のみならず医療経済学的観点からも真摯に受け止め、医師の処方行動に反映すべき問題であると考えられる。本セミナーでは、不眠をはじめとする高齢者に頻発する精神症状に対する抑肝散の有用性を解説するとともに、使い方次第では抑肝散によりポリファーマシーの低減に繋がる可能性について私見を述べたいと考えている。

ランチョンセミナー 9 人工知能（AI）を用いた認知症診断の現状と未来

11月27日（土） 12時20分～13時10分（第4会場 5階 G502）

共催：株式会社FRONTEO

座長：戸田 達史（東京大学大学院医学系研究科神経内科学）

演者：三村 将（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

（概要）超高齢社会の到来した本邦において、認知症対策は喫緊の課題である。重症化予防には早期診断・早期介入が極めて重要である半面、診断には高い専門性が求められ、専門医の不足や偏在による地域間の受診機会の格差等の問題も指摘される。患者増に対応するためには、より容易な検査手段の確立や診断の標準化によって、より多くの医師／医療専門職が認知症診断／治療に携われる医療体制の構築が喫緊の課題である。同時に、受診者側の検査・受診への心理的ハードルを下げる必要性もある。人工知能（AI）を用いた診断は、これらの問題への解決策となり得るのか？ AI活用の可能性と、臨床現場での使用を促進する上で解決すべき課題について考える。

ランチョンセミナー 10 レビー小体型認知症の診断と治療～脳神経内科医の立場から～

11月27日（土） 12時20分～13時10分（第5会場 5階 G510）

共催：大日本住友製薬株式会社

座長：服部 信孝（順天堂大学医学部神経学講座）

演者：伊東 秀文（和歌山県立医科大学脳神経内科学講座）

（概要）Lewy小体型認知症（DLB）は多彩な臨床症状を呈する全身疾患であり、その多様性から、病初期における診断精度の低さや治療に対する反応の不安定さが問題となる。精神症状や気分障害が目立つ場合は精神科医が、パーキンソン症状が強い場合は脳神経内科・脳神経外科医が主として診療に当たっていると考えられるが、一方で、十分に治療できていない症状として、認知機能障害に加えて、精神科医はパーキンソン症状を、脳神経科医は幻覚・妄想等をあげている。本講演では、脳神経内科医の立場から、DLBの軽微な運動症状の捉え方について解説するとともに、精神症状に配慮したパーキンソン症状の治療の要点について考察し、ご聴講の先生方と議論を深めたい。

ランチョンセミナー 11 ATN バイオマーカーによるアルツハイマー病の早期診断

11月28日(日) 12時20分～13時10分 (第1会場 4階 ホールC)

共催：エーザイ株式会社

座長：数井 裕光 (高知大学医学部神経精神科学講座)

演者：岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

(概要) 臨床症状やMRI, 脳血流SPECTといった従来の検査では脳の中で生じる病理学的変化を確実に捉えることは極めて困難であるため、認知機能障害の背景にアルツハイマー病があるかを決定することは出来ない。つまりアルツハイマー病という確定診断はあくまでも剖検によって決定されてきた。そこに風穴を開けたのはアミロイド・タウイメージング、脳脊髄液バイオマーカー検査の社会実装だが、これらは未だに広く一般的に受け入れられているわけではない。認知症診断、診療の将来を考えた際、これらを考慮に入れた診断は極めて重要になるだろう。本セミナーでは総論から実際の症例、バイオマーカー検査結果の解釈などを含めて議論したい。

ランチョンセミナー 12 認知症診療における漢方薬の位置づけと可能性—BPSD およびREM睡眠行動異常性を中心に—

11月28日(日) 12時20分～13時10分 (第2会場 7階 ホールD7)

共催：クラシエ薬品株式会社

座長：大田 秀隆 (秋田大学高齢者医療先端医療センター)

演者：眞鍋 雄太 (神奈川歯科大学歯学部臨床科医科学講座認知症・高齢者総合内科)

(概要) 認知症性疾患罹患者の在宅介護において、これを破綻させる最大の要因が認知症に伴う心理・行動の障害(BPSD)にあることは言うまでもない。医療者も苦勞するBPSD治療ではあるが、近年、漢方製剤の有用性を示唆するevidenceが蓄積されてきている。BPSD同様、睡眠障害および睡眠随伴症も、認知症性疾患診療において避けては通れない症状の一つであるが、非ベンゾジアゼピン系薬剤やオレキシン受容体拮抗薬だけでは、しばしば治療に行き詰まり、難渋することがある。本講では、BPSD治療および睡眠随伴症、特にRBDにおける漢方製剤の位置付けを、薬理学的機序、自験と既報を以て解説したく思う。

ランチョンセミナー 13 高齢発症てんかんの診断と治療の基本：認知症との鑑別・合併

11月28日(日) 12時20分～13時10分 (第3会場 5階 ホールD5)

共催：東和薬品株式会社

座長：相澤 仁志 (東京医科大学 神経学分野)

演者：谷口 豪 (国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター てんかんセンター)

(概要) 高齢化社会が加速度的に進行している本邦において認知症の予防・治療はますます重要になってきている。認知症の中にはいわゆる treatable dementia があり、早期に診断し治療することで認知症からの回復が期待できる。その一つが高齢発症てんかんであり、アルツハイマー型認知症や脳血管性認知症、レビー小体型認知症などとは鑑別する必要がある。その一方で、認知症は高齢発症てんかんの原因となり、さらにその逆もあり得ることが最近わかってきている。いずれにせよ、認知症の専門家が高齢発症てんかんに遭遇する可能性は高く、適切な診断・治療するための基本について知っておくのは有益である。

ランチョンセミナー 14 老年病科医から見た認知症早期診断における脳血流 SPECT の役割

11月28日(日) 12時20分～13時10分 (第4会場 5階 G502)

共催：日本メジフィジックス株式会社

後援：日本脳神経核医学研究会・日本核医学会

座長：山田 正仁 (国家公務員共済組合連合会九段坂病院／金沢大学／東京医科歯科大学)

演者：亀山 祐美 (東京大学医学部附属病院老年病科)

(概要) 認知症の早期診断は、進行予防や疾患修飾薬による治療の可能性を考えると大変重要である。脳血流 SPECT には、画像統計解析で萎縮や血流低下を評価するソフトもあり、早期診断・病型診断に役立っている。病型診断を適切に行い、今後の進行を予測することで、患者本人や家族が「備える」時間を持つことができる。「備える」とは、資産管理、自動車運転の卒業、介護体制、災害時、アドバンス・ケア・プランニング (ACP) などがあり、自験例を紹介する。また、診療所・オンラインでもできる安価、安全に認知症をスクリーニングするツールの研究として嗅覚検査、ABC 認知症スケール、見た目年齢、顔写真による AI 解析についても紹介する。

ランチョンセミナー 15 レビー小体型認知症の診断と治療～精神科医の立場から～

11月28日(日) 12時20分～13時10分 (第5会場 5階 G510)

共催：大日本住友製薬株式会社

座長：高橋 良輔 (京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (脳神経内科))

演者：橋本 衛 (近畿大学医学部精神神経科学教室)

(概要) レビー小体型認知症 (DLB) では、認知機能障害やパーキンソニズムに加えて、幻覚や妄想、抑うつ、アパシー、睡眠障害など活発な精神症状が病初期より認められる。精神症状は患者本人のみならず介護者にも多大な負担を及ぼすため、可能な限り早期に診断し対応することが望まれる。しかし抗精神病薬に対する過敏性を有する DLB では、薬剤の使用が制限され、実臨床において精神症状の治療に難渋することが少なくない。そこで本セミナーでは、DLB の精神症状を中心に、その症候と診断、治療について解説する。

【アフタヌーンセミナー】

アフタヌーンセミナー 1 認知症と不眠

11月26日(金) 16時30分～17時20分 (第2会場 7階 ホール D7)

共催：MSD 株式会社

座長：伊藤 洋 (学校法人慈恵大学)

演者：井上 雄一 (東京医科大学睡眠学講座／睡眠総合ケアクリニック代々木)

(概要) 高齢者では、加齢に伴う睡眠の浅化・分断傾向が生じ、概日リズム位相の振幅が減少・前進傾向を示すが、アルツハイマー型認知症 (AD) では、睡眠ならびに概日リズム調節に関わる腹外側視索前野や視交叉上核の神経脱落が顕著になるため、不眠はより顕在化し、重症例では短時間の睡眠-覚醒を繰り返す不規則型睡眠覚醒パターンを示すことが多い。また逆に、不眠/短時間睡眠傾向が長年持続すると、夜間の脳内 β -アミロイドの排泄が抑制され認知症発現リスクになるとの指摘もある。更に、不眠の治療管理に用いられる睡眠薬の中には、その使用で認知症状の顕在化を招く可能性も懸念されており、治療の適正化が望まれている。

アフタヌーンセミナー 2 リプログラミング技術と AI を用いた創薬研究開発

11月26日（金） 16時30分～17時20分 （第3会場 5階 ホールD5）

共催：IQVIA サービスーズ ジャパン株式会社

座長：下畑 享良（岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野）

演者：井上 治久（京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門）

（概要）細胞の運命転換により別の細胞を作製するリプログラミング技術と人工知能（AI）を用いることにより過去になかった可能性が誕生しています。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は永続的な運動ニューロン疾患であり、有効な治療薬の開発が急務となっています。私たちは、ALS の新たな治療薬を見つけるために、患者由来の多能性幹細胞（iPSC）を用いて、AI ベースの創薬アルゴリズムを開発しました。また、効果的な治療法の開発には、診断支援が有効です。この目的のために、私たちは、ALS 患者 iPSC パネルの運動ニューロンの「検出できない」変化を検出できる AI モデルを構築しました。

本セミナーでは、ALS 患者 iPSC パネルを用いた AI 創薬と診断支援の可能性についてお話しできればと思います。

アフタヌーンセミナー 3 超高齢社会におけるパーキンソン病治療マネジメント～認知機能をふまえて～

11月26日（金） 16時30分～17時20分 （第4会場 5階 G502）

共催：大塚製薬株式会社

座長：小野賢二郎（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学（脳神経内科学））

演者：馬場 徹（国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科）

（概要）未曾有の超高齢社会に突入した本邦では、高齢のパーキンソン病患者が増加傾向にある。パーキンソン病では発症年齢によって多彩な臨床像を呈することが明らかとなっており、高齢発症パーキンソン病患者は運動症状が重度でドパミン補充療法への反応性が乏しく、発症早期から起立性低血圧や軽度認知機能障害といった非運動症状を伴い認知症発症リスクも高いとされる。本講演では、高齢発症パーキンソン病患者の臨床的特徴や疫学、病態に加え、治療における留意点や対策について概説する。

アフタヌーンセミナー 4 パーキンソン病における認知機能障害

11月26日（金） 16時30分～17時20分 （第5会場 5階 G510）

共催：武田薬品工業株式会社

座長：鈴木 正彦（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター脳神経内科）

演者：織茂 智之（上用賀世田谷通りクリニック）

（概要）James Parkinson の著書 AN ESSAY ON THE SHAKING PALSY の中には、“…: the senses and intellects being uninjured.”とあり、パーキンソン病では認知機能は障害されないとされていた。しかし現在、パーキンソン病における認知機能障害は進行期にはしばしば認められ、患者の ADL の障害のみならず介護者の負担という重要な問題をひきおこす症候と理解されている。パーキンソン病の経過中に認知症が現れる割合は、診断後 12 年で 60%、20 年で 83.5% に達するとされており、有病率は 24.5% と報告されている。本講演では、パーキンソン病における認知機能障害について、その症候、画像、診断、神経病理、治療について解説する。

アフタヌーンセミナー 5 認知症診療で知っておきたい法律の知識～診療現場からみた医事法の解説～

11月27日(土) 15時40分～16時30分 (第2会場 7階 ホールD7)

共催：エーザイ株式会社

座長：繁田 雅弘 (東京慈恵会医科大学精神医学講座)

演者：川畑 信也 (八千代病院愛知県認知症疾患医療センター)

(概要) 認知症診療では、高齢者虐待や身体拘束、遺産や相続に関わる係争、成年後見制度などのように法律と関連する領域が少なくない。法的に診療は患者と医療機関との間で締結される準委任契約とされるが契約は対等な立場にある当事者同士による権利義務関係であることから判断能力の低下した当事者は診療契約を結ぶことができるのだろうか。病名告知は診療契約に基づくことがその根拠とされるが診療契約が成立していない場合に病名告知の法的根拠はどこにあるのか。法的視点からみると認知症診療の現場では不確実な要素が多いともいえる。本講演では、医事法からみた医師患者関係ならびに病名告知や身体拘束の是非、医療過誤訴訟、成年後見制度の問題点などについて考えてみたい。

アフタヌーンセミナー 6 認知症における血液バイオマーカーと PET 画像診断の将来展望

11月27日(土) 15時40分～16時30分 (第3会場 5階 ホールD5)

共催：株式会社島津製作所

座長：加藤 隆司 (国立研究開発法人国立長寿医療研究センター放射線診療部)

演者：認知症の血液バイオマーカー：現状及び今後の展望

中村 昭範 (国立研究開発法人国立長寿医療研究センターバイオマーカー開発研究部)

認知症診断における頭部用高性能 PET の将来展望

石井 一成 (近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門)

(概要) 近年の画像や体液バイオマーカー (BM) の進歩は、認知症の研究や診療に大きな変革をもたらしている。今後更に重要性が高まると考えられる以下の測定技術について概説する。

①脳内アミロイドβ (Aβ) 蓄積を高精度に捉える血液 BM が開発され、測定システムが薬機承認された。適正使用の普及やさらなる研究開発促進、タウ蓄積や神経変性を捉える血液 BM 開発も進んでいる。

②脳内 Aβ、タウ蓄積の局所分布の PET による画像化が可能になっているが、高感度・高分解能 PET 装置の開発により、より詳細に病態を探ることが可能になると期待されている。今回、島津製作所が開発した頭部用の TOF-PET 装置について有用性を紹介する。

アフタヌーンセミナー 7 アルツハイマー病と糖尿病：認知症の治療標的の可能性

11月27日(土) 15時40分～16時30分 (第4会場 5階 G502)

共催：小野薬品工業株式会社

座長：岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

演者：大八木保政 (愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学講座)

(概要) アルツハイマー病 (AD) の治療標的として脳内に蓄積するアミロイドβ蛋白 (Aβ) やリン酸化タウ蛋白が考えられており、実際に、脳内の Aβ、特に Aβ オリゴマーを減少させる抗体治療薬では一定の効果が示されている。しかし、抗 Aβ 治療は認知症発症前～早期に限定された先制治療であり、中等症以上に進行した認知症に対する効果は示されていない。近年、AD 脳内では2型糖尿病的な神経細胞のインスリン抵抗性上昇が報告されており、AD は「3型糖尿病」や「脳の糖尿病」とも称されている。従って、AD 脳の糖尿病状態の改善により認知機能の改善が期待できる。本セミナーでは、私たちの知見も含めて、最近の研究状況についてお話ししたい。

アフタヌーンセミナー 8 多発性硬化症治療の Paradigm Shift

11月27日(土) 15時40分～16時30分 (第5会場 5階 G510)

共催: バイオジェン・ジャパン株式会社

座長: 千葉 厚郎 (杏林大学医学部脳神経内科学教室)

演者: 大橋 高志 (東京女子医科大学附属八千代医療センター脳神経内科)

(概要) 多発性硬化症 (MS) の治療は、従来は再発を減らし進行を遅らせることを目的として行われてきた。現在では、再発や進行がなく脳病巣の増加がないことに加えて、脳萎縮の進行や認知機能の低下がないことが MS の治療目標になっている。有効性の高い疾患修飾薬 (DMD) が使用できるようになった一方で、進行性多巣性白質脳症等の感染症のリスクも重要な課題となっている。MS 患者の『脳を守る』ためには、疾患活動性の評価、予後予測、DMD の効果判定や副作用モニタリングなどに関する多くの知識が必要である。本講演では、最新のデータを元に、長期予後を意識した DMD の選択について概説し、最適な治療戦略を提案する。

【オンラインシンポジウム】

オンラインシンポジウム 1 新しいケミカルバイオロジー手法の開発と神経変性疾患への展開

オンデマンド配信

座長: 内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科タンパク質分解創薬)

石川 稔 (東北大学大学院生命科学研究科)

OS1-1 タンパク質を分解する新しい創薬技術

東京大学薬学部タンパク質分解創薬 内藤 幹彦

OS1-2 標的タンパク質分解薬におけるユビキチン分岐鎖と役割

星薬科大学先端生命科学研究科 大竹 史明

OS1-3 オートファジー誘導分子 (AUTAC)

東北大学大学院生命科学研究科 有本 博一

OS1-4 凝集性タンパク質を分解するストラテジー

東北大学大学院生命科学研究科 石川 稔

OS1-5 アミロイドβの凝集を標的とした創薬化学

和歌山県立医科大学薬学部 相馬 洋平

OS1-6 脳タンパク質凝集体の生体イメージング技術

京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野 小野 正博

オンラインシンポジウム 2 幹細胞・オルガノイドに関連した内容

オンデマンド配信

座長: 六車 恵子 (関西医科大学 iPS・幹細胞応用医学講座)

坂口 秀哉 (理化学研究所生命機能科学研究センター,
理研 BDR-大塚製薬連携センター神経器官創出研究)

OS2-1 ヒト多能性幹細胞由来の神経オルガノイド—認知症研究に向けた応用への展望—

理化学研究所生命機能科学研究センター, 理研 BDR-大塚製薬連携センター神経器官創出研究 坂口 秀哉

OS2-2 脳オルガノイドを活用した脳内免疫環境変化の解析と認知症の病態解明への応用

京都薬科大学統合薬科学系 高田 和幸

OS2-3 リプログラミング技術を用いた認知症研究

京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門 井上 治久

OS2-4 iPS 細胞・オルガノイド関連技術を用いた神経変性疾患・認知症の病態解析

慶應義塾大学医学部生理学教室 岡野 栄之

オンラインシンポジウム 3 脳 - 末梢連関から探る生理と病態

オンデマンド配信

座長：鈴木 一博（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）
上野 将紀（新潟大学脳研究所システム脳病態学）

- OS3-1 延髄 C1 ニューロンを介する抗炎症効果
岐阜大学医学部生理学 安部 力
- OS3-2 中枢神経の障害による神経-免疫連関の変容
新潟大学脳研究所システム脳病態学 上野 将紀
- OS3-3 肝臓 - 脳 - 腸神経連関を介した新規腸管免疫制御機構の検討
慶應義塾大学医学部消化器内科 寺谷 俊昭
- OS3-4 迷走神経シグナルによる糖代謝制御
東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 今井 淳太
- OS3-5 交感神経-免疫連関の生理と病態
大阪大学免疫学フロンティア研究センター 鈴木 一博

オンラインシンポジウム 4 non-AD tauopathy：嗜銀顆粒性認知症と鑑別すべき疾患

オンデマンド配信

座長：川勝 忍（福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座）
横田 修（きのこエスポアール病院）

- OS4-1 嗜銀顆粒性認知症の臨床病理— TDP-43 病理例との鑑別や合併を含めて—
東京都健康長寿医療センター 齊藤 祐子
- OS4-2 嗜銀顆粒病の臨床病理：特に PSP との関係を含めて
きのこエスポアール病院精神科 横田 修
- OS4-3 神経原線維変化型老年期認知症の臨床病理
東京都医学総合研究所脳・神経科学分野認知症プロジェクト 河上 緒
- OS4-4 嗜銀顆粒性認知症と鑑別すべき疾患の神経放射線画像
国立長寿医療研究センター 櫻井 圭太
- OS4-5 嗜銀顆粒性認知症の臨床診断は可能か？
福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座 川勝 忍

オンラインシンポジウム 5 てんかんと認知症の連関：超高齢社会の common diseases の邂逅 Dementia and Epilepsy：their interactions in super-aging society

オンデマンド配信

座長：松本 理器（神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学）
葛谷 聡（京都大学大学院医学研究科臨床神経学（脳神経内科））

- OS5-1 Acute and chronic impact of neuronal excitation on tau release and propagation
Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan Kaoru Yamada
- OS5-2 Therapeutic potential for the regulation of neuronal hyperexcitability in AD
Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan Sakiho Ueda
- OS5-3 Silent Spikes in Alzheimer's Disease and Their Impact on AD Pathophysiology
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA Alice D. Lam
- OS5-4 Association between epilepsy, stroke and dementia
Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan Tomotaka Tanaka

オンラインシンポジウム 6 認知症とデジタルヘルス

オンデマンド配信

座長：岩田 淳（東京都健康長寿医療センター脳神経内科）
新美 芳樹（東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室）

OS6-1 ASSIST - Discovering Health and Lifestyle Risk Factors for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment from Remote Study using a Mobile Assessment Tool

Savonix, Inc., Singapore / National University of Singapore Simon L. Collinson

OS6-2 ウェアラブルデバイスを用いた新たな認知症リスク因子の発掘

大分大学医学部脳神経内科学講座 木村 成志

OS6-3 まちづくりの取り組みにおけるオンラインツールの活用

認知症フレンドリーよこすか 玉井 秀直

OS6-4 LIFE と認知症の医療・介護

厚生労働省老健局老人保健課介護保険データ分析室 新田 惇一

オンラインシンポジウム 7 認知症フレンドリー社会に向けた潮流：マルチステークホルダーによるチャレンジ

オンデマンド配信

座長：栗田 主一（東京都健康長寿医療センター研究所）
堀田 聡子（慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科）

OS7-1 我が国の政策的動向：認知症官民協議会に焦点を当てて

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課認知症総合戦略企画官 菱谷 文彦

OS7-2 加齢と経済活動－加齢が意思決定に与える影響と金融ジェロントロジーの貢献

慶應義塾大学経済学部 駒村 康平

OS7-3 京都府における認知症フレンドリー社会に向けた取り組み

京都府健康福祉部高齢者支援課 中村 早苗

OS7-4 認知症フレンドリーコミュニティに向けた事業デザイン～名古屋市北区の実践

名古屋市北区西部いきいき支援センター 鬼頭 史樹

OS7-5 当事者の思い・体験・知恵を中心に今と未来を拓く：認知症未来共創ハブを手がかりに

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科 堀田 聡子

特別発言

一般社団法人日本認知症本人ワーキンググループ 藤田 和子

オンラインシンポジウム 8 認知症初期集中支援チームの課題と将来

オンデマンド配信

座長：鷺見 幸彦（国立長寿医療研究センター）
笠貫 浩史（聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室）

OS8-1 認知症初期集中支援チームの課題と今後への期待

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課認知症総合戦略企画官 菱谷 文彦

OS8-2 こうべオレンジチームの現状と課題

神戸大学大学院保健学研究科 古和 久朋

OS8-3 地域包括ケアシステムにおける認知症初期集中支援チームの臨床的統合のあり方

兵庫県立大学大学院社会科学部研究科 筒井 孝子

OS8-4 認知症初期介入に関する認知症治療病院の現状と課題

かわさき記念病院 福井 俊哉

OS8-5 在宅療養支援診療所に設置した認知症初期集中支援チームの現状と課題

湘南いなほクリニック 内門 大丈

オンラインシンポジウム 9 共生の時代における認知症ケア～自立・自律の理念と実践

オンデマンド配信

座長：山口 晴保（社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター）

宮本 礼子（江別すずらん病院認知症疾患医療センター）

OS9-1 自助，互助，共助で乗り切る認知症—群馬県利根沼田地域での活動—

医療法人大誠会内田病院 田中 志子

OS9-2 ひとの自律と自立を支え共生社会を実現させるマルチモーダル・ケア：ユマニチュード

国立病院機構東京医療センター 本田美和子

OS9-3 認知症のある人が，本当に地域で生き生きと暮らしていくためにできることとは～クリニカルパスの視点から～

株式会社あおいけあ 加藤 忠相

OS9-4 共生ケアの理念とグループホームでの実践

有限会社グッドライフグループホームアウル 宮崎 直人

OS9-5 自立と自律を支える互恵ケア～事例を交えて

社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター 牧 陽子

【専門医試験対策講座】

専門医試験対策講座 1

オンデマンド配信

SE1 認知症の基礎と病理

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部・総合内科 高尾 昌樹

専門医試験対策講座 2

オンデマンド配信

SE2 アルツハイマー病と症候学

佐賀大学医学部内科学講座神経内科 原 英夫

専門医試験対策講座 3

オンデマンド配信

SE3 血管性認知症

横浜総合病院脳神経センター神経内科 山崎 貴史

専門医試験対策講座 4

オンデマンド配信

SE4 レビー小体型認知症

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経センター脳神経内科 高橋 牧郎

専門医試験対策講座 5

オンデマンド配信

SE5 前頭側頭葉変性症

東京慈恵会医科大学精神医学講座 品川俊一郎

専門医試験対策講座 6

オンデマンド配信

SE6 画像診断

東京医科大学高齢総合医学分野 清水聰一郎

専門医試験対策講座 7

オンデマンド配信

SE7 認知症の薬物療法

大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学 工藤 喬

専門医試験対策講座 8

オンデマンド配信

SE8 認知症のリハビリテーションとケア

国立研究開発法人国立長寿医療研究センターリハビリテーション科/

健康長寿支援ロボットセンター認知症支援・ロボット応用研究室 大沢 愛子

専門医試験対策講座 9

オンデマンド配信

SE9 認知症の社会環境・資源・倫理

広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座 石井 伸弥

専門医試験対策講座 10

オンデマンド配信

SE10 症例報告書の書き方

藤田医科大学七栗記念病院内科 脇田 英明

【学会奨励賞候補演題（基礎）】

11月26日（金） 17時30分～19時14分（第2会場 7階 ホールD7）

座長：遠山 育夫（滋賀医科大学）

岡澤 均（東京医科歯科大学神経病理学分野）

- P001 Aquaporin-4 がタウの除去及び蓄積に与える影響の解明
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 石田 和久
- P002 α -synuclein 病変の蓄積・伝播を生体脳で可視化する分子プローブの開発
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 小野麻衣子
- P004 アルツハイマー病遺伝学的リスク因子 BIN1 がタウ蓄積病理および伝播に及ぼす影響の解析
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 根本 侑
- P005 HIF1 α 依存性オートファジーによる α シヌクレイン病理の分解促進
東京大学医学部附属病院脳神経内科 大友 岳
- P006 胎児期神経幹細胞の DNA 損傷が早期神経細胞ネクローシスを介して FTLD 発症を運命付ける
東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 藤田 慶大
- P007 神経核内封入体病脳において封入体を有する核のプロテオーム解析
東京大学大学院医学系研究科神経内科学 栗原 正典
- P008 脳オルガノイドを用いたアルツハイマー病モデルの作製
慶應義塾大学医学部生理学 嶋田 弘子
- P009 細胞内 APP に結合し A β 産生を強力に抑制する多価型ペプチドの同定
同志社大学大学院生命医科学研究科分子生命化学研究室 佐藤 和佳
- P010 アストロサイト由来 A β 分解酵素 KLK7 は NF- κ B 経路によって発現が制御される
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 須藤 優喜
- P011 加齢と関連した DNA 脱メチル化が TDP-43 量の自己調節機構を障害する
新潟大学脳研究所脳神経内科 小池 佑佳
- P012 CSF1 受容体キナーゼ活性と小児・成人発症白質脳症の表現型の相関
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 朱 Z h u
- P013 アルツハイマー病モデルにおけるアンドロゲン受容体を介した神経炎症調節機構
名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野 前川 華澄
- P014 アルツハイマー病の薬剤開発における電子カルテビッグデータの活用
京都大学 iPS 細胞研究所 近藤 孝之

【学会奨励賞候補演題（臨床）】

11月26日（金） 17時30分～19時14分（第3会場 5階 ホールD5）

座長：和田 健二（川崎医科大学認知症学）

小田原俊成（公立大学法人横浜市立大学保健管理センター）

- P015 人工知能による MRI 診断の有用性：BAAD による日本人集団における解析結果
滋賀医科大学神経難病研究センター 椎野 顯彦
- P016 ^{11}C -PIB PET を実施した 22 剖検例における Centiloid と病理診断との対比
東京都健康長寿医療センター高齢者バイオリソースセンター・神経病理 松原 知康
- P017 糖尿病とアルツハイマー病罹患との関連：JPSC-AD 研究
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 篠原もえ子

- P018 [18F]PM-PBB3 and plasma p-tau181 and NfL for Alzheimer's disease
慶應義塾大学医学部神経内科 手塚 俊樹
- P019 FTL D-TDP 患者脳における Ataxin-2 の局在・発現量解析
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 渡辺 亮平
- P020 タウ PET を用いた機械学習に基づく非アルツハイマー型認知症の自動診断法開発
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所 遠藤 浩信
- P021 神経核内封入体病 (NIID) における *NOTCH2NL*C リピート伸長と臨床的特徴の検討
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 樋口 陽
- P022 タウオパチー認知症病態におけるエネルギー代謝障害とアストロサイトとの関連
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所 平田 浩聖
- P023 大規模健常データベースを用いた Harmonized Z-score による AD 代理バイオマーカーの検討
国立精神・神経医療研究センター 舞草 伯秀
- P024 アルツハイマー病における脳神経系発現 microRNA の変動
東レ株式会社 大森 智織
- P025 アルツハイマー型認知症の病態分類を目指した血漿バイオマーカー全自動免疫測定法開発
シスメックス株式会社中央研究所 渡部 俊介
- P026 住民コホートにおける特発性正常圧水頭症 (iNPH) の 80 歳代有病率および 16 年の病態進展
山形大学医学部内科学第三講座 (神経学分野) 伊関 千書
- P027 病型別にみたもの忘れ外来受診者の生命予後と死亡原因
神戸大学大学院保健学研究科 小野 玲

【ポスター発表】

オンデマンド配信

<臨床系：アルツハイマー病（臨床症候）>

- P028 アパシーは BPSD ではなく中核症状と考える方が合理的なのではないか
公益財団法人豊郷病院脳神経外科 木築 裕彦
- P029 腸内細菌叢における短鎖脂肪酸産生の増強はアルツハイマー病認知症を促進する
介護老人保健施設けんちの苑・水海道 若杉 茂俊
- P030 知的障害者用認知症判別尺度からダウン症候群における認知症発症を予測する
京都府立医科大学医学部脳神経内科学 笠井 高士
- P031 ログペニック型進行性失語を呈したアルツハイマー型認知症—自験 3 例の比較から—
中村記念南病院脳神経外科 伊東 民雄
- P032 脳小血管病と筋力低下が歩行機能に与える影響
国立長寿医療研究センター老年内科部 大釜 典子
- P033 アルツハイマー型認知症の稀な variant の posterior cortical atrophy の 2 例
国立病院機構甲府病院脳神経外科 長沼 博文
- P034 アルツハイマー病の進行に関与する便秘の影響についての検討
東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野 中瀬 泰然
- P035 Toxic A β_{42} conformer may accelerate the AD onset in the preclinical stage
Department of Neurology, School of Medicine, Showa University Akinori Futamura
- P036 失書で発症し興味ある経過を呈した PCA の 1 例
菊池中央病院 曾山 直宏

P037 主観的時間認知を測定する質問紙の作成

昭和大学藤が丘病院脳神経内科 杉本あずさ

<臨床系：アルツハイマー病（画像）>

P038 熊本地震後の女性左側海馬体積減少と e4 因子保持者の MCI リスク上昇について

武蔵ヶ丘病院 佐藤 正

P039 APOEε2/ε2, 低脂血症, 脳葉出血, THK5351 PET にて特異所見を認めたアルツハイマー病

埼玉医科大学保健医療学部共通教育部門（脳神経内科）池田 将樹

P040 Amnestic MCI における抑うつと局所脳血流との関連

東京医科大学高齢総合医学分野 平尾健太郎

P041 高齢者地域コホートにおける脳内アミロイド蓄積と局所脳容積について

東京都健康長寿医療センター放射線診断科 今林 悦子

P042 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液 Aβ バイオマーカーの関係

国立長寿医療研究センター 岩田 香織

P043 AD continuum における 18F-MK-6240 の集積分布 初期使用経験

国立長寿医療研究センター放射線科 二橋 尚志

P044 軽度認知機能障害の早期診断～MR 拡散テンソル画像を用いた大脳白質線維の評価～

桜台明日佳病院診療部 丹羽 潤

P045 フルテメタモル PET 検査の撮像収集時間の違いが SUVR 値, Centiloid scale 値に与える影響

国立長寿医療研究センター 岩田 香織

P046 認知症を対象とした超音波検査による頸動脈血流量の検討

北柏リハビリ総合病院脳神経内科 杉原 浩

P047 PHF タウへの感度・特異度を高めた新規タウプローブ [18F]SNFT-1 の開発

東北医科薬科大学医学部薬理学 岡村 信行

P048 髄液中リン酸化 Neurofilament heavy chain 濃度と脳白質病変の重症度の関連

大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 中嶋 恒男

<臨床系：アルツハイマー病（病理）>

P049 生前診断が行動型前頭側頭型認知症で、病理学的にアルツハイマー病と診断した一例

大阪大学神経内科 別宮 豪一

P050 アルツハイマー病における LAP 関連蛋白である Rubicon の免疫組織学的検討

群馬大学医学部附属病院脳神経内科 牧岡 幸樹

P051 Evaluation of glymphatic system using diffusion MRI in AD spectrum

慶應義塾大学医学部神経内科 窪田 真人

P052 アルツハイマー病の Biological subtype と髄液バイオマーカーの関連

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 武田 朱公

P053 アルツハイマー病の Biological subtype 分類における MRI visual rating scale の有用性

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 武田 朱公

P054 アルツハイマー病の Biological subtype と脳白質病変の関連

大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 中嶋 恒男

P055 ARIA の解明に向けて— 神経病理の立場から

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 村山 繁雄

<臨床系：アルツハイマー病（生化学，遺伝子）>

- P056 MCI 者における 1 年後の AD 発症と相関する血漿中アミノ酸の探索
味の素株式会社 神田麻優香
- P057 髄液バイオマーカー解析からみた地方都市下町の認知症外来診療
新潟臨港病院脳神経外科 鷺山 和雄
- P058 血清 BDNF のアルツハイマー病のバイオマーカーの可能性
昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門 森 友紀子
- P059 アルツハイマー病における尿中エクソソーム内アポリポ蛋白 E
千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 笛田 蓮
- P060 アルツハイマー病における TREM1, sTREM1 の末梢血 mRNA, 蛋白発現, rs2234246 との関連
愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学 吉野 祐太

<臨床系：アルツハイマー病（予防，治療，治験）>

- P061 アルツハイマー型認知症の家族は行動・心理症状がないなら重症度をより軽度に評価する
京都民医連あすかい病院 本城 靖之
- P062 アルツハイマー型認知症におけるテプレノンの無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
南風病院高齢者・健康長寿医療センター 横山 俊一
- P063 AD における血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸と認知機能および MTA との関連
国立病院機構北陸病院心理療法室 小林 信周
- P064 プレクリニカル AD 臨床研究への参加者募集のための広報活動の費用対効果分析
東京大学医学部神経病理学 佐藤謙一郎
- P065 新基剤リバスチグミン貼付剤の皮膚障害が継続使用に及ぼす影響
たんぼぼ薬局株式会社 重松 礼子
- P066 運動を伴う二重課題介入による MCI 高齢者の記憶機能改善効果
島根大学大学院医学系研究科 石田 学
- P067 EMBARK : A Phase 3b, Open-Label, Single-Arm, Long-term Safety Study of Aducanumab
バイオジェン・ジャパン 戸田 康夫
- P068 CSF biomarker concordance with amyloid PET in EMERGE and ENGAGE
バイオジェン・ジャパン 戸田 康夫
- P069 Japanese subgroup analyses from Phase 3 clinical trials of aducanumab
バイオジェン・ジャパン 戸田 康夫
- P070 好中球—リンパ球比 (NLR) の高値は AD へのコンバート予測因子となりうるか
養生館青葉病院リハビリテーション科 石崎 賢一
- P071 認知症病態に関わる心房細動の影響についての検討
東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野 中瀬 泰然

<臨床系：レビー小体型認知症，認知症を伴うパーキンソン病>

- P072 レビー小体型認知症の主治医の薬剤処方実態と DLB 診療に対する考え
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 橋本 衛
- P073 DLB の患者・介護者・医師の治療ニーズに関する研究：主治医の属性による層別解析
神奈川歯科大学歯学部臨床科学系医科学講座認知症・高齢者総合内科学 眞鍋 雄太
- P074 Cingulate Island Sign を示す DLB の特徴
東京医科大学高齢総合医学分野 金高 秀和

- P075 α -synucleinopathy 脳内における Smac/DIABLO の免疫組織化学的検討
康生会武田病院神経脳血管センター 河本 恭裕
- P076 レビー小体病における認知機能と嚥下機能
新渡戸記念中野総合病院脳神経内科 融 衆太
- P077 DLB における ApoE と CSF バイオマーカーとの関連, 性差の検討
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 金丸 和富
- P078 ゾニサミドはレビー小体型認知症患者の体幹症状を改善する: 治験データの post hoc 解析
福岡大学医学部脳神経内科学 坪井 義夫
- P079 CSF lipidomic alterations related to cognitive decline in Parkinson's disease
藤田医科大学医学部脳神経内科学 水谷 泰彰
- P080 パーキンソン病における記憶障害の検討
国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科 黒羽 泰子
- P081 パーキンソン病における全般高次脳機能検査の特徴
藤田医科大学病院脳神経内科学講座 東 篤宏
- P082 失語症状で発症したレビー小体型認知症の一例
大阪市立大学医学部脳神経内科 武田 景敏
- P083 パーキンソン病患者における髄液アミロイド β , タウ蛋白の検討
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 後藤 和也
- P084 レビー小体型認知症に対する経皮的頭部超音波刺激装置の有効性および安全性の検討
神奈川歯科大学歯学部臨床科学系医科学講座認知症・高齢者総合内科 眞鍋 雄太
- P085 レビー小体型認知症診断におけるニューロメラニンイメージングの有用性
東京医科大学高齢総合医学分野 稲川 雄太
- P086 Lewy 小体型認知症の神経精神症状にアミロイド負荷が与える影響についての研究
市立稚内病院精神神経科 宇土 仁木
- P087 レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症におけるタウ沈着と神経炎症の相違
浜松医科大学学生体機能イメージング研究室 武内 智康
- P088 UX-TMT によるパーキンソン病と進行性核上性麻痺の認知および運動機能障害の検出
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所 小久保奈緒美
- P089 パーキンソン病におけるドネペジルの疾患修飾効果: Delayed-start study
国立病院機構宇多野病院臨床研究部 澤田 秀幸

<臨床系: その他の変性疾患 (臨床症候, 画像, 病理, 病態)>

- P090 原発性副甲状腺機能亢進症の高齢 2 症例—認知障害の特徴と疼痛発生機序—
総合上飯田第一病院 鶴飼 克行
- P091 聴覚失認とプロソディ障害で発症し, [^{18}F] PM-PBB3 PET で診断に至った tauopathy の 1 例
東京都済生会中央病院脳神経内科 馬島 恭子
- P092 筋萎縮性側索硬化症における認知機能低下と予後に関する検討
名古屋大学脳神経内科 榊田 道人
- P093 アミロイド・タウ PET プローブのアストロサイト様構造物に対する結合性評価
東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 横山 裕香
- P094 脳挫傷の内・外側で組織変性, tau, α -synuclein 病理の程度が著しく異なった一剖検例
きのこエスポアル病院精神科 三木 知子

- P095 Corticobasal Syndrome の早期脳画像所見についての検討
東京通信病院神経内科 中元ふみ子
- P096 Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies
Brain Research Institute, Niigata University Yusran Ady Fitrah
- P097 FIBGC with a novel heterozygous variant (c.902C>T/p.P307L) in SLC20A2
Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences
Kenji Sakai
- P098 プリオン病罹患率の性差についての検討
金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学） 浜口 毅
- P099 夜間低血糖により傾眠状態を繰り返してんかん発作と鑑別困難であった高齢認知症の 1 例
社会医療法人弘道会守口生野記念病院脳神経内科 片山 由理
- P100 反復性軽度頭部外傷の既往を有するアスリートの視覚性記憶障害と乳頭体萎縮の関係
量子医科学研究所脳機能イメージング研究部 宮田 真里
- P101 成人発症神経核内封入体病の脳 MRI 所見の検討
美原記念病院認知症疾患医療センター 針谷 康夫
- P102 物忘れを主訴に来院した扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの 2 症例
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 佐竹 祐人
- P103 A report of genetic CJD-M232R patient presenting with sporadic fatal insomnia
国立精神・神経医療研究センター脳神経内科 齊藤 勇二
- P104 多系統萎縮症における認知機能障害と脳脊髄液バイオマーカーの検討
新潟大学脳研究所脳神経内科 徳武 孝允
- P105 Creutzfeldt-Jakob 病の 3 剖検例
近江八幡市立総合医療センター脳神経内科 松尾 宏俊
- P106 全身型プリオン蛋白沈着症とクロイツフェルト・ヤコブ病の関係
自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門 松蘭 構佑
- P107 錐体ジストロフィーを伴った神経核内封入体病の 1 例
市立旭川病院神経内科 片山 隆行
- P108 神経サルコイドーシス患者の高次能機能障害について
岡山赤十字病院脳神経内科 武久 康
- P109 慢性硬膜下血腫に対する外科治療の認知機能障害への有効性
聖隷横浜病院脳神経血管・高次脳機能センター脳神経外科脳血管内治療科 鈴木 祥生
- P110 認知症を呈し TDP-43 蛋白蓄積症と嗜銀顆粒性疾患を主徴とした 2 症例の病理分布の検討
東京都健康長寿医療センター神経病理・高齢者ブレインバンク 荒川 晶
- P111 ヒト剖検脳に対する MAO-B PET プローブ [¹⁸F] SMBT-1 の結合
東北大学医学部機能薬理学 原田 龍一
- P112 当院での認知症を伴った筋萎縮性側索硬化症における剖検例
国立病院機構千葉東病院 石川 愛
- P113 意味性認知症の臨床症候および神経画像変化からみた病態進展機序の検討
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 河上 緒
- P114 進行性認知症と Parkinsonism を呈し、黒質変性を認めた TDP-43 proteinopathy の 1 剖検例
国立病院機構宇多野病院脳神経内科、臨床研究部 富田 聡
- P115 ローマ字主体の失書とタイピング障害を認めた進行性非流暢性失語の 1 例
久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門 櫻田 直了

P116 頭蓋内出血を繰り返した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一例

愛知医科大学加齢医科学研究所 赤木 明生

<臨床系：血管性認知症>

P117 HTRA1 変異ホモおよびヘテロ接合例が混在して見出された CARASIL の一家系

信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 近藤 恭史

P118 認知症併存脳卒中患者のリハビリテーションにおける認知症治療調整の重要性

平成記念病院脳神経外科 青山 雄一

P119 心房細動アブレーション治療後に出現する微小塞栓後の microbleeds の検討

三重大学医学部附属病院認知症センター 平田 佳寛

P120 初発ラクナ梗塞患者の cerebral microbleeds と認知機能の検討

広島大学大学院脳神経内科学 中森 正博

P121 血管性認知症における小血管病性と戦略的な部位の単一病変の当院経験例での比較

大阪市立弘済院附属病院 吉崎 崇仁

<臨床系：認知症全般（疫学, リスクなど）>

P122 人間ドックにおける MRI による脳年齢および脳萎縮測定

福島県立医科大学生体機能イメージング講座 松田 博史

P123 地域高齢住民における BMI レベルとフレイルの関係：JPSC-AD 研究

岩手医科大学脳神経内科・老年科分野 石塚 直樹

P124 脳ドックデータ解析による高血圧認識度別の大脳白質病変リスクファクターの検討

横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター 大竹 誠

P125 COVID-19 拡大下の高齢者のこころと活動の変化：なかじまプロジェクト研究

金沢大学大学院脳老化・神経病態学 堀本 真以

P126 社会ネットワークと認知機能との関連：なかじまプロジェクト研究

金沢大学大学院脳老化・神経病態学 森 彩香

P127 身体的フレイルと認知症との関連：JPSC-AD 研究

岩手医科大学脳神経内科・老年科 赤坂 博

P128 地域高齢者における社会的孤立と主観的認知障害との関連：なかじまプロジェクト研究

金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学） 柚木 颯憇

P129 当院もの忘れ外来受診患者における認知症状の経時的推移

神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学 森本 耕平

P130 知的障害者の全国入所施設における認知症の実態調査

岡山大学病院精神科神経科 竹之下慎太郎

P131 睡眠時間は脳内アミロイド蓄積および脳機能と関連する

大分大学医学部神経内科 木村 成志

P132 高齢者における抗認知症薬の安全性プロファイル

日本大学薬学部 泉澤 恵

P133 都市在住高齢者の認知機能の性差および側頭葉体積との関連

慶應義塾大学医学部精神神経科 文 鐘玉

P134 Influences of vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine

福井大学脳神経内科 上野亜佐子

- P135 外来通院高齢者高血圧患者における潜在的な認知機能障害の実態と特徴
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 山本 浩一
- <臨床系：認知症全般（早期診断, MCI）>
- P136 軽度認知障害（MCI）における神経心理検査を補助する血中指標の探索
医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院 森川 文淑
- P137 一般血液検査データを用いた深層学習による脳萎縮度の推定
東京大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻 酒谷 薫
- P138 脳磁図検査を用いた認知症健診
東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科 平田 容子
- P139 項目反応理論を用いた Cognitive Function Instrument 日本語版の尺度特性の分析
神戸大学大学院保健学研究科 尾崎 遠見
- P140 新規バランス能力指標・姿勢安定性視覚依存度による軽度認知障害抽出法の確立
筑波大学附属病院リハビリテーション部 鈴木 康裕
- P141 正常加齢による認知機能の変化との比較を目的としたオンライン検査（脳検）の作成
東京都立産業技術大学院大学認知症・神経心理学講座 佐藤 正之
- P142 MCI と AD の血液バイオマーカー：BDNF, A β 42/40 と A β クリアランスタンパク質
株式会社 MCBI 研究開発部 伊藤ひとみ
- P143 もの忘れ外来に通院する高齢患者のポリファーマシーと歩行速度の関連
名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学 渡邊 一久
- P144 バーチャル・リアリティデバイスによる認知機能評価の有用性の検証
筑波大学大学院人間総合科学学術院 水上 勝義
- P145 日本版ポケット嗅覚識別検査（UPSIT-J）の認知症早期発見・補助診断における有用性
久留米大学医学部神経精神医学講座 柳本 寛子
- P146 アルツハイマー病患者に対する運転映像のアイトラッキングによる解析
順天堂大学医学部附属順天堂医院 林 徹生
- P147 アイトラッキング式認知機能評価によるアルツハイマー病バイオマーカー陽性 MCI の検出
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 中嶋 恒男
- <臨床系：認知症全般（臨床症候, BPSD）>
- P148 BPSD の定量的評価尺度（質問票）BPSD+Q の短縮版 BPSD13Q の開発
認知症介護研究・研修東京センター 藤生 大我
- P149 前頭葉皮質の灰白質容積低下が認知症高齢患者における早期の周辺症状発現に関連する
川崎医科大学神経内科学 久徳 弓子
- P150 当院における精神科救急病棟に時間外入院した認知症患者の特性について
社会医療法人財団松原愛育会松原病院 齊藤 正典
- P151 Rey 複雑図形を用いたアルツハイマー病とレビー小体型認知症の視覚認知障害の検討
東京医科大学精神医学分野 原田 寛之
- P152 ACE-III を用いた加齢性認知機能低下とアルツハイマー型認知症との鑑別点の考察
慶應義塾大学医学部神経内科 西本 祥仁
- P153 軽度認知障害および認知症における表情認知
岡山大学病院医療技術部検査部門 矢部 真弓

- P154 高度急性期病院における認知症サポートチーム介入患者に関する実態調査
埼玉医科大学国際医療センター 伊丹 久美
- P155 認知症患者における電化製品の使用能力低下に関する影響要因の分析
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 下坂 桃代
- P156 認知症治療病棟における COVID-19 患者へのリハビリテーション治療
順天堂東京江東高齢者医療センターリハビリテーション科 吉川友紀子
- P157 三大認知症の介護負担感に関連する BPSD の検討：J-ZBI_8, DBD13 を用いた検討
東京都健康長寿医療センター 扇澤 史子
- P158 妄想対象が「死別した近親者」ではない養生（nurturing）行動の発現機序
北海道大学大学院保健科学研究院 高倉 祐樹
- P159 日本語版 Social Functioning In Dementia を用いた COVID-19 流行下の認知症社会機能評価
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 梅田寿美代
- P160 日本版ポケット嗅覚識別テスト（UPSIT-J）の初回と 1,2 年後との比較検討
久留米大学医学部神経精神医学講座 児玉 英也

<臨床系：認知症全般（治療，予防，治験）>

- P161 進行性失語症に対するオンライン動画を用いた言語療法の治療意欲に関わる要因の解析
東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科 東 晋二
- P162 CADASIL 患者へのアドレノメデュリン投与の安全性・有効性に関する多施設共同単群試験
国立循環器病研究センター脳神経内科 鷺田 和夫
- P163 ユビキノールの継続摂取による認知機能への効果に関するランダム化二重盲検試験
愛媛大学大学院農学研究科地域健康栄養学 木下 徹
- P164 運動プログラムの定期的実施による認知機能改善効果と睡眠パラメータに関する観察研究
東京大学薬学部 蓼沼 豊
- P165 神経心理検査の遠隔実施は対面実施に比し所要時間は長いがスコアは差がない
東京都立産業技術大学院大学産業技術研究科 田部井賢一
- P166 急性期病院での園芸療法は認知症患者の意欲（Vitality Index）を改善する
日本鋼管病院神経内科 吉井 康裕
- P167 認知症に対する音楽療法で用いられるアウトカム・尺度の検討
東京都立産業技術大学院大学認知症・神経心理学講座 阿部真貴子
- P168 認知機能と服薬管理について
岡山赤十字病院リハビリテーション科 安藤 研介
- P169 認知症高齢者の身体合併症と BPSD への対応「認知症疾患医療センターの役割」
旭神経内科リハビリテーション病院 旭 俊臣
- P170 温熱手袋を反復使用することによる認知機能への影響
城西国際大学看護学部看護学科 四十竹美千代

<臨床系：認知症全般（介護，地域連携，社会医学，高齢者医療）>

- P171 小中学校教諭とともに取り組んだ認知症教本作成と授業—飯塚市での取り組み—
一般社団法人飯塚医師会 柴田美恵子
- P172 認知症患者に整容行為を行った関わりから得られる意欲の調査
厚生連高岡病院看護部地域包括ケア病棟 林 静香

- P173 悪化の一途を辿ったせん妄患者への想いが院内薬物使用マニュアル運用へと繋がった事例
沼田脳神経外科循環器科病院看護部 石田真弓美
- P174 高齢者における介護負担の分析～鳥根大学 CoHRE データを使用した横断的研究～
鳥根大学医学部内科学講座内科学第三 黒田 陽子
- P175 認知症患者家族における介護負担感増大の要因 第2報 DASC 評価項目との関連
京都認知症総合センター 福井香代子
- P176 Impact of social activity on depressive symptoms and brain regional gray matter
Department of Aging Research and Geriatric Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine,
Tohoku University Yingxu Liu
- P177 脳梗塞発症後、運転再開のための実車教習を行った症例について
新潟県立中央病院 手塚 敏之
- P178 地域高齢者の認知症に関する受診意欲の調査
神戸大学大学院保健学研究科 熊谷 諒子
- P179 認知症の人と家族の一体的支援プログラムの開発－BPSD と QOL への効果検証－
東北福祉大学総合福祉学部 矢吹 知之
- P180 COVID19 感染拡大下における認知症患者の感染予防に関する実態調査
大阪市立弘済院附属病院 丸田 純平
- P181 世田谷区認知症在宅生活サポートセンターの果たすべき役割～条例に基づいて（第2報）
世田谷区認知症在宅生活サポートセンター 永野富美子
- P182 認知症カフェの効果の検討 ―カフェに参加した認知症患者の認知機能検査の経過から―
小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科 大日方千春
- P183 認知症ケアチームの効果的な介入についての考察
川崎医科大学附属病院 上原 和也
- P184 免許更新で第一分類となり、専門外来を受診した高齢者の経過と背景
市立川西病院 河杉 陽子
- P185 地域包括ケア病棟に入院した認知症者の疾患別リハの有無と日常生活活動の変化
小林記念病院診療技術部 寸村 純哉
- P186 コロナ禍における認知症初期集中支援チームの活動への影響について
脳神経センター大田記念病院脳神経内科 佐藤 恒太
- P187 急性疾患により生活機能低下をきたした認知症高齢者の環境支援の効果
トヨタ記念病院 若井 香織
- P188 軽度認知障害症例の医療・介護費：LIFE Study
九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座 神崎 寛志
- P189 血清ホモシステイン濃度が歩行速度の低下に及ぼす影響の検討
名古屋大学医学部附属病院老年内科 山田 洋介
- P190 外ヶ浜町「認知症初期集中支援チーム」のコロナ禍における活動
日本薬科大学薬学部薬学科 大上 哲也
- P191 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果
国立精神・神経医療研究センター病院認知症センター 塚本 忠
- P192 軽度認知症患者の ADL の performance と capacity の乖離
健康科学大学健康科学部作業療法学科 中西 康祐
- P193 認知症患者と介護者の「紛失ブツ問題」を考える
京都大学医学研究科人間健康科学系 彭 舟媛

- P194 MCI 及び認知症を有する人と家族介護者への心理社会的教育支援の RCT: Pilot study
京都大学こころの未来研究センター 清家 理
- P195 離床アシストロボット「リショーン Plus」の介護施設利用における動線解析を用いた検証
大内病院東京都認知症疾患医療センター 松井 敏史
- P196 通所入浴サービスでの入浴支援ロボット「TOTO バスリフト」のタイムスタディによる検証
大内病院東京都認知症疾患医療センター 松井 敏史
- P197 認知症初期集中支援チーム対象者における介護負担感改善要因の検討
前橋市認知症初期集中支援チーム 山口 智晴
- P198 介護現場のアルコール問題
国立病院機構久里浜医療センター臨床研究部 松下 幸生
- P199 新型コロナウイルス感染症拡大による認知症ケアに携わる者への影響
広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座 加澤 佳奈
- P200 東京 T 市における認知症見守り訓練の取り組み紹介
中野共立病院 山田 智
- P201 市民後見人養成を担う法人後見での医療同意への対応
新潟臨港病院脳神経外科 鷺山 和雄
- P202 在宅認知症患者の家族介護者に関する課題
京都府立洛南病院 米澤 恵子
- P203 京都府宇治市の認知症初期集中支援における当院が関与した事例の背景と支援の検証
京都府立洛南病院 中村 陽子
- P204 TOP-Q による東京都大森医師会・大森歯科医師会・大田区薬剤師会による認知症連携
医療法人社団くどうちあき脳神経外科クリニック 工藤 千秋
- P205 地域高齢者における、脳画像に基づく予測脳年齢と人生満足度およびレジリエンスの関連
東京慈恵会医科大学精神医学講座 曾根 大地
- P206 COVID-19 流行第 3 波下の発熱病棟に対する認知症専門医介入について
JCHO 東京高輪病院脳神経内科 津本 学

<臨床系：認知症全般（その他）>

- P207 DST 活動による BZ 系薬剤 使用量の変動について
JA 愛知県厚生連豊田厚生病院 樋口祐莉香
- P208 頸部脊髄硬膜外刺激療法の導入後に認知機能が変化した脳卒中後中枢性疼痛の 1 例
県立広島病院脳神経外科脳血管内治療科 竹下真一郎
- P209 認知機能障害のある患者に対する継続ケアの効果— MMSE を活用した看護ケアの介入—
藤田医科大学病院脳神経内科病棟 永田 美樹
- P210 脳神経外科急性期病院におけるせん妄の出現とその傾向
小林脳神経外科・神経内科病院リハビリテーション科 追分 千春
- P211 COVID-19 が認知障害を有する高齢者の心理、ライフスタイルへ及ぼす影響の調査
国立長寿医療研究センター 松本奈々恵
- P212 回復期病棟入院患者における認知症と睡眠薬の使用
済生会守山市民病院リハビリテーション科 菊地 克久
- P213 新型コロナウイルス感染症高齢患者の臨床転帰に対する認知症の影響について
和歌山県立医科大学附属病院紀北分院内科 梶本 賀義

- P214 アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の診断後月別医療費推移：LIFE Study
神戸大学大学院保健学研究科 小野 玲
- P215 亜急性の認知機能障害で発症した抗 VGKC 複合体関連脳炎の 2 例
埼玉医科大学脳神経内科 伊藤 康男
- P216 近赤外線が認知症の患者の脳に及ぼす影響
所沢中央病院脳神経外科 苗代 弘

<正常圧水頭症>

- P217 正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の大脳白質病変の比較
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 黒田 岳志
- P218 特発性正常圧水頭症患者のタップテスト前後における SAI 変化
順天堂大学附属順天堂東京江東高齢者医療センターリハビリテーション科 高倉 朋和
- P219 迅速に診断し治療した正常圧水頭症の一例
杣記念病院脳神経外科 遠藤 雄司
- P220 tap test 後に Dat Scan を施行した症例の検討
関西医科大学脳神経外科 羽柴 哲夫
- P221 LP シャントのより確実な手技のための穿刺角度計測法の構築と穿刺ガイドの開発
順天堂高齢者医療センター脳神経外科 秋葉ちひろ
- P222 特発性正常圧水頭症患者に対する LP シャント後の MMSE の変化
国家公務員共済組合連合会東京共済病院脳神経外科 鮫島 直之
- P223 認知機能障害を有する特発性正常圧水頭症患者に対するシャント治療介入短期効果予測
順天堂大学医学部脳神経外科 中島 円

<基礎系：A β , APP, presenilin [A β 関連 (apoE 以外)]>

- P224 mass spectrometry による A β の定量法の開発
老年病研究所附属病院認知症研究センター 瓦林 毅
- P225 アルツハイマー病患者脳由来 A β seed 分子の *in vivo* における A β 蓄積誘発効果の検討
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 箱崎 眞結
- P226 老人斑を認識する Plexin-B3 の発現量は Braak Stage と相関する
東京都医学総合研究所 二本松尚美
- P227 A β 産生抑制分子 ILEI/FAM3C の発現制御機構
滋賀医科大学神経難病研究センター 渡邊 直希
- P228 日本人若年性アルツハイマー病患者を対象とした全ゲノムシークエンス解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 原 範和
- P229 イメージング質量分析法を用いたアルツハイマー病脳の組織マルチオミクス解析
同志社大学生命医科学研究科 外山友美子
- P230 大阪変異における A β の毒性コンホマー形成とラット初代培養に対する神経細胞毒性
京都大学農学研究科食品生物科学専攻 村上 一馬
- P231 アミロイド β ペプチドを加水分解する抗体酵素の開発
鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科 田口 博明
- P232 FAD 変異における A β 43 産生機序解明
同志社大学生命医科学部 角田 伸人

- P233 ヒト神経細胞でのプレセニン γ -セクレターゼ生理機能の不均一性
慶應義塾大学医学部生理学教室 渡部 博貴
- P234 γ セクレターゼの基質選択性に関する NCT 糖鎖修飾部位の同定
同志社大学大学院生命医科学研究科医生命システム専攻 生田 美友
- P235 クルクミンとフェルラ酸のアミロイド β 凝集および神経細胞傷害への相加的効果
昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門 大橋 英朗
- P236 アルツハイマー病におけるオリゴデンドロサイトの役割
京都大学医学部附属病院医学研究科臨床神経学 戸田真太郎
- P237 γ セクレターゼによる切断感受性を変化させるアミロイド前駆体タンパク質の配列要因
東北大学大学院農学研究科分子酵素学分野 鈴木 涼太
- P238 ミトコンドリアの APP 蓄積における Tid1 の機能解析
名古屋市立大学医学部神経生化学 鄭 且均
- P239 Lipid flippase is a novel therapeutic candidate for endosome anomalies in AD
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 金城 那香
- P240 アルツハイマー病におけるアストロサイト由来 $A\beta$ 分解酵素 KLK7 の発現制御機構の解明
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 宋 家禎
- P241 家族性変異 PSEN にも効果のある γ セクレターゼモジュレーター探索
国立長寿医療研究センター 篠原 充
- P242 機能性共役リノール酸による $A\beta$ 産生減少効果
産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 羽田沙緒里
- P243 糖代謝における末梢 $A\beta$ の生理作用
大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学 重森 慶子
- P244 大脳と小脳における $A\beta$ の凝集性の検討
同志社大学生命医科学研究科医生命システム専攻 富樫 珠里
- P245 ニコチン性アセチルコリン受容体刺激が $A\beta$ 産生に与える影響
滋賀医科大学・神経難病研究センター 中野 将希
- P246 三叉神経中脳路核の神経変性によるアミロイド β オリゴマーの拡散について
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野 園田 怜美
- P247 血中の $A\beta$ およびその関連分子の由来
福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 北爪しのぶ
- P248 インスリン受容体基質 2 の欠損が $A\beta$ 蓄積を抑制するメカニズムの解明
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 佐野 俊春
- P249 加齢性脳機能障害における発達期要因の解明
東京都医学総合研究所基礎医科学研究分野 田中 智子
- P250 Effect of *Bifidobacterium breve* MCC1274 on Alzheimer's disease pathogenesis
Department of Biochemistry, Graduate school of medical sciences, Nagoya City University Mona Abdelhamid
- P251 アルツハイマー病における $A\beta$ オリゴマーに結合するケト型クルクミン化合物の可能性
滋賀医科大学神経難病研究センター 加藤 智子

<基礎系：apoE 関連>

- P252 ヒト剖検脳による神経疾患横断的なレアバリエント解析：APOE
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 宮下 哲典

- P253 APOE ノックアウト細胞株における RNA-seq 解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 Liu Lixin
- P254 ApoE 分泌におけるプレセニリンの制御作用
名古屋市立大学医学研究科神経生化学分野 Islam Sadequ
- P255 The analysis of A β metabolism modulation via SphK2/S1P signaling
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 駒井 真人
- P256 アルツハイマー病における ApoE 機能を解析するヒト多能性幹細胞モデルの作出
慶應義塾大学大学院医学研究科生理学教室 村上 玲
- P257 ヒト apoE が A β の蓄積過程に与える影響の検討
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 田中麻衣子
- <基礎系：tau 関連>
- P003 hiPSC3D 培養モデルを用いた内在性タウタンパク質凝集誘導系の開発
JSR 株式会社 JSR・慶應義塾大学医学化学イノベーションセンター 平峯 勇人
- P258 各種タウオパチーにおける線維形成タウの翻訳後修飾の解析
公益財団法人東京都医学総合研究所 亀谷富由樹
- P259 生体脳の分子イメージングに向けた [18F] 標識タンパク質の検討
東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 盛戸 貴裕
- P260 Syk がタウ蛋白リン酸化, 重合に及ぼす影響の検討
福井大学医学部第二内科 山口 智久
- P261 尿検体を用いた, 直接誘導神経の作出
慶應義塾大学医学部 前田 純宏
- P262 ミクログリアによるタウ線維の取込みと分泌の分子機構に関する研究
東京大学薬学系研究科機能病態学教室 竹本 亮太
- P263 アルツハイマー病におけるタウ病理のシード解明に向けて
理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム 笹栗 弘貴
- P264 ノルアドレナリン/オクトパミン神経細胞タウ毒性モデルショウジョウバエの作製と解析
名古屋市立大学大学院薬学研究科加齢病態制御学分野 近松 幸枝
- P265 *A β* ノックインマウスにおける AD バイオマーカー関連リン酸化タウの脳内局在解析
国立長寿医療研究センター神経遺伝学研究部 廣田 湧
- P266 タウの欠損が微小管の安定性およびその他の微小管結合タンパク質に及ぼす影響
同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学研究室 辰本 彩香
- P267 嗅内皮質 Wolframin-1 錐体細胞からの早期アルツハイマー病タウ伝搬メカニズムの解明
Departments of Pharmacology Boston University School of Medicine Seiko Ikezu
- P268 Effect of ATBF1 on tau phosphorylation
Department of Biochemistry, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University Chunyu Zhou
- P269 糖尿病はタウのリン酸化パターンの変化を介して認知機能障害を増悪させる
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 伊藤 祐規
- P270 糖の摂取がアルツハイマー病モデルショウジョウバエでの神経細胞死に与える影響
東京都立大学大学院理学研究科生命科学専攻 山本 千尋

<基礎系： α -synuclein 関連>

- P271 RNA グアニン四重鎖は α -シヌクレイン液-固相転移を誘起する
熊本大学発生医学研究所ゲノム神経学分野 矢吹 悧
- P272 高次構造の異なる α シヌクレインは異なる細胞内凝集パターンを形成する
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 鶴川 佑太
- P273 LRRK2 とリソソームを介した α シヌクレイン細胞外放出機構の解析
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 阿部 哲郎
- P274 線維化 α -シヌクレイン脳内投与誘発異常タンパク脳内伝播モデルでのゾニサミドの作用
大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部 井上 善文

<基礎系：TDP-43 関連>

- P275 ULK1 が TDP-43 の生理学的及び病的機能に与える役割の検討
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 宮崎 良太
- P276 細胞内温度勾配による TDP-43 凝縮体形成機構の解析
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 山根 大典
- P277 TDP-43 の相分離を制御する核酸医薬の開発
東京医科歯科大学脳神経病態学分野 坂上 史佳
- P278 C9orf72 FTL/ALS の新規 RAN 翻訳調整メカニズム
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 後藤 志帆
- P279 C9orf72 リピート RNA 結合物質による RAN 翻訳の阻害のメカニズム
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 森 康治
- P280 C9orf72 リピート RNA 分解促進因子 hnRNPA3 に相互作用する分子の網羅的同定
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 魚住 亮太
- P281 プログラニュリンはオートリソソーム形成を制御する
岡山理科大学獣医学部獣医学科 田中 良法

<基礎系：その他の認知症関連蛋白質・遺伝子>

- P282 神経細胞が生合成するトランスフェリンはアルツハイマー病マーカーとなる
福島県立医科大学 橋本 康弘
- P283 精神科認知症コホートにおける神経核内封入体病 NOTCH2NL 遺伝子リピート長の解析
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 宮本 哲愼
- P284 Semi-quantitative assay for Neurogranin peptides using IP-MALDI-MS
株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所 金子 直樹
- P285 アルツハイマー病患者死後脳組織の大規模タンパク質共発現解析
慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター 津曲 和哉
- P286 ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 赤羽 寅彦
- P287 RVCL-associated mutant TREX1 upregulates the innate immune response
新潟大学脳研究所脳神経内科 安藤昭一郎
- P288 アルツハイマー病治療標的としてのミクログリア生存性回復因子の探索
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 加藤 由真
- P289 アルツハイマー病危険因子 TREM2 の解析
長崎大学大学院医歯薬学ゲノム創薬学 城谷 圭朗

- P290 パーキンソン病リスク遺伝子 Rab29 の生化学的解析
 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 長井 ゆき
- P291 リソソームストレス下における LRRK2 依存的なリソソーム分泌経路の同定
 東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 櫻井まりあ

<基礎系：病態モデル動物>

- P292 iPS 細胞由来ミクログリアの誘導法と疾患モデリング
 慶應義塾大学医学研究科 孫 怡姫
- P293 神経細胞内ミトコンドリア局在異常は分解機能低下によるタンパク質の蓄積を引き起こす
 都立大院理 真野 叶子
- P294 Tau 発現ショウジョウバエにおける Metformin, Pioglitazone の治療効果の検討
 東京都医学総合研究所糖尿病性神経障害プロジェクト 坂田 望
- P295 TREX1 遺伝子変異を基盤とした RVCL ショウジョウバエモデルの作製
 新潟大学脳研究所脳神経内科 加藤 怜
- P296 APP トランスジェニックマウス尿の iTRAQ 法を用いたタンパク分析
 島根大学医学部脳神経内科 周 暁静
- P297 TUDCA による末梢の小胞体ストレスの軽減が脳のアミロイド病態を改善する
 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野 落合 敏平
- P298 グリアインスリンシグナルを介した認知機能障害発症機序の解明
 国立長寿医療研究センター統合神経科学研究部 田中 明子
- P299 アルツハイマー病の病態進行に伴いミクログリアの生理機能が低下する
 名大環医研病態神経科学 祖父江 顕
- P300 次世代型タウオパチーモデルマウスの開発
 理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム 綿村 直人
- P301 加齢性海馬硬化症関連遺伝子 ABCC9 のヘテロ欠損マウスにおける認知機能と脳病理の解析
 国立長寿医療研究センター神経遺伝学研究部 榊原 泰史
- P302 The APP669-711/Aβ1-40 as a biomarker for the Aβ deposition in APP/PS1 mouse
 株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所 金子 直樹
- P303 アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた P301L 変異ヒトタウ過剰発現によるタウ蓄積モデル構築
 慶應義塾大学医学部大学院医学研究科附属総合医科学研究センター 下沢 明希
- P304 グルタチオン低下を介した酸化ストレスによる、アルツハイマー病病理形成促進
 理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム 橋本 翔子
- P305 腸内細菌由来 LPS による神経炎症と認知機能および白質病変との関連
 順天堂大学浦安病院脳神経内科 山城 一雄
- P306 DNAH14 改変マウスの遅発性水頭症モデルとしての妥当性の検討
 順天堂大学脳神経外科 川村 海渡

<基礎系：治療薬等開発研究（前臨床）>

- P307 藻類である Fucoidan によるアミロイドβ 誘発性神経毒性に対する保護作用について
 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物学部門 永田 未希
- P308 Aβ 高分子 oligomer 誘発性細胞傷害に対する新規治療薬 GT863 の保護作用
 昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門 門馬佑太郎

- P309 ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体によるアルツハイマー病態改善効果
東京医科歯科大学脳神経病態学 天野 晶子
- P310 C99 結合ペプチドによる A β 特異的産生抑制と AD モデルマウスへの投与の検討
同志社大学大学院生命医科学研究科医生命システム専攻神経病理学研究室 内山 陽菜
- P311 Translation of RG6102, amyloid target therapy with superior brain penetration
Roche Innovation Center Basel, Pharmaceutical Sciences-Clinical Pharmacology Luka Kulic
- P312 多層オミックスと機械学習による軽度認知障害の予測モデルの構築
弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座 多田羅洋太

指定演題 抄録

会 長 講 演
特 別 講 演 1～ 6
プレナリーレクチャー 1～11
学 術 教 育 講 演 1～10
シ ン ポ ジ ウ ム 1～21
学 会 賞 受 賞 講 演
ディベート・セッション 1～ 2
オンラインシンポジウム 1～ 9

会長講演 President Lecture



アルツハイマー病の疾患修飾療法を求めて

岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野／
国立精神神経医療センター神経研究所

アルツハイマー病 (AD) の脳病理変化を構成するアミロイド β ($A\beta$), タウなどの, 病因的な意義が遺伝学, 臨床病理学的研究により解明された結果, これらを標的とする疾患修飾療法 (disease-modifying therapies: DMT: 疾患メカニズムに即した治療法) の臨床開発が今世紀に入り進み始めた. DMT が治療効果を発揮するためには, 病理学的変化が進行して認知症症状が完成する以前の, 臨床症状・認知機能障害が軽度な時期を対象とすることが必要となる. そこで, 画像・バイオマーカーなどの客観的評価法を駆使して, 軽度認知障害 (MCI) 期など早期段階での DMT 治験を実現することを目標に, AD 早期段階を対象とする大規模臨床観察研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が米国で開始された. 日本でも北米 ADNI と高い互換性のある形で J-ADNI を実施し, MCI を中心に 537 例が登録・追跡された. J-ADNI の完遂によりアミロイド PET などの評価体制が確立され, アミロイド陽性 MCI (プロドローマル AD) における認知機能変化の日米での高い類似性など, 数々の重要な知見が得られた. こうして本邦における DMT 治験の基盤が確立され, 2021 年にはプロドローマル AD を包含する早期 AD を対象に, 日本を含む世界各国でグローバル治験の行われた抗 $A\beta$ 抗体医薬の 1 つが, 米国ではじめて迅速承認を達成するに至った. 今後の DMT 治験はさらに早期段階の無症候期 (プレクリニカル AD) を対象として, 現在終盤を迎えた A4 試験, 本格的に開始された AHEAD 試験などの官民パートナーシップ型治験を先駆けに, 大きく展開しようとしている. その成功には ADNI のような観察研究を通じたさらに高性能なバイオマーカーの開発が鍵となるが, DMT 治験の本格化とともに, 治療薬治験間, またアカデミア研究との間で適格な被験者の競合も生じ始め, 効率的な参加者リクルートの方策が最大の課題となっている. これを解決するため, DMT 治験参加に適格な条件を満たす参加者からなる「トライアル・レディ・コホート (trial ready cohort; TRC)」の構築が世界で進められ, 本邦でも J-TRC 研究が開始された. インターネットを介して認知機能検査等を行う J-TRC ウェブスタディで広く募集された参加者の一部は J-TRC オンサイト研究に招聘され, PACC などの高感度認知機能検査, アミロイド PET, 血漿バイオマーカー評価などが行われ, 順調に参加者を集めている. このように DMT 治験が AD の早期段階における予防的治療に向けて発展する一方で, その対象とならない進行期認知症の人などに対する治療法やケア, そして非薬物的治療や予防法の開発も急務となる. 本講演では AD の分子病態研究に端を発した DMT 開発の流れを概観しつつ, 認知症治療の将来像について考察を試みたい.

◆略歴

1984 年 東京大学医学部卒業
1986 年 東京大学神経内科入局
1989 年 東京大学医学部脳研病理 助手
1998 年 東京大学大学院薬学系研究科・臨床薬学教室 教授
2020 年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 所長 (兼務)
現在に至る
専門: 神経病理学 (アルツハイマー病・パーキンソン病の分子病態), アルツハイマー病治療薬開発に関する研究

主な受賞:
2004 年度日本神経学会賞
MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research
Alzheimer's Association Henry Wisniewski Lifetime Achievement Award 2010
2011 年 ベルツ賞 2 等賞
2012 Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's Disease and Related Diseases
第 10 回高峰記念第一三共賞

特別講演 1 Special Lecture 1



Role of APOE in amyloid- β and tau mediated neurodegeneration

David M. Holtzman

Department of Neurology, Washington University in St. Louis, USA

Apolipoprotein E (*APOE*) is the strongest genetic risk factor for late-onset Alzheimer's disease (AD). ApoE4 increases risk and ApoE2 decreases risk relative to the ApoE3 allele in a dose-dependent fashion. We have assessed the role of ApoE isoforms in both A β deposition and in tauopathy and tau-mediated neurodegeneration utilizing genetically modified mouse models. We have found that lowering ApoE3 or ApoE4 prior to A β deposition strongly decreases A β deposition and associated pathologies. We have also found that specifically lowering apoE3 and apoE4 from astrocytes also lowers A β pathology when done prior to or after the onset of A β deposition. In a mouse model of tauopathy, P301S Tau transgenic mice, ApoE4 results in a significant amount of both tau aggregation and neurodegeneration whereas both of these parameters are lessened in the presence of apoE2 and apoE3. Strikingly, the absence of ApoE abrogates most of the tau-mediated neurodegeneration. We found that selective removal of astrocyte ApoE4 in the P301S mice starting at 6 months of age resulted in robust neuroprotection and decreased microglial and astrocyte-activation. Similar neuroprotective effects were observed by increasing the expression of LDL receptor in the brain of P301S mice which results in marked lowering of ApoE as well as by administration of anti-sense oligonucleotides (ASOs) to ApoE. Taken together, these results suggest that lowering brain levels of ApoE, particularly ApoE4, would be potentially useful strategies to mitigate the effects of both A β and tau in AD.

◆略歴

David Holtzman received his BS (1983) and MD (1985) from Northwestern University followed by a Neurology residency at UCSF from 1985-1989. He did post-doctoral research at UCSF from 1989-1994. He moved to Washington University in 1994 as an Assistant Professor to both start his own lab as well as to get involved in clinical activities and teaching. He served as Chair of Neurology from 2003-2021. He is currently Professor, scientific director of the Hope Center for Neurological Disorders, and Associate Director of the Knight ADRC. Some of his and his lab's accomplishments include showing in part how apoE4 contributes to AD, development of a method to measure protein synthesis and clearance in the CNS of animals and humans, development of CSF biomarkers for AD, demonstration of how synaptic/neuronal activity and sleep affect amyloid- β (A β) and tau levels dynamically in vivo acutely and chronically, and development of an anti-A β antibody now in 3 phase III trials for AD. He has received a number of honors including being a recipient of the Potamkin, the MetLife award, election to the National Academy of Medicine, being elected Fellow of the AAAS, the Rainwater prize, and being the past president of the American Neurological Association. Holtzman has trained over 70 graduate students, post-doctoral fellows, and physician-scientists.

特別講演 2 Special Lecture 2



世界認知症審議会（WDC）と Public Private Partnership

黒川 清

日本医療政策機構

高齢化の進行に伴って、2050年には世界の認知症当事者が1.31億人に達するという予想もある。すなわち、認知症はいまや世界共通の課題である。2013年には英国で「G8認知症サミット」が開催され、世界認知症審議会（WDC：World Dementia Council）が発足した。WDCでは、世界各国の政策や研究結果の共有、関連企業の連携促進、臨床試験のあり方、支援・当事者団体との連携、ケアのあり方などについて議論し、提言活動を実施している。WDCは、世界各国のあらゆるセクターから、約25名のメンバーが参画し、筆者も設立当初からメンバーとして招聘され、2021年夏から副議長を拝命している。2018年3月には、日本医療政策機構との共催で、東京で第12回WDCが開催され、各国から有識者が結集した。当会合では、「啓発」「リサーチ」「ケア」「リスク軽減」の4分野にフォーカスしていくことで合意し、以後この分野での各国における好事例収集や提言活動が盛んとなっている。

4分野いずれも、国際的な認知症研究や政策推進における産官学の連携体制（PPP：Public Private Partnership）の構築が重要なキーワードである。認知症は世界的に大きな政策課題であり、ひとつの政府、企業、研究機関で解決策が導き出されるものでは到底ない。例えば、アルツハイマー型認知症をはじめとした臨床研究では、健常者の参画を含め長期的な臨床試験の実施が必要であり、欧米を中心に国際的な産官学連携の臨床試験プラットフォームが整備されつつある。また、認知症当事者の日常生活の質を高めるテクノロジーの開発や認知症フレンドリー社会の構築に向け、非医療分野を含むマルチステークホルダーが、産官学の垣根を越えて連携することが期待されている。我が国においても、当事者の参画も含めた分野横断的な産官学連携体制の構築が急がれている。

◆略歴

東京大学・政策研究大学院大学名誉教授 東海大学特別荣誉教授

日本医療政策機構 代表理事

世界認知症審議会（WDC）メンバー・Vice Chair（副議長）

東大医学部卒。69-84年在米。79年UCLA内科教授。89年東大内科教授。96年東海大医学部長。日本学術会議会長・総合科学技術会議議員（2003-06年）；内閣特別顧問（06-08年）、WHOコミッショナー（05-08年）、グローバルヘルス技術振興基金代表理事・会長（13-18年）、内閣官房健康・医療戦略室 健康・医療戦略参与（13-19年）、沖縄科学技術大学院大学学園理事（11-20年）等を歴任。国際科学者連合体の役員・委員を務め、国際腎臓学会理事長、国際内科学会議会議長他。現在、野口英世アフリカ賞委員長、広島大学特別顧問など。2014年4月からはG8認知症サミット（2013年）で設立された世界認知症カウンスル（World Dementia Council）のメンバー、2021年6月よりVice Chair。2020年7月には新型コロナウイルス対策の効果を検証するAIアドバイザー・ボードの委員長に就任。国会の東京電力福島原子力発電所事故調査委員会委員長（11年12月-12年7月）。その功績によりForeign Policy '100 Top Global Thinkers 2012'、"2012 Scientific Freedom and Responsibility Award" of AAAS (American Academy for the Advancement of Science) を受賞。

特別講演 3 Special Lecture 3



The W.H.O Integrated Care for Older Adults (I.C.O.P.E) and Cognitive functions in Older Adults

Bruno Vellas

Alzheimer's Research Clinical Center, Gerontopole, Toulouse University Hospital, France ;
W.H.O Collaborative Center for Frailty,
Clinical Research & Geroscience and Geriatric Education

Our health care systems in many countries are not organized to maintain people's Intrinsic Capacities over their lifetimes, eg memory decline. Changing the emphasis of health care systems from focusing on acute conditions to promoting integrated care that will result in Healthy Ageing is urgently needed. An integrated approach to health across the life course will be essential.

For the W.H.O Healthy Ageing is the process of developing and maintaining the functional ability that enables wellbeing in older age.

The W.H.O ICOPE program aims to assess and monitor the major Intrinsic Capacities (I.C) of senior citizens. These I.C are : Cognition, vision, audition, nutrition, psychological health and mobility. For step 1 cognition is explored by time orientation and the immediate and late 3 word records. ICOPE is done physically or by digital, the I.C monitoring is digital. We have explored more than 10,000 seniors citizen in Toulouse are, and done more than 16,000 step 1 including those done during the monitoring. More than 50% have memory complaint and or cognitive decline. Results will be presented during the meeting.

ICOPE give us both the possibility to detect early cognitive decline in primary care, and maintain functions in those with early or mild Alzheimer.

◆略歴

Bruno Vellas is the chair of the Gérontopôle & Department of Geriatric Internal Medicine at the Toulouse University Hospital and is member of INSERM UMR 1295. He studied medicine in Toulouse and received the degree of Doctor of Medicine in 1987 and a PhD in Physiopathology in 1990. He had a doctoral training in nutrition and aging at the University of New Mexico, USA, Clinical Nutrition Lab, School of Medicine from 1987 to 1988. His main interests are : development of aging, prevention of Alzheimer's disease, frailty, and geriatric clinical research and care. His research and care activities have been supported by several European, national and international research grants. He is the founder of the Gérontopôle to develop innovation and research for older adults. He is the author and co-author of more than 978 publications in peer review journals since 1987, Index H : 81. He serves as editor, editorial committee member and reviewer of several major journals. He is adjunct professor at the Department of Internal Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA and is member of the Scientific Advisory Board of several major scientific institutions in France, EU, Japan and the US. Since 2016, he is titular member of the French National Academy of Medicine, Officier de la Légion d'Honneur, and was recipient of the Palmes Académiques in 2016. He is the past president of the IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics), a NGO with a seat at the United Nations, and the founder of the EADC (European Alzheimer's Disease Consortium), the CTAD (Clinical Trial in Alzheimer's Disease conference) and the ICFSR (International Conference for Frailty and Sarcopenia Research). He is the chair of the WHO Collaborating Center for Frailty, Clinical Research and Geriatric Training since September 2017. In addition, Bruno VELLAS was invited to participate in the Evaluation Committee of WHO's Global Strategy on Ageing and Health 2016-2020. He is also Member of WHO's Advisory Committee for Health Research and Innovation (ACHRI), as well as Member of the Hellenic Initiative Against Alzheimer's (HIAA) International Advisory Committee (IAC). Lastly, Bruno VELLAS is President of the Scientific Committee of the French National "Great Age" Scheme (Plan National "Grand Age") 2019, and Principal Investigator of the INSPIRE program in the field of Gerosciences.

特別講演 4 Special Lecture 4



IMPROVING GENERALIZABILITY OF CLINICAL TRIALS AND VALIDATING PLASMA TESTS FOR AMYLOID, TAU, AND NEURODEGENERATION USING THE ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI)

Michael Weiner

University of California San Francisco UCSF, Medicine,
Radiology, Psychiatry, and Neurology, San Francisco, USA

The USA Food and Drug Administration approval of Aducanumab will now dramatically change the AD field in many ways both positive and negative. One limitation of clinical research including clinical trials has been over-enrollment of well-educated people with above average incomes, who tend to have less comorbidities than the general population. All clinical studies must make stronger efforts to be truly generalizable.

Plasma assays for amyloid beta, phosphorylated tau, neurofilament light and other markers are now the most innovative and exciting development in the field of diagnostics for Alzheimer's Disease (AD). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative is in an ideal position to help validate and compare these assays, because plasma samples have been banked on over 2,270 participants at each longitudinal visit.

The goal of ADNI (see ADNI-info.org) has been to standardize and validate MRI and PET imaging and blood/CSF biomarkers for Alzheimer's treatment trials. Overall, we have enrolled a total of 2,272 participants: Elders with mild cognitive impairment (MCI) ($n=1,043$); Dementia ($n=397$); Normal Controls ($n=518$) and 301 Controls with cognitive complaints. Participants have annual clinical visits, neuropsychological assessments, MRI (structural, perfusion, diffusion-tensor and task-free, resting-state fMRI), FDG PET, both amyloid and tau PET, blood and urine, and CSF (abeta, tau, ptau and other analytes), and whole genome sequencing. All ADNI data is available to all scientists in the world, on USC/LONI/ADNI, without embargo. A major interest in the field is to identify predictors of future risk for cognitive decline, and ADNI provides the largest available data set for analyses of this type. Over 2,200 papers have been published on ADNI.

The renewal of ADNI, called ADNI4, will represent the "clinical trial of the future". Marketing will be performed with social media aimed at individuals in under-represented groups (Blacks, Latinos, Asians, people with low education). More than 20,000 people will be invited to take an online screener. 4,000 of these will be selected to have blood tests, and 500 of these will be selected for the in clinic ADNI battery.

Plasma, DNA, RNA, RBC pellets, and CSF samples can be requested online at USC/LONI/ADNI. ADNI will continue to validate effective diagnostic techniques, including the new plasma assays, which can be used for diagnosis, and to measure the effects of treatments which slow progression and prevent AD.

◆ 略歴

Dr. Weiner is Professor in Radiology, Medicine, Psychiatry and Neurology at UCSF, Founder and Principal Investigator of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), and the BrainHealthRegistry.org.

Dr. Weiner received his M.D in 1965. 1980, he was one of the first to perform MRS on an intact animal. He subsequently pursued development of MRI/MRS as a clinical tool and began working on Alzheimer's in 1990.

Dr. Weiner has published 903 peer-reviewed articles, holds 19 research grants, and has received numerous honors including the "Rock Stars of Science," the Ronald and Nancy Reagan Award for Research from the Alzheimer's Association; in 2013, the Potamkin Prize for Research in Picks Disease and Alzheimer's disease.

特別講演 5 Special Lecture 5

An update on trials of disease-modifying drugs for AD

Paul S. Aisen

University of Southern California
Alzheimer's Therapeutic
Research Institute (USC ATRI), San Diego, CA, USA

The accelerated approval of aducanumab for the treatment of AD by the US FDA is a milestone for the field : the first therapeutic agent targeting the neurobiology of AD available for clinical use. The approval however has been highly controversial ; the statistical concerns about the efficacy data in the two Phase 3 trials have raised some skepticism. Additional data is required by the FDA, and without doubt additional disease-modifying therapeutics will be approved in the coming years. This talk will review the history, design elements and statistical considerations of disease-modifying therapeutic research in AD, including the current and planned trials for the future.

◆略歴

Dr. Aisen is the founding Director of the USC Alzheimer's Therapeutic Research Institute (ATRI) in San Diego, an organization with the mission to accelerate the development of effective therapies for AD. Prior to joining the USC faculty, Dr. Aisen had been Professor of Neurosciences at University of California, San Diego School of Medicine and Director of the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) from 2007 through 2015. As Director of ATRI, he continues his work on the development, design and implementation of multicenter trials, collaborating with academic groups and pharmaceutical companies. ATRI is the Coordinating Center for many large studies, including the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), the A4 and LEARN studies, the Trial-Ready Cohort for Preclinical/Prodromal AD (TRC-PAD) and AHEAD 3-45. Dr. Aisen, along with Drs. Reisa Sperling and Ron Petersen, is principal investigator of the NIA Alzheimer's Clinical Trials Consortium (ACTC).

特別講演 6 Special Lecture 6



認知症施策の推進について

土生 栄二

厚生労働省老健局長

わが国における65歳以上の高齢者人口は、平成30（2018）年10月1日現在で3,558万人、高齢化率は28.1%にのぼり、令和24（2042）年頃にピークを迎えると推計されています。認知症高齢者の人数についても、平成24（2012）年時点の約462万人から令和7（2025）年には約700万人にまで増加すると推計されています。

今後更なる高齢化の進展と認知症高齢者の増加が見込まれる中で、認知症の人や家族をはじめとした様々な関係者からの意見聴取などを行いながら政府において検討が行われ、令和元（2019）年6月に「認知症施策推進大綱」がとりまとめられました。

大綱では、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望をもって日常生活を過ごせる社会を目指し、認知症の人や家族の視点を重視しながら、「共生」と「予防」を車の両輪として施策を推進していくこととしています。

こうした基本的な考え方は、認知症になっても住み慣れた地域で自分らしく暮らし続けられる「共生」を目指し、その障壁を減らしていく「認知症バリアフリー」等の取組を進めていくとともに、「共生」の基盤の下、通いの場の拡充などの「予防」の取組を進めることとしたものです。

また、大綱では、① 普及啓発・本人発信支援、② 予防、③ 医療・ケア・介護サービス・介護者への支援、④ 認知症バリアフリーの推進・若年性認知症の人の支援・社会参加支援、⑤ 研究開発・産業促進・国際展開、の5つの柱に沿って施策を推進することとし、これらの施策はすべて認知症の人の視点に立って、認知症の人やその家族の意見を踏まえて推進することを基本としています。

当日は、こうした大綱をはじめとした国の施策がどのような方向性で進められているのかについて紹介させていただいた上で、認知症施策の推進によって目指す社会のあり方等についてお話をさせていただきます。

◆略歴

昭和61年4月厚生省採用。

厚生労働省社会・援護局福祉人材確保対策官、老健局振興課長、内閣官房内閣参事官、厚生労働省障害保健福祉部障害福祉課長、医政局総務課長、内閣官房内閣総務官室内閣総務官、厚生労働省大臣官房長などを経て、令和2年8月より現職

プレナリーレクチャー 1

PL1 Phosphorylated tau in blood, an Alzheimer's disease pathology specific biomarker

Jeffrey L. Dage
Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of
Medicine, Indianapolis, IN, USA

Phosphorylated tau (P-tau) is a key component of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease (AD) pathology. Measurement of P-tau in cerebrospinal fluid (CSF) has demonstrated specific increases in early stages of AD. Recent advancements have made the accurate and precise measurement of several isoforms of P-tau in blood samples (P-tau181, P-tau217 and P-tau231) possible. Studies using these assays show P-tau levels are elevated many years prior to AD symptom onset and are associated with detection of amyloid pathology by positron emission tomography (PET). Using blood samples collected prior to death, P-tau has good sensitivity, specificity, and overall accuracy in the differential diagnosis of neuropathologically defined AD. The discovery of a blood P-tau assay associated with tau pathology measured *in vivo* with Tau PET affords an opportunity to compare the clinical utility of molecular imaging with the P-tau blood test. Given the simplicity of a blood test, it is being broadly explored for use in clinical research and within trials for new drugs. This presentation will provide background on measuring P-tau217 in CSF and blood, a comparison between P-tau isoforms, and an overview of how P-tau217 may be used to advance Alzheimer's disease research and therapeutic development.

プレナリーレクチャー 3

PL3 アルツハイマー病モデル動物開発の最先端

西道 隆臣
理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

1995年以降、多数の変異型 APP または APP/PS1 cDNA を過剰発現する AD Tg マウスモデルが作製されてきた。多くは、A β 蓄積や神経炎症などの主要神経病理を再現する一方で、APP/PS1 とその機能的断片の過剰産生や異局在、カルパイン活性化、早期致死、小胞体ストレス、タウ病理を伴わない神経細胞死が観測される。これらのアーティファクトは、2つの不確実性をもたらす：[1] アーティファクトが発生する理由が不明である点；[2] 結果の解釈与える影響が不明である点である。本講演では代表的 Tg 系統における内因性遺伝子座の破壊も示したい。これらの問題を克服するために、過剰発現に依存しない App ノックインマウスモデル (AppNL-G-F および AppNL-F マウス) を開発した。これらは、年齢依存的に典型的病理および認知障害を示した。前者は、生後 6 か月という早期に広範な病理を示すが、北極変異 (E693G) が A β を分解耐性にし、凝集を促進するため、A β の代謝とクリアランスの検討には適さない。特に、抗 A β 抗体に対する親和性が異なるため、免疫療法の前臨床性研究には応用できない。後者のモデルの弱点は、顕著な病理を示すまでに約 18 か月を要する点である。それにもかかわらず、このモデルは、A β 代謝におけるネプリライシンとインスリン分解酵素の異なる役割を明らかにし、A β 分解に関与するソマトスタチン受容体サブタイプを特定することに貢献した。第 2 世代モデルは世界の 500 を超える研究グループで使用されている。その後、AppNL-F および Psen1P117L/WT 変異を保有する新しいダブルノックインラインを作製し、AppNL-G-F 同様の早期病理を認めた。この第 3 世代モデルは、AppNL-G-F ラインよりも顕著な核化老人斑と神経炎症を示していたことから、安全で安価な抗 A β 先制医療薬に対する前臨床研究に最適であると思われる。最後に新しい変異型ヒトタウノックインマウスモデルと非ヒト霊長類モデル作製について言及する。

プレナリーレクチャー 2

PL2 認知症と 21 世紀社会

三浦 公嗣
慶應義塾大学医学部

コロナ禍で社会全体が大きな影響を受けている中、認知症とともに生きる人とその方を取り巻く人々には今まで以上に過大な心身の負担が生じている。2019 年に取りまとめられた国の認知症施策推進大綱では、高齢者等が身近に通うことができる「通いの場」の整備が謳われているが、その翌年に始まったパンデミックによって、影響の程度の違いはあっても多くの高齢者等が「通いの場」を失うことになった。本人と社会との交流の機会が絶たれることによる日常生活の変化は、その高齢者等の介護にあたる家族に対してさらなる心身の負担として厳しい現実を突きつけることとなった。

認知症が惹起する問題の所在と大きさが広く知られることになったのは 1972 年に刊行された有吉佐和子氏の「恍惚の人」がきっかけであると言っても過言ではなく、思えばそれから 50 年の歳月が経過しようとしている。

科学技術の進歩と社会保障制度の充実等を通じて、多くの疾病対策が推進され、一定の成果を収めたと認識されるものもある一方、認知症についてはその病態の解明を通じて長い経過を経て症状が出現することが次第に明らかになってきていることに鑑みれば、既に認知機能の低下が見られる人への対応のみならず、若年者をはじめとして未だ何らの変化も示していない人への予防的な取り組みが一層重要になってくるなど、認知症対策は緒についたに過ぎないとも考えられる。

今後とも急速に進む高齢化に伴って生ずる認知症対策のニーズの質的量的拡大に対応するためには、介護保険制度をはじめとした現行の制度の見直しにとどまらず、科学技術のイノベーションの成果を遅滞なく取り込むなど、高齢化の先進地であるわが国にふさわしい独創的で画期的な発想が求められる。

本発表では、これまでの認知症対策を俯瞰した上で、わが国を代表する認知症研究者の皆様への期待を含め、近未来の認知症対策のあり方について論ずる。

プレナリーレクチャー 4

PL4 血管性認知症の病態と治療

富本 秀和
三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

血管性認知症は脳血管障害に起因して生じる認知症であるが、近年、アルツハイマー病 (AD) との連続性が指摘されている。中年期の血管因子が AD の発症機転に関与することが明らかになり、修道女を対象とした米国の Nun 研究では、脳梗塞があると AD 発症リスクが 20 倍に増加することが示された。また、FINGER 研究では、生活習慣病の管理が AD を含む認知症の発症に抑制的に作用する可能性も報告されている。AD と血管病理は偶発の合併より高率であり、臨床的にも両疾患の峻別が困難な症例は多く経験するところである。このため、近年では治療優先の立場から、血管性認知症を従来より幅広く捉え、血管性認知症を中心に脳卒中後認知症、血管性軽度認知障害、混合型認知症を包括する概念として、血管性認知障害 (Vascular cognitive impairment: VCI) が提唱されている。

血管性認知症と AD に共通する病態として白質病変、微小出血、微小梗塞などの脳小血管病がある。脳小血管病は成因により 6 型に分類されるが、その大部分を高血圧性脳小血管病 (細動脈硬化症) と脳アミロイド血管症 (CAA) が占めている。後者はアミロイド β の脳外クリアランスと密接に関連し、血管性認知症と AD が併存する病理背景となっている。アミロイドワクテン療法では、副作用として微小血管にアミロイド β の沈着が増加し、血管周囲に出血や浮腫が出現するアミロイド関連画像異常 (ARIA) が知られているが、その発症はアミロイド β の脳外クリアランスと密接に関連しており、脳微小循環の観点から病態解明が必要である。

血管性認知症の治療としては、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、心房細動などの生活習慣病の管理を徹底する。薬剤としては降圧薬、抗血栓薬などで脳血管障害の再発予防を図り、アルツハイマー病が合併する場合は抗認知症薬を処方する。行動心理症状には非薬物療法を優先し必要に応じて向精神薬、脳循環代謝改善薬を併用する。

プレナリーレクチャー 5

PL5 認知症の精神療法—いかに向き合い、いかに話すか

繁田 雅弘
東京慈恵会医科大学

実際の認知症医療の提供に際してはガイドラインや治療指針に記されていることだけでは不十分で、われわれ医療職は知識と経験にしたがって患者に提供している。しかし患者が受けたい医療はそれとは異なるかもしれない。家族が患者に受けさせたい医療もまた、それとも異なるかもしれない。高齢者の場合や罹病機関が長い場合、複数の合併症を伴う場合などは、医療職と当事者の間で、さらには医療職種の間でさえ意見の違いが生じ得るのではないかと、したがって患者や家族が希望しない医療を提供してきた可能性があり、また患者や家族が希望した医療を提供してこなかった可能性がある。提供してきた医療が医学的に誤りではないにしても患者や家族の生活や人生を支えてきたとは必ずしも言えないのではないであろうか。患者や家族の医療に対する希望やニーズ、さらには価値観や人生観をふまえた医療であったとは言い難い。医療の提供に際しては患者や家族の意見を引き出すことが従来以上に求められていると考える。今回は高齢者の想いを聴くことの重要性と留意点について述べたい。高齢者の想いを聴く上で筆者が最も重視している点は本人の伝えたいという意欲をいかに維持・向上させるかである。認知症高齢者であっても、われわれ医療職が話し始める前から、われわれの考えや思いに気付くとされる。声のトーンの変化や強弱、表情、身振り手振りの受け止めに高齢者は繊細な力を発揮するという。その日その時のわれわれの疲労や、集中力・意欲の低下にも、そして患者（自分）に対する興味の程度も感じると医療職は考えた方がよい。われわれ自身に心配事があったり、時間の余裕がないとそれも本人に伝わってしまうであろう。こうした点について先達の経験の紹介を含め述べたい。

プレナリーレクチャー 7

PL7 認知症と生活習慣病

羽生 春夫
総合東京病院認知症疾患研究センター

認知症の発症に高血圧や糖尿病、脂質異常症、肥満などの生活習慣病が深く関与していることは、多くの大規模疫学研究で明らかにされている。しかし、アルツハイマー病 (AD) や血管性認知症 (VaD) といった病型ごとにみた場合、個々の因子がどのように関わり、またそのメカニズムについても議論が多く不明な点が多い。概して、中年期の高血圧は VaD の、中高年期の糖尿病は AD や VaD のリスクとなりやすい。高血圧は血管性病変のリスクを高めるとともに、動脈硬化性病変は Aβ のクリアランスにも関わる。また高齢者の AD は血管性病変を伴うことが少なくないため、AD の発症や進行にも何らかの役割を果たしているものと考えられる。血圧の変動が AD のリスクとなるという報告や、ある種の降圧薬には AD の病理学的変化を修飾しうる可能性も示されている。糖尿病については、インスリン抵抗性やインスリンシグナル伝達の障害が Aβ の集積やタウのリン酸化を促進するとの報告などから、特に AD との関連が注目されてきた。しかし、高齢者の剖検脳の検索では、糖尿病患者では必ずしもアミロイドやタウが増えているわけではない。これは、AD 病理の他に循環障害や糖毒性に伴う代謝障害などが合わせ技となり、AD 病理が完成していても認知症を引き起す器質的病変が成立しているためと考えられる。しかし、それぞれの主たる要因によって、AD、VaD、そして糖尿病性認知症と呼ぶべき病型もあり、適切な治療やケアを考える上で背景病理や病態にもとづいた診断と鑑別が望まれる。また、糖尿病を含む生活習慣病を有する高齢の AD 患者では、フレイルを合併しやすく、運動や余暇活動が減少し認知予備能が低下していることも、脳病変を上回る認知機能の低下につながりやすい。本講演では、これら生活習慣病と認知症との関連およびその対応について概説する。

プレナリーレクチャー 6

PL6 認知症の臨床病理学

山田 正仁
国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科 (脳神経内科)

本講演では SNAP 及びプリオン病の臨床病理学に関わる話題を取り上げる。(1) Pathology-based SNAP の臨床病理: Alzheimer 病 (AD) に対する抗アミロイド療法の臨床応用が間近になった現在、AD 様の臨床像を呈するがバイオマーカー検査で非 AD が疑われる SNAP (suspected non-AD pathophysiology) とよばれる病態が改めて注目されている。病理学的に非 AD であることが確認される pathology-based SNAP の背景病理は非 AD 変性疾患、血管障害、両者の混在がある。主な非 AD 変性病理として原発性年齢関連タウオパチー [primary age-related tauopathy (PART)], 嗜銀顆粒病 [argyrophilic grain disease (AGD)], 加齢に伴う TDP-43 タンパク異常症が報告されている。PART 病理による認知症が神経原線維化型老年期認知症 [senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT)], AGD による認知症が嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grains) にあたる。(2) プリオン病の伝播において臨床病理学的表現型を決める因子: プリオン病は感染型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) の蓄積症であり PrP^{Sc} により伝播する。PrP^{Sc} は Western ブロットにより 1 型/2 型に大別される。近年、AD 他の神経変性疾患のアミロイド β やタウなどの蓄積タンパク質もプリオン様メカニズムで伝播することが注目されている。ヒト屍体由来硬膜移植後の Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) には古典型 CJD と同様の臨床病理を示す非ブラク型と、進行が比較的緩徐で脳に PrP アミロイド斑を認めるブラク型がある。ヒト PrP ノックインマウスを用いた研究で、ブラク型は PrP 遺伝子コドン 129 がメチオン/ホモ接合体の宿主に V2 プリオン株 (コドン 129 がバリンの 2 型 PrP^{Sc}) が伝播した結果であることが示された。プリオン病の表現型は宿主の PrP 遺伝子型と伝播するプリオン株の相互作用によって決定される。

プレナリーレクチャー 8

PL8 認知症の予防・治療に向けた創薬研究

富田 泰輔
東京大学大学院薬学系研究科

認知症の多くはアルツハイマー病 (AD) を原因疾患としている。AD の病理学的な特徴として著明な神経細胞死に加え、アミロイド β (Aβ) を主要構成成分とし細胞外に蓄積する老人斑、そしてタウから構成される細胞内に蓄積する神経原線維変化が知られている。これまでの研究から、脳内 Aβ 量の増加が神経細胞内のタウ蓄積を招来し、神経細胞死を惹起するという発症メカニズムが考えられ、Aβ やタウを疾患鍵分子とする、分子病態研究が精力的に進められてきた。近年、これら異常タンパク質の凝集・蓄積は発症の 10-20 年以上前から開始していることも明らかとなってきた。また AD 発症リスクに影響を与える遺伝学・環境リスクの解析から、異常凝集・蓄積した Aβ やタウに対して生じる脳内の細胞応答、すなわち脳内炎症反応が発症プロセスに重要であると理解されつつある。すなわち、慢性疾患として AD を捉え、発症プロセスにおいて Aβ やタウの異常蓄積が脳内の様々な細胞間相互作用に対して惹起する「Cellular pathology」、すなわち細胞病態の理解が必要と考えられるようになった。興味深いことに、蓄積タンパクの種類に応じて異なる炎症応答性を示すグリア細胞群が同定された。また近年、臨床開発が進められている抗 Aβ 抗体の作用機序としてミクログリアによる貪食促進作用が示され、これら細胞病態の解明は画期的創薬につながる可能性が期待されている。本講演では AD 創薬研究におけるこれらの現状と、新たな展開を紹介したい。

プレナリーレクチャー 9

PL9 30年にわたるアルツハイマー病の研究史『アルツハイマー征服』を執筆して

下山 進

ノンフィクション作家・上智大学文学部新聞学科

今年1月に出版をした『アルツハイマー征服』は、80年代の神経原線維変化、タウの成分同定から始まり、昨年11月に行われたアデュカヌマブについてのFDAの外部諮問委員会の議論までをカバーした、アルツハイマー病の研究史だ。2002年から始まった取材は足かけ18年に及んだが、その取材や執筆の過程で感じた課題をみなさんと一緒に考えたい。

- ・なぜ日本の科学者の研究が、2000年ころまでは、世界的なブレークスルーをいくつもなし遂げたのか？
 - ・なぜ、2000年を境に、主なブレークスルーは、欧米の研究機関によるものに移っていったのか？
 - ・なぜ日本の製薬会社が、対症療法薬とはいえ、アリセプトという薬をつくりだせたのか？
 - ・なぜ、米国のバイオジェンが、初の疾患修飾薬の承認を勝ち取ったのか？
 - ・アミロイド・カスケード・セオリー以外のアプローチの意味。
 - ・MDを持っている人が一線の研究者であることの意味。
 - ・Pittsburgh Compound Bの発見など他分野の技術革新の意味。
 - ・治験の設計と進歩、実証主義だけではなく社会的要請を加味した「承認」の意味。
 - ・査読論文によって研究を共有して次に進んでいくことの意味。
 - ・患者とその家族の視点を、研究者がどう共有していくか。
- 等々についてノンフィクション作家というアウトサイダーの視点から語ってみたい。

プレナリーレクチャー 11

PL11 認知症の薬物治療の最先端

下濱 俊

医療法人社団慈誠会慈誠会記念病院

認知症の原因疾患で最も多いのはアルツハイマー病 (AD) である。ADの病態研究に基づき治療法の開発が進められている。1970年代後半からの神経伝達物質の研究によりコリン仮説が提唱され、現在のコリンエステラーゼ (ChE) 阻害薬による治療法の発端となった。一方、AD脳における神経細胞脱落にグルタミン酸の神経興奮毒性が関与しているのではないかと考えられ、NMDA受容体に対する拮抗薬が承認された。1990年代に入るとアミロイドカスケード仮説に基づきアミロイドβ (Aβ) の産生・代謝に関与する酵素阻害薬、凝集阻害剤および免疫療法などが開発され、臨床治験が行われている。しかし、認知症を発症しているAD患者に対する有効な新規治療薬の開発は、これまでに多数の有力候補品が、有効性および安全性の両面から満足な結果が得られないまま、開発中止を余儀なくされているものの、グローバルでの臨床試験を引き続いて実施しているコンパウンドがある。最近では、脳のアミロイドイメージングなどの画像診断を利用して、MCI、またはそれ以前のpreclinical stageからの先制医療が臨床研究として開始されている。米国食品医薬品 (FDA) は2021年6月7日、ADにaducanumabを迅速承認制度下で承認した。ADの病理に作用する根本的治療薬としての初めての承認である。ただし、FDAは製薬会社に臨床的有用性を検証する臨床試験の実施を求めており、効果が認められなければ承認を取り消す可能性もあるとしている。本邦でも承認の可否について審査が進められる予定である。また、タウ蛋白をターゲットとした新たな治療法の開発も進められている。本講演では、認知症薬物治療の最先端についてその開発の背景と共に概説する。

プレナリーレクチャー 10

PL10 The AD Workbench: A platform for sharing valuable dementia data

Tetsuyuki Maruyama

Alzheimer's Disease Data Initiative (ADDI)

The Alzheimer's Disease Data Initiative (ADDI) is a non-profit Medical Research Organization with a mission to transform the way Alzheimer's disease research is done. By enabling the open sharing of important data from clinical trials and longitudinal cohort studies from around the world, we aim to accelerate progress towards new treatments and cures for dementias. We provide interoperability among diverse data sets, while making tools available to all users that can help them make the most of the accessible data. In this way, a broad diversity of researchers can generate and test hypotheses about the causes and possible treatments of AD and other dementias.

At the heart of ADDI is the AD Workbench (ADWB), the place where data sharing happens. After requesting and being allocated a workspace on the ADWB through the website, researchers can search for relevant datasets and request permission to download data to their workspace, which they can use themselves or with a team of collaborators. The ADWB provides a set of commonly used analytical tools to enable data exploration and provides users the opportunity to bring their own tools, as well as their own data, to their personal workspaces.

Our progress as a global research community has not delivered effective treatments for people with dementia and their families and carers, but real progress is possible. By sharing as much data as possible with as many people as possible through the ADWB, ADDI is working towards a future where open data and global collaborations power the end of dementia.

学術教育講演 1

EL1 認知症未来社会創造センター

鳥羽 研二
東京都健康長寿医療センター

日本は超高齢社会を迎え、人口の1/4以上が高齢者です。1961年に制定された国民皆保険、2000年に施行された公的介護保険という世界に誇れるシステムを活用しても、大都市で諸課題を克服するのは容易ではありません。その原因は全国で600万人を超えている認知症と、その予備軍ともいべき軽度認知障害(MCI)の増加が高齢化のスピードが早いために、絶対数が増加していることも一因です。政府は2019年に「共生と予防」をスローガンに認知症施策推進大綱を制定しました。その骨子は、社会全体で認知症を理解し、暮らしやすくすること、その決定に当事者が参加すること、家族や介護者の介護負担に留意し、認知症の研究では、生活習慣の改善も念頭に、認知予防研究を促進することが記されています。東京都健康長寿医療センターは、東京都のご理解とご支援を得て、複数箇所で行ってきた地域の健康調査データの連結と統合、物忘れ外来で10年以上蓄積してきた、詳細な心理検査と先進画像検査、ブレインバンクにおける病理検体など認知症データベースを統合し、認知症ビッグデータを構築して、AIによる画像診断、新たなバイオマーカーの確立、個人に適切な認知症予防の個別化医療の試みなどに研究事業を発展させていくため、2020年から「認知症未来社会創造センター」initiative for dementia research toward dementia in place (IRIDE)を立ち上げ、5年間の特別の重点課題とすることにしました。すでに、複数コホートの統合、物忘れ外来の過去データベース、MRIのAI診断、バイオマーカー開発、MCI—reversion研究などが開始され、順調な経過を辿っています。

学術教育講演 3

EL3 認知症高齢者と自動車運転免許：現状と今後の展望

三村 将
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

日本では、高齢ドライバーによる重大事故の多発を背景として、2009年に75歳以上で自動車運転免許の更新を行う際には、認知機能検査を受けることが義務づけられた。これは世界的にもほとんど例がないユニークな施策である。高齢免許更新者は「認知症の恐れあり(第1分類)」「認知機能低下の恐れあり(第2分類)」「認知機能低下の恐れなし(第3分類)」の3群に分けられ、それぞれに応じた高齢者講習を受けることとなった。2017年には道路交通法が改正され、第1分類と判定された高齢免許更新者には、基準行為(一定期間内の一定の交通違反)の有無に関わらず、一律に医師の診断書の提出が求められることとなった。この改正により、医師の診断書提出が急増するのではないかと懸念されたが、実際には第1分類の人が免許の自主返納をするケースが約半数を占め、また専門医等の協力体制もあり、認知症医療の現場はさほど大きな混乱は生じていない。しかし、提出される診断書の質的差異が大きいこと、後期軽度認知障害から軽度認知症のいわば「グレーゾーン」の扱い(認知症と診断される例が少ない)、あるいはそもそもの認知症の診断=運転不可とする免許行政など、課題が残っている。免許を自主返納した高齢者の移動手段の確保なども地域社会における大きな問題である。

現在、高齢ドライバーの事故対策を盛り込んだ次の道路交通法改正案が固まり、2022年には施行予定となっている。運転の危険性を調べる「運転技能検査(実車試験)」が一定の違反・事故歴のある75歳以上が対象で、基準に達しなければ免許更新を認めない。認知症の診断とは別に、運転の是非を評価する仕組みは画期的である。また、安全運転サポート車(サポカー)に限り運転できる「限定免許」制度も任意制で導入される。これらの改正は大きな進歩であるが、どのような人がどのようにサポカー限定免許が妥当と判断するかなど、さらなる議論が必要である。

学術教育講演 2

EL2 若年性認知症の諸課題

栗田 主一
東京都健康長寿医療センター研究所

若年性認知症は、有病者数は少ないが、現役世代で発症するために、就労の継続、世帯の経済、子の養育、老親をもつ場合には家族の多重介護など、本人及び家族は、高齢発症の認知症とは異なる深刻な生活課題に直面している。また、必要な情報を入手しにくく、ニーズに合ったサービスを確保しにくいといった問題がある。演者らは、2017年度～2019年度に、日本医療研究開発機構(AMED)及び厚生労働科学研究において若年性認知症の疫学調査を行った。その結果、わが国における調査時65歳未満の若年性認知症有病率は18～64歳人口10万対50.9人(有病者数3.57万人)、認知症疾患医療センター実績報告書に基づく年間発生率は18～64歳人口10万対2.5人、診断名別割合ではアルツハイマー型認知症が最も多く、62%の人が発症時に就労しており、このうち7割の人が調査時点までに退職または解雇されていること、64%の人が発症後に世帯収入の減少を経験し、現在の主な世帯収入は「家族の収入」が最も多く、「障害年金」がそれに次ぐこと、4割の人は家計が苦しいと感じていること、現在困っていることで最も多いのは、本人に関しては「症状の進行」、家族に関しては「経済的不安」であり、常に必要としている情報で上位を占めるのは「医学的な情報」と「経済的支援に関する情報」であることが明らかになった。今後の若年性認知症施策では、1) 診断を行える医療機関の可視化、2) 認知症疾患医療センターにおける質の高い診断及び診断後支援の確保、3) 職域と保健医療福祉分野が連携した就労継続支援、4) 経済状況のアセスメントと社会保障制度の利用促進、5) 認知症疾患医療センター・地域包括支援センター・居宅介護支援事業所・障害福祉相談窓口職員等の人材育成、6) ニーズに合ったサービスの開発、7) 家族会等のインフォーマル・サポートやピアサポートの普及、を重点課題とする必要がある。

学術教育講演 4

EL4 認知症疾患医療センターの現状と将来像

古田 光
東京都健康長寿医療センター精神科

「認知症疾患医療センター運営事業」は、医療面からの認知症対策の大きな柱として平成20年にスタートした。事業の実施主体は都道府県・指定都市で、認知症疾患医療センター(以下センター)の目的は、認知症疾患に対する専門医療だけでなく、地域において認知症に対して進行予防から地域生活の維持まで、必要となる医療体制の構築を図ることである。センターの類型は「基幹型」「地域型」「連携型」の3類型に分類される。「基幹型」には、1) 専門医療機関としての機能、2) 身体合併症に対する救急医療機関としての機能、3) 地域連携の機能、4) 事業の着実な実施に向けた取組の推進機能が、「地域型」「連携型」には前述のうち1) 3) が求められる。全国500カ所、二次医療圏ごとに1カ所以上の設置が認知症施策推進大綱の目標値で、令和2年12月現在の設置数は477カ所、二次医療圏の設置率は92.5%である。事業内容は、1) 鑑別診断とそれに基づく初期対応2) 認知症の行動・心理症状と身体合併症への急性期対応3) 専門医療相談4) 認知症疾患医療センター地域連携会議の設置及び運営5) 研修会の開催6) 診断後等の認知症の人や家族に対する相談支援7) 当事者等によるピア活動や交流会の開催が要綱で定められているが、6) 7) の「診断後支援」は令和3年度の実施要綱改訂で加えられた。その他、同改訂では、都道府県の責務として、都道府県認知症疾患医療連携協議会の設置及び運営、事業の取組に関する評価等の実施、センター事業に携わる職員の研修等の推進が明示された。センターの質が確保され十分な機能が発揮されるには、それを担う人材の育成が非常に重要である。東京都では、東京都健康長寿医療センター内に、都全体の認知症疾患医療センターやその他の医療職・行政職を対象とした研修を担う「認知症支援推進センター」を設置し、人材育成を系統的に行っている。

学術教育講演 5

EL5 認知症ケアの現在と未来～BPSDを予防し生活障害を減らす

山口 晴保

認知症介護研究・研修東京センター

以下の3点を中心に話したい。

1) **BPSD**: 認知症ケアで大きなウェイトを占めるのがBPSDへのケア。

(1) BPSDを正しく理解してほしい→我が国では周辺症状をBPSDに単純に置き換えているが、異なる概念である。また、BPSDであると同時に認知症状(中核症状)であるものも多い。詳しくは演者のBPSDの総説(Dementia Japan 35(2): 226-240, 2021)に記載。

(2) BPSDは「治療可能」→その要因を探り、適切な対処が必要。

(3) BPSDが生じてから対処する→BPSDを予防する時代に、家族が困る妄想や暴力などの症状は予防する。

2) **生活障害**: 認知症は生活障害を引き起こす。故に生活障害へのリハ・ケアが重要。認知機能の評価だけでなく、IADL・ADL・社会参加を評価して、残存能力を引き出すリハ・能力を維持するケアが望まれる。

3) **ポジティブケア**: 認知症をポジティブにとらえるDementia-positiveを解説する。

(1) 認知症で生じる認知欠損・生活障害に目を向けるのではなく、できること・残存能力に目を向けることが大切。そして、できたことを褒める。

(2) こうして、認知症という不自由があっても前向きに明るく生きられることの支援を医療・ケアの目標としたい。『認知症になっても幸せ』という価値観の転換をめざす。

(3) 認知症の人が持つ能力を発揮して、認知症になっても他者の役に立ち、褒められ、そして、その人の尊厳が守られる。家族も、周囲の人たちや専門職に支えられ、ケアのコツを理解して楽にケアする。こんな未来ケアを期待したい。

本講演では、認知症になっても本人が笑顔で暮らすことができることや、家族も医療職も介護職も笑顔でいられるコツを伝えたい。楽しく笑いのある、ポジティブな内容の講演にしたい。お見逃しなく。

学術教育講演 7

EL7 ヒト認知症脳組織由来の細胞外小胞における疾患関連タンパク質ネットワークの解明

池津 庸哉

メイヨークリニックフロリダ校神経科学科

細胞外小胞(EV)は、病原性分子を運送する役割が示唆され、アルツハイマー病(AD)を含む認知症の研究で大きな関心を集めている。ニューロンやグリアを含む中枢神経系(CNS)のほぼすべての細胞型は、EVを流すことが知られる。患者由来の体液または生検からEVを回収し、トランスクリプトミクスまたはプロテオミクス解析によるプロファイリングはADの病態生理学を研究するために有用である。本研究では神経及びグリア細胞特異的なEVマーカーの同定とその応用性をヒト認知症脳組織由来EVサンプルで試みた。ヒト誘導多能性幹細胞由来の興奮性ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリア様細胞を大量調整し、単離されたEVを用いてラベルフリーおよびタンデム質量タグ標識ベースの定量的質量分析を試みた。加重タンパク質共発現ネットワーク分析(WGCNA)を使用して、AD関連および細胞型固有のEVタンパク質モジュールを決定した。疾患関連タンパク質の重要性は、独立したコホートを使用してAD脳から細胞型EVを精製することによって検証した。脳細胞特異的EVマーカーとしてヒト興奮性ニューロン(NCAM1, ATP1A3)、星状細胞(LRP1, ITGA6)、ミクログリア様細胞(CD300A, ITGAM)、オリゴデンドロサイト(LAMP2, FTH1)が同定された。さらに、11人の健康なコントロール、8人の軽度の認知障害(MCI)および11人のAD患者からの脳由来のEVサンプルを用いてプロテオミクスを行い、WGCNAによりアストロサイト由来のEVモジュールがADの病理学と認知機能と最も有意に関連している事が判明した。このモジュールには活性化アストロサイト由来のタンパク質認められインテグリンITGB1がネットワークの中心分子として同定された。この研究は、新しいヒト神経細胞型特異的EVマーカーを同定し、ADの病因におけるアストロサイト由来のEVの重要な役割を示唆する。

学術教育講演 6

EL6 認知症ケアレジストリとその活用

数井 裕光

高知大学医学部神経精神科学講座

認知症の原因疾患には根治困難なものが多いため、認知症の人には、ケアが必要となることが多い。認知症をケアする人が最も悩む症状が認知症の人の行動・心理症状(BPSD)である。我々は、現在BPSDとこれに対するケア手法をそのケアによって症状が改善したか否かの情報とともに登録する「BPSDケアレジストリ」を2種類運営している。一つは認知症ちえのわnetで、これは2015年に開発したウェブシステムである。ここには、日本全国から投稿を通して、上記情報を集めている。2021年7月11日現在、3,512件の投稿を公開している。この情報を分析することによって、「薬を飲み忘れる」という困り事に対して「薬カレンダーを利用する」という対応法の成功率が49%であること、「物忘れ妄想」に対して「見つからない物を一緒に探す」という対応法の成功率が83%であること等が明らかになった。また認知症の原因疾患によって、ケアの成功率が異なる事も明らかになり、例えば、物忘れに係るBPSDに対する対応法の成功率は、レビー小体型認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)、血管性認知症と比べると、アルツハイマー病で概して低かった。また投稿されている原因疾患割合と我が国の疾患割合と比べると、DLBとFTLDの投稿の割合が多く、これらの疾患に対してケアする人が試行錯誤していると推測された。

もう一つは2020年から開始した高知県BPSDケアレジ研究で、この研究では、高知県在住の認知症の人に対してBPSDを3ヶ月おきにNeuropsychiatric Inventoryと我々が作成したアンケート用紙を用いて評価している。アンケート用紙では、実際の生活場面でケアする人が困った出来事を順位をつけて5つ選択してもらい、その内容、どのように対応したか、その対応法によって症状が軽減したか否かの情報を収集している。2021年7月11日現在、95例が登録されている。本講演では、両データを解析した結果についても報告し解説する予定である。

学術教育講演 8

EL8 認知症施策推進大綱と政策の動向

田中 稔久

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課

わが国の総人口は、平成30(2018)年10月1日時点で1億2,644万人であり、その中で65歳以上の高齢者人口は、3,558万人、高齢化率は28.1%にのぼり、令和24(2042)年頃にピークを迎えると推計されている。認知症高齢者の人数についても、平成24(2012)年時点の約462万人から令和7(2025)年には約700万人にまで増加すると推計されている。このように、今後更なる高齢化の進展と認知症高齢者の増加が見込まれる中で、認知症の人や家族をはじめとした様々な関係者からの意見聴取などを行いながら政府において検討が行われ、平成24(2012)年にオレンジプラン、平成27(2015)年に新オレンジプランが策定され、そして令和元(2019)年6月に「認知症施策推進大綱」がとりまとめられた。この大綱では、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望をもって日常生活を過ごせる社会を目指し、認知症の人や家族の視点を重視しながら、「共生」と「予防」を車の両輪として施策を推進していくこととしている。こうした基本的な考え方は、認知症になっても住み慣れた地域で自分らしく暮らし続けられる「共生」を目指し、その障壁を減らしていく「認知症バリアフリー」等の取組を進めていくとともに、「共生」の基盤の下、通いの場の拡充などの「予防」の取組を進めることとしたものである。また、大綱では、①普及啓発・本人発信支援、②予防、③医療・ケア・介護サービス・介護者への支援、④認知症バリアフリーの推進・若年性認知症の人の支援・社会参加支援、⑤研究開発・産業促進・国際展開、の5つの柱に沿って施策を推進することとし、これらの施策はすべて認知症の人の視点に立って、認知症の人やその家族の意見を踏まえて推進することを基本としている。ここでは認知症施策推進大綱をベースとして、国の施策がどのような方向性で進められているのかについて解説をしたい。

学術教育講演 9

EL9 アルツハイマー病の病態と治療玉岡 晃^{1,2,3}¹筑波記念病院脳神経センター, ²筑波大学医学医療系神経内科学, ³東京医科大学茨城医療センター脳神経内科

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の主要な神経病理学的特徴は脳内に広範にみられる神経細胞脱落と老人斑や神経原線維変化の存在である。神経細胞脱落はコリン作動性ニューロンの集まりであるマイネルトの基底核でも顕著であり, AD 脳ではアセチルコリンの減少が認められる。また, A β は老人斑の, タウは神経原線維変化のそれぞれ主要構成成分であり, これらの異常な凝集がシナプス障害や神経細胞死, さらに脳萎縮に関連するものと考えられている。現在 AD 治療薬として認可されているものうち, コリンエステラーゼ阻害薬は「コリン仮説」を基盤にしたものであり, メマンチンは「グルタミン酸神経毒仮説」に基づいている。こうした現行の抗認知症薬は言わば対症療法薬であり, 有効性に限界があるため, AD の病理学的変化に関連した「アミロイド仮説」や「タウ仮説」に基づいて, 様々な疾患修飾薬が開発されつつある。本年 6 月 7 日, FDA は早期 AD に対する抗 A β モノクローナル抗体である aducanumab を迅速承認したが, 臨床的ベネフィットを明確にするために新たなランダム化比較試験の実施を条件としている。DIAN-TU が実施した ganteneumab や solanezumab の治験においても認知機能の有意な改善は認められなかった。抗タウモノクローナル抗体である gosuranemab の治験も第 2 相で有効性を確認できず, 開発が中止された。タウに対するペプチドワクチンである AADvac1 は第 2 相臨床試験において脳から異常なタウが安全に除去される可能性が示されたが, 認知機能への効果は今後の精査に委ねられた。疾患修飾薬の開発を成功させるためには, その理論的根拠となる AD の分子病態を今一度洗い直す必要がある。AD のバイオマーカーがいつ頃から変化するのか, どのマーカーと認知機能の僅かな変化が連動するのか, 疾患修飾薬の有効な開始時期はいつか, 臨床試験の適切な認知機能検査は何か, など今後解決しなければならない課題も多い。

学術教育講演 10

EL10 前頭側頭型認知症と CBD, PSP

新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

前頭・側頭葉領域に変性をきたし, 言語症状や行動障害を呈する認知症群を, 臨床的に前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD), 病理学的に前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTL) と総称する。FTD は, 脱抑制や常同などの行動障害を主症状とする行動異常型 FTD (behavioral variant FTD: bvFTD) と, 失語を主症状とする意味性認知症および進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia: PNFA) に分類される。FTLD は, 細胞内封入体を形成する蛋白質によって分類され, FTLD-tau と FTLD-TDP が主である。FTD の診断の難しさの要因の一つに, 臨床診断と病理診断が必ずしも一対一対応とならないことがあげられる。皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) と進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は, 病理学的には FTLD-tau に属し, 臨床的には FTD の臨床病型の中では PNFA を呈することが多いが, bvFTD に合致する症状を呈する例も存在する。両疾患は変性領域に多様性があり, それに対応して臨床像も多様で多くの臨床サブタイプが存在し, FTD/FTLD の枠内に収まらない面がある。このような特徴から臨床的に両疾患を鑑別することはしばしば困難であるが, 病理学的にはアストロサイトのタウ凝集体の形態によって, 生化学的には患者脳から抽出した不溶性タウあるいはその中のプロテアーゼ耐性タウの免疫プロットにおける C 末端側断片のパターンによって, 両疾患を鑑別できる。この違いは, 両疾患における核となるタウ凝集体の構造の違いを反映していると考えられ, 両疾患患者脳に蓄積したタウとプリオン病におけるプリオンとの類似性が示唆される。

シンポジウム 1

S1-1 Comprehensive PET imaging for diverse tau pathologies with PM-PBB3島田 齊^{1,2}¹新潟大学脳研究所附属統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野、²国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医学研究所脳機能イメージング研究部

Tau changes are pathological hallmarks of diverse tauopathies including Alzheimer's disease (AD) and non-AD tauopathies exemplified by progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and Pick disease (PiD). Since accumulating evidences suggest that tau pathologies evoke disruption of brain environment such as neuroinflammation and synaptopathy leading to neuronal cell death, tau changes have been regarded as a pivotal target for imaging as well as therapy. PM-PBB3 has been developed as a so-called second generation tau PET ligand with high affinity and selectivity for tau pathologies. Previous studies, including imaging-pathological correlation analyses, demonstrated that PM-PBB3 can enable us to track diverse tau changes *in vivo*. Distribution patterns of PM-PBB3 is useful for differential diagnosis at individual levels, and semi-quantitative evaluation of brain regional PM-PBB3 uptake reflect disease severity. Furthermore, our preliminary data imply that some psychiatric disorders could have tauopathies as their pathological bases. In this presentation, a series of clinical PET data will be presented. Moreover, possible impact of PM-PBB3 PET on drug discovery and clinical practice in this field and future direction will be also discussed.

S1-3 Methods and Future Directions for Evaluation of Tau PET Signal

Michael J. Pontecorvo

Clinical Development, Avid Radiopharmaceuticals, Alzheimer's Disease Development Unit, Eli Lilly and Company, USA

Alzheimer's disease (AD) is defined *in vivo* by evidence of amyloid and tau, usually accompanied by neurodegeneration, in accordance with the ATN criteria. Deposition of amyloid is thought to begin early in the disease process and, by the time symptoms become evident, can usually be detected as elevated PET signal in a stereotypical pattern across regions. In contrast tau deposition begins later in disease and the pattern and timing of evolution of tau deposition may vary across individuals. Thus, it is more difficult to assign a classification of tau positive that fits all purposes. Studies in autopsy confirmed patients indicate that tau PET visual interpretation methods may be effective in identifying subjects at the B3 (Braak V/VI) stage of deposition. B3 tau deposition is typically also associated with amyloid positivity, thus predicting a likely pathological diagnosis of high AD neuropathologic change at autopsy. However, a negative visual interpretation cannot rule out the presence of amyloid and tau levels sufficient to support a classification of intermediate AD neuropathologic change. Quantitative methods focused on temporal lobe (particularly inferior and mesial temporal lobe) may be more sensitive to earlier stages of AD tau deposition, but confirmation of amyloid status may be required to rule out primary age-related tauopathy. Together visual and quantitative interpretation methods may identify patterns of tau distribution and density with implications for the expression of symptoms, and future progression of impairment, and may be of value in stratifying/selecting patients most likely to respond in clinical trials of AD therapeutics.

S1-2 [¹⁸F]NAV4694 アミロイドプローブとAHEAD A3-45 study

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

BAN2401は可溶性のAβ凝集体に対する選択的結合性を有するヒト化G1モノクローナル抗体である。BAN2401の第2相治験では、早期有症状ADにおいて脳内Aβ沈着を減少させ、認知機能低下を抑制することが示された。AHEAD試験はより早期のAD連続帯(AD continuum)症例に対しBAN2401安全性と有効性を検証する。この試験はAlzheimer's Clinical Trial Consortium (ACTC), National Institute of Health (NIH)とエーザイ(株)のPublic-Private Partnershipに基づき実施されるグローバル治験である。AHEAD studyはA3 studyとA45 studyからなり、対象者は何れも認知機能正常であるが、A3は閾値下境界領域のアミロイド集積(20-40 Centiloid)を有する被験者を、A45はアミロイド陽性(>40 Centiloid)の被験者を組み入れる。いずれもBAN2401の216週の投与によりアミロイド集積の抑制、認知機能低下の抑制効果を確認する。この試験においてアミロイドPET診断薬[¹⁸F]NAV4694が採用された。従来臨床研究に用いられてきたアミロイドPET診断薬の中では[¹¹C]PiBが最も感度が高いと言われていたが、[¹¹C]の半減期(約20分)に比べ、実用的な半減期(約110分)の[¹⁸F]で標識された診断薬が開発され、3剤([¹⁸F]florbetapi, [¹⁸F]Florbetaben, [¹⁸F]flutemetamol)が画像病理相関の治験を経て承認され、現在普及している。しかし上記3剤は何れも白質に対する非特異的結合が[¹¹C]PiBよりも強く、ダイナミックレンジが狭い。[¹⁸F]NAV4694は[¹¹C]PiBと同程度の感度を有しているため、[¹⁸F]標識の承認薬に比べ、早期・少量のアミロイド蓄積をより正確に評価できると期待され、採用された。本講演では[¹⁸F]NAV4694の特徴について紹介する。

S1-4 αシヌクレイン病変の新規PETプローブ開発

樋口 真人

量子科学技術研究開発機構

アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症の3大変性型認知症を網羅する生体病理画像診断を実現するためには、すでに臨床応用が進んでいるアミロイドβとタウの凝集体イメージングに加えて、αシヌクレイン凝集体のポジトロン断層撮影(PET)による画像化が求められる。αシヌクレイン病変はレビー小体型認知症をはじめ、パーキンソン病、多系統萎縮症などの神経変性疾患でも中核病理を構成することから、αシヌクレインのPETにより認知症や関連疾患の診断と鑑別精度が向上しう。量子科学技術研究開発機構では、タウ病変PETプローブであるPBB3がαシヌクレイン病変にも中等度の親和性で結合することに着目し、PBB3誘導体のスクリーニングを通じて、タウよりもαシヌクレインの凝集体に強く結合する化合物群を見出した。特に新規化合物C05シリーズがイメージング剤として良好な特性を有することが明らかになった。C05シリーズを用いた生体二光子レーザー顕微鏡やPETでは、αシヌクレイン線維を脳内に接種したモデルマウスやモデルマーマウスにおいて、経時的な病変の伝播を捉えることに成功した。モデルマーマウスでは、病変伝播と並行してドーパミントランスポーターが減少することも、生体イメージングにより明らかになった。また、患者剖検脳のオートラジオグラフィやホモジネート結合試験により、C05シリーズがヒトのαシヌクレイン病変に強く結合することが示された。一連の評価でC05シリーズの臨床応用可能性が支持されたことより、その類似化合物と共にヒトでの評価が2021年度内に計画されている。新規イメージング剤は、すでに非臨床でモデル動物のαシヌクレイン病態を追跡するのに利用可能であり、これを基軸としてαシヌクレイン凝集や伝播を標的とする治療候補物質の評価も進行中である。

シンポジウム 2

S2-1 認知症発症に関わる生活習慣病について：久山町研究の成績を中心に

二宮 利治

九州大学医学研究院衛生・公衆衛生学分野

超高齢社会を迎えたわが国では、急増する認知症が医療・社会問題となっている。福岡県久山町では、1985年より地域高齢住民を対象に認知症の疫学調査（久山町研究）を実施している。その結果、65歳以上の地域高齢者における認知症の有病率は、1985年から2012年にかけて7%から18%と有意に増加した。さらに追跡調査の成績を用いて認知症の危険因子を検討した。まず、老年期の血圧と認知症発症の関係を検討したところ、血圧レベルとアルツハイマー型認知症（AD）発症の間に明らかな関連は認められなかった。一方、血圧値の上昇に伴い血管性認知症（VaD）の発症リスクは直線的に増加した。つぎに、糖尿病と認知症発症の関係を検討した。その結果、糖尿病群は正常群と比べ認知症、特にADの発症リスクが有意に高かった。また、慢性腎臓病と認知症発症の関係を検討した結果、アルブミン尿の増加に伴い血管性認知症のみならずADの発症リスクも上昇した。世界保健機関は、2019年に「認知機能低下および認知症のリスク低減〔Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia〕」のためのガイドラインを公表した。このガイドラインでは、認知機能低下予防における体重管理（中年期の過体重、または肥満の予防）、高血圧、糖尿病、脂質異常症の管理などの生活習慣病の予防・管理の重要性が示されている。本シンポジウムでは、久山町研究の成績を中心に認知症発症に関わる生活習慣病に関する疫学研究の成績を紹介する。

S2-3 ハイリスク高齢者に対する多因子介入による認知症予防古和 久朋¹、小野 玲¹、沖 侑太郎¹、尾崎 遠見^{1,2}、村田 峻輔^{1,3}
¹神戸大学大学院保健学研究科、²神戸学院大学総合リハビリテーション学部、³国立循環器病センター研究所

認知機能低下しつつある住民に対して多因子介入をすることは、その後の認知機能低下を予防し、認知症発症を予防しうる可能性がある。一方で、認知機能が低下しつつある住民を早期に発見することは、他の検診と異なり容易ではない。

我々は、2019年度から兵庫県丹波市において特定検診時にDASC-21を用いた認知症スクリーニングを行い、リスク保有者を抽出してきた。初年度は2,295名が対象となり、DASC-21の合計点で31点以上または、認知機能障害と生活機能障害のプロファイルから総合的に判定した結果、129名が「認知症の可能性あり」と判定し予防介入を目的とした運動教室への参加を呼びかけ、16名（平均年齢73.9±5.8、女性6名）が参加した。

一方、DASC-21で22点～30点に属しかつ、血管危険因子（収縮期血圧 ≥ 140 mmHgまたは、拡張期血圧 ≥ 85 mmHg、あるいはHbA1c $\geq 6.0\%$ ）を有する認知症のハイリスク群が1,080名確認され、もともと脳血管性障害や冠動脈疾患の多い地域性からこれらの群への介入も丹波市より期待されていた。

この時期、長寿医療研究センターを中心に認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究（J-MINT）が開始されることとなり、丹波市の本コホートもJ-MINT PRIMEとして参加し、市民を対象に認知症予防を目指した介入を実施する機会を得た。認知機能の評価項目はJ-MINT本体と統一し、J-MINT本体データと統合した効果判定解析を可能としている。介入群には週1回の二重課題運動ならびに有酸素運動を含む運動介入、配布したiPad上でのソフトウェアを用いた脳トレーニング、栄養指導など介入プログラムの多くも共通化している。

これらの介入に参加した市民は、今後2029年度まで特定検診や介護保険の認定状況、医療レセプトデータなどにより長期に経過を観察し、認知症予防効果や、可能であれば介入後の生活変容の状況を解析する予定である。

S2-2 J-MINT 研究の概要：多因子介入による認知症の病態に応じた予防戦略

櫻井 孝

国立長寿医療研究センター

認知症予防とは、認知症の発症や進行を遅らせることを目的とし、1次予防～3次予防を包括する考え方である。ランセット国際委員会は、認知症の改善可能な危険因子として、教育歴、高血圧、喫煙、身体不活動、社会的孤立、糖尿病等を提唱しており、これらの複数の因子に総合的に介入する多因子介入研究に期待が集まっている。わが国では2019年度から認知症予防を目指した多因子介入によるランダム化比較試験（J-MINT研究）が始まっている。認知症ハイリスク高齢者を対象として、生活習慣病の管理、運動、栄養、認知トレーニングの介入を行い（RCT）、18ヵ月までの認知障害の進行が抑制されるか検証する。本研究の特色は、将来の社会実装を見据えた予防サービスの仕組みを構築するため民間企業と共同研究を行う点、血液バイオマーカー、オミックス、脳画像の解析を通して、認知機能低下抑制のメカニズムの解明する点にある。生活習慣病には、各疾患の診療ガイドラインに準拠した管理を行う。運動指導は、週に1回、コナミスポーツにて複合的運動を提供する。栄養指導では、個々の食習慣の改善や、認知症予防に対する有効性が示されている栄養素・食材の摂取を促す（SOMPOヘルスサポート）。認知トレーニングは、タブレットを使用した認知機能訓練プログラムをPosit社が提供する。介入の取りまとめをSOMPOホールディングスが行う。COVID19パンデミックによる緊急事態宣言のため、J-MINT研究は幾度も中断を余儀なくされた。しかし、厳重な感染予防対策、WEBによる体操教室を導入して、これまで順調に進行しており、2022年11月に終了予定である。多因子介入の効果を実証し、ゲノム情報、血液バイオマーカー、各リスク因子により層別化して、認知症の病態に応じた予防戦略を明らかにしたい。社会実装を目指した私共の取り組みを含めて紹介する。

S2-4 地域在住高齢者に対する多因子介入による認知症予防の取り組み小田原俊成¹、水嶋 春朔²、齋藤 京子³、鈴木 裕子⁴、櫻井 孝⁵、千葉 悠平⁶、阿部 紀恵⁶、吉見 明香⁶、井出 恵子⁶、菱本 明豊⁶、山中 太郎⁷、榎 晴美⁸、荒井 秀典⁵
¹横浜市立大学保健管理センター、²横浜市立大学医学群医学部、³淑徳大学教育学部、⁴SOMPO ケア株式会社認知症プロジェクト推進部、⁵国立長寿医療研究センター、⁶横浜市立大学医学部精神医学教室、⁷横浜旭中央総合病院、⁸神奈川県健康医療局保健医療部健康増進課

（背景、目的）多くの観察研究により、生活習慣病の危険因子である糖尿病、高血圧症、肥満に加え、抑うつ、活動性低下、喫煙などが認知症の危険因子であることが指摘されてきた。FINGER研究において、食事指導、運動指導、認知トレーニング、血圧管理といった生活習慣への介入による認知症ハイリスク者（生活習慣病や軽度認知障害を有する高齢者）への認知機能改善効果が報告されているが、わが国では大規模な認知症予防に関する複合的介入研究はこれまで実施されていない。今回、J-MINT研究の一環として、神奈川県在住の生活習慣病を有するあるいは生活習慣病のリスクが高い高齢者を対象とし、複合的認知症予防プログラム（運動プログラム、栄養指導、認知機能訓練）の認知機能低下抑制に対する有用性を18か月間のオープンラベルランダム化比較試験（J-MINT PRIME Kanagawa study）を用いて検討中であり、概要を報告する。（対象と方法）神奈川県内A団地（14,000人が居住し、高齢化率44%）に在住で、スクリーニング時に以下の基準を満たした65～84歳の198人を研究対象とした。1)生活習慣病（高血圧症、糖尿病、脂質異常症）を現在治療中2)BMI、血圧、血糖、脂質、喫煙の5項目で、2つ以上基準値外を有する3)MMSE 24点以上（認知症が疑われない）4)要介護認定を受けていない上記198人を介入群と対照群の2群にランダム化割付を行い、介入群に対して複合的認知症予防プログラムを実施し、18か月時点での認知機能の変化量を主要評価項目として2群間の比較を行う。発表当日は、参加対象者の特性、実施状況について報告の予定である。

シンポジウム 3

S3-1 新規の膜透過型オートファジーと神経変性疾患

株田 智弘

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

Tau や α -synuclein などのタンパク質の神経細胞蓄積は、認知症や神経変性疾患の原因やリスク因子となるため、我々は細胞内分解機構の解明が重要であると考へ研究を進めている。以前我々は RNA や DNA が ATP 依存的に直接リソソームに取り込まれ分解されるという膜透過型オートファジーを見だし報告した。また、RNA トランスポーターファミリーとして知られる SIDT2 がリソソーム膜に局在し、この分解経路において核酸のリソソームへの取り込みを仲介することも明らかにした。本研究において Tau や α -synuclein などのリソソーム分解について研究を進めた結果、このような細胞質タンパク質が ATP 依存的に直接リソソームに取り込まれ分解されるという新しい細胞内分解機構を見出した。SIDT2 は、リソソームへの ATP 依存的タンパク質の取り込みについても仲介しており、SIDT2 ノックアウトマウスの脳においては α -synuclein 量の増加が観察された。本シンポジウムでは、新規の膜透過型オートファジーの分子機構と神経変性疾患の関連性について最新の知見を紹介する。

S3-2 オルタナティブオートファジーと神経変性疾患

清水 重臣

東京医科歯科大学難治疾患研究所病態細胞生物

神経細胞がその恒常性を維持していく為の重要な機能の一つにオートファジーが有る。オートファジーは、リソソームを利用して、自己構成成分を分解するマシナリーであり、異常タンパク質の除去に関わっている。オートファジーには、Atg5 や LC3 が関与し広く解析されている通常型オートファジーと、我々が発見し、これらの分子が関与しないオルタナティブオートファジー（以下、新規オートファジー）が存在する。新規オートファジーは、Wipi3 分子に依存しており、この分子の欠損マウスを作製したところ、小脳を中心に神経細胞内に鉄が沈着し、神経細胞死を伴う神経変性疾患を発症することを見出した。また、多くの神経変性疾患においては、神経細胞内の不溶性の変性たんぱく質の蓄積が疾患発症に関わっている。新規オートファジーの活性化は、このような変性たんぱく質の減少に機能するため、我々は低分子化合物のスクリーニングを行い、新規オートファジー誘導化合物の開発に成功した。この化合物は、タウオパチーモデルマウス等に対して、その病勢軽減に有用であることを見出した。本講演では、新規オートファジーの脳における機能を概説するとともに、それを応用した創薬開発研究について最新の知見を報告する。

S3-3 パーキンソン病における新規リソソームストレス応答機構桑原 知樹, 阿部 哲郎, 櫻井まりあ, 小森 禎之, 舟川 開, 吉井 元, 岩坪 威
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

パーキンソン病 (PD) は大部分が孤発性であるが一部は家族性に発症し、孤発性・家族性の両者に関わる遺伝子として α シヌクレインと LRRK2 が同定されている。 α シヌクレインタンパク質の代謝には細胞小器官であるリソソームが関与し、一方、LRRK2 欠損動物は異常に肥大化したリソソームの蓄積を呈することから、両分子に関連した病態としてリソソームの異常が考えられる。本研究ではリソソーム障害を引き起こす細胞ストレスが LRRK2 と α シヌクレインの分子病態に与える影響の解明を試みた。LRRK2 は細胞内で一部の Rab をリン酸化するキナーゼであるが、我々は、クロロキンなどのリソソーム指向性薬剤を細胞に投与しリソソーム過積載を誘発すると LRRK2 による Rab リン酸化が亢進することを見出した。また、クロロキン処理により肥大化したリソソーム膜上に LRRK2 と基質 Rab が集積し、Rab リン酸化を介してリソソームの肥大化が抑制されるとともに、リソソーム内容物が細胞外に放出されることを見出した。これは細胞が有する新規のリソソームストレス応答機構であると考えられる。さらに、LRRK2 による Rab リン酸化の上昇は、リソソーム指向性薬剤のみならず α シヌクレイン凝集体の投与によっても誘発された。一方、細胞へのクロロキン投与により α シヌクレイン凝集体の細胞外放出が誘発され、これは LRRK2 や基質 Rab に依存的であった。すなわち、細胞へのリソソームストレス負荷は、LRRK2 による凝集 α シヌクレイン放出と凝集 α シヌクレインによる LRRK2 活性化を同時にもたらすことで、相互増悪サイクルを形成させるものと考えられた。PD 脳内において実際にリソソームストレスが亢進している可能性も示唆されており、本リソソームストレス応答機構が PD 病態の形成・拡大に寄与することが考えられる。

S3-4 LRRK2 によるリソソーム局在化制御と生物学的意義伊藤 弦太^{1,2}, 伊藤 恭平³, 富田 泰輔^{1,3}¹東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座, ²帝京大学薬学部生体分子化学研究室, ³東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) は家族性パーキンソン病 (PD) の責任遺伝子のひとつである。LRRK2 は孤発性 PD のゲノムワイド関連解析においても PD 発症リスクと関連することが示されており、PD の発症に重要な役割を果たすと考えられている。LRRK2 は生理的条件下において小胞輸送関連の低分子量 GTPase である Rab をリン酸化することが明らかになっている。家族性 PD の原因変異によりこのリン酸化が亢進することから、基質の過剰リン酸化が神経変性を引き起こすと考えられるが、その詳細なメカニズムは不明である。我々は、家族性 PD 変異を有する LRRK2 を HEK293A 細胞に過剰発現すると、リソソームが微小管依存的に核近傍に集積することを見出した。この局在変化は、LRRK2 基質のひとつである Rab12 のノックアウトにより抑制された。さらに、Rab エフェクタータンパク質 RILPL1 のノックアウトでもこの局在変化が抑制された。これらの結果から、LRRK2 による Rab12 の過剰リン酸化が RILPL1 との結合を促進し、微小管マイナス端方向へのリソソームの輸送を促進したと考えられた。

Lrrk2 ノックアウトマウスでは、2 型肺胞上皮細胞や近位尿管上皮細胞においてリソソームやその関連オルガネラの肥大化や内容物の蓄積が見られる。LRRK2 の機能喪失によりこれらのオルガネラの輸送が阻害されることで、その分泌障害や肥大化が生じる可能性が示唆された。一方、中枢神経系細胞においては、LRRK2 の発現や Rab12 のリン酸化はアストロサイトにおいて最も顕著に見られた。アストロサイトにおいて LRRK2-Rab12-RILPL1 経路が機能する可能性についても議論したい。

S3-5 新規マイトファジープローブ mito-SRAI を用いたマイトファジーの可視化と検出

片山 博幸, 宮脇 敦史
理化学研究所 CBS 細胞機能探索技術研究チーム

障害ミトコンドリアは、活性酸素種や、シトクロム c などのアポトーシス誘導分子を放出し、細胞にとって有害である。マイトファジーは障害ミトコンドリアを選択的に分解除去し、ミトコンドリアの品質管理、さらには細胞の恒常性維持に寄与していると考えられている。常染色体劣性（潜性）遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物である Parkin, PINK1 は、このマイトファジーの中核を担うタンパク質であり、Parkin や PINK1 の変異でマイトファジー活性が低下すると障害ミトコンドリアが蓄積、毒性を発揮してパーキンソン病の発症に至るといふ仮説が提唱されている。この仮説を検証し、パーキンソン病発症のメカニズムを明らかにするためには、マイトファジー活性を検出する方法が必要である。現在オートファジーの検出に最も広く使用されているマーカーは LC3 (MAP1LC3: Microtubule-associated protein light chain 3) であるが、この LC3 は非特異的なオートファジーのプローブであり、マイトファジーのような特異的オートファジーによる基質の分解を観察するには適していない。そこでわれわれは蛍光タンパク質の特性と FRET を利用したマイトファジープローブ mito-SRAI を作製した。このプローブはマイトファジーを可視化することが出来、そのマイトファジーシグナルが不可逆的であるため、動物個体での使用も可能であった。本公演では、この mito-SRAI の作動原理と、このプローブを用いた動物個体内でのマイトファジー観察、マイトファジー誘導薬剤のスクリーニングの例について紹介したい。

S4-2 質量分析による血液 A β の測定とその実用化への過程

中村 昭範
国立長寿医療研究センターバイオマーカー開発研究部

脳内 A β 蓄積を捉える血液バイオマーカーは、アルツハイマー病の早期診断・早期介入のチャンスを広げると期待され、ホットな研究領域となっている。近年、免疫沈降-質量分析法 (IP-MS), ELISA, Simoa, Immuno-Magnetic Reduction 等、様々な方法を用いてバイオマーカーの臨床的有用性を示す報告が相次いでなされているが、中でも IP-MS を用いた測定システムは精度が高いこともあり、他の方法に先駆けて実用化のフェーズに入ってきている。本シンポジウムでは、主に島津製作所と共同開発した血液 A β バイオマーカーについて、その概要や実用化への過程について紹介する。本法では、血漿サンプル 0.25 mL を磁気ビーズにつけた抗 A β モノクローナル抗体で免疫沈降を行い、次に MALDI-TOF を用いた質量分析で A β 関連ペプチドを分離して測定する。得られた測定値から APP669-711/A β 1-42 比と A β 1-40/A β 1-42 比を求め、更にこれらの標準化スコアを平均したものを Composite biomarker (CB) として算出する。この CB は、PiB-PET で判定した脳内 A β 異常蓄積の有無を、約 90% の精度で推定できることが複数のコホート研究のサンプルを用いて示されている。この測定システムの実用化に向け、2018 年から PMDA との相談を開始し、複数回の協議を重ねた結果、2020 年に「Amyloid MS CL」として医療機器承認を取得した。しかしこれは現段階では「血中アミロイドペプチド測定システム」としての承認であり、脳内の A β 病理を推定する方法としては認められていない。そこで、この測定システムが適切に使用されるように、厚生労働省科学研究費研究班（池内班）と AMED BATON 研究のワーキンググループにより適正使用指針を策定した。また、今後の適用範囲の拡大と保険収載を目指して、必要な追加データ取得のための前向き研究に BATON 研究の一環としても取り組んでいる。

シンポジウム 4

S4-1 体液バイオマーカーによる ATN 分類とその課題

春日 健作
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

2018 年に米国国立老化研究所 (NIA) とアルツハイマー病協会 (AA) は共同で、介入試験を推進させるため、研究領域においてはアルツハイマー病を生物学的に定義すべきであるとして ATN 分類を提唱した。当初、アミロイド沈着 (A), 病的タウ蓄積 (T), 神経変性・損傷 (N) の評価に画像バイオマーカーおよび脳脊髄液バイオマーカーをもちいていたが、その後、血液バイオマーカーの開発が急速に進み、その有用性が確立しつつある。アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の使用がいよいよ現実味を帯びてくるなか、ATN 分類による診断も研究領域から臨床での実用を考慮する時期にきている。体液バイオマーカーの実用化に向け、見つけ直すべき課題について述べたい。

S4-3 Tau, pTau and MTBR-tau biomarkers in Alzheimer's Disease and other tauopathies

佐藤 千尋, Nicolas Barthelemy, Kanta Horie, Randall Bateman
米国ワシントン大学医学校

Recent studies by us and others suggest that in both cerebrospinal fluid (CSF) and blood, phosphorylated tau (ptau) at T217 (pT217) strongly correlate with amyloid pathology and outperforms the classic ptau biomarker used in research and clinic, pT181, as a biomarker of Alzheimer's disease (AD). This led to our ongoing and recent efforts to further identify tau species that contributes to or results from pathogenesis of AD. In our laboratory, we utilize immunoprecipitation and quantitative mass spectrometry to capture the heterogeneity of tau, including phosphorylation at multiple sites, truncations and isoforms. In autosomal dominant AD mutation carriers, CSF ptau at different sites (i.e. pT181, pT205, pT217) were shown to increase at different stages of disease. CSF tau is truncated at mid domain and primarily exists as a N-terminus stub, but we have recently identified complementary C-terminus stub containing Microtubule Binding Region (MTBR), which we call MTBR-tau. We found that MTBR-tau is a new AD biomarker, correlates with tau pathology and associates with different stages of AD. This presentation will summarize different species of tau, ptau and MTBR-tau and their sensitivity and specificity as AD biomarkers. We will also show that CSF pT217 is increased in MAPT R406W mutation carriers without amyloid pathology, suggesting that pT217 is not specific to AD.

S4-4 超高感度 digital ELISA による血液バイオマーカーの定量

徳田 隆彦, 建部 陽嗣
量子科学技術研究開発機構

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症疾患および神経変性疾患の診断には、その脳病理の進展段階を反映するバイオマーカー (BM)、とくに非侵襲的・効率的で広く利用可能な血液 BM の開発が求められている。AD の脳病態を BM によって診断・分類するために 2018 年に提唱された ATN biomarker classification system では、体液 BM は全て髄液 BM であったが、近年、ATN-BM を血液で定量し有用性を示した報告が続々と行われている。その多くが、超高感度 digital ELISA システム (Simoa) を用いて定量を行っている。我々は、国内ではいち早く Simoa を導入し、2017 年 9 月には、p-tau (ATN の “T”) をヒトの血漿中で測定できる定量系を世界で最初に報告した。その後、Simoa や質量分析法などで定量した血液中の Aβ42/40 比が脳内のアミロイド沈着を反映すること (ATN の “A”), および Simoa あるいは電気化学発光 ELISA 法 (MSD) で測定した複数の血中 p-tau 分子種 (ATN の “T”) が AD 脳のタウ病理診断に有用であることが、続々と報告されている。また、ATN の “N” についても、近年、多くの報告で血液中 neurofilament light chain の有用性が報告されている。

以上のように、AD の脳病理を反映する ATN BM を多項目血液 BM として実施することが現実化しつつある。さらに、実際の高齢認知症患者においては合併病理の頻度が高いことを考えると、ATN システムを超えたより多項目の BM (AT (X) N or ProVEN) から構成される BM システムの構築へと世界は動いている。今後の認知症診療・研究でも、ATN BM に加えてその他の α-シヌクレインや TDP-43 などを包含した多項目血液 BM の開発と大規模コホートサンプルによる検証は極めて重要である。今回の発表では、血液 BM の現状と我々がやっている Simoa による多項目 BM システム (ProVEN) などについて概説したい。

シンポジウム 5

S5-1 東日本大震災後の仮設住宅・災害復興住宅に居住する高齢者の健康調査と認知症予防

古川 勝敏¹, 石木 愛子¹, 富田 尚希², 沖永 壯治³, 荒井 啓行⁴
¹東北医科薬科大学医学部地域医療学, ²東北大学病院加齢・老年病科, ³東北福祉大学健康科学部医療経営管理学科, ⁴東北大学加齢医学研究所認知症治療医薬開発寄附研究部門

我が国は環太平洋火山帯に立地し、且つ国土の一部は太平洋に面した亜熱帯地域に属しており、地震、台風は避けられない立地である。2011 年の東日本大震災の影響は、高齢者や認知症患者に対して大きかったのは間違いない。体育館等の避難所では、認知症患者の徘徊、尿便失禁、興奮、せん妄など様々な Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) が発生し、避難所生活をより過酷なものとした (Furukawa and Arai, Lancet 2011)。宮城県内の病院において、アルツハイマー病患者を対象に、震災前後で比較したところ、中核症状 (MMSE) においても、BPSD (NPI-Q) においても、非被災群よりも被災群において有意に増悪しており、その増悪度は自宅に居住した群よりも避難所生活をした群で顕著であった (Furukawa et al. J Neurol 2012; Furukawa et al. Geriatr Gerontol Int 2013)。また、仮設住宅に居住する高齢者を対象に行った簡易認知症検査において認知症が疑われる割合は、他地域での調査より高かった (Ishiki et al. Geriatr Gerontol Int 2012)。足かけ 3 年間の認知機能の経時的変化についての検討も行い、認知症の可能性のある高齢者の割合は、年を追うごとに有意に上昇していた (Ishiki et al. Plos One 2016)。一方、仮設住宅居住高齢者を対象に介護予防、認知症予防の取り組みが我々のグループも含め各種行われ、多くの positive な結果が得られている。東日本大震災の被災者の多くは既に災害復興住宅への転居が終わり、多くの高齢者は仮設住宅で形成されたコミュニティ、生活基盤が一度失われ、また一から新生活を余儀なくされるという過酷な現実と直面し、更なる孤立や孤独死も危惧されている。実際、既に災害復興住宅に転入した住民から「仮設に戻りたい」という声も少なからず聞こえてきている。今後も災害復興住宅等の新たな居住環境における健康調査、介護 & 認知症予防の試みは不可欠ではないだろうか。

S4-5 Current state of CSF and blood biomarkers in Alzheimer's disease

Tobias Bittner
F.Hoffmann-LaRoche/Genentech, Basel, Switzerland

Biomarkers are currently being used as valuable tools in clinical trials and clinical routine to improve drug development and to enable a timely diagnosis of patients with Alzheimer's disease (AD). Besides imaging biomarkers like amyloid and tau PET, fluid biomarkers can be reliably measured in cerebrospinal fluid (CSF) and blood to better understand neuropathological, neurodegenerative, and neuroinflammatory processes in the context of AD. The presentation will cover what biomarkers are measurable in CSF and blood today, the different contexts of use of these biomarkers including clinical performance characteristics and current development status across different methods, the importance of standardization of pre-analytical sample handling as well as the advantages of automatic measurement.

S5-2 COVID-19 による認知症診療の現状と対策

武地 一
藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科

COVID-19 は高齢者で重症化しやすいため、2020 年 1 月に日本での流行が始まって以来、認知症患者にとっても脅威となった。世界各国でも高齢者施設などでクラスターが発生し、多くの死亡者が出た。そのような状況の中、認知症専門外来への受診の動向が注目されたが、私どもの施設では初めての緊急事態宣言の際に一時的に紹介受診が減少したもののすぐに回復が見られ、再診患者においても一時的に電話再診や予約日の変更があったものの、すぐに通常診療に戻った。その点では、認知症専門外来が、必要かつ急を要する受診が少なくないことを物語っていた。一方、身体合併症での入院患者に対応する認知症ケアチームでは、高齢者施設などで COVID-19 に感染し肺炎症状などで入院する患者への対応を求められることになった。これらのケースについては、認知症ケアチームも開始から 4 年が経過していたことから、担当病棟の看護師への助言を行うことで対応できることが多かった。病床数や病院の機能によって大きく異なる点も多いと思われるが、症例を提示して振り返りたい。2018 年 6 月に厚生労働省から示された「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」に沿って、認知症の人の意思を尊重しつつ治療方針の決定が行われるケースが多かったと思われるが、今後、ガイドラインの更なる浸透が求められる。ワクチン接種の普及によっても状況は大きく変化するとと思われるため、その点も踏まえ、COVID-19 流行の教訓を振り返りたい。

S5-3 COVID-19 による認知症初期集中支援への影響と対策

中西 亜紀^{1,2}

¹大阪市福祉局, ²大阪市立弘済院附属病院

認知症初期集中支援チーム（以下チーム）は、複数の専門職が、認知症が疑われる人、認知症の人とその家族等を訪問し、初期支援を包括的・集中的に行い、自立生活のサポートを行うものである。早期診断・対応のための重要施策として、H30年4月迄に全自治体に設置された。大阪市は、人口約275万人（高齢者約75万人）、高齢化率25.8%で、24区に66地域包括支援センター（以下包括）が設置されている。H26年のモデル実施後、H28年に24区各1チーム設置し、各チームに認知症地域支援推進員を併置、チーム設置包括を認知症強化型包括とし、包括担当圏域を越えて各区全域の認知症施策の拠点と位置づけた。

全市展開後、年間約1,400人が支援されてきたが、COVID-19感染拡大に伴いR1年度1,302人、R2年度1,241人の支援に留まった。

地域活動の休止による相談機会の減少、相談者側の訪問への抵抗が窺われ、感染拡大当初から初期対応遅れが懸念された。インフォーマルサービスの休止が目立ち、特に軽症者や若年者の居場所がなく、また介護サービスの縮小・休止や利用控え等から、家族負担が増加した。そこで、家族負担軽減目的の情報提供、他事業と連携した電話やボスティング、非常事態宣言の合間の訪問等による状況確認等が積極的に行われた。周知・啓発の場の減少に対しては、YouTube、SNS等の活用、自粛対象外機関への積極的な周知活動が多くみられ、医療機関からの相談は増加した。

感染蔓延の長期化で、認知症の重度化、身体機能低下や精神症状悪化が目立ち、認知症の気づきよりも課題発生に伴う相談が増えたが、円滑な受診や入院が進み難く、短時間少人数訪問、かかりつけ医等の往診協力等、必要な支援を届ける工夫がなされている。

続く感染蔓延下で、チームは今後も支援を模索しつつ進めなくてはならない。そのための情報提供や連携体制の強化を、行政が積極的に推進する必要がある。

シンポジウム 6

S6-1 神経オルガノイドを用いたALS創薬応用

川田 治良

株式会社 Jiksak Bioengineering

神経変性疾患は、神経細胞が死滅し、減少することによって神経系の機能が触まれる病気である。代表的な神経変性疾患として Parkinson 病・Huntington 病・Alzheimer 病・筋萎縮性側索硬化症 (ALS)・Charcot-Marie-Tooth 病などが知られており、それぞれの疾患において異なる種類・部位の神経細胞が選択的に死滅するが、特定の神経が死滅する理由は十分に理解されていない。疾患の発症メカニズムを明らかにし、ターゲット分子を同定することが、治療開発への近道であると考えられている。いまだ神経変性疾患を根本的に治癒できる薬の開発には至っておらず、新たなアプローチによる研究が期待されている。弊社は、iPS 細胞由来神経細胞のスフィアと軸索束組織が一体となった神経オルガノイドと呼ばれる培養技術を用いて、ALS 創薬に応用している。主に、社内プロジェクトでは神経筋接合部 (NMJ) と呼ばれる運動神経と骨格筋を結ぶシナプスの強化する治療薬開発を進めている。神経オルガノイドの軸索束組織自体を移植し、末梢神経損傷に対する再生医療技術を開発するプロジェクトも進行しており、神経オルガノイド技術を様々な新しい分野へ応用している。本学会では、進行中のプロジェクトの紹介やアカデミアと進めている神経オルガノイドを用いた病態解析などの共同研究の紹介を行う。

S5-4 認知症専門医からみたパンデミックの影響と今後のあるべき対策

新美 芳樹, 日本認知症学会社会対応委員会 COVID-19 対応ワーキングチーム

東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室

COVID-19 は、経済的にも身体的にも、比較的脆弱となる高齢者や認知症を有する人々、そしてそれらの方々の介護者やインフォーマルケアの提供者にも大きな影響を与えている。高齢では COVID-19 が重症化しやすいことはよく知られているが、認知症を有する人の場合には、高齢で基礎疾患を有する場合も多く、重症化を含めてリスクが高い。また、COVID-19 では神経合併症が起きることも知られているが、感染後の後遺症 (Long Covid) のなかに、Brain fog など、脳機能の低下が長期に及ぶような病態の存在も疑われている。しかし、COVID-19 の影響は、病態への直接的な関与だけではなく、外出頻度の低下、社会参加の機会の低下、身体活動度の低下などがもたらす影響も考慮しなければならない。

日本認知症学会社会対応委員会 COVID-19 対応ワーキングチームでは、2020 年、認知症学会専門医を対象に、状況の把握のためのアンケートを行った。本シンポジウムでは、その結果を再度検討し、COVID-19 パンデミックが認知症診療に与えた影響を振り返りながら、今後の認知症診療における課題について言及したい。

S6-2 ベンチャー起業によるヒト神経幹細胞オリゴジーニーを用いた神経疾患治療への取り組み

城戸 常雄¹, 上野 勝巳¹, 近藤 洋², 藤島 和人²

¹株式会社オリゴジェン, ²大阪医科薬科大学解剖学教室

アルツハイマー病 (AD) の初期において白質機能障害が先行し、認知機能低下を促進させることが知られていたが、最近の研究では白質の主要構成成分である髄鞘の機能障害による神経細胞の自発的な活動上昇が学習障害を引き起こすことが分かってきた (Glia 2020; 68: 193-210)。中枢神経では成体オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) がオリゴデンドロサイトに分化して髄鞘を形成しているが、成体 OPC は NG2 グリアとしても知られている。

NG2 グリアは中枢神経を構成する細胞の 5-10% を占めると言われ、加齢により NG2 グリアの減少や機能低下が起こってくる。実験的に NG2 グリアを減少させると炎症性 M1 マイクログリアの活性化や海馬の萎縮を引き起こされる事が報告されており、3×Tg-AD マウスにおいては NG2 グリアの破壊や老化による増殖抑制によるオリゴデンドロサイトの再生産が障害されている事も報告されている。そのため NG2 グリアの数の増加や機能回復が可能なら、神経炎症の抑制や神経細胞保護などの効果が期待でき、AD 治療につながる可能性がある。弊社の開発しているヒト神経幹細胞「オリゴジーニー」はオリゴデンドロサイトに非常に効率よく分化する事を特徴としており、脱髄モデルマウスの脳に移植するとミエリン塩基性蛋白陽性の成熟オリゴデンドロサイトに分化してコンパクトミエリンを形成するが、脱髄がない場合は 1 年以上 NG2 グリアの状態分化せずに存在する。そのためオリゴジーニーの移植により正常な機能を持つ NG2 グリア数を増加させる事が出来ると考えられ、この細胞を用いた AD 治療が可能であるかもしれない。現在は先天性大脳白質形成不全症や多発性硬化症などの脱髄疾患に対する治験準備を進めているが、将来は AD 治療に向けて研究開発を進めていく予定である。本講演においては、弊社の研究内容や起業経験について語りたい。

S6-3 尿からの精神疾患診断大西 新^{1,2}¹株式会社 RESVO, ²鳥根大学医学部免疫精神神経学共同研究講座

うつ病や統合失調症をはじめとする精神疾患は約5人に1人が生涯に一度は罹患する疾患で、発症してしまうと治療には長い期間がかかり、その社会的損失は年間数兆円におよぶと言われている。精神疾患は適切な診断、早期の介入が重要であると考えられており、早期に専門的支援や適切な治療が受けられれば、予後がよくなることが報告されている。精神疾患は精神疾患発症危険状態（At Risk Mental State; ARMS）を経由して発症すると考えられていることから、精神科医療において ARMS 診断は非常に重要である。しかしながら、ARMS の診断は専門の精神科医でなければ難しいため、客観的な ARMS を把握できる検査薬の開発が切望されていた。精神疾患研究に特化したバイオベンチャーである（株）RESVO は2018年に鳥根大学医学部に共同研究講座を設置し ARMS 尿検査薬の開発に着手し、2019年に ARMS 尿検査薬の基本特許を出願し取得した。その後速やかに実用化に向けた取り組みが行われ2021年に学術論文の出版及び研究用として予防医療検査サービスのバイオニアである（株）プリメディカの商業利用が始まった（<https://www.premedica.co.jp/info/2698/>）。現在、（株）プリメディカと共同でこの技術を応用した全く新しいメンタルストレス検査サービス事業の開発が進められている（<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000001.000072604.html>）。近年、コロナの蔓延による在宅勤務等で社会的にストレスが増大しています。ストレスは精神疾患の引き金になるだけでなく、様々な身体的な疾患も引き起こすと考えられており、ストレス管理は重要な社会課題となっており、当該検査サービスの速やかな普及拡大がこの課題解決に貢献するのではないかと期待されている。本シンポジウムではバイオベンチャーを起こした経緯、資金調達や実用化に立ちはだかった壁などについて講演する。

シンポジウム7

S7-1 認知機能の長期経過を、臨床と画像で長期観察し得た、高齢者一剖検例臨床：村山 繁雄^{1,2}、齊藤 祐子³、石井 賢二³¹東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク、²大阪大学大学院連合小児発達学研究所子どものこころの分子統御機構研究センターブレインバンク・バイオリソースセンター部門、³東京都健康長寿医療センター研究所臨床画像

Discussant：石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

病理：齊藤 祐子

東京都健康長寿医療センター研究所神経病理（高齢者ブレインバンク）

症例：70代男性、主訴：歩行障害、家族歴・既往歴：特記すべきことなし。職業歴：高学歴、技術開発、定年後は社交ダンス教師。息子二人も高学歴。現病歴：配偶者が気分障害で、患者の言葉の暴力にあ配偶者主治医がアルツハイマー病（AD）としてドネペジルを投与したところ、歩行障害を自覚し初診。現症：神経学的に、ごく軽度の筋強剛を左右差なく手指に認める以外、神経学的に著変なし。臨床経過：認知症バスに依り、MRI VSRAD、ECD SPECT eZis、神経心理検査（MMSE、HSDR、RBMT等）、髄液バイオマーカー（アミロイドベータ蛋白、タウ、リン酸化タウ）でADは否定。本人の研究協力意志を尊重し、FDG、PIB PET 施行。アリセプト服用による薬剤性パーキンソン症候群の診断で、休薬によりパーキンソン症状は改善。その後臨床・画像フォローを行った。80代になり自覚的物忘れあり、再度バス入院検査を行った。短期記憶に限定した認知機能低下の悪化、MRI上側頭葉内側面軽度左右差を伴う局所性萎縮を認めたが、バイオマーカーに変化はなかった。運動障害が進行しダンス教師は辞めた。80代後半より配偶者との生活が困難となり、同じ介護施設に入所。90代になり嚥下障害が出現、誤嚥性肺炎で3回目最終入院となった。認知機能検査では短期記憶障害が突出しているが、終戦時理研で機器開発した記憶を正確に論述できた。この時点で本人が生前献脳事前同意登録意志を表明し、親族も支持した。嚥下訓練で十分な摂食は得られなかったが、本人は胃瘻を拒否、尊厳死を表明、施設も看取り、ブレインバンク登録同意協力を約束した。本人の希望で施設に退院し、死亡後ご遺族が遺志を守り、搬送剖検、ブレインバンク本登録を行った。

S6-4 バイオテックの社会実装に必要なエコシステム

井上 浄

株式会社リバナス

研究開発型ベンチャーが育たないと言われてきた日本で、累計1,000以上のベンチャーもしくはベンチャー形成前のアカデミアの研究チームを集積し、100億円以上の資金流入を実現したエコシステム「TECH PLANTER」を、リバナスは2014年から7年間かけて構築した。2021年は40社のパートナー企業が参画し、研究からの社会実装がさらに加速する体制となった。また東南アジア6カ国への展開も行き、各国政府からの期待も大きい。

本発表では、リバナス独自のエコシステム形成の歴史を振り返りながら、アカデミアの技術を社会実装することを可能にしたTECH PLANTERの取り組みや創出事例、そして精神疾患の克服を狙う研究がアカデミアの外に出た先の世界感を紹介したい。

S7-2 緩徐進行性の不随意運動と認知機能障害を呈し、17年の経過で死亡した40歳女性剖検例

臨床・Discussant：中里 祐毅、金丸 和樹、宮本美由貴、酒井 克也、海老原由佳、杉山 崇史、望月 仁志、塩見 一剛

宮崎大学医学部脳神経内科

病理：佐野 輝典

国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

【症例】死亡時40歳、女性【既往歴】特記事項なし【家族歴】母：同症あり、40歳で死亡。母方の伯母2名：同症あり、40歳代で死亡。叔父1名：同症あり、詳細不明。姉：28歳で発症。他院入院中【現病歴】出生や成長、発達に異常はなかった。X-17年より瞬目が目立つようになり、徐々にその頻度が増えた。X-14年より体幹をくねらすような動きも出現した。これらの不随意運動は睡眠時には消失し、起床時や緊張する際に増強した。同年受診したA病院神経内科で脳MRI検査を実施され、両側尾状核と側頭葉の萎縮を指摘された。血液検査で異常はなかった。診断的に同年7月にB大学病院を受診した際には顔面と頸部、四肢に不随意運動は拡大していた。転居に伴いX-9年より当科外来で薬物療法を行ったが、X-7年ごろからは寝たきりで発語がなく、意思疎通は困難となった。X-6年に嚥下障害に対して経皮的胃瘻造設術を、X-4年に喉頭気管分離術を実施した。X年9月に半年おきの定期的な胃瘻交換目的に入院した。【内服薬】テトラベナジン（12.5mg）3錠3回毎食後、バクロフェン（5mg）1.5錠3回毎食後、トリヘキシフェニジル（2mg）1錠2回朝夕食後【入院後経過】入院時、顔面と四肢に不随意運動を認めた。経鼻内視鏡下に胃瘻交換を実施した。処置後より37℃台の微熱がみられ、処置4日後に38℃台の発熱をきたした。尿所見から尿路感染症と診断し、抗菌薬点滴による治療を開始し、速やかに解熱した。処置後8日後16時10分が最終安否で、17時40分にベッド上で呼吸停止した状態で発見された。ただちに心肺蘇生を開始されたが、心静止の状態で自己心拍再開はなく、死亡確認となった。死因についてAi-CTでは明らかな異常は指摘されず、死後2日目に当院で病理解剖を行ったが、直接死因となりうる所見は指摘されなかった。生前からの希望に基づきブレインバンクに登録し、脳病理の評価を依頼した。

シンポジウム 8

S8-1 アルツハイマー病の早期診断を目指した鉄沈着と水動態のMRI解析

工藤 興亮

北海道大学大学院医学研究院画像診断学教室

アルツハイマー病の神経病理を反映する画像バイオマーカーとしてはアミロイドPETやタウPETがあるが、これらのPET検査を行える施設は非常に限られている。しかし、MRIの新しい撮像法・解析法である定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) ではAβやタウの蓄積に伴う鉄沈着、あるいは二次的細胞変性に伴う鉄沈着を定量的に計測することが可能であり、アルツハイマー病の早期診断に寄与することが期待されている。我々は新しいQSM解析法を用いて、アルツハイマー型認知症患者やMCI患者において脳内鉄沈着に起因すると思われる有意な磁化率上昇を検出することに成功しており、QSM画像における磁化率上昇とアミロイドPETにおけるAβ沈着に有意な相関があることも明らかにした。また、アルツハイマー病におけるAβ沈着には脳内の水動態が関与していることが示唆されているが、我々は酸素の安定同位体であるO-17で標識した水分子をMRIで画像化・定量化することに成功し、脳内の水動態の解析が可能になりつつある。O-17標識水の髄腔内投与より、特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病患者にて脳内水動態の違いも描出可能であり、近年話題となっているlymphatic systemの評価法を確立することで、アルツハイマー病の早期診断が実現できる可能性がある。

S8-3 アルツハイマー病の一次、二次予防を目指した新規MRI計測技術とその応用瀧 靖之^{1,2}¹東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野、²東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター

アルツハイマー病 (AD) は早期から海馬体積の萎縮を呈し、また病理学的にはアミロイドβ (Aβ) の脳内沈着を特徴とする最多の認知症病型である。そのためADの早期診断において、これまでは海馬体積の萎縮の程度を解析するなどの手法が一般的だが、更なる精度の向上が望まれるのが現状であった。加えて、Aβを標的とするアデュカヌマブがFDAで条件付き承認されるなど、認知症の治療戦略はAβの蓄積があり無症状のプレクリニカルADや軽度認知障害 (MCI) に移行しており、臨床現場で利用可能で精度の高いAβ検出法の開発が求められるようになってきた。以上から我々はADの一次、二次予防を目指した新規MRI計測技術として、畳み込みニューラルネットワークを用いた超高速かつ高精度の海馬体積算出プログラムである「Hippodeep」を開発し、更に位相情報を用いて特定の物質や構造物を選択的に強調して可視化する特殊なMRI画像である位相差強調画像化法 (PADRE)、モルフォロジー演算技術を組み合わせた「アミロイドMRI」を開発し、MRIでの脳内Aβ沈着の可視化に成功した。本講演では、HippodeepおよびアミロイドMRIの技術の概要と応用可能性について概説を行う。Hippodeepは、極めて微細な海馬体積の変化を検出できることから、我々は東北大学発スタートアップ企業である株式会社CogSmartから、脳ドックにおける将来の認知症リスクの可視化に関する事業として市場に公開している。また、アミロイドMRIは現在更なる検出精度の向上を目指しており、この実用化により認知症患者での効果的な層別化と治療戦略の適正化、プレクリニカルADやMCIにおける早期介入の実施や、治験期間・コストの大幅な削減による新規治療薬の上市の加速という効果が見込まれる。これらの新規MRI計測技術が認知症の発症予防と制圧への一助となることを期待したい。

S8-2 NODDI, 構造ネットワーク, 脳年齢松田 博史^{1,2,4}, 曾根 大地³, 重本 蓉子⁴, 佐藤 典子⁴¹福島県立医科大学学生体機能イメージング講座、²南東北創薬・サイクロトロン研究センター、³東京慈恵会医科大学、⁴国立精神・神経医療研究センター

認知症への新規のMRIの応用として、拡散テンソル画像から神経突起密度や神経突起散乱を計測するNeurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) と3DT1強調画像から解析する構造ネットワークおよび脳年齢について自験例をもとに提示する。11C-PiB PETでアミロイド陽性のアルツハイマー病スペクトラム (AD-S) 群27例とアミロイド陰性の認知機能正常 (HC) 群31例にNODDI解析と18F-THK5351によるタウ/神経炎症PETを行った。AD-S群では、タウ/神経炎症程度と神経突起密度および散乱は側頭葉内側および外側領域で負の相関を示した。遅延再生、見当識、実行機能といった認知機能との関連においては、タウ/神経炎症程度との相関には及ばなかったものの、NODDIは後部帯状回や側頭葉内側部で有意の相関を示した。一般臨床で撮像される3DT1強調画像からグラフ理論にもとづいて解析される個人レベルのネットワーク指標は、タウ/神経炎症程度とHC群では正の相関を示したが、AD-S群では逆に負の相関を示し、アミロイドとタウの共存が脳内ネットワークを障害することが明らかとなった。また、HC群では尾状核においてタウ/神経炎症程度とネットワーク指標の正相関が検出された。一方、認知症の予防においては、脳年齢を若く保つことが肝要と考えられる。3DT1強調画像から機械学習により推定される脳年齢を人間ドック受診者において血液生化学データ等と比較した。その結果、男性では、総ビリルビン、血清鉄、空腹血糖値の順に、女性ではHDLコレステロール、アルブミン、クロールの順に影響を受けており、生活習慣が脳老化に影響を及ぼすことが判明した。これらのMRIによる新たな解析法は認知症におけるバイオマーカー指標としての貢献が期待される。

S8-4 正常加齢と早期認知症の脳内回路所見の相違から見た認知症の病態

渡辺 宏久

藤田医科大学医学部脳神経内科

脳内ネットワークの空間的な関係を可視化し、そのレジリエンスや破綻の特徴を理解することは、加齢に対する認知機能の維持や、認知症の発症過程や様式を理解する上で必要不可欠である。ネットワークの中でも脳ハブと呼ばれる領域は、脳の大規模ネットワーク内および大規模ネットワーク間のコミュニケーションに重要であり、多感覚統合ネットワーク内やデフォルトモードネットワーク内に含まれる。病理学的に、脳ハブ領域には多くのシナプスがあり、大量のエネルギーを必要とすることが分かっている。それを反映して同領域にはATP関連遺伝子の発現が豊富で、糖代謝PETでは高い活性を示す。脳ハブ領域は加齢においても良く保存され、認知機能の維持に重要な役割を果たすことが示されている。一方、神経変性性認知症では、共通して脳ハブ領域が病変の好発部位となることも明らかとなっているが、なぜ脳ハブ領域に病変が出現しやすいのか、その機序については未解明である。我々の多数例の正常加齢の検討では聴覚、視覚、感覚運動などの一次情報処理ネットワークの破綻が脳ハブにおける過活動に関連していた。この過活動を支えるためには十分なエネルギーが必要であるが、ATP産生の中心であるミトコンドリアの数と機能は、10年ごとに約8%減少するため、脳ハブの代償機能に伴う過活動は、エネルギーの需要と供給のアンバランスを加速させると想定される。興味深い事に、聴覚低下、視覚低下、運動量低下は認知症の危険因子であり、エネルギー産生に係わる脂質や糖は、認知症の病態に密接に関連している。脳ハブの過活動とエネルギー不全に着目することは、認知症の病態理解の進展と、新規治療薬開発へとつながっていく可能性がある。

S8-5 フッ素 MRI によるアミロイドβ・タウ病理の画像化研究

柳沢大治郎, 田口 弘康, 遠山 育夫
滋賀医科大学神経難病研究センター

磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging; MRI) は原子核の核磁気共鳴を利用した画像法である。一般的には水素 (^1H) が対象となるが, MR 装置の高磁場化が進んだことで, 炭素 (^{13}C), 窒素 (^{15}N), 酸素 (^{17}O), フッ素 (^{19}F), リン (^{31}P) など低感度核種の検出も可能になってきている。中でも ^{19}F は, NMR 感度が ^1H に次いで高い, 非放射性安定同位体で天然存在比が 100%, 生体内にはほとんど存在しないという特徴を有する。我々はこれらの性質に着目して, ^{19}F 標識プローブを用いたフッ素 MRI を研究してきた。これまでにアミロイドイメーシングプローブとして, クルクミン誘導体やベンゾオキサゾール誘導体, タウイメーシングプローブとしてプタ-1,3-ジエン誘導体を開発し, 7 テスラ実験動物用 MR 装置を用いることで, 遺伝子改変マウス脳内のアミロイド斑またはタウ病理のフッ素 MRI による画像化に成功した。さらに最近, アミロイドβオリゴマーを標的としたプローブとしてケト型クルクミン誘導体を開発した。この化合物は *in vitro* においてアミロイドβオリゴマーに選択的な結合力を示し, APP/PS1 遺伝子改変マウスを用いた解析では脳への移行性とアミロイド病理への集積性を示した。そこで, フッ素 MRI による画像化を検討したところ, APP/PS1 遺伝子改変マウスでは野生型マウスに比べて有意に強い信号が検出された。フッ素 MRI による複数標的の同時画像化技術を開発中であり, この技術を用いると Aβ オリゴマー, Aβ フィブリル, リン酸化タウの同時イメージングも理論的には可能である。認知症画像診断法として高磁場 MR 装置を用いたフッ素 MRI は有用であり, 将来の臨床応用が期待される技術である。

S9-2 臨床研究における認知機能評価の品質管理

井原 涼子
東京都健康長寿医療センター脳神経内科

抗認知症薬の治験において, 臨床的な有効性評価には認知機能検査と臨床評価の施行が欠かせない。しかしながら, 認知機能検査は評価者の施行手順や採点のミス, 評価者の変更といった外的要因によって, 得点の「ブレ」が生じる。昨今, 軽度認知障害や前臨床期といった認知機能の経時変化の小さい病期を対象とした研究が増えており, その中で真の変化を検出する阻害要因となりうる外的要因によるブレを最小化することが極めて重要である。

品質を一定にするための取り組みとして, 研究開始前の事前教育と開始後の継続教育の両方が必要である。事前教育はマニュアルの整備とマニュアルをベースとした模擬セッションの実施からなる。継続教育は, 実際の施行に対する疑義照会や施行手順の逸脱へのフィードバックが相当する。密室で行われる認知機能検査に対して疑義照会やフィードバックを適切に行うには, 記録用紙だけでは情報量が限られるため, セッションの録音が必要である。事前教育は馴染みがあるだろうが, 継続教育はアカデミア主導の観察研究ではあまり馴染みがないかもしれない。

米国の臨床研究施設では 1 施設に属する心理士の数が多く, 単施設で行うコホート研究において, 検査者とは別の心理士がセッションの録音または録画を視聴しフィードバックすることで, 施設内で品質管理・施行手順の均一化を行ってきた。その方法を拡張する形で多施設共同治験でも同様の方法が採用されている。日本では複数の心理士を抱える施設は少なく, また認知機能検査の実施を派遣心理士に頼る施設も多く, 心理士が施設内で継続教育を受ける機会がない。そこで, 主に前臨床期アルツハイマー病を対象としたアカデミア主導の多施設共同研究 J-TRC では, 記録用紙と録音データを提出し, 疑義照会とフィードバックを行う方法を試しに採用し, 現在のところうまく機能している。今後の臨床研究においても同様の取り組みが期待される。

シンポジウム 9

S9-1 臨床神経心理士の学会認定制度について

池田 学
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

認知症の超早期診断, さらには疾患修飾薬の開発がますます注目されることに伴い, 正確な診断のための補助診断ツールとして, あるいは疾患修飾薬の効果判定のための評価尺度として, 認知機能評価の重要性と限界が論じられるようになった。そもそも, 認知症性疾患の認知機能を上記のような目的で評価するためには, 各疾患の重症度別の認知機能障害の特徴やその背景となる神経基盤を熟知していなければ, 精緻な評価は難しく, ましてや評価尺度の開発は不可であろう。欧米では, このような研究分野の担い手の大部分は, (一部臨床医は含まれているものの多くは医師以外の専門職である) Neuropsychologist と呼ばれる専門職である。そこで, 日本神経心理学会と一般社団法人日本高次脳機能障害学会は共同で 2019 年度に学会認定資格「臨床神経心理士」を創設した。「臨床神経心理士」資格制度は, 神経心理学に関する専門的知識・技能ならびに対人援助職としての能力を備えた専門家を養成する制度である。臨床神経心理士の受験資格としては, 1) 公認心理師, 医師, 言語聴覚士, 作業療法士, 理学療法士のいずれかの資格を有する者, 2) 日本神経心理学会又は日本高次脳機能障害学会に 3 年以上所属し, かつ神経心理学に係わる実務又は教育に関する 3 年以上の経験を証明できる書類を提出した者と, されている。当日は, 本制度の詳細と, わが国の認知症医療において期待される役割について論じてみたい。

S9-3 認知機能検査の限界と今後の方向性

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

認知障害は認知症の中核である。認知機能検査の意義を考えると, 鑑別診断, 能力障害や生活上の問題の推測, 重症度, 進行速度, 治療に対する反応の計測などが挙げられる。これらは認知症の診断, 治療法に関しての意志決定と効果判定, 処遇の決定に必須である。どのような優秀なバイオマーカーが出現したとしても, 重要性は変わらない。認知機能検査では能力がスコアで表現されるが, スコアには計測の目的である大脳疾患に起因する能力低下以外に多くの交絡因子が関わる。被験者の背景 (年齢, 教育歴, 職業など) や施行時の状況 (不安, 緊張, 疲労, 意識, 動機など), 言語の理解能力がスコアに影響する。これらのことは一定のカットオフ値を用いて診断する場合は感度と特異度に影響し, また縦断的にみるときには練習効果が大きいに影響を及ぼす。評価法の限界を知っておくことに加え, これらに配慮した新たな評価法を開発していくことも必要である。

認知機能検査は, 臨床神経心理学を背景として開発されたものである。認知機能検査を正しく遂行し, 前述の交絡因子を考慮した上で結果を解釈するには神経心理学の知識が必要である。本邦では従来から聴覚言語療法士および作業療法士が役割を果たしてきたし, 最近誕生した公認心理師にも期待が寄せられている。認知機能検査に内在する検査者間信頼性に加えて, 検査者の力量が問われる。現状では検査者の養成が十分とは言えない。いわゆる「紙と鉛筆」のテストに代わって, 様々なコンピュータ化されたテストとテストシステムが開発されている。施行やスコア化に神経心理学的な知識は必要としない。省力化, 効率化という点, さらに費用の点での利点は大きい。認知機能低下がないことを示すには十分で, スクリーニングには有用である。しかし交絡因子は従来の検査以上に関与する可能性があり, 異常値が出たときには専門家による追加検査が必要である。

S9-4 コンピュータ/スマートフォンを用いた認知機能検査の可能性

岩田 淳

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター

アルツハイマー病 (AD) の病態は、通常、50代から始まり、15年以上も症状が出ないまま進行する。認知症と診断されたときには、すでに脳内の老人斑や神経原線維変化はかなりの程度進行しており、その時点ではアミロイドβを標的とした疾患修飾薬の効果をj得るには遅すぎると考えられる。そのため、最近の抗アミロイド薬の臨床試験では、軽度認知障害期、あるいは前臨床期のADが主な対象となっている。認知症に対する薬剤の効果は認知機能の改善によって日常生活機能が改善する事というのが成立要件であるが、軽度認知障害期、もしくは前臨床期においては日常生活機能に異常はほとんどなく、評価が出来ない。一方で認知機能障害も極めて軽度である事がほとんどのこの段階においては認知症の評価に用いられる認知機能検査は適さない。このために、認知機能正常者でも簡単に満点を取れないような難易度の高い検査の施行が求められる。さらに、認知機能が極めて正常に近いことが想定される場合は、「自ら」施行可能な認知機能検査の存在も重要となるし、学習効果が少なく繰り返し施行可能な検査も求められる。従来認知機能検査は対面で心理士によって紙と鉛筆を用いる形で行われてきた。この方法の問題点は、心理士の施行の方法やクセ、採点方法のブレによるばらつきが出ることで(たとえば教示のスピード、採点方法のばらつきなど)、認知機能検査の結果にばらつきが出るという点にあった。最近では更にCOVID-19のため対面での検査が困難となったこともあり、被検者が自ら、もしくは最小限の補助で施行可能なコンピュータによる認知機能検査に注目が集まっている。この方法であれば、少なくともヒトの力が介入することによるばらつきが無くなるからである。この様な背景のもと、本発表ではコンピュータを用いた認知機能検査の実際と今後の方向性について議論してみた。

S10-2 TDP-43のシード非依存的な細胞内蓄積メカニズム

野中 隆

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

多くの神経変性疾患では、それぞれの疾患に特徴的な細胞内異常タンパク質凝集体が出現する。アルツハイマー病ではタウ、パーキンソン病ではαシヌクレイン、前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)ではTDP-43といったタンパク質が、それぞれの疾患で認められる細胞内凝集体の主要な構成タンパク質として同定された。神経病理学的解析から、凝集体形成と神経細胞死・発症との関連が示唆されているが、その形成や細胞死誘導機構に関しては不明な点が多い。近年、これらの疾患の病態形成・進行のメカニズムとして「異常タンパク質の細胞間伝播」が注目されているが、細胞内において最初にどのようなメカニズムで凝集体(シード)が形成されるかについてはほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、細胞内で最初に(シード非依存的に)TDP-43凝集体が形成されるメカニズムについて検討した。我々はTDP-43のRNA結合能に着目し、N末端側に存在するRNA結合領域近傍に変異を有する変異体を作製した。これをSH-SY5Y細胞に発現したところ、数日間の培養によりリン酸化TDP-43からなる細胞内凝集体を観察した。またTDP-43発現細胞をある種のストレス下に晒すと、細胞内でリン酸化TDP-43陽性の凝集体が形成されることを見出した。以上より、TDP-43の生理機能の異常やある種のストレス暴露がトリガーとなり細胞内でシード非依存的にTDP-43が蓄積する新たな可能性を見出した。

シンポジウム 10

S10-1 TDP-43の病的凝集のトリガーとしての液-液相分離(LLPS)とその制御機構

永井 義隆^{1,2}

¹近畿大学医学部脳神経内科, ²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

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン(PolyQ)病などの多くの神経変性疾患において、様々な病原タンパク質のミスフォールディングによりアミロイド線維様凝集体が形成され、神経変性が引き起こされるという共通の発症分子メカニズムが考えられている。一方、これらの病原タンパク質のうちTDP-43、FUS、tau、α-synuclein、PolyQなどは、液-液相分離(LLPS: liquid-liquid phase separation)と呼ばれる物理化学的現象により熱力学的に安定な2相に分離して液滴(liquid droplet)を形成し、細胞内では核小体やストレス顆粒などのいわゆる非膜性オルガネラ(MLO: membraneless organelle)を形成して様々な生理機能を発揮することが明らかになった。このようなタンパク質の液-液相分離による非膜性オルガネラの形成過程の変調が、神経変性疾患における病的凝集体形成のトリガーとなる可能性が考えられており、最近注目を浴びている。筋萎縮性側索硬化症の病原タンパク質であるTDP-43は、様々なストレス条件下においてLLPSによりストレス顆粒を形成するが、私たちはTDP-43のストレス顆粒形成の制御機構の変調が、病的な細胞質内凝集体形成、そして最終的に神経変性を引き起こすという仮説を考えている。本シンポジウムでは、神経変性疾患と液-液相分離の関わりを概説し、私たちのTDP-43の細胞内輸送に着目した研究を紹介する。

S10-3 FUS low-complexityドメインのクロスβ線維形成機構の解明

加藤 昌人^{1,2}

¹テキサス大学生化学, ²量子研量子生命

タンパク質のLow-complexity(LC)配列/ドメインは、自己相互作用する特徴を持ち、近年細胞内相分離(RNA顆粒などの非膜構造体形成)を誘導する主要因子として注目を集めている。ALSやFTDなどの神経変性疾患の原因となるRNA結合タンパク質FUS、TDP-43、hnRNPA1/A2などのLCドメインは、濃度依存的に可逆性のアミロイド様クロスβ線維を形成し、細胞内で普遍的に機能していることが分かってきた。これらのタンパク質はRNA顆粒に局在するが、LCドメイン内のアミノ酸変異や顆粒形成制御の異常により、顆粒内で不可逆性のクロスβ線維を形成するようになり、神経変性疾患の患者で見つかる線維凝集体形成の原因になっていると考えられている。それゆえ、LCドメインのクロスβ線維形成機構の解明と病原性変異による影響の解析は、神経変性疾患の原因究明と治療法開発に必要な不可欠な研究課題となっている。

以前我々は、FUS LCドメインのクロスβ線維の構造を固体NMRで決定し、線維のコア構造がN末端側の59残基で構成され、それ以外の部分は構造を持たないフレキシブルな状態であることを明らかにした(Murray et al., Cell 2017)。その後、N末端半分とC末端半を切り離すと、それぞれが独自にクロスβ線維を形成することが分かった。固体NMRの解析から、N末端半分の線維構造は全長LCドメインの線維構造と同じであり、C末端半分の線維構造はそれとは全く別の構造であることが分かった。生化学的な解析から、C末端線維を形成しようとする自己相互作用は、全長LCドメインの線維形成にとって重要な駆動力であることが分かった。また、C末端線維構造のコア領域にあるALS変異は、C末端半分の状態ではその線維形成を阻害するが、全長LCドメインとしての線維形成は促進することが分かった。これらのことから、FUS LCドメインには2つ以上の線維コア構造が存在し、それらが排他的に相互干渉し合うことで、クロスβ線維形成を制御していると考えられる。

シンポジウム 11

S10-4 FUS の多量体化と神経毒性・伝播

橋本 唯史

東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学講座

神経変性疾患において、変性神経細胞に出現する封入体の形成と神経変性との因果関係の解明は、疾患発症機序解明の中心的課題である。FUS (fused-in-sarcoma) は一部の前頭側頭葉変性症の神経細胞や、筋萎縮性側索硬化症の運動ニューロンにおいて出現するユビキチン陽性封入体の構成タンパク質であり、これら FUS 蓄積を伴う疾患は FUS プロテノパチーと総称されている。近年 FUS はそのアミノ末端の low-complexity (LC) 領域を介して多量体化することで liquid-liquid phase separation (液-液相分離) や hydrogel を形成することが報告された。しかし FUS の多量体化が FUS プロテノパチー発症に果たす役割は明らかではない。我々は FUS を視神経細胞に過剰発現することで複眼変性を呈するトランスジェニックショウジョウバエを用い、LC 領域を介した FUS の多量体化が FUS の神経毒性発現に必須であることを明らかにした。さらに、培養細胞やマウスモデルを用いた検討から、LC 領域とカルボキシ末端の Arg-Gly-Gly 繰り返し領域との cation- π 相互作用が、FUS の神経細胞間伝播に重要な役割を果たすことを見出した。これらの結果は、FUS の多量体化が、その神経毒性発現及び伝播の鍵過程である可能性を示唆している。本シンポジウムでは、FUS の多量体化機構について最新の知見を紹介し、神経毒性発現、そして病態形成機序との関係について議論したい。

S11-1 共役リノール酸によるアルツハイマー病の予防・治療効果

鈴木 利治

北海道大学大学院薬学研究院認知症先進予防・解析学

共役リノール酸 (CLA) は、反芻動物のルーメン共生菌によって産生され、これらの動物の肉製品、乳製品に多く含まれる。天然型は主に *cis-9, trans-11* CLA (c9,t11CLA) と *trans-10, cis-12* CLA (t10,c12CLA) の異性体がほぼ 1:1 で 85% 程度存在し、これらの摂取は、動脈硬化、がん、肥満症 等の予防・改善効果が報告されている (reviewed by den Hartigh [2019] *Nutrients* 11, 370)。しかしながら、天然型および工業的に調製された CLA は異性体の混合型であり、特定の生物活性を示す異性体が同定された例は少ない。中枢への取り込みや脳の機能を示す報告も極めて少なく、認知症に関する CLA の機能や効果はほとんど未解明であった。そこで医学・薬学・農学・工業化学の複数の研究者の共同・協力の下、主要な異性体である c9,t11CLA と t10,c12CLA の高純度標品を用いて、マウス初代培養神経およびアルツハイマー病 (AD) マウスモデルを用いて CLA の機能と AD 予防・治療効果を解析した。その結果、c9,t11CLA は野生型マウスおよび *A β ^{NL-FNL-F}* マウスの神経細胞で A β の産生を有意に減少した。これは後期エンドソームにおける APP と BACE1 の局在を減少させたことが原因と考えられた (Hata et al., submitted)。この効果は t10,c12 CLA では認められなかった。また CLA は神経細胞の膜成分としてリン脂質に取り込まれることを明らかにした。C9,t11CLA 入り餌を与えた hAPPSwInd-Tg マウス (J20) では、CLA は中枢へ取り込まれ、対照群と比較して海馬 A β レベルを低下させ、炎症性サイトカイン発現細胞の増加等の効果を示した (Fujita et al., [2021] *Sci. Rep.* 11, 9749)。これらの結果は c9,t11CLA の摂取が AD の予防と治療に有効である可能性を示している。

S11-2 認知を支える神経新生と脂質栄養

大隅 典子

東北大学大学院医学系研究科

脳の乾燥重量の約 6 割は脂質によって構成されており、古くより脂質の構造的な重要性は認知されてきたが、近年、様々な研究によって多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の脳における機能的意義が明らかになってきた。我々は脳の発生発達過程の分子機構に関する研究を進める中で、n-3 と n-6 の PUFA に着目してきた。胎児期の脳においては、神経幹細胞から爆発的な数の神経細胞が生まれるが (この過程を「神経新生 neurogenesis」と呼ぶ)、神経幹細胞は脳の特定の領域に生涯にわたって存在し続け、神経新生は持続する。とくに、短期記憶が定着するとされる海馬における神経新生は、その低下が記憶や学習に深く関与することが動物実験で示されていることと、認知症患者の脳画像では海馬の萎縮が一般的に認められることを合わせて、神経新生の低下と認知機能の低下の間には、単なる相関関係というよりは、因果関係があるものと推測されている。本講演では、これまでの我々の基礎医学研究データより、胎児期、生後の脳の発達期、加齢期における n-6/n-3 バランスの重要性、とくに n-3 と n-6 の PUFA のそれぞれ異なる機能について紹介したい。動物実験に基づく本知見が認知症の予防や進行の遅延に貢献することができれば本望である。【参考文献】 Sakayori N, et al.: Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids impairs neocortical development via epoxy metabolites. *Stem Cells*, 34 (2) : 470-82, 2016. Tokuda H, et al.: Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. *Neurosci Res*, 88 : 58-66, 2014. Maekawa M, et al.: Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PLoS ONE*, 4 (4) : e5085, 2009

S11-3 栄養学的な視点からみた軽度認知障害：血漿アミノ酸プロファイルからのアプローチ

池内 健

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

食事から摂取される栄養素は脳機能に影響を及ぼし、その摂取不足は認知症のリスクとなりうる。しかしながら、どのような栄養状態や栄養素の不足が認知機能や認知症発症に関連するかについては不明な点が多い。WHO の認知症予防ガイドライン (2019 年) においては、地中海式様食事は推奨してもよいとされ (エビデンスレベル: 中, 推奨度: 条件付き)、健康的でバランスのよい食事はすべての成人に推奨されている (エビデンスレベル: 低~高, 推奨度: 強い)。栄養学的な見地からみた認知症研究の難しさの一因は、客観的な評価指標が不足していることがあげられる。このような背景のもと、我々は軽度認知障害 (MCI) を対象とした多施設共同研究を栄養学的な観点から行っている。MCI 者を対象として組み入れ、ベースラインで血漿アミノ酸プロファイル測定し、3 年間の縦断的観察を行うデザインである。MCI における横断的なアミノ酸プロファイルを明らかにするとともに、MCI から認知症へのコンバートを予測するアミノ酸プロファイルを明らかにすることを目的としている。認知機能正常者と比較して MCI 群では、幾つかのアミノ酸がベースラインにおいて有意に低下していた。特にリジン、スレオニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、ヒスチジン等の必須アミノ酸が低下していた。さらに 1 年以内に認知症を発症した MCI 群では、非発症群と比較して複数の必須アミノ酸が有意に低下しており、特に分枝鎖アミノ酸の低下が顕著であった。これらの結果から、MCI の段階でタンパク質栄養、特に必須アミノ酸を中心とした栄養バランスが破綻しており、その後の認知症発症リスクになっている可能性が示唆された。MCI 者の栄養学的な評価を行うことの重要性を今回の結果は示しており、認知症発症予防の新たなアプローチとして発展することが期待される。

S11-4 肥満・糖尿病やインスリンシグナル障害とアルツハイマー病の病理形成

若林 朋子

東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学

肥満や2型糖尿病(DM)等の生活習慣病は、アルツハイマー病(AD)を始めとする認知症の発症リスクを高めることが知られる。その背景には、インスリン抵抗性や高インスリン血症、血糖値の異常、血管障害などの病態が危険因子としてADの病理形成や認知機能低下に複合体に関与していると考えられる。このうち、インスリンシグナルの障害はAD患者の脳内でも生じる可能性が報告され、DMとADに共通する病態として注目されている。脳にアミロイド斑を形成するADモデルマウスを用いた複数の研究より、食餌誘導性の肥満・インスリン抵抗性が $A\beta$ の蓄積を促進することが示されてきた。また、耐糖能異常やインスリン抵抗性と老人斑形成との相関を示唆するヒト剖検脳の解析結果もある。しかし、インスリンシグナルの変化やそれに伴う代謝異常が $A\beta$ 蓄積を制御する機序については、未解明の点が多い。ADモデルであるA7-Tgマウスを用いた我々の検討においても、高脂肪食(HFD)負荷は肥満・DM様病態を誘導し、 $A\beta$ 蓄積を促進した。一方、インスリンシグナル伝達を担うインスリン受容体基質2(IRS-2)の欠損は、脳を含む複数の組織でシグナル活性を低下させ、インスリン抵抗性とDMを引き起こすが、 $A\beta$ 蓄積を抑制した。このIRS-2欠損A7-Tgマウスに対しHFD負荷を行うと、 $A\beta$ 蓄積が顕著に増加した。これらの結果は、インスリンシグナルの低下は $A\beta$ 病理に対し保護的に作用する一方、インスリン抵抗性の発症に関与するより上流の因子が $A\beta$ 蓄積を促進する可能性を示唆している。私たちは更に、HFD負荷や加齢に伴い生じる末梢の小胞体ストレスが、脳の $A\beta$ 病理形成の制御に関与する可能性も見出した。本講演では、関連する知見も加え、肥満・DMの病態とADの病理形成との関わり、それに基づく予防や治療の可能性、今後の課題についても議論したい。

S12-2 レビー小体病ハイリスクコホート

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

レビー小体病はレビー小体型認知症(DLB)とパーキンソン病(PD)とを含む疾患概念であり、 α -シヌクレインのニューロン内蓄積を原因とする神経変性疾患である。近年、レビー小体病では神経症状の発症前に便秘やREM期睡眠行動異常症(RBD)、嗅覚障害などのprodromal症状を呈することが注目されている。また、RBD患者ではMIBG心筋シンチグラフィやドーパミントランスポートシンチグラフィ(DaT SPECT)の異常が高率にみられることも明らかとなっている。そこで我々は、prodromal症状を手掛かりとして神経症状の早期診断と先制治療を目指すべく、健康診断受診者(のべ36,000人)を対象としたレビー小体病のprodromal症状に関する調査研究とレジストリ構築を進めている。その結果、自覚症状のない約6,500名の健診受診者から得られた自記式調査票(RBDSQ-J, SAOQ, SCOPA-AUT日本語版など)の解析において、50歳以上の受診者の7%がREM期睡眠行動異常症、嗅覚低下、自律神経障害のうち2つ以上のprodromal症状を有していることが明らかとなり、ハイリスク者と定義した。さらに、これら2つ以上のprodromal症状を有するハイリスク者の神経機能、画像などを詳細に検討した結果、ほとんどの者が運動・認知機能には異常がないにもかかわらず、うつや日中の眠気など他のprodromal症状を有する者が多く、約3分の1でMIBGもしくはDaT SPECTの少なくとも片方の異常が認められ、レビー小体病のprodromal期と考えられた。とくにMIBGとDaT SPECTの両方の異常を呈する者はアンケート正常群に比べ高齢であり、運動機能、認知機能ともに低下していた。我々は現在、画像異常を有するハイリスク者に対しゾニサミドを用いた先制治療に関する特定臨床研究を実施している。

シンポジウム 12

S12-1 J-PPMI から見えてきたこと

高橋 祐二

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

パーキンソン病の病態修飾治療が可能な時代の到来を見据えて、疾患早期からのバイオマーカー探索研究が強力に推進されている。特に、レム睡眠行動異常症(REM sleep behavior disorder: RBD)は、パーキンソン病の運動症状発症に先行する特異性の高い非運動症状として注目されている。本邦では、2015年より「パーキンソン病発症予防の為の運動症状発症前 biomarker の特定研究」(The Japan Parkinson's Progression Marker Initiative: J-PPMI)が発足し、RBDの多施設共同前向きコホート研究が行われている。J-PPMIでは、104名のRBD患者に対し、半年に1度の臨床評価ならびに血液・尿検体採取と、年に一度の認知機能検査、心理検査、髄液検体採取、画像検査(脳MRI, DAT SPECT, MIBG心筋シンチ)を行っている。ベースラインデータにおいては嗅覚検査(OSIT-J)、認知機能検査(MoCA-J)、MIBG心筋シンチにおけるH/M比の低下を認めており、シヌクレインパチーの初期を捉えていると考えられる。2021年3月時点で12名が神経疾患を発症しており、その内訳はパーキンソン病6例、レヴィ小体型認知症4例、多系統萎縮症1例、その他の認知症1名となっている。レヴィ小体型認知症の一例は、剖検が施行されており、RBDの責任病巣を含め広範なシヌクレイン病理を確認している。さらに、網羅的ゲノム解析を行い、パーキンソン病関連遺伝子のバリエーション探索を行っている。このように、J-PPMIはパーキンソン病の早期バイオマーカーを特定するために最適な前向きコホート研究と考えられる。今後は蓄積されたリソースを活用した髄液・血液・尿バイオマーカーの探索、網羅的遺伝子解析に基づく疾患リスク予測などに活用していく予定である。

S12-3 レム睡眠行動障害と嗅覚障害

飯嶋 睦

東京女子医科大学脳神経内科

シヌクレインパチーは α -シヌクレイン蛋白の異常な凝集体が神経細胞、神経線維またはグリア細胞に蓄積する神経変性疾患で、その代表疾患はパーキンソン病(Parkinson's disease: PD)、Lewy小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)、多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)である。PDでは運動症状が顕在化する前の前駆期(prodromal phase)から嗅覚障害、レム睡眠行動障害(REM behavior disorder: RBD)、便秘などの非運動障害が出現する。2015年の国際パーキンソン病・運動障害学会によるPDの臨床診断基準では、支持的基準の4項目の一つに嗅覚低下が挙げられた。2018年のprodromal PDの研究向け診断基準 up date 版では、PD発症リスクにおける嗅覚低下の陽性尤度比(LR+)は6.4、陰性尤度比(LR-)は0.40で、ポリソムノグラフィで診断されたRBDのLR+ 130, LR- 0.65、質問により診断されたpossible RBDではLR+ 2.8, LR- 0.89であった。本邦のパーキンソン病診療ガイドライン2018では、嗅覚低下はPD患者の90%に認められ、他のパーキンソン症候群との鑑別で感度は高く特異度も良好である。一方、RBDはMSAでも80%以上に認めることから、パーキンソニズムを呈する患者にRBDが認められた場合はPDの可能性が高いが、頻度は30-50%程度で感度は低いとされている。2017年のDLBの臨床診断基準では、4つの中核的特徴に認知機能低下に先行することもあるRBD(典型的には早期から出現し、臨床経過を通じて持続する)が、また支持的特徴に嗅覚鈍麻が追加された。嗅覚障害はアルツハイマー病でも認めるが、早期ではDLBがより重度である。認知症ない早期PDで重度の嗅覚障害やRBDを認める患者では認知症を発症する可能性が高く、RBDがないPDに比し症状の進行が早い。DLBではRBDや起立性低血圧が認知機能と関連する。PD、DLBにおける嗅覚障害、RBDは臨床診断におけるクリニカルマーカーと予後予測に有用である。

S12-4 動物モデルからみた prodromal synucleinopathy

山門 穂高

京都大学医学部附属病院脳神経内科

α -synucleinopathy, 特にパーキンソン病 (PD) の疾患修飾療法の開発においては、診断時にはドパミン神経細胞が既に3-4割に減少しているため、発症早期あるいは前駆期の病態を反映した動物モデルが特に重要である。また、これらの動物モデルは発症前あるいは発症早期の病態解明にも資すると考えられる。いま注目を集めているのがPDの発症前駆症状、いわゆる prodromal symptom であり、疾患特異性が最も高いのがレム睡眠行動異常症 (RBD) である。我々は、変異型 α シヌクレイン (α S) をその本来の発現部位に mild に過剰発現させた、 α S BAC トランスジェニックマウスを作製したが、このマウスでは運動症状を呈さないが嗅覚異常や RBD 様症状、さらには腸管を含めた末梢神経や PD の初期病変とされる脳幹や嗅球に多焦点性に病的な α S の蓄積を認めた。さらに高齢マウスは軽度のドパミン神経変性を呈することから、prodromal PD モデルとして期待されている。プリオン仮説・Braak 仮説に基づいたマウスモデルの作製も試みられており、 α S 凝集体の嗅球投与・消化管投与モデルが開発され、 α S 伝播の関与する病態も明らかとなってきた。これら二つの疾患病態モデル、すなわち多焦点仮説モデル、プリオン仮説モデルを元に α -synucleinopathy の発症・進展メカニズムについて考察する。

S13-2 新しいリピート伸長病とロングリードシーケンシング

石浦 浩之

東京大学神経内科学

神経筋疾患にはリピート伸長病が多いことが知られているが、これまで系統的な変異探索はなされてこなかった。我々は、良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (benign adult familial myoclonic epilepsy, BAFME) の原因変異探索を行う中で、本邦に多い BAFME1 型の原因が、*SAMD12* のイントロン4に存在する TTTCA 並びに TTTTA リピート伸長変異であることを見いだした。リピート長はてんかんの発症年齢と逆相関を示し、世代を超えて不安定な傾向にあった。剖検脳を用いた FISH 解析では、核内に UUUCA リピートからなる RNA の凝集体 (RNA foci) を見だし、RNA を介した病態機序が想定された。最後に *SAMD12* に変異のない2家系が残ったが、ゲノム上の別の場所に TTTCA リピート伸長変異が存在するのではないかと仮説を立て、全ゲノム配列解析から直接 TTTCA リピートを抽出する方法で、それぞれ *TNRC6A* と *RAPGEF2* 遺伝子のイントロンに TTTCA 並びに TTTTA リピート伸長変異が存在することを明らかとし、臨床像とリピートモチーフの間に強い関連があることを示した。続いて、脆弱 X 関連振戦・失調症候群、神経核内封入体病、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー、眼咽頭遠位型ミオパチーの間に臨床的なオーバーラップが存在することから、これらの元来別個と考えられてきた疾患は一つの疾患スペクトラムを形成し、脆弱 X 関連振戦・失調症候群と同じ、CGG リピート伸長病であるとの仮説を立て、リピート伸長変異を直接検出する手法で実証するに至った。近年では、ショートリードシーケンサーのみならず、ロングリードシーケンサーの技術発展が著しく、今後リピート伸長病が数多く発見されることが期待される。

シンポジウム 13

S13-1 筋強直性ジストロフィーの中中枢神経病態

中森 雅之

大阪大学医学系研究科神経内科学

筋強直性ジストロフィー (DM) は、筋強直や進行性筋萎縮といった骨格筋症状のほか、心伝導障害や内分泌機能異常、認知機能障害、白内障など多様な症状と呈する全身性疾患である。なかでも認知機能低下や過眠症といった中枢神経症状は DM 患者の QOL を大きく低下させる要因となっている。DM の原因は DMPK 遺伝子非翻訳領域の CTG 繰り返し配列の異常伸長であり、そこから転写される異常 RNA がスプライシング制御因子を凝集することで、広汎なスプライシング調節異常が引き起こされる。DM における筋強直、耐糖能障害、心伝導障害は、それぞれ骨格筋型塩化物物チャンネル、インスリン受容体、心筋ナトリウムチャンネルのスプライシング異常が原因であることが判明している。DM 患者脳組織ではタウ遺伝子 (MAPT) などのスプライシング異常が報告されており、中枢神経症状との関連が疑われている。また病理学的には神経原線維変化がみられるほか、神経画像的には側頭極に目立つ皮質下白質の T2 高信号などが特徴的变化とされる。今後 DM の中枢神経病態を解明するためには、病理学的・神経画像的知見に基づいた DNA, RNA レベルでの分子生物学的解析が待たれる。

S13-3 ショウジョウバエモデルによる C9orf72 関連 ALS/FTD の病態解明

上山 盛夫

近畿大学医学部脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および前頭側頭型認知症 (FTD) は難治性の神経変性疾患であり、最も高頻度な発症原因として *C9orf72* 遺伝子の非翻訳領域に存在する GGGGCC (G4C2) リピートの異常伸長が発見された (C9-ALS/FTD)。この変異遺伝子から転写される異常伸長リピートを含む RNA から開始コドンに依存しない特殊な翻訳、リピート関連非 AUG (RAN) 翻訳により産生されるジペプチドリピート (DPR) 蛋白質が神経変性に関与すると考えられている。しかしながらリピート RNA を介して RAN 翻訳を制御する因子はほとんど分かっていない。これまでに異常伸長 G4C2 リピートを発現する C9-ALS/FTD モデルショウジョウバエを樹立し、複眼神経変性や運動機能障害を呈すること、RAN 翻訳が起こることを明らかにした。そこで、このモデルを用いて RAN 翻訳を制御する因子の探索を行った。G4C2 リピート RNA に特異的に結合する RNA 結合蛋白質 (RBP) を候補としてスクリーニングをおこなった結果、3つの RBP が C9-ALS/FTD モデルの複眼神経変性を強く抑制した。そのうち RBP1 は、過剰発現により C9-ALS/FTD モデルの運動機能障害を改善させた。また、RBP1 の過剰発現によりリピート RNA の発現量は変化しなかったが、RNA foci の形成と RAN 翻訳による DPR 蛋白質の凝集体数は減少した。さらに、*in vitro* における相互作用解析により RBP1 が G4C2 リピート RNA の形成するグアニン四重鎖構造に結合し、その構造を変化させることを明らかにした。以上の結果は、RBP1 が G4C2 リピート RNA に結合し、その構造を変化させることで RAN 翻訳を制御し、DPR 蛋白質による神経変性を抑制していること、つまり RBP1 が G4C2 リピート RNA の RNA シャペロンとして機能していることを示している。

シンポジウム 14

S13-4 RNA 結合化合物によるリピート病の治療戦略

中谷 和彦
大阪大学産業科学研究所

神経変性疾患を引き起こすリピート配列の異常伸長や挿入では、異常に長いリピート配列をもつ非翻訳 RNA が、疾患発症の原因となることが近年明らかにされてきた。異常伸長したリピート RNA は、化学的には多様な二次、三次構造をとるため、核内では RNA 結合タンパク質を吸着する分子スポンジとしての役割や、細胞質に移行した後は、AUG 非依存的な異常なタンパク質の翻訳 (RAN 翻訳) による凝集性ペプチドの生成などを引き起こす。これらリピート RNA が Toxic RNA と呼ばれる所以である。私の研究室では、DNA や RNA のミスマッチ塩基対に結合する低分子の創製を長らく研究してきた。リピート配列は DNA, RNA に関わらずヘアピン型の二次構造を形成すると、その構造中に多数のミスマッチ塩基対が形成される。例えば、ハンチントン病の原因となる CAG リピートでは、C-G 塩基対に挟まれた A-A ミスマッチ塩基対が、また、筋強直性ジストロフィーの原因となる CTG (CUG) リピートでは、C-G 塩基対に挟まれた T-T (U-U) ミスマッチが形成する。これらのミスマッチ塩基対に低分子が結合することにより、Toxic RNA に補足されていたタンパク質を解放することにより、タンパク質の機能回復、また、RAN 翻訳の抑制が期待される。講演では、ミスマッチ塩基対に結合する低分子の例として、脊髄小脳変性症 31 型の原因となる UGGAA リピートに結合する低分子 NCD について詳しく紹介するとともに、NCD の結合による UGGAA RNA の構造変化や、細胞内での RNA 凝集体への影響、ショウジョウバエモデルでの複眼変性の緩和について紹介する。RNA を標的とした低分子創薬は欧米では猛烈な勢いで研究されており、近い将来リピート病の有効な治療戦略となるのではないかと考えている。

S14-2 ワーキングマザーの底力

宇和 典子
兵庫医科大学精神科神経科学講座

厚生労働省が実施した 2017 年の国民生活基本調査では、18 歳未満の子供がいる世帯のワーキングマザーは 70.8% で、そのうち正規雇用は 24.7%、非正規雇用が 37.0%、その他が 9.1% であった。ワーキングマザーが増えてきているにもかかわらず正規雇用数が低いのはまだまだ仕事と育児を両立できる環境が整っていないことが伺える。私は医師 7 年目で結婚、翌年双子を出産し、子供が生後 8 か月の時に正規雇用として復職した。復職時、すでに職場にはワーキングマザーが数名おられたこともあり職場環境としては申し分のないものであった。子供が年長の時に日本認知症学会の専門医、指導医を取得し、現在も小学 5 年生の双子育児をしながら精神科神経科の外来・病棟、認知症疾患医療センターにて臨床経験を積んでいる。私の復職以降も出産を終えた後輩女性医師が職場へ戻ってきているが、出産前とは異なる母親としての見えないエネルギーを蓄えて復帰している。そのエネルギーこそがワーキングマザーの底力で、医局としても貴重な力となっていることは間違いない。ただし昨年はコロナ禍において就業面、生活面でワーキングマザーの日常も一変し大打撃を受けた。病院勤務をしている事での感染リスクの恐怖、突然の学校休校、家事の増加などワーキングマザーにとっては試練の年になった。これからは仕事と育児を両立させて輝くワーキングマザーが 1 人でも増える事を祈念するとともに、私自身も医師として、母として輝けるよう 1 日 1 日を大切にしていきたいと思っている。学会当日は、兵庫医科大学精神科神経科学講座および認知症疾患医療センターにおける女性医師の現状と取り組みについても報告する。なお、本発表に際して開示すべき COI はありません。

S14-1 女性医療人のキャリア形成：東京女子医科大学の取り組み

肥塚 直美, 齋藤加代子, 本多 祥子, 佐藤 麻子, 石黒 直子, 内田 啓子, 白石 和子
東京女子医科大学女性医療人キャリア形成センター

近年、女性の医療者および研究者のライフイベントである出産、育児などによる離職問題がクローズアップされている。こうした状況の中、東京女子医科大学では平成 18 年度文部科学省科学技術振興調整費「女性研究者支援モデル育成事業」を経て、平成 21 年に法人直轄の部門として、『男女共同参画推進局』を設立し、多くの事業を進めてきた。平成 28 年には文部科学省科学技術人材育成費補助 (JST) 事業ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (特色型) に採択され、より一層、女性医療人の (1) ダイバーシティ研究環境整備 (勤務環境改善、育児支援、介護支援)、(2) 研究力向上・リーダー育成、(3) 上位職への登用に向けて取り組みを進めている。『男女共同参画推進局』として、単に女性医療人の勤務継続に対する支援などのセーフティネットを提供するだけでなく、医療人としてのキャリア形成とその促進、リーダーシップの育成を通じて、リーダーとしてよりよい社会をつくるために活動する女性医療人を育成することを目的として、これまでのステージからさらに一段上のステージを目指していくことを明確にするために、平成 29 年 1 月より『女性医療人キャリア形成センター』 (<http://www.twmu.ac.jp/gender/>) に名称変更した。センターには現在「女性医師・研究者支援部門」、「女性医師再研修部門」、「女性医療人リーダー育成部門」、「看護職キャリア開発支援部門」のプロジェクト部門に加え、「ダイバーシティ環境整備事業推進室」を設置し多面的に活動している。本講演ではセンターで行っている女性医療人キャリア形成の取り組みについて紹介する。

S14-3 ジェンダー平等とダイバーシティ推進への日本神経科学会の取り組みと ALBA の紹介

渡部 文子
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所

性別や国籍、年齢などの違いを個性と捉え、それぞれの特性を活かして成長するには、お互いを認め合い受け入れ合う環境が必須です。しかしながら、今までの日本ではむしろ画一性が重視され、多様性を同調圧力で封じ込めてきた歴史があります。多様性を「異端」として排除する姿勢は、ともすればハラスメントなどに繋がる危険もあります。特に、介護現場や大学研究室などの閉じた社会では、善意を装った支配によるパワハラや DV などが発生しやすい構造です。2021 年現在、世界経済フォーラムが公表する世界ジェンダーギャップ指数で日本は 156 개국中 120 位でした。また、国内では 2003 年に内閣府男女共同参画推進本部が「2020 年までに指導的立場の女性比率を 30% 程度にする」いわゆる「202030 目標」を掲げましたが、残念ながら 2020 年 7 月に達成不可能と断念されました。このような現状は、日本社会におけるジェンダー平等やダイバーシティ対応の遅れを如実に表しています。「ダイバーシティなんてもう古い」「女性にばかり下駄を履かせて不公平」などダイバーシティ推進の意味が理解されていない場面もあります。ダイバーシティ推進は、言うまでもなく女性のために行うものではありません。むしろ全ての人の考えを否定するのではなく受け入れ、新たな価値を創造することを目指すものです。日本神経科学会では、全ての会員が、性別、国籍、年齢、信仰、障害などのあらゆる差異を超えて、能力を存分に発揮できる将来を目指しています。この目標のため、2005 年から男女共同参画学協会連絡会に加盟し、男女共同参画委員会 (2017 年からダイバーシティ対応委員会) を組織しています。本シンポジウムではその活動を紹介し、また海外の例として、脳科学関連業界のダイバーシティを推進する ALBA network (ALBA はスペイン語やイタリア語で日の出) の活動を紹介します。

シンポジウム 15

S14-4 認知症医療とケアとこれからの社会

繁田 雅弘
東京慈恵会医科大学

「共生」は1990～2000年代にかけてキャッチフレーズとして安売りされたが、多くの哲学者や仏教学者、社会学者、社会福祉学者によって議論された。その一端を概観することは、認知症の人を含めた患者や障害者との「共生」のための医療について考えるきっかけになると思われる。例えば、共生とは、自立（自律）と個性を尊重した関係であって予定調和ではないという意見、つまり関係者が築いていくべき積極的な関係であるという意見（高田 1995）、また障害者が健常者と同等に生活することが障害を克服することではないといった指摘も重要と考える。同等に生活することを障害者の目標とすることは、それぞれの人の生き方の問題が含まれていないという指摘もある（福島 1998）。また「共生」を乱用することは、回避困難な矛盾・対立・緊張をはらんだ関係にある者が、それらの克服を目指すことをやめ、共生の一語であたかも問題が解決したかのように感じてしまう危険があるという指摘もある（小内 1999）。それでは健常者同士も、障害者同士も、共に生きること成功しているとはいえないという（福島 1998）。他者との関係について差異を差異として認めて許容することの重要性も指摘されている。同質性と異質性が錯綜したなかでの共存を目指すべきであるとする考えがある（三重野 2000）。そもそも個々の利害は一致しないものである。そのことを認め合った上で、互いの利益追求の自由を認める関係が望ましいという考え方である（松田 2000）。利害と価値観を異にし、多様な生き方を実践する人々が、対立し、論争することがあってもよく、それによって関係がより多面的で豊かになるのが「共生」（井上 2000）だとの考えである。障害があってもなくても、認知症があってもなくても、それぞれの人が自分の個性や強みや生き甲斐にそって、自分を生かしながら生きていくことであろう。

S15-2 Clinical, biomarker, and safety outcomes in the lecanemab Phase 2 OLE

Michael C. Irizarry
Clinical Research, Neurology Business Group, Eisai, Inc., USA

Lecanemab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that preferentially targets soluble aggregated Aβ species. Lecanemab reduced amyloid and slowed clinical decline in an 18-month Phase 2 proof of concept study in early Alzheimer's disease. An Open label extension (OLE) with 10 mg/kg IV biweekly lecanemab dosing was implemented after analysis of the Core study, enrolling 180 subjects, with an intervening Gap period off-treatment of 9-59 months (mean 24 months).

Exploratory analyses were stratified by subject status at OLE baseline: CDR ≤ 1 (n=150) and CDR > 1 (n=30). Subjects with CDR > 1 at the OLE baseline progressed faster during the Core and Gap periods than those with CDR ≤ 1. For those who with CDR ≤ 1 at OLE baseline, lecanemab treatment in the Core slowed clinical decline, and treatment differences in the Core were maintained at OLE baseline. With lecanemab treatment in the OLE, those with CDR ≤ 1 appeared to plateau clinically relative to ADNI data, while those with CDR > 1 progressed at a similar rate to ADNI data. Lecanemab produced dose dependent reductions in brain amyloid in as early as 3 months in the OLE, with correlated increases in plasma Aβ42/40 ratio (Precision assay). Over 90% of those newly treated with lecanemab in the OLE were amyloid negative by visual read at 12 months. Incidence of ARIA-E was < 10%.

Lecanemab induces rapid and deep amyloid clearance correlated with clinical outcomes and plasma Aβ42/40 ratio. OLE results suggest that early AD subjects (CDR ≤ 1) may continue to respond to ongoing treatment even after amyloid has been removed.

S15-1 Targeting amyloid and tau across the AD clinical spectrum : Updates from Roche

Geoffrey A. Kerchner
F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland

Alzheimer's disease (AD) is a complex illness, with multiple underlying pathologies emerging along a chronic time course. Disease-modifying therapies aim to slow or stop the rate of progression both biologically and clinically. Gantenerumab, a subcutaneously-administered anti-amyloid beta (Aβ) IgG1 monoclonal antibody (mAb) that binds to and promotes the removal of aggregated Aβ (oligomers, fibrils and plaques), was highly effective in earlier studies at reducing brain amyloid burden as measured by amyloid PET, gradually reaching levels associated with healthy individuals. Two ongoing 27-month Phase III studies (GRADUATE I, NCT03444870; GRADUATE II, NCT03443973) investigate the safety and efficacy of gantenerumab in early (prodromal to mild) AD. RG6102 is a bispecific 2+1 mAb, combining gantenerumab with a transferrin receptor 1 binding "Brain Shuttle" module, enabling active receptor-mediated transport across the blood-brain barrier. In preclinical studies in nonhuman primates, RG6102 showed 6- to 17-fold improved steady-state brain exposure compared with gantenerumab, as well as a more widespread distribution in the brain. Semorinemab is a humanized IgG4 that targets the N-terminus of tau. Whereas semorinemab did not demonstrate evidence of clinical efficacy in a recent trial in patients with early AD, a second clinical study of semorinemab in patients with moderate AD is currently ongoing. Available data from all these studies will be presented, alongside an outlook for the future of disease-modifying therapies for AD.

S15-3 Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer's disease

Samantha Budd Haerberlein¹, Stephen Salloway², Paul S. Aisen³, Frederik Barkhof^{4,5}, Carmen Castrillo-Viguera¹, Tianle Chen¹, Sharon Cohen⁶, Oskar Hansson^{7,8}, Ping He¹, Takeshi Iwatsubo⁹, Craig Mallinkrodt¹, Catherine Jane Mummery¹⁰, Kumar Kandadi Muralidharan¹, Laura Nisenbaum¹, Rajasimhan Rajagovindan¹, Bruno Vellas¹¹, Shuang Wu², Lili Yang¹, Ying Tian¹
¹Biogen, Cambridge, MA, USA, ²Departments of Neurology and Psychiatry, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA, ³Alzheimer Therapeutic Research Institute, University of Southern California, San Diego, CA, USA, ⁴Dept of Radiology & Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, the Netherlands, ⁵UCL Queen Square Institute of Neurology & Centre for Medical Image Computing, London, UK, ⁶Toronto Memory Program, North York, ON, Canada, ⁷Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden, ⁸Memory Clinic, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden, ⁹Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, ¹⁰Dementia Research Centre, Queen Square Institute of Neurology, University College London, London, UK, ¹¹Toulouse Gerontopole University Hospital, Université Paul Sabatier, INSERM U 1027, France

Objectives : To evaluate the efficacy of aducanumab treatment in EMERGE and ENGAGE, Phase 3 studies in early Alzheimer's disease (AD).

Methods : EMERGE and ENGAGE were identically designed, randomized, double-blind, placebo-controlled, global Phase 3 studies that evaluated the efficacy and safety of aducanumab in patients aged 50-85 years with early AD (MCI due to AD or mild AD dementia, and confirmed amyloid pathology). Participants received high-dose aducanumab, low-dose aducanumab, or placebo, randomized 1 : 1 : 1, via intravenous injection monthly for 18 months. The primary endpoint was change from baseline on the CDR-SB at Week 78. Secondary endpoints included change from baseline on MMSE, ADAS-Cog13, and ADCS-ADL-MCI at Week 78. NPI-10 was a tertiary efficacy measure.

Results : In EMERGE, treatment with high-dose aducanumab resulted in a consistent and statistically significant reduction of clinical decline across both the primary and secondary endpoints. ENGAGE did not meet its primary endpoint ; dose exposure, amongst other factors, contributed to the discordant results observed between the two studies in the high-dose arm. In each study, aducanumab showed statistically significant and dose-dependent reduction in brain amyloid beta pathology. Effects on downstream biomarkers specific to AD and neurodegeneration further support the clinical findings. Conclusions : The results of the EMERGE indicate a beneficial effect of high-dose aducanumab in patients with early AD. The discordant results of the ENGAGE trial may be explained, at least in part, by lower exposure to the drug.

S15-4 Donanemab: Rapid and sustained reduction in plasma P-tau217 levels

Mark A. Mintun^{1,2}

¹Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA, ²Avid Radiopharmaceuticals, Philadelphia, USA

抄録の掲載はございません

シンポジウム 16

S16-1 APOE の遺伝型とミスセンスレアバリエーション：臨床応用への可能性

宮下 哲典¹, 原 範和¹, 春日 健作¹, 菊地 正隆², 尾崎 浩一³, 新飯田俊平³, 他田 真理¹, 柿田 明美¹, 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所, ²大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座, ³国立長寿医療研究センター研究所メディカルゲノムセンター

APOE はアルツハイマー病 (AD) の強力な感受性遺伝子である。1993 年に AD との関連が初めて報告されて以来、様々な人種で再現性が得られている。とりわけ、野性型アリルである ε3 アリルに対する ε4 アリルの効果は絶大で、AD の発症リスクを著しく高める。具体的には、脳内において、アミロイドベータタンパク (Aβ) の蓄積やタウタンパクを介した神経細胞の喪失などを惹起し、アリル数依存的に発症年齢を低下させる。「感受性」とは言いながらも、「原因」に近い影響力を ε4 アリルは有するとも言われている。一方、ε2 アリルは防御的な効果を示す。例えば、ε2 アリル保因者の脳内 Aβ の蓄積量は少なく、認知機能の低下は抑制される傾向にある。AD の遺伝要因としては好ましい存在と言えよう。しかし、一方で、脂質異常症や他の神経疾患 (前頭側頭葉変性症や進行性核上性麻痺など) との関連 (リスク) も示唆されている。言わば諸刃の剣的なアリルであり、興味深い。

このように AD との関連が長きに渡り地道に、かつ強固に証明されてきた *APOE* でさえも、AD の遺伝子診断に用いるべきではないとする見解は今も変わらない。1993 年の発表からわずか 2 年後には、*JAMA* 誌上で既にそのような声明が出されている (ACMG/ASHG, 1995)。日本でも「認知症疾患・診療ガイドライン 2017 (監修: 日本神経学会)」に同様な記述がなされている。確かに ε4 アリル保因者の全てが AD を発症するわけではなく、ε4 アリル非保因者や ε2 アリル保因者でも AD を発症する。Mayeux ら (N Engl J Med. 1998) は、AD に対する ε4 アリル単独の感度は 65%、特異度は 68% と算出しており、決して高いとは言えない。

本学会では *APOE* の従来のアリル・遺伝型に加え、頻度の低いミスセンスレアバリエーションについて、遺伝学的な見地から言及する。さらに、臨床への応用は可能かについて、アデュカヌマブが米国で承認されたことを念頭に、先制医療の観点から一歩踏み込んで議論したい。

S16-2 Large-scale genomic analysis for Alzheimer's disease in Japanese

Kouichi Ozaki¹, Daichi Shigemizu¹, Risa Mitsumori¹, Yuya Asanomi¹, Norikazu Hara², Akinori Miyashita², Takeshi Ikeuchi², Shumpei Niida¹
¹Medical Genome Center, Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan, ²Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

Similar to other common diseases, the pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease (LOAD) is thought to result from interactions of both environmental and genetic factors. Clarifying the genetic component for LOAD directly associates the measures for precision medicine. We aimed to conduct Japanese large-scale genome wide association study (GWAS) using an ethnicity specific SNP array. To date, we have obtained the genotype data for approximately 33,000 Japanese individuals recruited in NCGG biobank, Niigata University and Biobank Japan. We have tentatively conducted ethnic and trans-ethnic GWAS with approximately 4,000 LOAD cases and 4,000 controls in Japanese. We have found novel LOAD loci, *FAM47E* and *OR2B2*, on chromosome 4 and 6, respectively, in addition to known LOAD loci such as *APOE* and *SORL1*. Through whole-exome/genome sequencing (WES and WGS) analyses to identify the variants with strong effect for LOAD, we also found both a novel functional rare variant with high effect size (odds ratio = ~6) and a novel functional common variant (odds ratio = ~1.5) in *SHARPIN* associated with the increased risk of LOAD in Japanese (n = ~20,000). Furthermore, whole RNA sequencing analysis for blood from 610 individuals including patients with LOAD reveals the association for the proportion of neutrophil and LOAD prognosis. Integrative analysis by using the proportion and the most important novel genes for LOAD identifies novel prediction models for LOAD. These data highlight the importance of conducting the genomic analysis in non-European descent.

S16-3 認知症ポリジェニック解析による病態の層別化

菊地 正隆

大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学共同研究講座

アルツハイマー病 (AD: Alzheimer's disease) は、認知機能障害を特徴とする神経変性疾患であり、遺伝的要因と環境的要因によって発症する。遺伝的要因によって病態を説明できる割合は遺伝率と呼ばれ、AD では網羅的な一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) を用いた解析で 53% と推定されている。しかし AD の遺伝率は AD の最大の遺伝的リスク因子である *APOE* 遺伝子や全ゲノム関連解析 (GWAS: genome-wide association study) で見つかった SNP をあわせても 16% しか説明できず、残りの 37% は未知である。このように既存の遺伝子変異だけでは説明できない遺伝率、いわゆる missing heritability の問題を解決すべく近年ポリジェニックモデルが注目されている。ポリジェニックモデルは、強い効果をもつ少数の SNP だけでなく、弱い効果をもつより多くの SNP の情報を組み合わせることで、多因子な形質を説明しようとするモデルである。ポリジェニック効果を定量するための指標としてポリジェニックリスクスコア (PRS: polygenic risk score) が提案されており、個体ごとに算出される。本研究において、我々は日本人集団のゲノムデータを用いて約 2,000 名の PRS を計算した。個々に算出した PRS に基づき、検体群を PRS が高い群と低い群に層別化し、脳脊髄液中のアミロイドβ量などのバイオマーカー量や認知機能、発症年齢といった病態の違いを比較した。さらに我々は脳内の細胞不均一性に注目したポリジェニック解析を展開している。脳内には神経細胞以外にも種々のグリア細胞が局在し、AD の感受性 SNP は細胞種によって異なる影響を受けると考えられる。そこでシングルセルオミックスデータと PRS を組み合わせることで、バルク組織の分析では隠れてしまう細胞種特異的な影響を加味した患者群の層別化に取り組んでいる。本発表では PRS による AD 病態層別化の有用性について報告するとともに、臨床への応用について議論したい。

S16-4 DIAN/DIAN-TU

井原 涼子
東京都健康長寿医療センター脳神経内科

DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) は、2007年より米国ワシントン大学セントルイスを中央施設として開始された、PSEN1, PSEN2, APP のいずれかの変異を有する常染色体優性遺伝性アルツハイマー病 (ADAD) の未発症保因者を対象とした国際共同観察研究である。ADAD は、孤発性と比して平均40代と若年発症のため併存病理がない純粋なADであること、変異毎に発症年齢を推測できることが大きな特徴である。DIANの目的は、疾患を正確に追跡しうるバイオマーカーを確立することであり、2012年それまでの仮説を証明する形で、脳脊髄液Aβ42、アミロイドPET、脳脊髄液タウ、海馬の容積、認知機能の低下の順に変化することが発表された。日本でも2014年より大阪市立大、弘前大、新潟大、東大の4施設がDIANに参加する体制が準備され、2016年より被験者の組み入れが開始された (DIAN-Japan)。2019年以降、血清ニューロフィラメント軽鎖の予後予測への有用性や脳脊髄液 p-tau217 の高いアミロイド蓄積予測能などが発表されている。

ADADは患者から治療薬の開発が切望されている疾患であり、2012年よりDIANと独立してDIAN-trial unit (DIAN-TU) が開始された。複数の薬物を同時に評価する官民連携のプラットフォームであることが特徴である。開始時に採用されたのはいずれも抗Aβ抗体の solanezumab と gantenerumab であり、4年間の追跡の結果は2020年に発表され、いずれも臨床的に有効性を示すに至らなかったが、gantenerumab についてはバイオマーカーが改善したことが示された。第3の薬としてBACE1阻害薬 atabecestat が採用されたが、肝障害の副作用のため早期に中止となった。第4の薬として、DIAN-TUでは初めてタウを標的とする抗タウ抗体 E2814 が採用されることが公表されている。本邦でもDIAN被験者の中で希望する人がDIAN-TUに参加できるよう準備中である。

シンポジウム17

S17-1 アルツハイマー病における全身・神経炎症応答

山中 宏二
名古屋大学環境医学研究所

脳の自然免疫細胞として知られるミクログリアは、認知症や神経変性疾患の病巣においてもその活性化や応答異常による「神経炎症」の鍵となる細胞として注目されている。ミクログリアの表現型が腸内環境など脳外因子により変容することが報告されているが、免疫環境などの脳外因子によってどのようにミクログリアが変容し、病態を修飾するかは不明である。また、疾患ミクログリアに共通する表現型としてDAMと呼ばれる概念が近年注目されているが、病態への役割等の検証が必要である。

疾患モデルに共通するミクログリア表現型を検証するため、神経炎症が惹起されるアルツハイマー病、ALSマウス病巣からミクログリアを単離し、次世代シーケンスにより遺伝子発現の比較検討を行った。変異App, Tau, SOD1をそれぞれ発現するマウスのミクログリアではDAMに関連するミクログリア遺伝子の発現亢進が見られた。一方、神経細胞死が目立つ変異Tau, SOD1マウスのミクログリアでは、ミクログリアの生理機能に関わる遺伝子群の発現が著しく低下しており、認知症や神経変性疾患におけるミクログリアの分子病態として、その恒常性の喪失が重要であると考えられた。また、全身の免疫環境によってミクログリアの表現型が変容するかについて、App^{NL-G-F}マウスを用いて検討した。末梢免疫環境の異なる細胞性免疫(Th1)優位なC57BL/6系統、液性免疫(Th2)優位なBalb/c系統の2種類のApp^{NL-G-F}マウスを作成した。App^{NL-G-F}(Balb)では大脳皮質におけるアミロイドβの蓄積や表現型は悪化し、RNAシーケンス解析によるミクログリア発現解析において、M1/2, DAMとは異なる活性化状態を呈することが判明した。認知症モデルにおいて全身免疫環境の変容によりミクログリアの表現型や病態が修飾されることが明らかになった。

S16-5 iPS細胞研究から認知症ゲノム医療へ

井上 治久^{1,2}
¹京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門、²理化学研究所

超高齢化社会においては、認知症の主なりリスク要因が加齢であることから、認知症患者が爆発的に増加している。認知症は、もし治療法がなければ、パンデミックのように2050年には10人に1人が罹患すると言われており、人類にとって避けられない脅威となっている。最近の臨床試験では、関与する分子の1つが疾患修飾標的であることが示された。認知症が臨床的に目に見えるようになるまでには数十年かかると言われており、関連する多くの生物学的側面を解読することで認知症を回避できるのではないかと期待されている。人工多能性幹細胞(iPS細胞)は無限に増殖し、脳を含め、体内の様々な臓器の細胞に分化する能力を有する。死後病理組織ですでに細胞が変性・消失していることから、病態が出現するまでの患者自身の細胞での解析には限界があった。認知症患者iPS細胞から、患者細胞を再現させ、関連する情報を抽出することが可能である。本シンポジウムでは、私たちの最近の取り組みを紹介するとともに、iPS細胞を用いた認知症研究のさまざまな視点について論じる。

S17-2 神経炎症とミクログリア

木山 博資
名古屋大学医学系研究科機能組織学

神経変性疾患は、神経細胞の死とそれに起因する多様な機能障害であるが、その細胞死には神経細胞周辺に存在するミクログリアをはじめとする脳内免疫系細胞の炎症応答が深く関与していることが明らかにされつつある。すなわち、神経変性疾患の理解には非神経細胞により惹起される障害を理解することが肝要である。特にミクログリアは中枢神経系における免疫細胞として、神経変性疾患や損傷により生じる多様な神経炎症にそれぞれ応答し、多彩な役割を演じる細胞である。例えば、脊髄や脳幹の運動神経の末梢での神経障害は比較的穏やかな炎症を脳に与え、その結果、保護的な炎症応答がミクログリアに見られる。一方、脳梗塞などでは膨大な領域にわたる激しい炎症が生じ、ミクログリアのみならず脳外からの炎症細胞も動員され、炎症が広範囲に広がるストーム状態となる。また、アルツハイマーやALSなどの変性疾患では比較的緩やかな長期間にわたる炎症が関わっていると考えられる。また、筋痛性脳脊髄炎や線維筋痛症のモデル動物では、脳や脊髄の一部に顕著なミクログリアの活性化が見られることから、グリアによる炎症応答とその多様性が多様な脳疾患の鍵として見えてくる。本講演では、形態学の立場から、ミクログリアの形と機能の相関から、多様な障害や疾患モデル、すなわち炎症タイプの違いにより、神経細胞とのインターアクションがどのように異なるかを紹介し、神経炎症におけるミクログリアの役割を考察したい。

S17-3 認知症における恒常性ミクログリア動態

佐原 成彦

量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

近年、アルツハイマー病を代表とする多くの認知症では、細胞非自律的な神経変性に起因する病態発症メカニズムの存在が議論されている。中でも、神経変性疾患におけるグリア細胞の活性化や炎症反応が病態進行に積極的に関与するという仮説が認知症研究の主流となりつつある。我々は、タウ蛋白質の細胞内沈着を病理学的特徴としたタウオパチーと呼ばれる疾患群を対象に、マウスモデルを用いてタウ蛋白質毒性と凝集性タウ蛋白質沈着の解明を目指した研究を行っている。今回、タウオパチーにおける神経変性と神経炎症の相互作用を探ることを目的として、P2RY12（プリン受容体）やTSPO（抹消性ベンゾジアゼピン受容体）の加齢依存的な動態変化を解析し、恒常性ミクログリア（homeostatic microglia）から病態型ミクログリア（disease-associated microglia）への移行がタウ病態形成（タウ蛋白質の細胞内沈着、神経細胞死）に先んじて起こることを明らかにした。さらに興味深いことに、タウオパチーモデルマウスで認められたP2RY12の発現量低下は、老人斑形成モデルマウスでは検出されなかった。恒常性ミクログリアマーカーであるTmem119は両方のモデルマウスで発現量低下が確認されたことから、P2RY12は神経細胞死依存的な発現調節が行われていることが推察された。各モデルマウスにおいて恒常性ミクログリア動態の違いが明らかになったことから、P2RY12の発現変化やP2RY12陽性ミクログリアの形態変化は認知症初期病態を評価しうる有力な指標になりうると考えられた。モデル動物を用いた研究の利点は、加齢依存的な病態変化を追跡し早期の異常を検出することにある。今後さらに、モデル動物における恒常性ミクログリアの動態変化を検証することで神経炎症を標的とした早期診断技術が確立されることが期待できる。

S17-5 光酸化反応によるミクログリアを介したアミロイド除去

堀 由起子¹, 相馬 洋平^{2,3}, 金井 求², 富田 泰輔¹

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学, ²東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学, ³和歌山県立医科大学薬学部薬品化学

アルツハイマー病（AD）の発症原因として、amyloid β peptide (A β) やタウから構成されるアミロイドの細胞内外での蓄積が挙げられる。そのためアミロイド形成を抑制することや、効率的に除去することが、AD治療戦略として求められている。

このようなAD治療を志向した生体におけるアミロイド制御の観点から、これまでに我々は、光によって活性化する光酸化触媒により、生体内酸素を利用して人工的にアミロイドのヒスチジン残基に酸素修飾を施す光酸化法を独自に開発してきた。光酸化触媒は、アミロイドに共通の特徴的構造であるクロス β シート構造を選択的に認識することで活性がONに切り替わるスイッチ機能をもつため、アミロイド選択的な酸化が可能となる。アミロイドタンパク質であるA β やタウなどに対する*in vitro*, *in vivo* 両面の検討から、酸化化によってアミロイドの形成や伝播の抑制、また既に形成されたアミロイドを生体内から効率的に除去することに成功した。加えて、このアミロイドの効率的な除去にはミクログリアが関与することも明らかにし、本法を用いた酸化化というタンパク質翻訳後修飾がミクログリアを介した脳内アミロイド制御を誘導することが想定されている。さらに実用化に向けた観点から我々は、BBB透過型の新規アミロイド選択的酸化触媒を開発し、モデルマウスに対して頭蓋骨の外から照射を行うという外科的手術を必要としない非侵襲的な光酸化法の確立にも成功した。この非侵襲的光酸化法によっても脳内のアミロイド量が減少することを見出している。

このように我々が開発したアミロイド選択的光酸化法は、近年進んでいるアミロイドに対する抗体療法に代わりうる、あるいは組み合わせることで、新たなAD治療戦略となる可能性を秘めている。

S17-4 神経炎症とアルツハイマー病

齊藤 貴志

名古屋市立大学医学部脳神経科学研究所

老化疾患であり、その克服へ向けての社会的要請が極めて大きい認知症・アルツハイマー病（AD）は、その発症分子機序も未だに明らかになっていない。最終病態へ至る過程において、神経細胞の機能破綻は、神経細胞そのものの障害だけでなく、神経細胞をとりまく細胞環境、すなわちグリア細胞の役割が大きく注目されている。AD二大病理であるアミロイド斑（A β 蓄積）や神経原線維変化（タウ蓄積）に対するグリア細胞の応答は、神経炎症とも捉えられており、末梢免疫応答同様に厳密に制御されている。我々は、ADモデルマウスとしてApp knockinマウスを用いて、老人斑に対するグリア細胞の応答機構に着目して解析を行っている。本シンポジウムでは、これら最近の成果を紹介するとともに、AD病態形成におけるグリア細胞研究の展望について議論したい。

シンポジウム 18

S18-1 タウ、 α シヌクレインのプリオン様伝播

長谷川成人

（公財）東京都医学総合研究所

アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭葉変性症など、多くの神経変性疾患では、微小管結合タンパク質のタウ、シナプスタンパク質の α シヌクレイン、核タンパク質のTDP-43など、疾患を定義づける異常タンパク質の蓄積を伴う特徴的な病変が認められる。疾患の発症に連鎖する遺伝子変異が発見されていること、患者には例外なくタンパク質蓄積病変が認められること、病変の分布や広がり症状と密接に関係していることなどから、異常タンパク質病変は神経変性の原因であり、病態進行と深く関わっていると考えられている。患者脳に蓄積するタンパク質の神経病理、生化学解析などから、病変を構成するタンパク質は線維構造をとっていること、部分的にリン酸化やユビキチン化を受けていること、さらには同種の正常型タンパク質を異常型に変換する「プリオン様」性質を有していることが実験的に示されている。特に様々な認知症疾患の原因となるタウについては、近年、クライオ電顕解析によって実際の患者脳に蓄積するタウの異常構造が次々と明らかにされ、その構造の違いによってタウオパチーが明確に分類されるようになってきた。原因タンパク質の構造が原子レベルでみえる時代となり、認知症疾患の病態解明が一段上のステージに上がったといえる。これら細胞内異常タンパク質のプリオン様伝播は、病態進行を説明する分子メカニズムと考えられ、病気の診断、治療法を考える上でも極めて重要である。本シンポジウムではタウと α シヌクレインを中心に、患者脳から調製したタンパク質線維の立体構造解析とプリオン様伝播実験の最新のデータを紹介し、今後の診断、治療戦略などについて議論したい。

S18-2 プリオン様伝播の制御因子はなにか

貫名 信行

同志社大学大学院脳科学研究科

神経変性疾患共通の特徴は疾患特異的なタンパク質の沈着である。パーキンソン病や多系統萎縮症ではシヌクレインが神経細胞やオリゴデンドログリアにたまる。最近のこの領域での話題は異常タンパク質の蓄積が脳内で広がっていくというプリオン様伝播仮説である。すなわち異常タンパク質の凝集がシード（核）となり、他の細胞に移動し、内在性のタンパク質の蓄積を引き起こすというものである。我々はマウス脳線条体に合成シヌクレイン凝集体（a-syn PFF）を注入し、その伝播過程を解析することで、注入後急速な伝播が脳梁を介して起こっていることを示唆する所見を得た（Okuzumi et al Act Neuropathol Commun 2019）。そこでこの過程を解析するために量子ドットを用いて a-syn PFF をラベルし、その動態を解析した。急速スライスを用いて注入した a-syn PFF が脳梁を介して反対側に急速に移動することが観察できた。そこでこの移動する a-syn PFF がどのような因子によって影響を受けるかを薬理的に検討した。その結果 1) 移動は軸索輸送による、2) 細胞内への取り込みはエンドサイトーシスによると考えられる、3) 細胞内への取り込みは神経細胞の活動性に依存する、といった所見を得た。そこで神経細胞の活動を制御する、すでに臨床で使われている薬剤を使用して、この伝播過程を抑える薬剤を検討したところ、リルゾールがこのスライスアッセイ系と in vivo の伝播実験において効果があることが示された。今後 in vivo 伝播アッセイ系を用いて薬剤の評価がなされていく可能性があるが、本研究の結果から作用点が神経活動を介した効果であるかどうかの検討が必要である。

S18-3 脳内外の免疫細胞によるタウ凝集体を有する神経細胞の貪食とクリアランス

田桑 弘之

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子生命・医学部門量子生命科学研究所量子神経マッピング制御グループ

認知症などの神経変性疾患では、神経細胞内外に病原性蛋白質が蓄積し、それが引き金となり神経細胞死および脳萎縮が進行すると考えられている。近年の研究において、これらの病原性蛋白質が脳外へと排出される機構についていくつか報告されている（Glymphatic system など）。これらの脳内クリアランス機構は、神経細胞外に存在する微細な老廃物の脳外排出メカニズムを示すが、一方で病原性蛋白質を有する神経細胞自体がどのように脳外へと排出されるのかは不明なままである。そこで本研究では、2光子顕微鏡による生体脳イメージング技術を用いてタウ病変モデルマウス（rTg4510）におけるタウ凝集体を有する神経細胞の脳内動態を追跡的に観察し、その排出経路を調べた。タウ凝集体の標識には、我々が開発したタウ凝集体に特異的な PET トレーサーで蛍光特性も持つため 2光子顕微鏡による観察が可能な PM-PBB3 を用いた。神経細胞とミクログリアは、アデノ随伴ウイルスベクターによる蛍光蛋白質発現により標識した。rTg4510 マウスは、2~3ヶ月齢よりタウ凝集体が神経細胞内に蓄積しはじめ、6ヶ月齢より顕著な脳萎縮が生じる。この6ヶ月齢の rTg4510 マウスの脳内より、タウ凝集体を有する神経細胞がミクログリアによって貪食される様子が観察された。さらにミクログリアは、太い足突起を脳表方向に伸長させ、その足突起内を通じて神経細胞断片を含む小胞を脳表方向に輸送し、最終的に脳脊髄液内（CSF）に放出した。CSF 内の神経細胞断片は、常在性のマクロファージに再び貪食され、静脈血管内に放出されることが明らかとなった。本研究により、脳内の凝集性タウを有する神経細胞がミクログリアとマクロファージのリレーにより最終的に血液中に放出される新たな脳外排出系が示された。これらは、脳疾患における脳萎縮の主要メカニズムである可能性が考えられる。

S18-4 Aquaporin-4 がタウ蓄積と神経変性に果たす役割山田 薫¹、石田 和久¹、西山 里瑛¹、橋本 唯史^{1,2}、五十嵐博中³、阿部陽一郎⁴、安井 正人⁴、岩坪 威¹¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野、²東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学、³新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター生体磁気共鳴学分野、⁴慶應義塾大学医学部薬理学教室

細胞外に存在するタウは、細胞間伝播を生じることでタウ病理を進展させることが知られているが、そのクリアランス機構は不明である。Glymphatic system は血管周囲腔を介した細胞外液の流れによって細胞外物質を除去するシステムであり、血管周囲腔のアストロサイトに発現する水チャネル、aquaporin-4 (AQP4) が重要な役割を果たすことが知られている。そこで我々は AQP4 を欠損するマウス (AQP4KO) を用いて、glymphatic system が細胞外タウのクリアランス、及びタウ蓄積と神経変性に与える影響について解析を行った。まず蛍光標識したタウを脳内もしくは脳脊髄液 (CSF) に注入し、その動態を経時的に観察した。野生型マウスにおいてタウは脳実質から CSF に、また CSF から深頸部リンパ節へ移行したが、AQP4KO ではこれらの移行が抑制された結果、脳実質、CSF 双方において注入したタウの残存量が増加することがわかった。さらに AQP4KO を P301S 変異タウトランスジェニックマウス (PS19) と交配したところ、タウ蓄積と神経細胞脱落が増悪することが見出された。一方 AQP4 機能促進薬を PS19 に長期投与すると、脳内の可溶性及び不溶性タウ量ともに減少することがわかった。本研究において我々はタウが脳実質から CSF 次いで深頸部リンパ節を経て末梢へと AQP4 依存的に除去されることを見出した。AQP4 の欠損は、タウのクリアランスを阻害するだけでなく、タウの神経細胞内蓄積と神経細胞脱落を増悪させた一方、AQP4 の機能促進はタウ蓄積を改善することも判明した。これらの結果は、AQP4 を介した細胞外タウクリアランスが、タウ蓄積と神経変性に極めて重要な役割を果たしていることを示唆するとともに、AQP4 の促進が、タウオパチーの治療法として有効であることを示唆している。

シンポジウム 19

S19-2 データ活用による治験即応コホート研究促進

佐藤謙一郎

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻基礎神経医学講座

アルツハイマー病（以下 AD）の根本的な治療法として疾患修飾薬の開発が急務とされている。脳内にアミロイドβの蓄積が始まっているが認知機能低下が明らかではない早期段階（＝プレクリニカル AD）を対象とした治験を滞りなく進めていくためには、あらかじめアミロイド PET 陽性をプールして経過をフォローしていく「治験即応コホート」という取り組みが重要と考えられる。

2019年10月から開始されている J-TRC 研究においては、まずウェブ登録で参加者を募集し（＝ウェブ研究）、そこからアミロイドリスクの高そうなウェブ参加者を実際に研究施設に招待し PET 検査・認知機能検査などを行う（＝オンサイト研究）、という2段階構成となっている。

J-TRC 研究を促進していく上では、(1) ウェブ登録者の中からアミロイドリスクが高そうな人をどうやって絞り込んでいくか、また (2) そもそもどうやってより多くの潜在的な参加希望者に研究自体を周知しウェブ登録してもらうか、がボトルネックとなっている。

本発表では、J-TRC 研究における実際のこれまでのデータを活用した研究促進のための取り組みとして、(1) オンサイト研究への招待に際してウェブ登録情報に基づいてアミロイド陽性の事前確率を機械学習を用いて高める試み、また (2) 高齢者に対する J-TRC 研究の広報手法に関して有効性・費用対効果の観点からの比較検討、について EPAD や TRC-PAD など欧米での治験即応コホートにおける先行事例も踏まえつつ紹介する。

シンポジウム 20

S19-3 Centiloid scale によるアミロイド PET の半定量評価

加藤 隆司, J-TRC study group
国立長寿医療研究センター放射線診療部/脳機能画像診断開発部

J-TRC のオンサイト研究は、プレクリニカル期およびプロドローマル期を対象としたアルツハイマー病 (AD) の治療薬治験のために、AD dementia 発症リスクの高い個人を特定して登録することを目的としている。アミロイドプラークの脳内集積の上昇をそのリスクと考え、研究計画書には、「アミロイド PET 中央判定において、脳アミロイドの中間 (閾値下) レベル以上の上昇が証明されること」をアミロイド PET の適格基準として記載されている。問題は「脳アミロイドの中間 (閾値下) レベル以上の上昇」をどのように規定するかにある。J-TRC PET コアで、これまでに報告されている知見を検討し、視覚読影で陽性判定あるいはアミロイド PET の半定量集積指標である Centiloid scale (CL) (Klunk WE (2015)) で 12 以上を脳アミロイドの中間レベル以上の上昇があることを適格基準と定めた。CL の開発目的は、アミロイド PET 薬剤ごとに異なる集積度を、統一的な数値指標で表わし、その値をみれば AD continuum の中でどの程度の集積量があるかを推測できるようにすることにあつた。GAAIN データベースの 45 歳以下の正常者と典型的な AD 型認知症の患者のアミロイド PET の脳内平均集積度 (小脳比) のそれぞれの群の平均値をそれぞれ 0 と 100 CL とする。これを各 PET 薬剤で行う。そして、新たに得られた個人のアミロイド PET の集積度を、この集積度スケールに線形変換することで、個人々の CL 値が得られる。先行研究では、陽性陰性の視覚読影に対応する閾値は 20-40 CL、アミロイド病理の CERAD の基準の none+sparse と moderate+frequent を分ける閾値は 12-25 CL の各範囲で報告されている。本抄録記載時までにアミロイド PET 検査を実施した 221 例中 43 例が CL および視覚判定が一致して閾値以上、17 例が視覚判定陰性だが CL は閾値以上となり、60 例を脳アミロイド集積が中間レベル以上であると中央判定し、陽性組み入れとなった。

S20-2 脳血管障害による認知機能障害：頸動脈狭窄症、硬膜動静脈瘻における外科治療の効果

秋岡 直樹¹, 柏崎 大奈¹, 山本 修輔¹, 桑山 直也², 赤井 卓也¹, 黒田 敏¹
¹富山大学脳神経外科, ²富山赤十字病院脳神経外科

【目的】頸動脈狭窄症、硬膜動静脈瘻による認知機能障害の特徴を分析し、外科治療後の変化について検討を行った。

【対象と方法】頸動脈狭窄症例は 129 例 (内膜剥離術 (CEA) 45 例, ステンント留置術 (CAS) 84 例) を、硬膜動静脈瘻症例は 185 例のうち認知機能障害を主症状とした 8 例 (4.3%) を対象とし、手術前後の認知機能評価を行った。認知機能評価スケールは主に RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) 日本語版を用いた。

【結果】頸動脈狭窄症例において、術前 RBANS スコアは特に即時記憶、注意において低下を示す症例が多く認められた。術前 RBANS 総指標スコア低下に関与する要因として「新鮮脳梗塞の存在」、「頸動脈狭窄率 80% 以上」が有意に相関していた。血行再建術後 1 週間の RBANS スコアは CAS 症例の方が改善を示す症例が多かった。3 ヶ月後の評価では約半数の症例において RBANS 即時記憶、遅延記憶、総指標の項目で 95% 信頼区間を上回る改善が認められ、特に術前脳循環予備能低下が著しい症例において改善は顕著であった。硬膜動静脈瘻症例は全例横・S 状静脈洞病変であり、両側大脳皮質静脈・深部静脈への著明な逆行性還流を認めた。認知機能の低下の程度は様々であったが、共通して記憶力、注意力の低下が認められた。1 例は病状進行とともに意識障害に至った。血管内治療によってシャントを減弱・消失させることで、意識障害に至った 1 例を除き術後早期からの認知機能の著明な改善が認められた。

【結語】頸動脈狭窄症における認知機能は、新鮮脳梗塞および高度の頸動脈狭窄の影響を受け、術後の改善は術前脳循環予備能低下症例においてより顕著であった。硬膜動静脈瘻における認知機能は広範な大脳皮質・深部静脈逆流を有する症例に認められたが、軽度意識障害との鑑別が必要な場合がある。血管内治療により静脈循環を改善させることで認知機能の改善が期待できる。

S20-1 正常圧水頭症；Glymphatic system の概念で水頭症治療は将来変化するか

山田 茂樹^{1,2}
¹滋賀医科大学脳神経外科学講座, ²東京大学大学院情報学環生産技術研究所分散数値シミュレーション開発研究室

【背景・目的】Glymphatic system の概念が 2012 年に発表されて以降、脳脊髄液 (CSF) は脳内に蓄積した老廃物を洗い流す役割が注目され、特に認知症の発症機序に関連する研究が盛んに行われている。特発性正常圧水頭症 (iNPH) は Glymphatic が障害されていると考えられているが、髄液シャント術によって Glymphatic が改善するかは不明である。そこで、iNPH に対する髄液シャント術前後の MRI 画像の変化から、iNPH と Glymphatic の関係を考察した。

【方法】対象は脳室-腹腔シャント術を受けた iNPH 患者とし、シャント術前後に 3 テスラ MRI 装置で CSF の分布 (脳室やクモ膜下腔の体積・形状) と動態を撮影し、SYNAPSE VINCENT ワークステーション (富士フイルム株式会社) を用いて 3 次元画像解析を行った。Glymphatic そのものは MRI で可視化困難であり、白質病変 (WML) の重症度と血管周囲腔 (PVS) の拡張の程度で評価した。

【結果】シャント術後に歩行機能、認知機能ともに著明に改善した iNPH 患者の MRI を術前後で比較すると、脳室とシルビウス裂・脳底槽の縮小、高位円蓋部正中の脳溝の拡大とともに、側脳室周囲の WML と PVS の拡張に改善を認めた。4D Flow MRI では、中脳水道を流れる CSF の Stroke volume は術後半減し、術前 50% 以上の逆流率が術後 5% 未満まで減少していた。

【結論】脳血液循環による脳の拍動を駆動力とする CSF の拍動性の動きは大槽部クモ膜下腔が最も大きい。iNPH では Magendie 孔の拡大により CSF の拍動が脳室内に波及し、脳室が拡大し、脳室につながる血管周囲腔が拡張し、脳室周囲の白質に ISF が貯留するなど Glymphatic が障害されるが、シャント術によって改善する可能性がある。

S20-3 長期間てんかん関連性腫瘍の認知機能と治療効果

三國 信啓
札幌医科大学医学部脳神経外科

てんかんはネットワーク病であり、局所に焦点が存在していても高次脳機能障害を呈しうる。てんかん発作および認知症様症状をきたす脳神経外科疾患としては脳血管障害、脳腫瘍、水頭症、てんかんと頭部外傷がある。もちろん上記に起因しないてんかん症候群 (例えば側頭葉てんかん) も認知機能低下を呈する。この中で水頭症と慢性硬膜下血腫については手術治療が認知機能改善に有効であることが知られている。脳腫瘍の中で頻度の高い髄膜腫では周囲の影響による認知機能低下を呈する場合には手術が有効である。浸潤性腫瘍の神経膠腫については WHO grade に沿った議論が必要となる。生命予後の悪い Grade III, IV では脳損傷が強く、手術による認知機能改善は得られにくい。一方で Grade I および II の神経膠腫はてんかんが生じやすく、長期生存期間内に認知機能が低下することもある。Grade II のびまん性星細胞腫と乏突起膠腫では手術摘出率によって生存率が向上し、5 年生存率は生検で 60-80% ほぼ全摘出した場合には 96% である。長期間てんかん関連性腫瘍 (long-term epilepsy-associated neuroepithelial tumours (LEAT)) では薬剤抵抗性てんかんの治療を目的とした手術が施行され、術後にはてんかんだけでなく認知機能が改善することをしばしば経験する。本講演では特に LEAT の認知機能と手術による認知機能改善効果について、自験例を含めて発表する。

シンポジウム 21

S20-4 脳神経外傷と高次脳機能障害/認知症：社会の変化から考える

鈴木 倫保

山口大学医学部先進温度神経生物学講座

交通事故による脳神経外傷後の高次脳機能障害は長年社会問題化しているが、過去に行われていたCTのみの診断では、Diffuse axonal injuryによる高次脳機能障害の診断は困難であり、MRのdiffusion tensorやT2*/SWI、脳血流SPECT、FDG PET等による診断基準のブラッシュアップが必須だ。

一方社会の変化により、交通外傷は激減して転倒・転落による受傷者増加が目目されている。問題となるのは抗血栓薬の服用であり、本邦の高齢者の少なくとも10人に1人が何らかの抗血栓薬を服用していると言われている。抗血栓薬服用者は受傷後のtalk & deteriorateや死亡率が有意に増加することから、軽微な転倒・転落であっても、嚴重なトリアージや中和薬の使用により、頭蓋内出血を軽減し、その後の高次脳機能障害を防止する必要がある。さらに、服用者は慢性硬膜下血腫発症riskが有意に増加することから、慢性期においてもその対策に苦慮する。

近年先進国では重症例が減少し、軽・中等症が増加したため、脳神経外傷の多様な病態が改めて理解され始めた。脳振盪後症候群は、受傷後3ヶ月以上続く頭痛や認知機能障害等の症状が3つ以上有れば診断され、症例の20%以上を占め、1年後でも15~25%に症状が後遺する報告もある。また、脳振盪が慢性外傷性脳症を惹起する可能性も示唆されている。本疾患は複数回の頭部外傷に起因して、数年~数十年の経過でタウが進行性に脳に蓄積して発症すると考えられ、認知機能障害やパーキンソン病様の症状を呈する。典型的にはコンタクトスポーツ選手にみられている。更に直近では、一回の頭部外傷で認知症riskは1.25倍上昇する報告も有り、近年のタウPETや剖検等での研究結果が待たれる。

今回は、近年大きく様変わりした、脳神経外傷に関連する認知症の課題と展望を述べる。

S21-1 認知症バイオマーカー診断の医学的意義とガイドライン

池内 健

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

近年のバイオマーカー開発の進歩により、分子イメージング、脳脊髄液マーカーの結果を診断プロセスに組み入れることで、認知症の背景病理を考慮した診断が可能になっている。認知症診断における脳脊髄液リン酸化タウ測定は保険収載されており、診断困難例や若年性認知症の鑑別診断を中心に臨床活用されている。アミロイドPETイメージングは18F標識薬剤が製造販売の認可をうけ発売されている（保険未収載）。アデユカスマブが米国FDAにより迅速承認されたことにより、治療標的となる背景病理を考慮した認知症診断の必要性が増していることも、バイオマーカー診断のニーズが高まっている背景になっている。さらに最近の血液バイオマーカー開発の爆発的な進歩は、近い将来、血液を用いた認知症診断が実臨床に応用されることを予感させる。このような診断技術の進歩に対応する形で、認知症バイオマーカーの適正使用に関するガイドラインがわが国で作成されている。「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン（第2版・2017年）」と「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針（2021年）」である。本講演では、これらのガイドラインを参照しながら、認知症バイオマーカー診断の医学的意義と活用にあたっての留意点を議論し、実臨床や臨床研究においてバイオマーカーをどのように活用すべきかを考える機会としたい。

S21-2 臨床研究と診療におけるバイオマーカー結果開示の実際と課題

井原 涼子

東京都健康長寿医療センター脳神経内科

アルツハイマー病バイオマーカーの結果開示は、発症前診断や予後予測といった位置づけから、慎重になされるべきであると考えられてきた。2015年に策定された「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」、2021年に策定された「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」のいずれにおいても、十分な知識と経験を有する医師が検査依頼を行い、結果開示を行うことが望ましいとある。

これらのガイドラインが策定される前に本邦で実施された多施設共同研究J-ADNIでは、アミロイドPETは15施設中14施設で結果を開示（残り1施設はIRBが承認せず）、脳脊髄液バイオマーカーは22施設全てで結果を開示した。J-ADNIは北米ADNIとはほぼ同じプロトコルを用いて行われたが、実は北米ADNIでは従来のコホート研究に倣ってこれらの結果を開示しておらず、日本独自の取り組みであった。しかしながら、健常者を含め、結果開示に関連したトラブルはなく、結果を知りたいという被験者が大半である、結果が出るのが遅すぎると被験者から苦情があるとの声が聞かれた。結果開示は研究参加の動機付けになるのである。疾患修飾薬の治験では、アミロイド蓄積があることが参加要件となるため、多くの場合定型な文言を用いて結果開示を行っているが、実際に自分のPET画像を見たいという被験者は多い。観察研究、治験のいずれの場合も、アミロイド蓄積がある場合その後追跡の対象となるため、精神的な変容に気づきやすい実施体制になっている。

今年米国でアデユカスマブが承認され、疾患修飾薬の臨床使用が見えてきた。今後本邦でも疾患修飾薬が診療で用いられるようになると、バイオマーカー検査の実施件数が格段に増えることが予測される。また血液バイオマーカーの精度が上がれば、検査依頼を拡大する必要がある可能性が高い。検査依頼する側、患者側の双方に向けた教育を準備していく必要がある。

S21-3 認知症バイオマーカー結果開示をめぐる倫理的課題

中澤 栄輔

東京大学医学部医療倫理学分野

倫理的観点から、認知症バイオマーカーの結果返却に関して、リスク・ベネフィットに関する問題、自律性に関する問題等について検討に付される必要がある。リスク・ベネフィットについては、時間間隔の特異さから、身体的・精神的リスクはもとよりであるが、社会的・経済的リスクの検討がことさら重要性を帯びる。当事者はインセンティブのオーバーエスティメーションなど、認知的バイアスから、適切なリスク評価がかならずしも行うことができない可能性を有する。リスクテイクを単なる自己責任論に落とし込ませないようにするための措置が必要であり、そのためには、自律性を関係的に解釈すること、及びケアとエンパワメントの必要性を指摘することができる。

S21-4 バイオマーカー結果開示をめぐる諸問題：患者・家族の立場からの考察

堀部賢太郎

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター連携システム室

近年、アルツハイマー病（AD）等の認知症性疾患に関する研究の進展に伴って、血液・画像をはじめとした様々なバイオマーカーが実用化されてきている。そして、ADなどの認知症治療薬研究に際しては、被験者選択・効果判定等の目的で、それらのバイオマーカーが活用されてきている。しかし、その結果は被験者の発症リスクや進行速度予測など、被験者のその後の人生に大きな影響を与える可能性のある情報を数多く含んでいる。そのため、その開示に際しては、慎重かつ十分な配慮の元で行われる必要がある。そのため、令和2年から開始されたAMED研究「認知症臨床研究・治験参加者に対する画像・バイオマーカー結果開示の現状と課題に関する調査研究」においては、開示に際しての、開示自体の適否判断・個々の被験者が正しい理解を得るための情報提示方法・開示の方法やその後のフォローアップ方法等に関して、様々な検討が行われている。発表者は、研究班において患者・家族等の当事者の視点からの課題抽出及び検討を行っており、その一端をここに発表する。

S21-5 一般市民の立場から考える開示問題

本田麻由美

読売新聞東京本社編集局医療部

近年、アミロイドPETやMRI、脳脊髄液、APOE遺伝子型など認知症のバイオマーカーは急速に進歩中だ。ただし、そうしたデータを認知症の本人、家族ら一般の人間が理解するのは大変難しい。実臨床はもちろんだが、研究事業への参加者に、そうした情報を提供する場合、単なる言いつ放しでは「早期絶望」を与えることになりかねない。一方で、アミロイドの結果をきちんと伝え、理解してもらうことが、プレクリニカルADやMCIの治験や介入研究、及び今後の治療にとって大前提となるだろう。そうしたセンシティブな情報を医療者と認知症の本人と家族らが、どのように共有し、どのようなサポートが必要かを考える。

学会賞受賞講演

基礎 脳血管を標的とした認知症治療法開発戦略

服部 頼都

国立循環器病研究センター脳神経内科

本年に、アデユカヌマブが認知症の疾患修飾薬として、初めて条件付き承認を米国で得た。しかしながら、これまで100を超える認知症疾患修飾薬の開発が不調に終わっている。その解決を指向するための本質的な治療標的は、今後登場するものではなく既知の重要なもの、それこそが「血管」であると考えている。多くの老年期認知症患者は、アルツハイマー病理と脳血管病理が併存している混合性認知症と考えられており、アルツハイマー病患者の初期変化において、老人斑、神経原性変化を認める前に、脳血流量減少、脳血管抵抗の増大などの脳循環予備能の悪化がプレクリニカル期で発現している。このように、多くの老年期認知症は、血管障害に関連して生じる認知機能障害、血管性認知障害（VCI）の概念のもと、認知症の発症・重症化に、脳血管病理や、高血圧症などの脳血管障害の危険因子が重要な役割を果たしていることが知られている。そこで、代表的なVCIモデル動物、neurovascular dysfunctionを中心とした血管因子による認知機能悪化のメカニズム、脳血管を標的とする新規予防/治療法の開発について紹介したい。特に、現在、有力なシーズである、 NAD^+ -SIRT1（レスベラトロール）、シロスタゾール、アドレノメデュリンについての臨床応用への現況も含めて脳血管を標的とした治療法の可能性について探っていきたい。

臨床 神経核内封入体病（NIID）の臨床病理像の解析および原因遺伝子同定

曾根 淳

愛知医科大学加齢医学研究所、国立病院機構鈴鹿病院

神経核内封入体病（Neuronal intranuclear inclusion disease: NIID）は、中枢および末梢の神経細胞、glia細胞、Schwann細胞、さらに一般臓器の細胞の核内に、エオジン好性に染色され、ユビキチンあるいはp62に陽性の核内封入体が広く認められる所見から、病理学的に診断されてきた神経変性疾患である。我々は、2005年に、NIIDの2大家系例を経験したことを契機にNIID原因遺伝子の探索研究を開始した。マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析を行い、2007年の時点で、第1染色体上にLOD Score高値を示す領域を見出した。この領域をショートリード型次世代シーケンサーのデータを用いて解析したが、原因遺伝子の同定には至らなかった。しかし、この解析で得られた一塩基多型（SNV）情報を用いて連鎖解析を行ったところ、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析結果と、ほぼ同一の領域においてLOD Scoreが高値を示したため、NIIDの原因はこの領域に存在するものと考察した。さらに多数のNIID症例を解析する必要があるため、NIIDの生前診断の方法について検討を開始し、2011年、皮膚生検がNIIDの生前診断に有効であることを見出した。新規に診断した家系例を加え、ロングリード型次世代シーケンサーで解析を行った結果、2019年には、NIIDの原因遺伝子がNOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長であることを同定した。NOTCH2NLCが存在する領域は、第1染色体上でsegmental duplicationが存在することが明らかとなっており、非常にゲノム解析が困難な領域である。極めて相同性の高い配列が第1染色体上に他に4カ所存在しており、通常のsanger sequenceでの解析が困難であるが、NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピートの延長については、repeat primed PCRでの検討が容易となっている。NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピートに関する解析の現状、皮膚生検と遺伝子検査の双方で診断したNIIDの臨床病理像につき提示する。

DS1-1 Aducanumab とは何か

岩田 淳

東京都健康長寿医療センター脳神経内科

米国での話ではあるが、ついにアルツハイマー病の疾患修飾薬が規制当局によって承認された。革命、夢の薬とマスコミが取り上げる状況を横目に見ながら我々はこの薬剤を評価し、対応していくべきだろうか。小医のパートでは発表されているデータを元に Aducanumab の効果について客観的に紹介したい。このあとに続く議論の基礎的知識として頂ければ幸いである。

DS1-2 “希望の光は届いたけれど…”

認知症の当事者（本人・家族）の視点から

花俣ふみ代

(公社)認知症の人と家族の会

2021年6月8日未明に、長い間私たちが持ち望んでいた認知症の治療薬（正しくはアルツハイマー病の疾患修飾薬）として「アデュカヌマブ」が“FDAにおいて承認…”とのニュースが届きました。

これまで認知症は治らない、治せない病とされ、診断直後の患者の多くは絶望の淵へと追いやられ、認知症になったら、何もわからない、何もできなくなるとの偏見と誤解が溢れる社会の中で生きることには様々な困難が伴いました。そこに飛び込んできた朗報に、この時点で多くの当事者が、大きな期待をもって受け止めたことは否めません。「すぐにアメリカに渡れば、治療を受けられますか??」と相談電話が入った一方で、「今の自分たちには間に合わなかったという虚無感と、今後アルツハイマー病が完治できることに、当事者の将来に、希望と期待を持ちます」等の声が当会に寄せられました。

しかしその後、会報には「…待ちに待った新薬の誕生。日本での承認がいつになるのか気になる場所です～中略～既に介護が必要な人は治験の対象にもならないのかもしれませんが。今、大変な状態を何とか改善したい、これ以上悪化しないようにしたいという期待で新薬を待ち望みましたが、その思いが打ち砕かれた思いです。でも、認知症にならない幸せには手が届かなくとも、認知症になっても、認知症とともに幸せに生きることが出来る。そこには手が届くと思うのです。私たちが頑張ることは何なのか? 改めて考えさせられる新薬誕生でした。」と、さらに別支部では「…その時、真っ先に浮かんだのは2004年ADI国際会議で登壇された本人の言葉でした。『これからの望みは、良い薬ができて病気が治ったらもう一度働きたい。今まで苦労をかけた分、奥さんにお返しをしたい。“ありがとう”をいっぱい言いたい』～あれから17年、～中略～今後の研究によって課題が解決され、多くの人が治療薬の恩恵を受ける日が来ることを期待します。それとともに、認知症の人と家族が笑顔で暮らしていくために、本人と家族の心に寄り添う活動はとても重要だと感じます。…」とありました。これらの記事に共感する会員は、さぞ多くおられるであろうと思われます。全ての当事者は、この一歩こそが、今後の認知症根治薬の研究開発に大きく寄与するきっかけとなることを切に願っています。

DS1-3 アミロイド抗体薬治療の経験から：臨床使用上の問題点

吉山 容正

稲毛神経内科・メモリークリニック

治験での Aducanumab の使用経験から実際の臨床使用に当たり懸念されるいくつかの問題を指摘する。① 実際の使用にあたって適切な患者は：本薬剤の適応は AD による MCI と軽度認知症とされているが、治験での参加条件は CDR=0.5、RBANS \leq 85、24 \leq MMSE \leq 30 のすべてを満たすことが必要であった。MCI と軽度認知症 AD の一部の患者でしかこの条件は満たさない。特に軽度認知症 AD 患者の多くは治験対象外である。② アミロイド関連画像異常 (ARIA) 検出のための MRI 撮影：最も頻度の高い副作用は ARIA があるが、多くの場合、無症状かあるいは軽微な症状であり臨床症状の確認だけではほぼ検出できないため ARIA の検出には MRI 撮影が必須である。ARIA は投与開始、増量時のタイミングでの発生が多いが、どの時点でも発症しうる。ADUHELM™ prescribing information では 10 mg/kg 増量前の 7 回目投与と 12 回投与前に MRI 撮影が指示されているが、治験においては増量時あるいは 3 投与 (12 週) ごとに撮影が行われた。実臨床ではどのタイミングで MRI 撮影を行うのが適切であるのか。③ ARIA 出現時の投与中断：prescribing information には ARIA 出現時の明確な中断基準は記載されていないが、治験においては有症状患者だけでは無く、無症状であっても画像異常が中等度以上の患者も投与の中断が行われ、ARIA が消失するまで再開できない (ARIA-H は安定すれば再開可能)。実際に治験においては ARIA の発現により 6 ヶ月以上投与再開できない患者や、再投与により再発し、投与中断を繰り返す行い、10 mg/kg までの増量が困難な患者を経験している。実臨床での安全性を確保するための中断・再開基準をどのようにすべきか。他にも併用禁止薬剤などの問題を含め臨床効果だけではなく安全性を確保できる標準的な使用法を関連学会等で提示すべきではないかと考える。

DS1-4 疾患修飾薬治療に向けたバイオマーカー診断の課題

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

従来の臨床症状に基づくアルツハイマー病診断は、死後病理診断と比較すると 30% 内外の解離があることが報告されている。初期の抗アミロイド疾患修飾薬候補の治験では、当初臨床診断による組み入れがなされたが、バイオマーカーによる検証で、やはり 30% 程度のアミロイド陰性の本来対象とすべきではない症例が組み込まれていたことがわかった。このため、最近の抗アミロイド抗体薬による治験では、アミロイド PET または髄液バイオマーカーで脳アミロイド病理の存在を確認した被験者のみが組み入れられている。Aducanumab はアミロイド PET のみを用いてアミロイド病理が確認された。このような治療薬を実臨床で使用する場合には、適切な治療対象者を選択するために、アミロイド病理の確認が必須となる。

アミロイド PET は主として研究目的で利用されており、診療レベルで広く普及利用するためには、製剤 (院内製造の場合)、撮像、読影のそれぞれの段階で適正化を図る必要があり、アミロイド PET 適正使用ガイドラインによって、施設や診断者の資格要件が設定されている。また検査依頼や結果適用に係る認知症専門医師の教育も必要である。治療対象者が将来更に軽症者や無症候者に広がれば、結果開示に関わる諸問題の整理も必要となる。現在のガイドラインは、疾患修飾薬上市前の臨床使用を前提としており、軽度認知障害は適応外である。Aducanumab が承認されることになれば、アミロイド PET の効能効果の一部変更 (軽度認知障害を適応に含める) とガイドラインの改定が必要となる。

脳アミロイド病理の存在推定や治療効果判定を効率よく行うために、髄液バイオマーカーや、近年急ピッチで開発が進められている血液バイオマーカーも含めた診断フローを、実用性や医療経済を考慮して構築する必要がある。適時適切な治療対象者の選定を進める上で AD バイオマーカー診断体系 (ATN 分類) の更なる検証が望まれる。

DS1-5 ARIA, CAA の病態と診断

富本 秀和

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

抗アミロイドβ (Aβ) 抗体によるアミロイドワクチン療法ではアミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities; ARIA) が比較的高率に発現することが課題である。ARIA には ARIA-E (edema) と ARIA-H (hemorrhage) があり、それぞれ浮腫 (脳実質; parenchymal) または脳溝内高信号病変; sulcal hyperintensity) と出血 (microbleeds, MBs; cortical superficial siderosis; cSS) を反映している。ARIA-E の多くは無症状であるが、時に頭痛、昏迷、めまい、視覚異常、嘔気などの原因となる。軽度から中等度のアルツハイマー病を対象とする crenezumab の第 1b 相試験では ARIA-E 発現率は観察期まで含めて 9.9% であった。Bapineuzumab の第 3 相臨床試験では患者の 10% で観察され、ARIA-E 発現はアミロイド PET でのアミロイドの顕著な減少、髄液タウの減少、海馬萎縮と相関していた。Bapineuzumab の第 3 相臨床試験のメタ解析では、ARIA-E は Apo Eε4 陽性、高用量、投与開始初期に発生しやすいと報告されている。

2021 年 6 月、FDA は aducanumab のアルツハイマー病に対する 2 つの臨床試験 (Engage, Emerge) の成績をもとに保険適用を承認した。両試験の ARIA-E の発現率は 10 mg/Kg 投与群で 35% (プラセボ 3%) であり、その多くが無症状あるいは軽微にとどまるとしても臨床的に問題である。抗 Aβ 抗体が関与する類似の病態として Aβ の自己免疫性脳炎と脳アミロイド血管症 (CAA) 関連炎症が知られている。前者は Aβ 能動免疫ワクチン (AN1792) による自己免疫性脳炎であり、患者剖検脳では老人斑の消失と CAA の増悪が観察されており、Aβ が血管壁、血管周囲を介して脳外へ排泄される過程で血管、血管周囲腔への沈着が生じる機序が推定されている。CAA 関連炎症は CAA の患者で自然に産生される自己抗体が病態に関与するが、臨床症状、画像所見が共通し、Apo Eε4 陽性者に多いなどの類似点がある。ARIA はアミロイド PET でのアミロイド減少程度と関連することが報告されており、Aβ の脳外排泄機転における血管、血管周囲腔への沈着がその機序として推定される。

DS1-7 認知症治療の『価値評価』—費用対効果評価ではない、価値評価とは?—

五十嵐 中

横浜市立大学医学群健康社会医学ユニット、東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

認知症の疾患修飾薬については、米国 FDA が迅速承認を決めた段階で、日本でも価格と財政影響の問題など、さまざまな「オカネ」の問題が議論されている。

誰に投与すべきなのか? は、米国でも日本でも課題になりうる。日本は米国・欧州とは異なり、承認された薬は原則すべて保険適用となる。これまで、日本は「国民皆保険」である以上、承認された薬は全て同じ条件で保険適用すべき…という主張はよく見られた。しかし本来の Universal Health Coverage は、世界的には「全ての人が必要な保健サービスを安価に享受できること」と定義される。必要な、であって、全てのサービス、でないことがポイントである。皆保険であっても「すべての医薬品をカバーすること」は決して必須条件ではなく、承認されている医薬品を一律に公的医療制度でカバーすることはむしろ例外的である。

現行の日本のシステムでも、最適使用ガイドラインなど、承認された適応からある程度保険で使う患者を絞り込むルールがある。また疾患修飾薬の性質を考えたとき、投与前の画像診断が必須であり、なおかつ年単位で通院が必要となるなどが、実質的なハードルとなって患者数が自然に絞られる可能性もある。もっとも、潜在的な患者数が他の高額薬とは大きく違う以上、「どのような患者に投与すべきか?」の考慮は不可欠となる。

公的医療制度で面倒を見るか否か、言わば「皆のオカネを出す価値があるか?」の評価に際し、ひとつの基準になり得るのが費用対効果 (cost-effectiveness) である。世界の様々な国で、費用対効果のデータを給付の可否 (面倒を見るかどうか?) や、価格の調整に活かす動きが進んでいる。費用対効果評価を活かした政策決定が、狭い意味での医療技術評価・HTA である。

重要なことは、費用対効果、とくに医療費のみを考慮した費用対効果「だけ」では、認知症や認知症治療の価値は表現しきれないことである。海外の諸機関もこの点は認識しており、介護費や生産性損失など、より広い範囲で治療の価値を捉える動きが進んでいる。講演では、実際の研究結果を紹介しながら、認知症治療の「費用対効果評価」を超えた「価値評価」の問題を紹介したい。

DS1-6 社会政策の観点から

栗田 圭一

東京都健康長寿医療センター研究所

2021 年 6 月 7 日の米国食品医薬品局 (FDA) による aducanumab 迅速承認のニュースは、一時期、人々に、アルツハイマー病の治療に関する過剰な期待を抱かせる結果を招いたが、その後、①治療の対象が Aβ 蓄積が確認される初期 AD に限定されること (従って現在 AD と診断されている多くの人々は対象にならないこと)、②臨床的有益性を確認するための治験の継続が要請されていることなどの情報の伝達によって、少なくとも認知症の本人や家族の間では過剰な期待や誤解が解消されてきているのではないと思われる。しかし、同薬の実臨床への導入には以下のような課題がある。1) Aβ 確認を前提とする AD 診断体制を整備する必要がある。amyloid PET は保険収載されていない、検査が可能な施設も限られている。コスト及び侵襲性という観点からは血液 Aβ 測定の実用化が待たれる。2) 治療の安全性及び公平性という観点から、診断とともに、治療導入と副作用管理が可能な医療機関を全国規模で整備する必要がある。3) 実臨床での適応を定める際には、若年性 AD (特に遺伝性 AD) への使用を優先すべきか、複合病態を有する高齢期 AD への適応をどう考えるか、臨床的有益性を確認するための治験の適応基準との整合性をどうするか等を検討する必要がある。4) 社会的コストを推計し、財政負担が社会に及ぼす影響を検討する必要がある。その際には Aβ が確認される初期 AD の有病者数推計が必要である。5) 治療の対象に pre-clinical AD を視野に入れる場合には「検診」という方法を検討する必要があるかもしれない。その際には、所謂「認知症検診」に付随するリスクに注意を払う必要がある。6) このような課題解決に向けた取り組みとともに、「認知症とともに生きる人々の市民としての権利を守ること」が、認知症の日常診療、ケア及び認知症施策の基本原則であることを再確認し、アカデミア、マスコミ、政治家、その他のステークホルダーは、それが遵守されるよう行動する必要がある。

ディベート・セッション 2

DS2-1 病理から見たタンパク質蓄積

初田 裕幸

脳神経内科はつた

アルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患では、異常なタンパク質の蓄積が観察され、これが病態進行に関与するとされている。AD は過剰リン酸化タウの細胞内蓄積によって構成される神経原線維性変化 (neurofibrillary tangle: NFT) および β アミロイド (Aβ) の細胞外沈着により構成される老人斑を特徴とする。病理学的には Aβ の沈着より NFT の沈着の方が、記憶障害や神経細胞障害とより強い相関が見られている。AD では 3-repeat, 4-repeat 両方のタウが NFT を構成し、タウは過剰にリン酸化され、また切断や立体構造の変化などの修飾を受けて重合化し、paired helical filament (PHF) を経て最終的に NFT を形成する。この過程においてタウの切断が、タウのリン酸化・構造変化・凝集よりも先行し、比較的早期に起こるとの報告がある。中大脳動脈 (MCA) 領域の脳梗塞や被殻出血のマイネルト基底核 (BNM) では AD と同様の 3-repeat, 4-repeat 両方のタウで構成される NFT が多く出現し、それらの多くは卒中発作から 5~10 年以内に形成される。また TAR DNA-binding protein 43 (TDP43) 陽性構造物も BNM に観察される。頭部への反復性の打撃や重度の頭部外傷は、数年~数十年後に進行性の神経変性疾患を引き起こすことがあり、慢性外傷性脳症 (Chronic Traumatic Encephalopathy: CTE) と呼ばれている。CTE においてもタウのみならず TDP43 も蓄積する。以上、虚血などの後天的因子が、タンパク質蓄積病態へどのように影響するか神経病理学的に考察する。

DS2-2 虚血モデルにおける TDP-43 の発現

新堂 晃大

三重大学医学部附属病院認知症センター

神経変性疾患においてその病態への脳血流の関与が示唆されている。アミロイド前駆タンパク過剰発現マウスやタウ過剰発現マウスに対し慢性脳低灌流負荷 (BCAS) を行うことでアミロイドβ, タウの発現亢進が報告されている。またアルツハイマー病などに関連する細胞内タンパク複合体のインフラマソームも慢性脳低灌流状態においてその発現亢進が認められた。一方、前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症等の神経変性疾患において蓄積、リン酸化が示されている TDP-43 も虚血における出現が報告されている。我々は慢性脳低灌流モデルマウスを用い、TDP-43 の発現について検討を行った。C57BL/6 マウスに対し、内径 0.18 mm のマイクロコイルを使用し慢性脳低灌流負荷 (BCAS) を与えた。BCAS4 週間後において、TDP-43 の発現異常、リン酸化 TDP-43 の発現亢進を海馬および大脳皮質に認めた。本結果から、TDP-43 も脳血流の影響を受け発現異常を認めることが示された。近年、TDP-43 は高齢者における認知症症例でアルツハイマー病理を持たない患者での原因として注目されている。慢性脳低灌流が TDP-43 の発現に関与する可能性も考えられる。

DS2-4 アルツハイマー病におけるアミロイドβおよびタウ蓄積病態形成とミクログリアの関与高鳥 翔¹, 井口 明優¹, 木村 新伍¹, 堀 由起子¹, 佐々木純子², 齊藤 貴志^{3,4}, 西道 隆臣³, 池津 庸哉⁵, 高井 俊行⁶, 佐々木雄彦², 富田 泰輔¹

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学, ²東京医科歯科大学難治疾患研究所, ³理研 CBS, ⁴名古屋市立大学大学院医学研究科, ⁵Mayo Clinic in Florida, ⁶東北大学加齢医学研究所

アルツハイマー病 (AD) の遺伝学的リスク因子として、ミクログリアに特異的に発現する受容体分子 TREM2 の機能低下を伴う遺伝子多型が同定されている。TREM2 やそのアダプター分子である TYROBP を欠損した AD モデルマウスでは、アミロイド斑に集積するミクログリアが減少し、周囲の神経突起変性が増悪する。したがって、ミクログリアの集積にはアミロイドβ (Aβ) の神経毒性を緩和し AD 発症を抑制する重要な役割があると考えられるが、その背景にある分子メカニズムについては不明の点が多い。

私たちは、ミクログリアに高発現する AD リスク遺伝子の一つであり、ホスホイノシチド代謝酵素である INPP5D の病態関与について解析を行ってきた。Tyrobp 欠損 AD モデルマウスに対し、さらに Inpp5d をヘテロ欠損した場合には、Tyrobp 欠損に伴うミクログリアの集積障害やアミロイド斑の形態異常が改善した。また重要なことに、斑周囲の神経突起突起においてリン酸化タウの蓄積が減少した。これらの結果は、INPP5D がミクログリアの集積およびタウ蓄積病態形成を負に制御する因子であることを示唆する。さらに、単離ミクログリアのトランスクリプトーム解析の結果、Tyrobp 欠損マウスにおいては Trem2 欠損マウスと同様に、disease-associated microglia (DAM) への転換不全が認められた一方で、Tyrobp/Inpp5d 二重欠損マウスにおいては DAM 関連遺伝子の発現回復は認められなかった。以上のことから、Inpp5d 欠損による保護効果には DAM 関連遺伝子の発現は不要であると考えられる。

本討論会では、これらの研究成果や関連する先行研究の知見を織り交ぜながら、タウ蓄積病態形成における Aβ 蓄積の意義やミクログリアの役割について議論を深めたい。

DS2-3 TDP-43 の蓄積による生理機能障害メカニズム

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

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および前頭側頭葉変性症 (FTLD) では、RNA 結合タンパク質である TDP-43 が神経細胞内を中心に局在変化、異常蓄積を生じることが知られているが、その病態との関連については不明の点が多い。

TDP-43 は遺伝子発現、mRNA スプライシング、miRNA 生成などを制御するとともに、成熟 mRNA の細胞質での輸送や翻訳の制御にも関わっていると考えられる。特に神経細胞は軸索や樹状突起といった特徴的な突起構造を持つため、その形態や機能の維持には神経突起内に mRNA を輸送しそこでタンパク質への翻訳を調節することが重要である。

我々はこの神経細胞内での mRNA の輸送・翻訳制御の際に TDP-43 により形成される RNA 顆粒の機能不全が ALS/FTLD の発症に関与すると考え、神経細胞の区画培養系を用いて TDP-43 による軸索への輸送標的として複数のリボソームタンパク質 mRNA を同定した。TDP-43 の機能不全により軸索でのリボソームタンパク質の発現低下、さらにはリボソームによる全般的なタンパク質翻訳機能の低下が生じ、これが神経変性の要因となっている可能性を示した。

ALS/FTLD の他の原因タンパク質も同様に軸索内局所翻訳機能に関与することが報告されており、軸索内局所翻訳機能の障害が ALS/FTLD に共通する病態であることが示唆される。

本講演では TDP-43 を中心にその異常蓄積機構と RNA 顆粒形成・機能不全、軸索内局所翻訳機能不全との関連につき概説する。

DS2-5 糖尿病と認知症—TREM2 変化と老人班変化里 直行^{1,2}

¹国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター分子基盤研究部, ²大阪大学連携大学院加齢神経医学

糖尿病による認知機能障害の機序について、米国データベースを用いた解析と肥満・糖尿病合併アルツハイマー病 (AD) モデルを用いた解析について紹介する。米国 National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) のデータベースを用い、糖尿病の認知機能低下への影響が APOE 遺伝子型で異なること、すなわち APOE2 および APOE3 を有する人のほうが APOE4 を有する人より、糖尿病による認知機能低下への影響が大きいことを見出した。さらに剖検脳を用いた解析から、APOE4 を有する人では糖尿病による認知機能低下への影響が少ないメカニズムとして、APOE4 を有する人では糖尿病の有無に関わらず血管病変を生じやすいことが示唆された。肥満・糖尿病や AD はそれぞれ寿命を短くすることが知られている。肥満・糖尿病と AD の両方を持つマウスを作製し、AD の原因物質であるβアミロイドが肥満・糖尿病マウスにおいて寿命をさらに短くすることを見出した。さらにそのメカニズムを調べたところ、肥満・糖尿病マウスでは Trem-2 遺伝子の発現低下などミクログリアの機能が低下していることが示唆された。一方でアストロサイトを構成する細胞骨格の一つ GFAP (Glial Fibrillary acidic protein) が肥満・糖尿病と AD を合併するマウスにおいて増加しており、アストロサイトが反応性に活性化されていることが示唆された。さらに肥満・糖尿病合併 AD マウス脳では老人班が減少していたが、肥満・糖尿病のみや AD 単独では変化しないいくつかの遺伝子が、両者の合併により発現増加することが判明した。それらの遺伝子群 (クラスター 10 と命名) には AD 患者の海馬において発現増加している遺伝子が多く集積していた。さらにこのクラスター 10 に共通して、その遺伝子発現を制御する因子を探索したところ、Serum Response Factor (SRF) が見出された。SRF は、海外のグループにより、AD の剖検脳を用いた一細胞解析で同定された AD 発症にかかわる重要な因子の一つであった。

オンラインシンポジウム 1

OS1-1 タンパク質を分解する新しい創薬技術

内藤 幹彦

東京大学薬学部タンパク質分解創薬

近年の創薬では、抗体等のバイオ医薬品と小分子阻害剤の開発が主流となっている。一般にバイオ医薬品は細胞外もしくは細胞表面のタンパク質を標的とし、小分子阻害剤は細胞内外の酵素タンパク質を主な標的とする。従って酵素活性のない細胞内タンパク質に対して有効な分子標的薬を開発することは難しく、ゲノムにコードされる全タンパク質のおよそ7割はアンドラッグラブル (Undruggable) な標的と考えられている。これらアンドラッグラブルな標的タンパク質に対する新しい創薬手法として、化合物を使って標的タンパク質を選択的に分解する技術 (プロテインノックダウン技術) が開発され実用化されつつある。この方法は神経変性疾患の原因となっている凝集性タンパク質の分解にも適用可能である。

我々は、IAPのユビキチンリガーゼ活性を利用して、細胞内タンパク質を特異的に分解する化合物 SNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser) を開発してきた。SNIPERは、標的タンパク質に結合するリガンドと E3 ユビキチンリガーゼに結合するリガンドを繋いだキメラ化合物であり、細胞内で標的タンパク質を強制的にユビキチン化してプロテアソームによる分解を引き起こす。標的リガンドを置換することによって様々なタンパク質を狙って分解する化合物を合理的に設計できるため、汎用性の高いプラットフォーム技術になると考えられている。海外では、別のユビキチンリガーゼ (VHL, CRBN) を利用して標的タンパク質を分解する PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) 等の化合物が開発されており、これらの技術を基盤としたパイオベンチャーが続々と設立され、創薬研究を加速させている。本講演ではタンパク質分解創薬の現状を紹介したい。

OS1-3 オートファジー誘導分子 (AUTAC)

有本 博一

東北大学大学院生命科学研究所

オートファジーは細胞内基質のリソソーム分解を担うシステムである。なかでも、あらかじめオートファゴソームと呼ばれる小胞に基質を取り込み、リソソームと融合させる機構がマクロオートファジーである。神経変性疾患でしばしば観察される細胞内タンパク質凝集体や、機能不全ミトコンドリアの除去を行うため化合物によるオートファジー誘導が盛んに研究されてきた。しかし、疾患に関わる基質を選択する手法を欠くことから大きな課題となっている。本講演では、基質に結合する標的化リガンドを研究室独自の「分解タグ」と連結して設計した AUTAC 分子について述べる。AUTAC は、タンパク質の分解だけでなくミトコンドリアにも利用できる。例えば、ダウン症由来線維芽細胞では、断片化した機能低下ミトコンドリアが除去されて、ミトコンドリア形態や膜電位の改善が観察された。神経変性疾患発症には、ミトコンドリア機能低下が関与することが示唆されており、ミトコンドリア分解用途での AUTAC の活用が期待される。1) D. Takahashi et al., Mol Cell 2019, 76, 797. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.009> 2) D. Takahashi and H. Arimoto, Cell Chem Biol 2021, in press. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.05.006>

OS1-2 標的タンパク質分解薬におけるユビキチン分岐鎖と役割

大竹 史明

星薬科大学先端生命科学研究所

標的タンパク質分解誘導法は疾患の原因タンパク質をユビキチンリガーゼと近接させることで強制的に分解を誘導する新たな創薬モダリティである。標的タンパク質とユビキチンリガーゼを近接させる双頭性の化合物は分解誘導剤 (PROTAC) と呼ばれる。様々ながんを対象とした分解誘導剤の開発に加え、近年、神経変性疾患において蓄積する易凝集性タンパク質の分解を誘導する試みも進展しつつある。

しかしながら、標的タンパク質分解誘導の分子作用メカニズムには不明な点が多く残されている。基質に付加したユビキチンは鎖状に連なって「ユビキチン鎖」を形成し、その連結様式によってシグナル分子としての機能が質的・量的に変化する (ユビキチンコードと呼ばれる)。そこで本研究はユビキチンコードの観点から標的タンパク質分解誘導のメカニズムを解析した。

その結果、PROTAC の作用を促進するユビキチンリガーゼ TRIP12 を見出した。TRIP12 を欠失させると、内在性基質には影響がなかったが、PROTAC による標的分解は顕著に遅延し、がん細胞のアポトーシス誘導も抑制された。TRIP12 は標的タンパク質に「枝分かれ」した分岐型ユビキチン鎖を形成することが判明した。以上、標的タンパク質分解を特異的に促進する因子が存在することが明らかとなった。今後、PROTAC の作用に関与する制御因子群 (活性化因子・抑制因子) を同定することで、神経変性疾患などを対象とした標的タンパク質分解を高精度化できる可能性が考えられる。

OS1-4 凝集性タンパク質を分解するストラテジー

石川 稔

東北大学大学院生命科学研究所

低分子医薬の多くは、酵素や受容体に結合してその機能を制御する。しかし、この従来の創薬手法で対応できる疾患関連タンパク質は、全タンパク質のわずか数%に限られるとの報告もある。このことから、undruggable なタンパク質に対する新しい創薬モダリティが求められている。細胞内の標的タンパク質を分解誘導する分子 PROTACs (Proteolysis targeting chimeras) は、新しい創薬モダリティとして近年注目を浴びている。発表者らのグループは、PROTACs の低分子化に初めて成功し、またユビキチンリガーゼの一種 IAP (inhibitor of apoptosis protein) が PROTACs に利用できることを示してきた¹。即ち、低分子 IAP リガンドと標的タンパク質リガンドを連結した低分子 PROTACs が、IAP と標的タンパク質を強制的に近接させることにより、生細胞中の標的タンパク質をプロテアソームにより分解できることを示した。近年、神経変性疾患に PROTACs を適用することを試みている。発表者らは、異常凝集した神経変性タンパク質に共通する構造 (連続したクロスβシート構造) や、これに特異的に結合する神経変性疾患診断薬 (凝集体イメージングプローブ) に着目した。そして、神経変性疾患診断薬と IAP リガンドを連結した低分子 PROTAC が、生細胞中でハンチントン病の原因タンパク質やその可溶性凝集体を減少させることを見出した²。当日は、神経変性タンパク質を減少させる PROTAC を更に低分子化する試みや、他研究グループの神経変性疾患に対する取り組みについても紹介する³。

1) J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 5820. 2) Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11530. 3) Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 3346.

OS1-5 アミロイドβの凝集を標的とした創薬化学

相馬 洋平
和歌山県立医科大学薬学部

アルツハイマー病における病理学的特徴として、細胞外にアミロイドβ (Aβ) とよばれるペプチドの異常な凝集体が蓄積する所見があげられる。Aβ凝集体の形成抑制や除去は、アルツハイマー病の重要な治療戦略となりうる。そこで、これまで我々は、光照射下、空気中の分子酸素を酸素原子源として、Aβに対し酸素原子を導入 (= 酸素化) することのできる人工触媒を開発し、光酸素化反応によりAβ凝集体の形成を抑制できることを明らかにしてきた。本触媒は、Aβ凝集体に特徴的なクロスβシート構造に結合した時のみ反応性に富む一重項酸素を産生するスイッチ機能を有し、生命活動に必要なオプターゲットとは反応せずにAβ凝集体を選択的に光酸素化できる。また、近赤外光によって活性化可能な酸素化触媒を開発し、アルツハイマー病モデルマウスの脳内にて、光酸素化反応を介したAβの除去を可能とした。今回、血液脳関門を通過でき、低侵襲的に脳内Aβを光酸素化可能な新しい触媒の開発など、最近の研究結果について発表したい。

オンラインシンポジウム 2

OS2-1 ヒト多能性幹細胞由来の神経オルガノイドー認知症研究に向けた応用への展望ー

坂口 秀哉
理化学研究所生命機能科学研究センター、理研 BDR-大塚製薬連携センター神経器官創出研究

大脳や海馬を含む終脳は中枢神経の中でも特に複雑な構造と機能を有する部位に当たり、大脳の損傷は運動麻痺や認知機能障害などを含む機能障害を引き起こし、海馬の損傷は記憶障害を引き起こすことが知られている。このような終脳の障害を対象とした研究は数多く進められているが、特にヒト細胞/組織を対象とした研究は生体のヒト終脳組織へのアプローチが困難であるため難しく、信頼出来るモデルの創出が望まれる。この問題に対して、ヒトの終脳を組織として多能性幹細胞から分化誘導できれば、複雑なヒトの脳発生のモデルを提供できるだけでなく、疾患の治療に向けた創薬研究や、移植による細胞治療へも応用できると期待される。

我々はこれまでに、胚性幹細胞 (ES 細胞) を用いた 3 次元培養系によって中枢神経系の組織発生の再現を行う過程で「無血清凝集浮遊培養法」という方法を確立し、ヒト ES 細胞から大脳皮質、内側外套、脈絡叢などの組織の分化誘導に成功してきた。このような、3 次元組織として生体と同様の構造を保って分化誘導された神経組織は「神経オルガノイド」の名称で知られるようになり、これまでに研究対象とすることが難しかった神経疾患へのアプローチを可能とする新たな基盤となり得ると考えられる。

本講演では、認知症の診療に関わる臨床家の方々を主な対象に、神経オルガノイド研究の先駆けとして知られる無血清凝集浮遊培養法の歴史や昨今の神経オルガノイド研究について概説し、基礎研究としてのヒト大脳/海馬組織の 3 次元分化誘導の詳細や、認知症研究に向けた応用研究への展望についても紹介したい。

OS1-6 脳タンパク質凝集体の生体イメージング技術

小野 正博
京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野

神経変性疾患における脳タンパク質凝集体の生体イメージング技術は、その早期診断、治療法開発、病態解明研究に大きく貢献する。特に頭蓋骨に囲まれた脳組織の生体イメージングには、高い生体透過性を示す放射線を検出する PET, SPECT 等の核医学イメージング法の応用が有効である。2004 年に [¹¹C] PIB を用いた β アミロイド凝集体の PET イメージングの成功例が報告されて以降、β アミロイド、タウ、α シヌクレイン凝集体を標的とした核医学イメージングプローブの開発研究が活発に展開されてきた。現在までに 3 種類の PET 用 β アミロイドイメージング剤が FDA に認可されている。2020 年 5 月には、TAUVID がタウ凝集体の PET イメージング剤として FDA 認可を受けた。α シヌクレイン凝集体を標的とした生体イメージングに関しては、現時点で有効なプローブは報告されていない。我々の研究グループはこれまでに、各脳タンパク質凝集体に対して選択的結合性を示す PET/SPECT イメージングプローブの開発を目的として、候補化合物の設計・合成、インビトロおよびインビボ評価実験による構造活性動態相関を検討してきた。本講演では、脳タンパク質凝集体を標的とした核医学イメージングプローブの開発研究に関する最新状況を我々の研究成果を交えて紹介する。

OS2-2 脳オルガノイドを活用した脳内免疫環境変化の解析と認知症の病態解明への応用

高田 和幸, 高田真優子, 西村 周泰
京都薬科大学統合薬科学系

全身の組織には自然免疫を司るマクロファージが存在する。ミクログリアは脳の組織マクロファージであり、脳実質における唯一の免疫担当細胞として感染防御や炎症に機能する。近年、ミクログリアの細胞起源は胎生期の卵黄嚢で発生する原始マクロファージであることが明らかとなった。また、ミクログリアのポピュレーションはアポトーシスと同調した自己複製によって維持されることや、さらには時空間依存的なミクログリアのサブポピュレーションの存在も発見され、ミクログリアの生態の新たな理解が進んでいる。また、ミクログリアは、神経スピインの形成や刈込み、神経新生、軸索伸長や血液脳関門の形成など、脳の発生から恒常性維持におよぶ免疫細胞の枠組みを超えた脳機能の発現に必須となる役割を担うことが解明され始めた。この背景のもと、ミクログリアは認知症をはじめとする脳疾患の病態形成にも深く関与する細胞として、また、治療標的細胞としてますます注目されている。近年、人工多能性幹細胞や胚性幹細胞のような多能性幹細胞から、発生源を再現できる原始マクロファージやミクログリアへの分化誘導法が開発された。最近では、この多能性幹細胞由来原始マクロファージやミクログリアは脳オルガノイド技術にも応用され、また、脳病態環境依存的に発生するミクログリアのサブポピュレーション解析にも利用され始めている。本演題では、多能性幹細胞から原始マクロファージやミクログリアへの分化誘導法開発の意義に触れ、脳オルガノイドなどの三次元培養への応用ほか、本法で作製される細胞を用いた近年の脳免疫環境に関わる研究の動向を概説する。このような病態依存的な脳免疫環境変化の解析が、認知症の病態形成機序の解明や治療戦略の開発における新たなアプローチとなることが期待される。

OS2-3 リプログラミング技術を用いた認知症研究井上 治久^{1,2}¹京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門, ²理化学研究所

人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は胚性幹細胞 (ES 細胞) と同様に、無限に増殖し、脳を含め、体内の様々な臓器の細胞に分化する能力を有する。脳神経疾患に対する病態解明や創薬研究には、モデル動物を用いた研究から多くの知見が得られてきた。一方で、アルツハイマー病などの認知症では、患者の神経細胞を生きたまま採取することが難しいことや、死後病理組織ではすでに細胞が変性・消失していることから、患者自身の細胞での解析には限界があった。リプログラミング技術の誕生により、患者の多能性幹細胞細胞を作製し、神経細胞に分化させ、あるいは、オルガノイドを構築し、表現型を解析する認知症モデルの作製が可能となった。オルガノイドは、正常な器官形成のプロセスを利用して作製できるが、未だ多くの可能性を秘めており、細胞の複雑さ、組織の形状、成長、機能など、モデルとしての課題をどのように解決するか研究が進められている。本シンポジウムでは、リプログラミング技術を用いた認知症研究についてお話させていただく。

オンラインシンポジウム 3

OS3-1 延髄 C1 ニューロンを介する抗炎症効果

安部 力

岐阜大学医学部生理学

炎症の制御には神経系の関与が重要だといわれており、この経路には、求心路、中枢と遠心路が含まれている。求心路には迷走神経感覚路や脊髄感覚神経が含まれ、末梢のサイトカインが求心神経軸索末端に結合し、電気信号を介して情報が中枢に送られる。一方、遠心路には交感神経と副交感神経 (迷走神経) の自律神経が関与している。現在、神経-免疫系のシグナル伝達における求心路と遠心路の役割については明らかになりつつあるのに対し、中枢のメカニズムに関しては、その多様性・複雑性からいまだ不明な点が多い。我々はこの候補のひとつとして、延髄吻側腹外側野の C1 ニューロンが重要な役割を持つことを明らかにした。本シンポジウムでは、光遺伝学技術を用いた延髄 C1 ニューロンや迷走神経の操作による急性腎不全の保護効果を中心に、求心路と遠心路との仲介者として働く延髄 C1 ニューロンの重要性について発表する。さらに、臨床応用に向けて、低侵襲的な手法による神経-免疫系の活性化の可能性についても発表する予定である。

OS2-4 iPS 細胞・オルガノイド関連技術を用いた神経変性疾患・認知症の病態解析

岡野 栄之

慶應義塾大学医学部生理学教室

疾患や創薬の研究は、歴史的には、主にげっ歯類を中心としたモデル動物を用いて行われてきました。しかし、これらのモデル動物が必ずしもヒトの疾患病態を再現していないことや、モデル動物を用いて開発された薬剤が臨床試験で有効性を示さないことが多いことが認識されるようになりました。特に神経疾患については、ヒトと他の生物種とのエピゲノム情報の違い、脳を構成する細胞の種類の違い、脳内の神経ネットワークの違いなどが、このような動物モデルを用いた疾患・病態研究には限界があると考えられます。このような動物実験的アプローチの問題点を解決するために、ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いて、疾患の病態解析や創薬が行われ、一部の疾患では臨床試験の結果が開始されています。本稿では、神経疾患、特に筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、アルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患に対する iPS 技術を用いた病態モデルや創薬研究について紹介したいと思います。ALS、パーキンソン病、アルツハイマー病という 3 つの神経変性疾患は、その 10% 未満が単一遺伝子の変異によって発症する家族性のもので、90% 以上が非家族性に発症する孤発性のものであるという共通性があります。孤発性の ALS、パーキンソン病、アルツハイマー病の原因は非常に多様であり、遺伝的因子と加齢を含む環境因子の両方が、症例ごとに異なる程度でその発症に寄与しています。これまでの私達や他のグループの研究により、iPS 細胞技術を用いた詳細な表現型解析は、病態や薬剤への反応が多様であるこれら孤発性の神経変性疾患の層別化と個別化 (層別化) 医療の開発に有用であることがわかってきました。また、本日は体細胞から神経細胞の直接誘導、オルガノイドを用いた 3 次元培養や Organ-on-a-Chip といった最新の分化誘導・培養技術を用いた疾患の表現型の解析についても言及します。

OS3-2 中枢神経の障害による神経-免疫連関の変容

上野 将紀

新潟大学脳研究所システム脳病態学

脳血管障害や外傷など中枢神経の障害においては、肺炎や敗血症が大きな死亡要因の 1 つとなっている。そのもととなる感染症は、嚥下障害や医療的措置などにより起こりやすくなると考えられているが、一方で、近年、中枢神経への障害そのものが免疫機能を低下させ感染症のリスクを高めている可能性が示唆されている。しかし、なぜ脳や脊髄への障害が免疫機能を低下させるのか、その機序には未だ不明な点が多く残されている。脳や脊髄は、自律神経や HPA 系を介して免疫システムと深く連関していることが示されてきており、神経-免疫連関の破綻が、免疫能を変化させることが想定される。私たちは、脊髄損傷モデルにおいて、免疫機能の低下が自律神経を構成する神経回路の異常に伴って引き起こされることを見いだしてきた (Ueno et al., Nat Neurosci 2016)。脊髄損傷では、上位中枢から脊髄、末梢へとつながる交感神経の回路がしばしば障害され、交感神経機能の低下、あるいは逆に過剰に活性化する自律神経過反射と呼ばれる症状をもたらす。自律神経過反射では、損傷により上位中枢からの指令が遮断されると、損傷部より下位において免疫器官と接続する交感神経回路の接続が変化して再編し、過剰に活性化してしまうことがわかった。再編した神経回路の活動は、リンパ器官の免疫細胞数を減少させてしまうことがわかった。さらにこの交感神経回路の破綻は、体内を構成する多様な臓器機能へも影響を与え、免疫系と連関しながら、回復過程へ影響することが見えてきている。これらの成果から、中枢神経の障害後に、神経回路の変容が免疫機能を低下させる神経原性の病態メカニズムが明らかとなってきた。免疫系に対する神経回路の役割を理解し、その活動を効果的に制御できるようになれば、免疫機能の改善を促す新たな治療標的が見出されると期待される。

OS3-3 肝臓-脳-腸神経連関を介した新規腸管免疫制御機構の検討

寺谷 俊昭, 三上 洋平, 金井 隆典
慶應義塾大学医学部消化器内科

【背景】制御性 T 細胞 (Treg) は、腸管の恒常性維持に不可欠な存在である。腸管 Treg の分化・増殖には腸管特有の環境因子が深く関与する。近年、神経が腸管免疫細胞に及ぼす影響が ILC をはじめに矢継ぎ早に報告されてきたが、神経と腸管 Treg に関する報告は少ない。本研究では、腸管免疫 Treg 制御機構における迷走神経の役割を検討し、神経系による腸管組織の適応修復メカニズムを明らかにする。【方法】迷走神経の解剖学的走行を詳細に検討するために、肝臓にトレーサーを注射し、各神経節への取り込みを確認した。また、迷走神経を本幹もしくは肝臓枝を外科的に遮断し、迷走神経と腸管免疫の関係性を FACS 解析で確認した。迷走神経が腸炎病態に果たす役割を明確にするため、上記の神経遮断マウスに大腸炎を発症させた。【結果】迷走神経本幹遮断により、腸管の FoxP3+ 制御性 T 細胞 (Treg) が有意に減少した。特に RORγt 陽性の末梢誘導性 Treg が選択的に減少していた。興味深いことに、腸管を支配していない迷走神経肝臓枝の求心性線維を選択的に脱落させたマウスにおいても、同様の結果が示された。この結果は、肝臓から脳への求心性神経刺激が腸管 Treg 維持に重要なことを示唆する。迷走神経肝臓枝遮断により Treg が減少したマウスに DSS 誘引腸炎を発症させたところ、コントロールマウスと比べて、神経遮断群のマウスで腸炎病態のさらなる悪化を認めた。迷走神経肝臓枝遮断の腸管 Treg 減少作用および腸炎増悪作用はムスカリンシグナル欠損マウスでは確認されず、迷走神経肝臓枝遮断群にアセチルコリン受容体 (AChR) アゴニストを投与することで腸炎病態の改善を認めた。【結語】肝臓は腸管情報を受信・統合し、その情報を脳へと伝達する。脳から腸へのフィードバックが、ムスカリンシグナル依存的に Treg を維持し、腸管恒常性に寄与する。

OS3-5 交感神経-免疫連関の生理と病態

鈴木 一博^{1,2,3}

¹大阪大学免疫学フロンティア研究センター, ²大阪大学微生物病研究所, ³大阪大学感染症総合教育研究拠点

近年、神経系が免疫系に多様な影響を及ぼしていることが示され、そのメカニズムが分子レベルで解明されている。我々は、交感神経がリンパ器官に投射していることに着目し、リンパ器官における交感神経と免疫細胞のクロストークについて研究を進めてきた。その過程で、交感神経がリンパ球のリンパ節を介する体内循環を制御していることを見出すとともに、この仕組みがリンパ節における免疫応答の日内変動や、中枢神経や皮膚の炎症に関与することを突き止めた。さらに、我々の最近の研究から交感神経による免疫調節の新たな側面も明らかになりつつある。今回は、これらの知見に基づいて、交感神経が免疫細胞の挙動を制御するメカニズムとその生理的・病理的意義について議論する。

OS3-4 迷走神経シグナルによる糖代謝制御

今井 淳太

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野

これまで、肥満などでインスリン抵抗性が生じた際に膵β細胞の代償性増殖が誘導されるメカニズムは明らかでなかった。これに対し我々は、肥満を感知した肝臓が、内臓神経求心性線維→中枢神経→迷走神経遠心性線維を介して膵β細胞にきわめて選択的な増殖を起こす。肝臓-膵β細胞間神経ネットワークが存在することを明らかにした。実際、このシステムは肥満状態の個体で代償性膵β細胞増殖に関与しており、肥満の状態では、この神経ネットワークシステムによって活性化された迷走神経由来の複数の神経因子が同時に膵β細胞に作用することで、細胞増殖に重要な転写因子である FoxM1 の発現を増加させ、代償性膵β細胞増殖が起こる。このメカニズムは神経という解剖学的な特徴を生かして同時に複数の因子を局所にかつ高濃度で作用させることを可能にしていると考えられる。また、この神経ネットワークは高脂肪食を負荷した際に肥満が形成される前から活性化しており、将来起こる体重増加によるインスリン抵抗性増大を予測し、糖代謝恒常性を維持するために、膵β細胞を増やしておくメカニズムと考えられる。

一方、肝臓-膵β細胞間ネットワークの活性化は、膵β細胞減少モデルにおいても膵β細胞量を増加させ、糖代謝異常を改善させることから、膵β細胞増量治療に向けた治療応用が期待される。そこで、迷走神経を活性化することで膵β細胞増殖を起こすことができるかを検討するため、自由行動下マウスでの迷走神経刺激が可能な光遺伝学的迷走神経刺激の手法を開発した。この手法を用いて膵臓に分布する迷走神経を選択的に活性化したところ、膵β細胞増殖が誘導され膵β細胞量が著明に増加することが明らかになった。迷走神経電気刺激は既にヒトにおいて炎症性腸疾患などの治療に用いられており、インスリン欠乏を伴う糖尿病の有望な治療選択肢として期待される。本シンポジウムではこれらの研究結果について紹介する。

オンラインシンポジウム 4

OS4-1 嗜銀顆粒性認知症の臨床病理- TDP-43 病理例との鑑別や合併を含めて-

齊藤 祐子

東京都健康長寿医療センター

嗜銀顆粒は Braak により Gallyas 鍍銀染色でコマ状、勾玉状と記載され、Tolnay らにより 4 repeat tau よりなることが確立した。蓄積部位は樹状突起シナプス後構造で、機能障害、萎縮とも緩徐である原因と想定される。65 歳以上の高齢者コホートで、ほぼ 100% のアルツハイマー型神経原線維変化 (ADNFT)、3 分の 2 の老人斑に次ぐ頻度で、ほぼ半数に出現する。迂回回、側頭葉内側面、前頭葉と進展し、進展範囲と認知障害レベルが一致する。他の変性型認知症関連タンパクの重複蓄積が多く、当バンクは進展ステージ分類を全てに施すことで重み付けを行っている。嗜銀顆粒の問題点は、英米では、技術的な問題から Gallyas 鍍銀染色を施行出来ず、疾患概念自体が無視されていることである。よって本邦からの発信が重要である。TDP43 は、やはり我々のコホートの半数以上に出現し、核内タンパクの核移行障害による細胞体内に蓄積する。初発部位は海馬支脚である以外、好発部位は嗜銀顆粒と良く一致する。Limbic age related TDP43 encephalopathy (LATE) と提唱された群での純粋例は、我々の経験ではほぼ嗜銀顆粒を伴っている。C9ORF72 症例において TDP43 蓄積は病変の下流に属すると考えられているが、高齢者コホートではタウ、αシヌクレインに随伴し蓄積することが多く、嗜銀顆粒に随伴することも多い。神経病理学的評価で、本邦ではリン酸化抗体を用いているが、欧米では非リン酸化抗体が用いられていることが多く、結果の解釈に注意が必要である。左右差を伴い、嗜銀顆粒の左右差ともほぼ一致する。歯状回顆粒細胞層を除き、神経細胞内蓄積は変性、脱落を伴い、進行が速いことが予想される。両者とも AD、LBD とともに、基本病理の一つとしての重み付けへの配慮が必要である。

OS4-2 嗜銀顆粒病の臨床病理：特に PSP との関係を含めて

横田 修^{1,2}, 三木 知子^{1,2}, 石津 秀樹³, 原口 俊⁴, 寺田 整司², 山田 了士²
¹きのこエスポール病院精神科, ²岡山大学大学院精神神経病態学, ³慈主病院精神科, ⁴南岡山医療センター脳神経内科

嗜銀顆粒病(AGD)は4リピートタウが選択的に蓄積したタウオパチーである。嗜銀顆粒は迂回回から扁桃核、内嗅野皮質、海馬、側頭葉皮質に進展する。臨床的に易怒性の目立つ辺縁系型認知症や脱抑制で初発する例がある。認知症例では迂回回と扁桃核の萎縮が高度化する。遅発性精神病性障害や [1], 高齢発症の双極性障害に AGD が関係している可能性がある。75 歳未満死亡の AGD ではアルコール依存, うつ状態, 精神症状の頻度が高いとの報告や [2], 社会経済的地位の低さとの関連の指摘がある [3]。AGD の進行と共に pretangle が前頭葉と皮質下諸核に PSP 類似の分布で形成され, その量は Saito stage と正相関する [4]。Granular/fuzzy astrocyte (GFA) が扁桃核に必発し, 次いで線条体や前頭葉に出現する。GFA のタウは AGD の進行と共にリン酸化, 立体構造変化のち嗜銀性を獲得し, p62 陽性となる [5]。PSP では GFA の分布は前頭葉, 線条体優位であり AGD とは異なる。PART の一部は嗜銀顆粒を欠くにもかかわらず AGD で認める分布の GFA を有する [5]。我々の扁桃核 GFA を有する 96 例の検討では 31 例 (32%) が嗜銀顆粒を有していたが, AGD 例が扁桃核 GFA を有する例に完全に包含される事も踏まえると, 扁桃核の GFA は嗜銀顆粒の先行病変である可能性がある。AGD ではしばしば前頭葉や皮質下諸核に少数の tufted astrocyte (TA) が形成されるが, 長期経過すると PSP が完成するのかわからない。我々の TA を有する AGD13 例では NINDS を満たす例は 39% であった。なお我々の TA か GFA を有する 123 例では NINDS を満たす例は必ず TA を有する。20 年以上の長期間 bvFTD を呈する例があり AGD の特性を反映している可能性がある [6]。 [1] Nagao S. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014, [2] Wurm R. *Eur J Neurol* 2020, [3] Rodriguez RD. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016, [4] Ikeda C. *Brain Pathol* 2016, [5] Miki T. *Brain Pathol* 2020, [6] Hokelekli FO. *Neurocase* 2021.

OS4-4 嗜銀顆粒性認知症と鑑別すべき疾患の神経放射線画像

櫻井 圭太
 国立長寿医療研究センター

近年の臨床神経病理学的研究の発展により, 変性性認知症の背景病理は多彩であることが判明している。従来から知られているアルツハイマー病 (AD), レビー小体型認知症 (DLB) に加え, 高齢化社会の進行と共に問題となるのが, 嗜銀顆粒性認知症/嗜銀顆粒病 (AGD), 神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) などの高齢者タウオパチーである。これらの病態を鑑別する特異的なバイオマーカーが一般診療では乏しく, 臨床症状も AD に類似する点があるため, 生前診断は容易ではない。しかしながら, FDA により承認されたアデュカヌマブなど今後の疾患修飾薬の開発や罹患した患者のケアを考慮すると, AD と AGD をはじめとした他の病態の鑑別は避けて通ることのできない社会的課題と言っても過言ではない。AGD の神経画像所見の報告は多くないが, 剖検例を用いた検討から, 迂回回を含めた辺縁系や側頭極を含めた前方の側頭葉に萎縮が局限する傾向があり, しばしば非対称性を伴うことが判明している。一方, 進行した AD は後方の側頭頭頂葉を含めた広範な範囲に萎縮が進展し, 下角を含めた側脳室の拡大や海馬の回転を呈するようになる。ただし, 病期が進行していない AD では萎縮の範囲が局限するため, MRI 所見が AGD に類似しうる。そのような場合, AD の方が萎縮の進行が速いため, 以前の画像と比較するなど経時的変化の確認が両者の鑑別に有用となる。本発表では, SD-NFT, TDP-43 proteinopathy など AD, AGD の鑑別疾患となりうるその他の病態を含めて, 一般臨床で頻用されている MRI で得られる情報を中心に解説する。

OS4-3 神経原線維変化型老年期認知症の臨床病理

河上 緒
 東京都医学総合研究所脳・神経科学分野認知症プロジェクト

近年, バイオマーカー研究の進歩によって, 臨床段階でアルツハイマー病 (AD) に関連した神経病理学的変化を推定できるようになり, β -amyloid (A)/tau (T)/neurodegeneration (N) の三因子により病態を評価し, 神経変性が示唆されるものの Amyloid 沈着を欠く群 (A-/N+) を, suspected non-AD pathophysiology (SNAP) と呼ぶことが提唱された。神経原線維型老年期認知症 (Senile dementia of neurofibrillary tangle: SD-NFT) は, 嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain disease: AGD) などと共に, SNAP のうち, A-/T+/N+ の中核となる病理学的疾患である。SD-NFT は, AD と同様の神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT) が海馬辺縁系に多発する一方, 老人斑を伴わないことを病理学的特徴とする。近年, SD-NFT は, NFT stage Braak I-II の加齢性変化としていた症例群と共に Primary age-related tauopathy (PART) という病理学的概念に包含された。臨床特徴としては, 高齢で発症し, 記憶障害が緩やかに進行, 言語理解や意思の疎通は比較的良く, 病期の進行に伴い次第に失見当を始めとする他の認知症症状が加わる。妄想や抑うつなどの精神症状を呈する症例も少なくなく, 老年期精神障害と診断される一群も存在する。MRI などの形態画像では, 海馬を主とした内側側頭葉萎縮を呈し, 初期の AD と本疾患の鑑別は難しいが, 嗜銀顆粒性認知症との比較では, 内側側頭葉萎縮の非対称性や前方優位性は目立たないとの報告がある。AD と比較し SD-NFT 患者群では, APOE ϵ 4 の保有率の低下が指摘され, AD との臨床的差異も次第に明らかになりつつある。本発表では, AD や AGD との相違点を踏まえながら, 最新の知見を交えて SD-NFT を概説したい。

OS4-5 嗜銀顆粒性認知症の臨床診断は可能か?

川勝 忍¹, 小林 良太², 森岡 大智², 大谷 浩一²
¹福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座, ²山形大学医学部精神科

嗜銀顆粒認知症の臨床的特徴として, 高齢発症, 記憶障害で発症するが, 頑固, 易怒性, 被害妄想, 性格変化, 暴力行動などの BPSD がみられ, 緩徐な進行, が挙げられているが, これらは他の認知症でもみられる可能性があるし, BPSD の捉え方も難しい。一方, 形態画像で左右差を伴う迂回回を中心とする側頭葉内側前方の萎縮を伴い, これは MMSE が比較的高値にもかかわらずみられる点は, 嗜銀顆粒性の病理ステージと対応していることから, 診断の上で最も参考になる可能性がある。われわれは, MRI 画像軸位断で側頭葉内側前方の萎縮が目立つ症例を嗜銀顆粒性認知症とみなし, その萎縮パターンを SPM12 で解析した。正常対照例と比べて, 嗜銀顆粒性認知症では, 両側の側頭葉内側前部を中心にやや広汎な萎縮部位が描出され, 晩期発症型アルツハイマー型認知症では, より後方の海馬体を中心とする萎縮が見られるのと対照的だった。また, 側頭葉内側前部の萎縮が目立ち病期が確認できた 5 例について嗜銀顆粒病 (AGD), アルツハイマー病 (AD), TDP-43 病理 (TDP), レビー病 (LB), 海馬硬化症 (HS), について検討すると, AGD のみの純粋例はなく, AGD+TDP+LB, AGD+AD+TDP, AGD+AD+LB, AGD+AD+TDP+HS, の他に AGD がない AD+TDP 例もあった。TDP を伴うと側頭葉内側前部の萎縮はより高度になり, 臨床的に意味性認知症を呈する例があり, これを AGD と区別する必要がある。また, limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) と AGD との関係も明らかにすべき課題である。なお, 本研究については倫理委員会の承認を得るとともに, 症例については発表同意を得た。

OS5-1 Acute and chronic impact of neuronal excitation on tau release and propagation

Kaoru Yamada¹, Itaru Nishida¹, Risa Nishiyama¹, Tomoko Wakabayashi^{1,2}, Takeshi Iwatsubo¹

¹Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ²Department of Innovative Dementia Prevention, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

Cell-to-cell propagation of tau is considered as one of the mechanisms that account for stereotypical progression of tau pathology from entorhinal cortex (EC) to hippocampus (HC) in Alzheimer's disease. However, little is known how neuronal activation impacts tau propagation. To address this question, we conducted optogenetics in tau transgenic mice (PS19) injected with tau fibrils in EC. AAV vectors encoding a mutant channelrhodopsin 2 (ChR2C128S/D156A) that depolarizes neurons for a prolonged period or control EFYP were simultaneously injected in EC. After stimulating EC to HC projection for 4 weeks, we found that tau pathology in both regions was markedly enhanced in ChR2C128S/D156A expressing mice compared to the control, suggesting that chronic neuronal activation exacerbated tau propagation. One possible mechanism of tau propagation is transfer of seed-competent tau via brain interstitial fluid (ISF). To see whether neuronal activation enhances release of seed-competent tau, we collected ISF with 3MDa cut-off microdialysis membranes. When ISF was applied to tau biosensor cells, FRET signals indicative of seeding activity increased with age in PS19 mice. Surprisingly, seeding activity was not elevated in ISF from mice injected with fibrils. While neuronal stimulation robustly increased ISF soluble tau levels, it did not elevate seeding activity. The unexpected findings suggest that activity-dependent tau propagation might occur without enhancing seed-competent tau release in ISF. This also indicates the distinct release mechanisms for soluble and seed-competent tau.

OS5-3 Silent Spikes in Alzheimer's Disease and Their Impact on AD Pathophysiology

Alice D. Lam
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA

An emerging hypothesis in the field of Alzheimer's disease (AD) is that neuronal hyperexcitability and other forms of aberrant network activity play an important role in shaping the clinical course of AD. In this talk, I will describe recent intracranial electrode recordings in humans that have revealed silent hippocampal epileptiform activity occurring in early stages of AD. I will also share new PET imaging data that reveals a topographic link between epileptiform activity and amyloid and tau pathology in AD.

OS5-2 Therapeutic potential for the regulation of neuronal hyperexcitability in AD

Sakiho Ueda¹, Akira Kuzuya¹, Hirofumi Takeyama², Junpei Togawa², Masakazu Miyamoto¹, Mizuki Matsumoto¹, Kazuya Goto³, Yasuto Tanabe³, Ayae Kinoshita⁴, Ryosuke Takahashi¹

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴School of Human Health Sciences Faculty of Medicine Kyoto University, Japan

Recent studies shed light on hippocampal network hyperexcitability as a very early event in AD patients. Since enhanced neuronal activity can promote presynaptic A β production and release into interstitial space, hippocampal hyperexcitability is considered as one of the promising therapeutic targets to prevent A β deposition in AD. In the session, we will introduce our *in vivo* study to elucidate an effect of perampanel (PER), a selective non-competitive AMPA receptor antagonist, as a potential therapeutic drug in AD. We evaluated its impact on the A β pathology in APP transgenic mice (J20) by using *in vivo* brain microdialysis that allows for a real-time sampling of ISF. We investigated dynamic levels of hippocampal ISF A β before and after a single administration of PER using young J20 mice without A β deposition. As a result, a single administration of PER rapidly decreased ISF A β levels, indicating that this agent is a potential therapeutic drug to prevent future A β deposition. We will also introduce electroencephalogram study during sleep in several cases of AD with sleep apnea syndrome.

OS5-4 Association between epilepsy, stroke and dementia

Tomotaka Tanaka
Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Stroke survivors present with a wide range of neurological, physical, and psychological issues. Post-stroke epilepsy (PSE) is an important complication that is associated with poor clinical outcomes and adversely affects patients' quality of life. Stroke survivors show a rapid rate of cognitive impairment approximately 3 to 6 months after the stroke. Stroke is the leading cause of dementia worldwide, particularly in Asian countries. Advances in acute stroke therapy have contributed to a significant reduction in stroke-induced mortality rates. Increased life expectancy and a rapid increase in the aging population have led to a significant increase in the number of stroke survivors. Optimal management of PSE and vascular dementia is important in stroke survivors. Cognitive impairment is more common in patients with PSE than in non-PSE stroke survivors. In our cohort study, approximately 30% of patients with PSE showed cognitive impairment. Research suggests that mechanisms that contribute to PSE and vascular dementia may tend to overlap in stroke survivors. Recent reports have implicated amyloid- β deposits as a pathogenetic contributor to both epilepsy and cognitive decline. Amyloid- β deposition is also thought to be affected by vascular conditions and stroke. PSE and vascular dementia might be linked via amyloid- β in stroke survivors.

In this session, I will discuss the association between epilepsy, stroke, and dementia based on the recent knowledge available in this domain and our PSE cohort dataset.

オンラインシンポジウム 6

OS6-1 ASSIST - Discovering Health and Lifestyle Risk Factors for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment from Remote Study using a Mobile Assessment Tool

Simon L. Collinson^{1,2}, Kayo Sakamoto¹
¹Savonix, Inc., Singapore, ²National University of Singapore

Dementia is a growing burden on individuals, families and society. However, accumulating evidence suggests that lifestyle risk factors including smoking, excess alcohol intake, poor diet and low levels of exercise contribute to the development of dementia, whereas changing such habits has the potential to prevent many cases of dementia.

Alzheimer's disease Discovery Study (ASSIST) aims at developing a registry of people's health status, lifestyles, and cognitive data by asking people to donate their data in a fully online, self-administered manner. While this study seeks to determine what is normal cognition for people of different ages, it also provides insights for understanding the relationship between lifestyle, health, and cognitive impairment such as Alzheimer's disease or Mild Cognitive Impairment (MCI), and such insights could provide useful information to researchers about how to prevent dementia. In this talk, we will share the current status and challenge in ASSIST study, and our preliminary results on health and lifestyle factors associated with cognitive functions of registered participants who show significantly lower cognitive functions.

(This talk will be given in Japanese.)

OS6-3 まちづくりの取り組みにおけるオンラインツールの活用

玉井 秀直
 認知症フレンドリーよこすか

新型コロナウイルスの感染拡大は多くの人の生活に影響を及ぼしたが、わたしたち認知症フレンドリーよこすかの活動も例外ではなかった。月に2回実施していたらんらんカフェ（認知症カフェ）は、それまで多くの人の参加があり、まさに三密を絵にかいたような、状況であったため、中止をせざるをえなかった。その一方で、それまで楽しみに参加していた人は、通いの場を失い、孤立した生活をせざるをえなかった。

市内にある多くのカフェが休止する中で、「このままではいけない」と、役員で知恵を絞って出した答えが、「オンラインカフェ」であった。もともとオンラインミーティングアプリである「Zoom」の扱いになれていたこともあって、開催はすんなり行うことができた。これにより、これまで、カフェに参加できない遠方の方々ともつながることができた。

一旦コロナが収束し、対面カフェを再開しようとしたとき、オンラインで参加してくれた人たちの「続けてほしい」という声を尊重したく、オンライン+対面のハイブリッド方式でカフェを再開することとなった。

新型コロナウイルスが完全に消え去ると思えず、また、今後新たなウイルスが出てくることも予想される。認知症の方やその家族とは繋がり続けることの大切さを強く感じているので、今後もオンラインツールの可能性を追求していきたい。

OS6-2 ウェアラブルデバイスを用いた新たな認知症リスク因子の発掘

木村 成志, 松原 悦朗
 大分大学医学部脳神経内科学講座

大分県臼杵市では、2010年に市行政・市医師会・大分大学医学部による多職種連携体制を構築し、認知症の啓発、予防、早期診断、早期治療を柱とした認知症対策を継続してきた。16小学校区における高齢者を対象とした認知症検診では、地区ごとに認知機能低下者の割合が異なり、生活習慣と認知機能低下の関連が示唆された。この活動が契機となり、2015年から産学官連携による疫学研究を開始した。USUKI studyでは、地域在住高齢者を対象としてウェアラブル生体センサーによる身体活動・会話時間・睡眠因子などの生活習慣データ収集、認知機能検査およびPiB-PETやFDG-PET等の先端画像検査を実施し、これらのビッグデータを解析することで科学的根拠のある認知症リスク因子の発掘を目指した。855例（平均年齢73.8±5.8歳）の参加者が生体センサを3カ月ごとに平均7.8日間装着し、3年間継続した。MMSEによる認知機能評価を1年ごとに実施し、さらに軽度認知障害に対してはPiB-PET、FDG-PETを施行した。これまでに横断的解析を行い、①生活習慣データとMMSEの関連、②生活習慣データとPiB-PETおよびFDG-PETの関連を報告した。①ランダムフォレスト回帰分析により歩数、睡眠時間、会話時間、脈拍とMMSEに関連を認めた。MMSEは、歩数の増加とともに高くなるが、7,791歩以上では一定となった。さらに、MMSEは、睡眠時間では353~434分、会話時間では80~321分までは高くなるが、それ以上では低下した。②多変量回帰モデルにより睡眠時間と脳内アミロイド蓄積量、脳糖代謝量に有意な相関を認めた。これまでの結果から高齢者では7,791歩以上の歩行、353~434分の睡眠、80~321分の会話が認知機能を維持するために重要であり、睡眠時間は脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝と関連することが示された。今後は縦断的解析により加齢に伴う生活習慣因子の変化と認知機能および脳画像の変化の関連を明らかにする。生体センサは非侵襲的で費用対効果が高く、生体情報を客観的に測定できるため疫学研究に有用である。

OS6-4 LIFE と認知症の医療・介護

新田 惇一
 厚生労働省老健局老人保健課介護保険データ分析室

医療分野においてはエビデンスに基づく医療が実施されている一方で、介護領域においては科学的に効果が裏付けられた介護が十分に実践されているとは言えず、科学的介護を推進することを目指している。科学的介護情報システム（LIFE）は、リハビリテーション情報の収集を行う情報システムであるVISITと、高齢者のケアの情報等の収集を行う情報システムであるCHASEとを統合し、令和3年度より一体的に運用を開始したものである。

令和3年度の介護報酬改定にあたっては、「自立支援・重度化防止の取組の推進」が5本柱のうちの一つとして掲げられ、LIFEを用いた厚生労働省へのデータ提出とフィードバックの活用による、PDCAサイクルの推進・ケアの質の向上を図る取組に対する評価を、栄養・口腔・リハビリテーションなど複数の領域・複数のサービスにおいて創設した。このうち、「科学的介護推進体制加算」では、認知症の診断の有無、そして認知症の診断または疑いのある場合には認知症行動障害尺度（DBD13）・Vitality Indexを収集している。

今後は、科学的介護推進のため、LIFEを活用した様々な取り組みについて、全国において広く展開できるよう、多岐にわたる施策を行っていく方針である。本発表では、LIFEと認知症の医療・介護について概説する。

オンラインシンポジウム 7

OS7-1 我が国の政策的動向：認知症官民協議会に焦点を当てて

菱谷 文彦

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課認知症総合戦略企画官

令和元年6月にまとめられた認知症施策推進大綱では、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望をもって日常生活を過ごせる社会を目指し、「共生」と「予防」を車の両輪として施策を進めていくこととしている。

この際、「共生」とは「認知症の人が、尊厳と希望をもって認知症とともに生きる」「認知症があってもなくても、同じ社会で共に生きる」という意味とされ、認知症の人も含め、様々な生きづらさを抱えていても、一人ひとりが尊重され、その本人に合った形での社会参加が可能となる「地域共生社会」に向けた取組を進めることが重要である。しかし、認知症の人の多くが、認知症になることで、買い物や移動、趣味活動など地域の様々な場面で、外出や交流の機会を減らしている実態があると言われており、こうした状況の改善に向け、行政だけが取り組んだとしても効果は限定的である。

このため、認知症にかかる諸問題への対応が、社会全体で求められているという共通認識の下、行政のみならず民間組織の経済団体、医療・福祉団体等が連携した取組を推進するため、各業界から約100団体が参画する形で、2019（令和元）年4月に「日本認知症官民協議会」が設置された。

同協議会の下に設置された「認知症バリアフリーWG」では、令和2年度に、認知症になってからもできる限り住み慣れた地域で普通に暮らし続けていくためのソフト面の障壁を減らしていくべく、「金融」「住宅」「小売」「レジャー・生活関連」の4業種において『認知症バリアフリー社会実現のための手引き』の作成・公表を行ったところである。当日は、日本認知症官民協議会に焦点を当てつつ、認知症バリアフリー社会をはじめとした地域共生社会の実現に向けた、我が国の政策的動向について、お話をさせていただく。

OS7-3 京都府における認知症フレンドリー社会に向けた取組み

中村 早苗

京都府健康福祉部高齢者支援課

京都府では、認知症の本人・家族と医療・介護関係者が連携して都道府県独自の認知症施策推進計画「京都式・オレンジプラン」を策定し、これら関係者が一体となって認知症施策を推進してきた。

しかし、本計画に掲げる「認知症になっても誰もが安心して暮らし続けられる社会」の実現には、地域の様々な業種の企業による認知症施策への主体的な関わりを促進することが必要であると考え、2019年6月、金融機関・スーパー等、高齢者や認知症の方に身近なモノやサービスを提供する企業に呼びかけ、「認知症にやさしい」モノやサービスを検討し、実践する組織「認知症にやさしい異業種連携協議会」を設置した。

協議会では、「多様な認知症の方々の声を聴きます」をはじめ、企業の取り組むべき行動をまとめた「認知症にやさしい異業種連携共同宣言」を発表し、共同宣言に基づく個々の企業の実践を推奨するとともに、多様な業種の企業、当事者、医療・介護関係者などが参加するワークショップにおいて、具体的なサービスアイデアの検討を行っている。こうした取組を通じて、京都から「認知症にやさしい」モノやサービスが創出される環境づくりを推進しているところである。

OS7-2 加齢と経済活動—加齢が意思決定に与える影響と金融ジェロントロジーの貢献

駒村 康平

慶應義塾大学経済学部

金融ジェロントロジーという用語は、狭義には「高齢者向けの資産形成支援サービスや商品開発」という意味合いで使われ、しかし、これを学問的に捉えると、老年学や脳神経科学、神経経済学等の研究分野の知見を生かし、高齢者の心身の変化・特性に対応した経済活動の支援、特に金融サービスや商品開発という学際的かつ実務的な研究領域であると考えられることができる。現在、日本が直面している超高齢社会とは、認知機能が低下した人が増える社会と言い換えることができる。今後、重要な点は、75歳以上の人口増加、人口構成比の急上昇であり、2055年頃までに75歳人口は2,446万人、人口構成比は約25%まで上昇すると見込まれる。加齢とともに認知機能は低下し、認知症の発生確率が上昇するため、認知機能に課題を持つ人が増えることを意味する。特に、これから2025年にかけて経済力を持つ団塊世代が75歳に到達すると、経済活動面での認知機能の問題は今後本格化する。例えば、2020年時点で1,900兆円となっている個人金融資産の25%程度は75歳以上によって保有されており、またその内100兆円程度は認知症患者によって保有されている。本稿では、加齢にともなう正常範囲の認知機能の低下に関する問題と認知症などの疾病等による認知機能の著しい低下に伴う問題を分けて議論する。前者については、加齢による認知機能低下と意思決定に関する神経経済学の知見が有益である。正常加齢の範囲であれば、日常生活、日々の経済取引での問題は極めて限られたものになるが、複雑な経済取引や資産運用などでは困難や失敗をする可能性が高まる。一方、認知機能の低下が正常範囲を超えて著しく進み、MCIや認知症になった場合は、日常生活でも様々な不自由が発生し、簡単な経済活動、資産管理も難しくなる。本報告では、神経経済学の最近の研究動向を紹介し、これらの知見を金融ジェロントロジーにどのように活かすのか考えてみたい。

OS7-4 認知症フレンドリーコミュニティに向けた事業デザイン～名古屋市北区の実践

鬼頭 史樹

名古屋市北区西部いきいき支援センター

2015年の認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）では、理念として「認知症の人やご家族の視点の重視」が掲げられ、これは2019年の認知症施策推進大綱にも引き継がれている。当事者の視点を重視し、認知症になっても希望をもって生活することができる地域を当事者と多様なステークホルダーがともにつくり出すことは、自治体だけでなく医療・福祉や教育にかかわるもの、企業や地域住民にとっても大きな課題となっている。当事者視点を施策や事業に取り入れる際の手法として、「本人ミーティング」が各地で開催されるようになってきているが、本人ミーティングで出た意見を具体的なアクションにつなげていくにはどうすればよいのかという点は試行錯誤の段階である。名古屋市北区（以下、北区）では、令和2年度事業として「認知症フレンドリーコミュニティ事業」を実施した。この事業では、本人ミーティングや有識者懇談会といった手法を構造化することで、当事者との出会いと学び、じぶんごと化、新たな価値への気づきといった、認知症フレンドリーな地域づくりに向けた相互作用を生み出すことを意識した、プロセス重視の事業デザインとした。事業では、実際に、靴下をはくのに苦労している当事者と靴下をつくる企業が出会い、対話することで、誰にとってもはきやすい靴下を開発する「靴下プロジェクト」が始まるなど具体的なアクションが生まれた。この経験から、靴下プロジェクトのような「よい循環」がまちのいたるところで起きている地域こそが認知症フレンドリーコミュニティであり、よい循環を生み出すプラットフォームの整備が重要であるという示唆を得た。プラットフォームを整備することで、認知症当事者のエンパワメント、社会参加が進み、それをエンジンに認知症フレンドリーコミュニティに向けた取り組みが促進されるという循環を生み出すことができると考えている。

OS7-5 当事者の思い・体験・知恵を中心に今と未来を拓く：認知症未来共創ハブを手がかりに

堀田 聡子

慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科

認知症になっても、できるだけ自分のことは自分で、家族のなかで、仲間とともに地域で、職場で役割をもって、笑顔で過ごす方々が少しずつ増えてきました。

日本各地で、世界中で、その方々の姿や声が、社会の灯りとなる力を放っています。

しかし、自分や身の回りの人が認知症になったことで、日常生活や仕事で壁におつかり、うずくまっている人たちがたくさんおられます。そこで、私たちは「認知症とともにによりよく生きる未来」をつくる活動を始めました。

「認知症未来共創ハブ」(<https://designing-for-dementia.jp/>)は、当事者の思い・体験と知恵を中心に、認知症のある方、家族や支援者、地域住民、医療介護福祉関係者、企業、自治体、関係省庁及び関係機関、研究者らが協働し、ともに未来を創る活動体・プラットフォームです。本シンポジウムでは、2018年の始動から現在までのチャレンジの一端をご紹介します。

1 当事者参加型パネル

1-1 認知症のある方等の語りのプラットフォームの構築（「認知症当事者ナレッジライブラリー」<https://designing-for-dementia.jp/database/>）

1-2 コーディネート人材の養成、マッチング

2 学術研究・評価

2-1 認知症のある方の体験・知恵の構造化と学術的知見との融合

2-2 認知症のある方の社会参加・就労の推進基盤の整備

2-3 共創による施策・事業・サービス・商品開発の知見収集と効果検証

3 実証・実装

3-1 認知症フレンドリーな商品・サービス開発のガイドラインを整備

3-2 認知症のある方と共に商品・サービス開発に取組む事業の推進

3-3 認知症フレンドリーな事業に対する社会的投資の推進

3-4 実証フィールド（リビングラボ）の構築

4 政策提言・発信

4-1 共創に関わる政策提言・発信

4-2 エビデンスや学術的な調査研究に基づく政策提言・発信

OS8-2 こうべオレンジチームの現状と課題

古和 久朋

神戸大学大学院保健学研究科

神戸市の認知症初期集中支援チームはこうべオレンジチームの名称で市内9区全域を1チームで担当している。専門職は常勤10名で、各区分ごとに開催されるチーム委員会には、各区の医師会より選出された総勢53名の認知症サポート医が当番制で参加する。これに加えて神戸市認知症対策監の精神科医が参加し、専門医として助言をしている。令和2年度は医療、介護分野でのコロナ禍の影響が少なくなかったが、本チームが取り扱った対応件数は170件と前年度の165件と同様の水準を維持し、訪問回数は2,097回と前年比15%に増加した。緊急事態宣言下でも相談件数は減ることはなく、特別定額給付金を契機として家族や金融機関からの相談事例が多数挙がるなど、コロナ禍ゆえの相談内容もみられた。

相談件数のうち半分がいわゆる困難事例であり、金銭管理や各種妄想、受診拒否、「ごみ屋敷」問題、「8050問題」を含めた家族に関する問題などが、複合的かつ複雑に絡んでいる。

神戸市では2019年より認知症診断助成制度を開始し、認知機能検診（第1段階）と認知機能精密検査（第2段階）を経て診断される市民の診断費用が無料となるが、本チームは認知機能検診への受診同行に加えて、直ちに鑑別診断を要するケースでは第2段階に含まれる認知症疾患医療センターへの受診につなげる（通称オレンジルート）ことで（この場合も診断費用は助成）神戸モデルと連携している。

本チームの支援の結果、72.4%が医療や介護サービスにつながっている。

課題としては、困難事例には複雑な背景が存在することがほとんどで、とくに患者の子供世代への介入などが必要なケースもあり、精神保健の専門職などとのさらなる連携強化が挙げられる。また、こうした事例にも対応が可能な専門知識を有し、なおかつ「熱いハート」と「適切なクールさ」を兼ね備えた人材の発掘、育成が本チームを継続させるために必須である。

オンラインシンポジウム 8

OS8-1 認知症初期集中支援チームの課題と今後への期待

菱谷 文彦

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課認知症総合戦略企画官

認知症については、かつて、早期対応の遅れから認知症の症状が悪化し、認知症の行動・心理症状（BPSD）が生じてから、医療機関を受診している例が散見されたり、適切な認知症のケアが提供されず、「事後的な対応」に終始するといった課題があった。このため、2012（平成24）年度からのモデル事業等も踏まえ、「認知症初期集中支援チーム」の整備が進められることとなった。

支援チームの役割は、「早期・事前的な対応」を図るため、複数の専門職が、認知症の人やその家族を訪問し、アセスメント、家族支援等を包括的・集中的（おおむね6ヶ月）に行い、自立生活等のサポートを行ったうえで本来の医療やケアチームに引き継ぐものであり、新オレンジプランや認知症施策推進大綱などにより、順次整備に努めた結果、2019（令和元）年9月末時点で、全市町村で配置済みとなった。このため、今後は、支援チームによる具体的な成果を挙げていくことや、支援内容の質的向上に向けた取組が求められるステージに入ることとなる。

一方、支援チームについては、令和2年5月の総務省行政報告において、高齢者数が同規模の市町村でも支援実績には大きな差があること、支援チームによる支援内容が対応困難事案に偏る傾向があることなどの運用実態があることを踏まえ、認知症高齢者への初期集中支援によって上げるべき効果を明確化し、それを評価できる指標を市町村に示す必要があるなどの指摘がされている。

当日は、面的な整備という目標がいったん達成された現在、改めて、支援チームの現状や課題を振り返り、これからの支援チームに期待される役割や将来像についてお話しをさせていただく。

OS8-3 地域包括ケアシステムにおける認知症初期集中支援チームの臨床的統合のあり方

筒井 孝子

兵庫県立大学大学院社会科学部研究科

地域包括ケアシステムは、医療と介護サービスの提供の統合を意味する integrated care を中核とし、地域レベルでの生活支援サービスをも射程にする community-based care を内包している¹⁾。このシステムの構築が目指されている理由は、多様なサービスを必要とする対象者が多く存在し、医療、介護、生活支援サービスを同時に同一の生活の場で提供されるニーズが生じるためである。いうまでもなく認知症高齢者はこれらのサービスの主たる利用者となる。

また、これらの認知症高齢者やその家族への対応には、「複数の専門職が家族の訴え等により認知症が疑われる人や認知症の人及びその家族を訪問し、アセスメント、家族支援などの初期の支援を包括的、集中的に行い、自立生活のサポートを行うチーム²⁾」と定義される認知症初期集中支援チームが全国で活動を展開している。このチームの特徴は、複数の専門職によるサービスの「臨床的統合」にある。

ただし、これまでも認知症初期集中支援チームの成果は多数報告されてきたが、従来より、「臨床的統合」によって実践範囲を超えたサービスが提供される場合は、より高い専門性のために効率性は低下することがある³⁾とされる。このような専門職によるチームが提供するサービスの質の維持・向上、そして効率性を高めるには、いかなる方策が求められるのだろうか。

今、パンデミックは、我々の生活だけでなく、医療や介護の世界をニューノーマルへ誘おうとしている。本講演では、これからの新たな世界で必要となる「臨床的統合」のあり方を論じたいと考えている。

文献

1) 筒井孝子。地域包括ケアシステムの深化：integrated care 理論を用いたチェンジマネジメント、2019、東京、中央法規出版：p 92-106

2) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター。2020年度認知症初期集中支援チーム員研修テキスト、2021：p 30

3) 筒井孝子。前掲書：p 149-153

OS8-4 認知症初期介入に関する認知症治療病院の現状と課題

福井 俊哉
かわさき記念病院

当院統計によると、2020年度の入院相談264件中、地域包括支援センター、居宅介護支援事務所を合わせても11件と極めて少ない。当院は2014年に新設された認知症治療病院（300床）であり、神奈川県川崎市（人口約154万）にある7区の一つである宮前区（人口23.4万）の西端に位置している。川崎市は地理的に南北には短く交通の便が良いが、長い東西を繋ぐ公共交通機関に乏しく医療連携の障害となっている。川崎市全体には地域包括支援センターが49事業所、区役所が運営する認知症早期支援チームが1区1か所、計7か所設置されている。認知症早期支援チームの多職種会議は開業医が担当している区が多い中、唯一宮前区は当院医師が関わっている。このような背景から地域包括支援センター・認知症早期支援チームからの依頼がもっと多くてよいはずである。まず宮前区認知症早期支援チームに挙がる件数自体が少ない（5～1件/年）。認知症早期支援チームの声は実績のある開業医や認知症疾患医療センターには届きやすいが、親密度の低い新しい認知症治療病院は敬遠される可能性がある。当院では開院以降、川崎市・横浜市地域の地域包括支援センター介護施設・居宅支援事業所、訪問看護・リハビリテーション事業所とともに地域連携情報交換会を定期的に行い相互理解連携の向上を図ってきているが、2020年からのコロナパンデミックのため開催できていない。一方、ケアマネジャーなどから紹介されない限り地域包括支援センター・認知症早期支援チームの存在を知らない患者家族も非常に多い。川崎市特有の交通難も高齢者に当院受診を勧める際の大きな障壁である。今後の課題は地域包括支援センター・認知症初期集中支援チームの知名度アップと当院との連携強化、近隣病院の役割分担の近代化などであるが、さらには2030年開業予定川崎市地下鉄に期待したい。

オンラインシンポジウム9

OS9-1 自助、互助、共助で乗り切る認知症一群馬県根沼田地域での活動一

田中 志子
医療法人大誠会内田病院

当院は、人口約8万人の沼田利根地域で長年にわたり地域に密着した医療・介護・福祉を展開しているグループである。核となる99床の内田病院と関連施設として、介護施設や福祉施設を有している。「地域といっしょに、あなたのために。」を基本理念とし、早くから認知症を中心とした支援が必要な人への専門的な関わりに力を入れてきた。理念における基本方針は、「必要なものを創り出す」である。地域包括ケアシステムの中で、どのようにすれば認知症等のある人々と病院が、共生、共存し暮らしやすいまちづくりができるのか、私たちの専門性を生かした役割は何なのかを考え、地域における医療、介護の関係機関が彼らの生活と連動し、包括的かつ継続的な在宅医療、介護の提供を行うことや、個人個人に対する支援の充実と、それを支える社会基盤の整備とを同時に進めてきた。病院での療養段階からその人の「生きがい」をみつけ、認知症のある人が要介護状態になっても、スタッフが必要最低限の支援をしつつ、就労的な活動や社会参加するリハビリなど、今まで日常的に行ってきたことを介護施設内で行うよう仕掛けることである。具体的には、事業所内保育園で、園児へ本の読み聞かせをするなどの「仕事」をしたり、看護師の仕事の準備を一部手伝ってもらう。このようなかたちで、役割を持つ、生活者としての時間を持つといったケアをしている。たとえそういった活動に参加できない重度の認知症のある人であっても患者自身が「私は話し相手になっている」という実感を得ることができるといったような問いかけを繰り返している。一般病院としての活動を越えて、障害児・者などの生活を見据えた一般的な支援もはじめています。入院中の治療やケアは、あくまでもその一環という位置付けのもとで認知症のある患者ではなく「だれもがこの住民」として認め、支え合うという活動をこれからも継続していきたい。

OS8-5 在宅療養支援診療所に設置した認知症初期集中支援チームの現状と課題

内門 大丈
湘南いなほクリニック

認知症高齢者数は、2025年には700万人に達すると推測されている。このような状況の中で、2015年1月に、認知症施策総合戦略（新オレンジプラン）が策定され、早期診断・早期対応に向けた支援体制の一つとして、「認知症初期集中支援チーム」（初期支援チーム）の設置が全国ですすめられてきている。2013年全国14拠点でモデル事業が始まったが、2018年にはすべての市町村に設置されることとなった。当院は、2017年から平塚市より初期支援チームを委託され、2021年6月現在まで、計147例のケースが選定され初期介入を行った。2019年6月18日には、認知症施策推進関係閣僚会議において、「認知症施策推進大綱」がとりまとめられたが、この中で目標値として、2025年度末までに初期支援チームにおける訪問実人数を全国で40,000件としている。件数もさることながら、介入の中身としては、適切な医療・介護サービスに速やかにつながれるかどうか重要で、先進事例の収集を目指していくとされる。初期支援チームは、多職種によるアウトリーチが可能であり、事例のご本人・ご家族と信頼関係を構築し、エンパワメントをすることで医療機関への受診行動につながるという点で優れているが、実際には受診まで至らないケースも多い。普段からアウトリーチに力を入れている在宅療養支援診療所に初期支援チームを設置した場合には、チーム員介入から訪問診療までシームレスに介入できる可能性が高い。本発表では、在宅療養支援診療所に設置した認知症初期集中支援チームの現状と課題、今後の展望について述べる。

参考文献

内門大丈：「在宅医療における認知症の人の初期支援・診断後支援」
老年精神医学雑誌 30：866-871, 2019
内門大丈：「精神科医による認知症在宅医療」最新精神医学、25(3) 155-162, 2020
内門大丈：「認知症の在宅医療」精神科、36(4) 347-351, 2020

OS9-2 ひとの自律と自立を支え共生社会を実現させるマルチモーダル・ケア：ユマニチュード

本田美和子
国立病院機構東京医療センター

ユマニチュードはフランス発祥のマルチモーダル・コミュニケーション・ケア技法で、「健康に関するプロフェッショナルとはいかなる存在か」「人間とは何か」「自律とは何か」を思索する哲学と共に、それを実現するために「あなたのことを大切に思っている」ことを「相手」が理解できる形で届ける」ための専門職に求められる具体的な技術とで構成されています。世界のケアの現場で専門職が直面しているケアを提供することが困難な状況に対して、イヴ・ジネストとロゼット・マレスコッティが40年以上ベッドサイドで取り組んできた経験から生まれたこの技法は、2012年から日本での臨床導入が始まり、認知症行動心理症状の改善、せん妄の軽減、身体抑制率の低下、ポリファーマシーの解消などの効果をあげ、現在5つの国立大学医学部で正規のカリキュラムとして医学生への教育が行われています。また、福岡市では、当事者・家族介護者・市民・教育・救急事業などコミュニティを構成する方々に具体的に役立ていただくための、健康社会プロジェクトの基幹事業として採択されています。さらに、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業・CRESTでは「優しいケア・インタラクションの計算的脳科学的解明」をテーマに情報学・心理学・医学の観点から、コミュニケーション技術を人工知能で分析・評価する研究に取り組んでいます。この研究を通じてユマニチュードの技術要素を明らかにし、テクノロジーにもその一部を学習させることが可能となったその成果を踏まえ、人とテクノロジーが共同で良いケアを実現する試みも始まっています。今回のシンポジウムでは、「自分のことを自分で決める：自己決定権は、人生の最期までその人が有する固有の権利である」とするユマニチュードの理念に基づき、自律と自立を実現する共生ケアの社会実装の可能性について、シンポジストの先生方と語り合いたいと思います。

OS9-3 認知症のある人が、本当に地域で生き生きと暮らしていくためにできることとは～クリニカルパスの視点から～

加藤 忠相
株式会社あおいけあ

「障害がある」ということは、その時代において少数派に属する立場にたったことだと思っている。逆に言えば、私はたまたま多数派側に属したため健常者としての扱いをうけて不自由なく暮らすことができている。社会が健常者に合わせてつくられているからだ。たとえば3メートルのカベがあったとして、多くの場合は階段が設置される。しかし社会の多数派がジャンプで上ることができれば、登ることができない私は障害者として認定されるであろう。日本社会における高齢化社会とは、高齢者が増えることではない。若い人がいなくなり、高齢者の数が変わらないことにより、その割合が増えるということだ。認知症とは、日本人が身近に、かつ我が事として感じる障害となる。現時点でも、85歳の41%が認知症である。90歳だと61%で95歳になると80%になる。つまり、マイノリティとマジョリティが逆転し、認知症ではないほうが少数派となる。我々は本当の意味で認知症を自分事としてとらえているだろうか？ 認知症があっても困らない社会づくりが必要になる地帯はすぐそこにみえているのに対岸の火事として見ていないだろうか？ 私が社会保障として提供するそれは、所詮ベーシックサービスにすぎない。しかし、いつまでもサービスプロバイダーとして医療や介護の提供ではなく、ソーシャルワーカーとして、さらにはプラットフォームビルダーとして、分断された地域社会の中で本当の意味での理解を深めるための取り組みにシフトする必要があるだろうか？ 地域密着型介護の現場で「認知症」や「介護」を特別なことにしないための取り組みをしています。

OS9-5 自立と自律を支える互恵ケア～事例を交えて

牧 陽子¹、服部 英幸²

¹社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター、²医療法人愛精会あいせい紀年病院

多くの認知症の原因疾患は進行性で、進行に伴い他者の援助を受けずに生活をしていくという「自立」が障害されていく。重要なことは「自律：自己決定」であり、福祉分野では、自己決定に基づいて他者の支援を受け入れて、主体的に生活をしていくことを、自立と考えられている。高齢者は、認知症のあるなしに関わらず、加齢に伴う心身や認知機能の変化、発病、友人の死、生活環境の変化など、さまざまな要因によって、生活全般の変化に直面していく。変化に応じて生活全般を修正していく柔軟性、新しい環境へのレジリエンスを高めるとともに、他者からの支援を柔軟に受け入れていくことが望まれる。認知症発症により生活を変えていく、というよりも、健常の時から徐々に他者の支援を受け入れ、自立：自己決定で、状況に応じて生活を変えていく過程において、認知症が発症しても、他者との関係性を含め、緩やかに変化に適応していくことが望ましいと考える。認知症医療のみならず、認知症ケアにおいても、行動・心理症状（BPSD）の発生等、急激な変化に対する対応が報告されるが、そもそも、BPSDの発生をはじめ、生活には急激な変化のないことが望ましいと考える。BPSDも発生してからの対処ではなく、生活の中で予防をしていくことが望まれる。そのためには、自分自身の生活を見直し、家族をはじめ他者との関係性に気づき、自分自身が認知症がありながらも、いかに、より良く生きていこうと思うのか軽度の段階で考え、周囲の人と価値観を共有していくことが望ましいと考えている。今回、軽度認知障害・軽度認知症本人と配偶者が、自身の生活のあり方・関係性を見直し、今後、心身の機能低下に応じて、どのように生きていこうとするのか、自分自身で考えたケースを報告し、「自立」の障害される認知症では、「自律：自己決定」で、周囲と互恵的に生きていくことの重要性を考察する。

OS9-4 共生ケアの理念とグループホームでの実践

宮崎 直人
有限会社グッドライフグループホームアウル

私が、この業界に初めてお世話になったのは、昭和63年の7月、特別養護老人ホームの寮父としてでした。当時の介護の現場は、不可思議な言動を「問題行動」と言っていました。その行動を抑制、制限するために、身体拘束や薬で動けない状態になるのは当たり前でした。スウェーデンではすでにグループホームの取り組みがなされており、認知症の状態にとっても効果的な環境と取り組みであるとの実践報告されるようになり、1996年、我が国においてもグループホームの取り組みが始まりました。そこでは、共に生活をするというベース（環境等）を整え、彼らの生活を丁寧に丁寧に紐解いていったのです。その結果、そこには様々な要因や誘因が複雑に絡み合っており、尚且つ、複雑に絡み合った状況や状態に応じるかのように、彼らなりの応じ方をしていることに気がついたのです。つまり、そこには彼らの有する能力に応じていただけの姿があっただけでした。そこで生活そのものを再度見直し、彼らがこれまで通り応じて来た姿（生きてきた姿）を取り戻そう。若しくは、それ以上困らないような心地よい生活環境を整える支援をしていったのです。それが、認知症対応型共同生活（グループホーム）という場でした。更に、その実践によって、認知症の状態が改善又は解消、若しくはこれまで通りの社会生活を取り戻していき、症状としての改善と同時に「生きる」姿を主体的に獲得していったのです。

一般演題 抄録

P001～312

P001 Aquaporin-4 がタウの除去及び蓄積に与える影響の解明

石田 和久¹, 山田 薫¹, 西山 里瑛¹, 橋本 唯史^{1,2}, 五十嵐博中³, 阿部陽一郎⁴, 安井 正人⁴, 岩坪 威¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学, ³新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター生体磁気共鳴学分野, ⁴慶應義塾大学医学部薬理学教室

【背景】細胞外タウは細胞間伝播の進行を担う点において重要であるが、その除去機構は不明である。Glymphatic system において、aquaporin-4 (AQP4) は脳間質液から脳脊髄液 (CSF) への物質除去を促進することが報告されている。【目的】AQP4 が、タウの脳内動態及び蓄積に与える影響を解明することを目的に研究を行った。【方法・結果】蛍光標識した可溶性タウを線条体もしくは髄腔に注入し、その動態を経時的に観察した。野生型マウスにおいてタウは脳実質から CSF に、CSF に注入したタウは深頭部リンパ節へ移行したが、AQP4 を欠損するマウス (AQP4KO) では移行が抑制され、脳実質、CSF ともに注入したタウの残存量が増加した。AQP4KO を P301S 変異タウトランスジェニックマウス (PS19) と交配し免疫組織化学的に解析すると、タウ蓄積と神経細胞脱落の増悪が見出された。一方 AQP4 機能促進薬を PS19 に投与すると、脳内の可溶性及び不溶性タウ量はともに減少した。【結論】脳細胞外液中に存在する可溶性タウは、AQP4 依存的に脳実質から CSF 及び深頭部リンパ節を経て末梢へと除去されることを見出した。AQP4 の欠損は、可溶性タウの除去を阻害するとともに、タウの神経細胞内蓄積と神経細胞脱落を増悪させ、逆に AQP4 の機能促進はタウ蓄積を改善した。これらの結果は、AQP4 を介した細胞外タウ除去の促進が、タウオパチーの治療法として有効であることを示唆する。

P004 アルツハイマー病遺伝学的リスク因子 BIN1 がタウ蓄積病理解および伝播に及ぼす影響の解析

根本 侑, 鴫巢 正樹, 堀 由起子, 富田 泰輔
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【目的】アルツハイマー病 (AD) 発症において、神経変性に関わるタウ蓄積病理解は細胞間を伝播して脳全体に広がること示唆されており、その病理形成と伝播に関わる分子機構解明は重要である。一方、ゲノムワイド関連解析により、遅発性 AD 遺伝学的リスク因子の一つとして Bridging Integrator 1 (BIN1) が同定された。BIN1 発現量は脳内のタウ蓄積量と相関しタウ蓄積病理形成への関与が示唆されるが、未だ不明点が多い。そこで本研究は、BIN1 ノックアウト (KO) マウスを用いて、タウ蓄積病理解および伝播に対する BIN1 の影響を明らかにすることを目的として研究を遂行した。【方法・結果】神経細胞において変異型タウを過剰発現し細胞自律的にタウ蓄積病理解を呈する PS19 マウスと、神経細胞特異的 BIN1 コンディショナル KO (cKO) マウスを掛け合わせ、月齢依存的なタウ蓄積を生化学的、免疫組織学的に解析すると、cKO マウスにおいてタウ蓄積病理解の増加が確認された。一方、若齢マウスの海馬にタウ線維を注入し、タウ伝播に対する BIN1 の影響も解析したところ、BIN1 cKO マウスにおいてタウ伝播が抑制された。【考察】本研究から BIN1 は、神経細胞内の自律的なタウ蓄積病理形成に対しては抑制的に働く一方で、タウ病態の細胞間伝播に対しては促進することが明らかになった。これらの現象のメカニズムについて詳細に検証することで、BIN1 が AD 病態に与える影響とタウ伝播メカニズムの解明を目指したい。

P006 胎児期神経幹細胞の DNA 損傷が早期神経細胞ネクローシスを介して FTLD 発症を運命付ける

藤田 慶大¹, 本間 秀典¹, 田中ひかり¹, Jin Meihua¹, Jin Xiaocen¹, Huang Yong¹, 吉岡 優希¹, 近藤 和¹, 塩飽 裕紀¹, 田川 一彦¹, 曾根 雅紀², 岡澤 均¹

¹東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野, ²東邦大学理学部生物分子科学科

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の早期病態についてはこれまでほとんど明らかになっていなかった。変異 VCP ノックインマウス (VCP^{T202A}-KI) において、神経幹細胞の損傷 DNA 修復不全が DNA-PK や CDK1 の活性化を通じて、G1/S 期の細胞周期調節に関わる MCM3 機能不全が起きていた。異常な神経新生により分化した神経細胞は、修復しきれなかった損傷 DNA を引き継ぎ、早期に神経細胞死 (TRIAD) を起こすことを、Ser46 リン酸化 MARCKS ならびに YAP といった特異的マーカーによって見出した。胎児期の遺伝子治療により、成体における DNA 損傷・神経細胞死・認知機能異常・TDP43 蓄積などが抑制されたが、成体になって治療を始めても効果がなかった。さらに、同様の神経細胞死に至るプロセスは、他の FTLD モデルマウスにおいても共通で、非リン酸化型 MCM3 発現 AAV によって抑制された。さらに、ヒト FTLD 患者の髄液・血清でも Ser46 リン酸化 MARCKS の増加が見られ、バイオマーカーとしての可能性が示唆された。胎児期ストレスから早期神経細胞死に至る経路は治療ターゲットとなるのみならず、一般的なバイオマーカーとしての応用も期待できる。

P002 α -synuclein 病変の蓄積・伝播を生体脳で可視化する分子プローブの開発

小野麻衣子¹, 高橋真奈美¹, 下沢 明希², 藤永 雅之¹, 森 若菜¹, 永井 裕司¹, 三村 喬生¹, 熊田 勝志¹, 下條 雅文¹, 高堂 裕平¹, 遠藤 浩信¹, 田桑 弘之¹, 清水 宏², 柿田 明美², 佐原 成彦², 張 明榮¹, 南本 敬史¹, 長谷川成人², 樋口 真人¹

¹国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構, ²公益財団法人東京都医学総合研究所, ³新潟大学脳研究所

【目的】 α -synuclein (α -Syn) 凝集体の蓄積を生体脳で画像化する技術は、レベী小体型認知症やパーキンソン病などの synucleinopathy の診断や疾患修飾薬の薬効評価に有用なことからその開発が囑望されている。今回我々は、脳内の α -Syn 凝集体の蓄積・伝播を可視化する分子プローブの開発を目指した。

【方法】新規 α -Syn プローブ候補化合物 C05-05 を作出し、疾患患者剖検脳における α -Syn 病変への結合特性を解析し、さらに α -Syn 病態モデル動物を用いた生体二光子顕微鏡撮像、PET 撮像により、C05-05 の α -Syn プローブとしての有用性を評価した。【結果】患者剖検脳を用いた評価では、C05-05 はレベী小体型認知症や多系統萎縮症、認知症を伴うパーキンソン病患者の α -Syn 病変に高い結合性を示した。C05-05 が蛍光特性を有することを利用し、C05-05 を末梢投与した α -Syn 線維接種モデルマウス脳を生体二光子マイクロイメージングを実施した結果、 α -Syn 凝集体の神経回路を介した伝播や細胞内での凝集体拡大の検出に成功した。次いで、¹⁸F 標識をした C05-05 を用いて、 α -Syn 線維接種マウスおよびマーモセット脳における経時的 PET 撮像を実施した結果、脳領域をまたぐ α -Syn 凝集体蓄積の伝播を *in vivo* で可視化することに成功した。

【結論】C05-05 は、 α -Syn 病態の解明および診断・治療評価に有用な生体イメージングを実現する分子プローブであり、今後、非臨床のみならず臨床への応用が見込まれる。

P005 HIF1 α 依存性オートファジーによる α シヌクレイン病理の分解促進

大友 岳¹, 間野 達雄¹, 岩田 淳², 戸田 達史¹

¹東京大学医学部附属病院脳神経内科, ²東京都健康長寿医療センター脳神経内科

【目的】アルツハイマー病では、血管リスクを背景とした慢性脳低灌流が病態を増悪させることが示されている一方で、孤発性パーキンソン病 (PD) の疫学研究では、血管リスクである喫煙と脂質異常症が保護的に働くことに着目し、本研究では、慢性脳低灌流が PD の病態に与える影響について、 α シヌクレイン (α S) の動態に焦点を当てて検討した。【方法】二光子蛍光補完法によりシード依存性の内因性 α S 凝集を可視化した細胞モデルを用いて、凝集体とオルガネラとの関係性を解析し、低酸素による α S の動態の変化を観察した。次に、 α S シードの脳内接種により内因性 α S 凝集を再現したマウスモデルに、慢性脳低灌流モデルの両側頸動脈狭窄症 (BCAS) を適用し、慢性脳低灌流が α S 凝集に与える影響を検討した。【結果】内因性 α S 凝集はオートファジー-リソソーム系に分布しており、この細胞内動態と慢性低灌流を結び付けようものとして、HIF1 α 依存性オートファジーに着目した。低酸素は HIF1 α 発現を誘導し、内因性 α S 凝集体の分解を促進する可能性が示唆された。マウスモデルでも、BCAS は HIF1 α 発現を誘導し、リン酸化 α S の蓄積を減少させ、シード依存性の行動障害も軽減した。クリシン投与で HIF1 α 発現を抑制すると、BCAS によるリン酸化 α S 病理と記憶障害の軽減効果が消失した。【結論】慢性脳低灌流に伴い、HIF1 α 依存性オートファジーによる α S 凝集体の分解が促進される可能性が示唆された。

P007 神経核内封入体病態において封入体を有する核のプロテオーム解析

栗原 正典^{1,2}, 間野 達雄¹, 矢尾 育子³, 佐藤謙一郎^{1,4}, 瀬藤 光利³, 岩田 淳^{1,2}, 戸田 達史¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経科学, ²東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ³浜松医科大学細胞分子解剖学・国際マシイメージングセンター, ⁴東京大学大学院医学系研究科神経病理学

【目的】神経核内封入体病 (NIID) はユビキチン・p62 陽性の核内封入体を脳及び全身に認めること特徴とする認知症性疾患である。近年 *NOTCH2NLC* 遺伝子の非コード領域に CGG リピート伸長変異が同定されたが、核内封入体形成及び神経変性の機序は明らかでない。そこで封入体を有する核で生じているプロテオーム変化を検討した。【方法】NIID 患者脳からフロアサイトメーターを用い p62 陽性 (+)・p62 陰性 (-) 核を分取した。同数の核からタンパクを抽出し、定量プロテオーム解析を行なった。【結果】同定されたタンパクは全体で 526 個、2 回の解析で p62+核、p62-核ともに定量値が得られたのは 243 個であった。それぞれのタンパクの p62+核/p62-核タンパク量比は 2 回の解析で概ね相関した (相関係数 0.483, $p < 0.001$)。タンパク同定信頼度が中等度以上のうち 15 タンパクで両解析ともタンパク量比 > 1.4 と p62+核で増加が見られ、オートロジー解析では poly(A) RNA 結合タンパクへのエンリッチメントがみられた。同定された hnrNP A2/B1, A3, C1/C2 は免疫染色でも p62+核での増加を確認できたが、今回の検討では核全体に分布し封入体への限局は明らかでなかった。【結論】3 種の hnrNP を含む NIID 核の封入体を有する核で増加しているタンパクを同定した。hnrNP は転写・スプライシング・翻訳などに関わり、他疾患で CGG リピートに結合し表現型に関わる可能性が報告されており、NIID 病態との関連が示唆された。

P008 脳オルガノイドを用いたアルツハイマー病モデルの作製

嶋田 弘子¹, 佐藤 裕太^{1,4}, 下沢 明希², 信藤 知子³, 芝田 晋介^{3,5}, 近藤 崇弘¹, 青柳 浩史², 黒光 淳郎², 岡野 栄之¹
¹慶應義塾大学医学部生理学, ²慶應義塾大学医学部エーザイ・慶應認知症イノベーションラボ (EKID), ³慶應義塾大学医学部電子顕微鏡研究室, ⁴慶應義塾大学大学院理工学研究科, ⁵新潟大学大学院医歯学総合研究科顕微鏡解剖学

脳オルガノイドは、構造・機能的に生体組織に近いことから疾患モデルへの応用が期待される。そこで、アルツハイマー病 (AD) モデル脳オルガノイドを作製することが目的として、家族性 AD 患者由来 iPS 細胞から脳オルガノイドを作製した。その結果、AD-脳オルガノイドではコントロールに比べて Aβ42/40 比の上昇、Aβ プラークの面積の割合の上昇、β シートリグランドによる蛍光染色が認められ、Aβ 病理を呈する脳オルガノイドモデルを作製することができた。次にタウ病理について解析したところ、AT8 陽性のリン酸化タウが観察されたものの、タウの凝集までは検出されなかった。そこで、第 17 番染色体に連鎖したパーキンソン症を伴う家族性前頭側頭型認知症の患者で見られる P301L 変異を持つタウを、AAV を用いて脳オルガノイドに強制発現させて、タウ病理が出現するかどうかを調べた。その結果、AAV の投与時期に応じて、タウのリン酸化、凝集が有意に増加することが明らかとなり、サルコシリン不溶性画分に凝集したタウを検出することができた。さらに、免疫電顕解析から脳オルガノイド内にタウ繊維様構造を検出した。これらの結果より、タウ凝集脳オルガノイドモデルを作製できたと考えられる。これらの AD モデル脳オルガノイドは、AD 病態の解明、創薬スクリーニングや創薬候補の検証に応用できる有用な基盤技術となることが期待される。

P010 アストロサイト由来 Aβ 分解酵素 KLK7 は NF-κB 経路によって発現が制御される

須藤 優喜, 菊池 一徳, 高鳥 翔, 堀 由起子, 富田 泰輔
 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【背景】我々はこれまでに分泌型セリンプロテアーゼ KLK7 をアストロサイト由来の Aβ 分解酵素として同定し、AD 患者脳で発現量が低下することを見出した (Kidana et al., EMBO Mol Med 2018)。したがって KLK7 の発現を上昇させる分子機構の解明は新たな抗 Aβ 薬の開発に繋がることが期待される。興味深いことに AD 治療薬として承認されている NMDA 受容体アンタゴニストのメマンチンが KLK7 発現量を上昇させることが分かっている。しかし、その詳細な分子メカニズムは不明であった。【方法】ヒトグリオーマ H4 細胞を用いたルシフェラーゼアッセイを用いて、メマンチンに反応する転写因子の探索を行った。そこで見出した転写因子に関連するシグナル経路に対する阻害剤を用いて、初代培養アストロサイトおよびマウス個体を用いて KLK7 発現および Aβ 代謝制御への影響を検討した。【結果】ルシフェラーゼアッセイによりメマンチン応答性 KLK7 発現上昇機構には KLK7 プロモーター領域の NF-κB 結合部位が必須であることが明らかになった。次に NF-κB 経路の阻害剤 IKK-16 を用いた解析を行ったところ初代培養アストロサイトで KLK7 mRNA 発現量が増加し Aβ 分解活性も亢進することが分かった。さらにマウス海馬にインジェクションを行ったところ、KLK7 発現量の上昇が認められ、さらに脳内 Aβ 量の減少が認められた。【考察】KLK7 の発現は生体内において NF-κB 経路を介して負に制御されている可能性が考えられた。

P012 CSF1 受容体キナーゼ活性と小児・成人発症白質脳症の表現型の相関

朱 Zhu¹, Yusran Ady Fitrah¹, Liu Lixin¹, 樋口 陽¹, 原 範和¹, 月江 珠緒¹, 今野 卓哉², 春日 健作¹, 宮下 哲典¹, 池内 健¹
¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²新潟大学脳研究所神経内科

【目的】成人発症の大脳白質脳症 ALSP は、CSF1R 変異のヘテロ接合体を原因とする。一方、両アレル性 CSF1R 変異が、小児発症の脳症の原因となることが報告されている。本研究は、CSF1R 変異による CSF1R キナーゼ活性と小児・成人発症白質脳症の表現型・重症度の相関を明らかにすることを目的とした。【方法】ALSP 患者で認められる優性型変異 (p.Leu786Ser, p.Arg777Trp, p.Ile794Thr, p.Lys820Asn)、小児発症患者で認められる劣性型変異 (p.Pro132Leu, p.K627del, p.His643Gln, p.Thr833Met)、および健康人で認められる良性バリエーション (p.Arg106Gln, p.Thr587Ile, p.Thr600Met, p.Arg753Gln) を発現するプラスミドを作製し、HEK293T 細胞に遺伝子導入した。CSF1R、IL-34 リガンド依存性に生じる CSF1R キナーゼ活性をリン酸化特異抗体 (pY546, pY708, pY723) により定量化した。【結果と考察】優性型 CSF1R 変異を発現する細胞の CSF1R キナーゼ活性は 0%、劣性型 25±15%、良性バリエーション 71.8±18% であった。ALSP 患者の CSF1R キナーゼ活性は 50%、両アレル性患者は 28% と推定された。CSF1R のキナーゼ活性の低下の程度により、発症年齢や重症度が規定されることが示唆された。劣性型変異をヘテロ接合体で有した場合、CSF1R キナーゼ活性は 64% と推定され、症状は出現しない。CSF1 受容体キナーゼの残存活性は、小児・成人発症の白質脳症の表現型を規定している可能性が示された。

P009 細胞内 APP に結合し Aβ 産生を強力に抑制する多価型ペプチドの同定

佐藤 和佳¹, 高橋 美帆¹, 内山 陽菜², 斉藤 貴志³, 西道 隆臣⁴, 舟本 聡², 西川喜代孝¹

¹同志社大学大学院生命医科学研究科分子生命化学研究室, ²同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学研究室, ³名古屋市立大学大学院医学研究科認知症科学分野, ⁴理研脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

アミロイド β (Aβ) の脳内沈着、凝集はアルツハイマー病 (AD) 発症の原因と考えられている。そのため、Aβ の産生、蓄積を抑制することは有効な AD 治療戦略となりうる。Aβ はアミロイド前駆体タンパク質 (APP) から、β-および γ-セクレターゼによる連続切断により産生され、細胞外へと放出される。本研究では、この過程を制御することによって Aβ 産生を抑制する新規分子を開発することを目的とする。APP ならびに Aβ は多量体を形成しやすい性質を持つことに着目し、Aβ の部分配列をプローブとして、独自技術である多価型ペプチドライブラリースクリーニング法を用い、高親和性結合ペプチドの取得を試みた。その結果、APP、β-切断産物である C99、ならびに Aβ に対して強い結合活性を示す 4 価型ペプチド、LME-tet を同定した。APP 安定発現 CHO 細胞において、LME-tet は APP に結合することでその後の連続切断を抑制し、その結果 Aβ 産生を阻害することを見出した。一方、LME-tet と同じモチーフを有するモノマー型ペプチドでは、APP に全く結合活性を示さず、また Aβ 産生も阻害しない。このことから、LME-tet は APP と多価型結合を形成し、結合親和性を増強させることで機能することを示している。さらに、AD モデルマウスに LME-tet を腹腔内投与したところ、脳内 Aβ 産生量が顕著に減少することから、LME-tet は新規 AD 治療薬として期待できる。

P011 加齢と関連した DNA 脱メチル化が TDP-43 量の自己調節機構を障害する

小池 佑佳¹, 須貝 章弘², 原 範和³, 伊藤 絢子⁴, 横関 明男⁵, 石原 智彦¹, 山岸 拓磨¹, 坪口晋太郎¹, 他田 真理⁴, 池内 健³, 柿田 明美⁴, 小野寺 理¹

¹新潟大学脳研究所脳神経内科, ²新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ⁴新潟大学脳研究所病理学分野, ⁵新潟大学医歯学総合研究科臓器連関学

Objective : In the motor cortex of ALS patients, TDP-43 forms aggregates, which may be triggered by the increase in TDP-43 with aging. TDP-43 levels are autoregulated by alternative splicing of TARDBP 3'UTR. However, it is unclear how aging affects the TDP-43 autoregulation. We hypothesized that TARDBP 3'UTR methylation is altered by aging, disrupts the autoregulation of TDP-43. Methods : We first evaluated whether the methylation of TARDBP 3'UTR affects alternative splicing in HEK293T cell, using dCas9-TET1 guide RNA vector designed to specifically demethylate TARDBP 3'UTR. We next assessed the DNA methylation of TARDBP gene in the human motor cortex from 10 sporadic ALS patients and 11 controls. Results : DNA demethylation in the autoregulatory region of TDP-43 reduced alternative splicing and increased TDP-43. In the motor cortex, TARDBP 3'UTR was demethylated with aging and the methylation percentages were inversely correlated with TDP-43 levels. Moreover, DNA methylation age acceleration of TARDBP 3'UTR in the ALS was associated with the early onset. Conclusion : The disruption of TDP-43 autoregulation by age-related DNA demethylation may explain the contribution of aging in ALS.

P013 アルツハイマー病モデルにおけるアンドロゲン受容体を介した神経炎症調節機構

前川 華澄¹, 祖父江 顕¹, 小峯 起¹, 斉藤 貴志^{1,2}, 西道 隆臣³, 山中 宏二¹

¹名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野, ²名古屋市立大学医学研究科認知症科学分野, ³理化学研究所脳神経科学総合センター神経老化制御研究チーム

中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアは、アミロイド β 凝集やそれに続く神経炎症などのアルツハイマー病 (AD) 病理において重要な役割を担っており、新たな治療ターゲットとしてミクログリアが注目されてきている。我々の RNA シーケンス解析結果より、早期 AD と病理学的に診断された死後脳の楔前部および AD 患者のアミロイド病理を忠実に模倣する App-KI マウスの脳から単離したミクログリアにおいて共通してアンドロゲン受容体 (AR) の発現低下が認められた。これまでに、テストステロンと AD 病態との関連は報告されているが、ミクログリアにおける AR と AD 病態との関わりについては未だ不明な点が多い。そこで、我々は AD 病態におけるミクログリアの AR を介したテストステロンの作用を解析する目的で、初代培養ミクログリアおよび精巣摘出した雄性 App-KI マウスを用いて評価した。初代培養ミクログリアにおいて、リポ多糖 (LPS) 刺激によるケモカイン Cxcl10 の発現増加がテストステロン処置により有意に抑制されることを確認した。さらに、精巣摘出した雄性 App-KI マウスから単離したミクログリアでは Cxcl10 の発現が増加する傾向にあった。これらの結果より、テストステロンはミクログリアの AR を介して炎症性サイトカイン・ケモカインの発現量を抑制し、AD 病態に作用する可能性が示唆された。

P014 アルツハイマー病の薬剤開発における電子カルテビッグデータの活用

近藤 孝之^{1,2,3}, 井上 治久^{1,2,3,4}

¹京都大学 iPS 細胞研究所, ²理化学研究所革新知能統合研究センター, ³理化学研究所バイオリソースセンター, ⁴京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構

【目的】アルツハイマー病は最も患者数の多い認知症の一つであるが、認可された治療薬の数は限られている。我々は、家族性 AD 患者のヒト人工多能性幹細胞(iPS 細胞)を用いて既存薬スクリーニングを行い、複数の承認済み薬剤が AD 病態の中心であるアミロイドβ 蛋白病型を改善することを見出した。さらに、電子カルテのビッグデータを用いてこれらの有効性を検討した。【方法】我々は約 2 億件の匿名化健康情報を有する保険者データベースの中から、約 3,000 万件の 2 年以上の追跡歴があるデータを抽出した。さらに、ICD-9-CM あるいは ICD-10-CM の臨床診断基準を満たす AD 患者を抽出した。そして、AD 病名登録時より前におけるイベントの有無で、イベントが AD 発症に寄与するかどうかを統計検討した。【結果】まず、既知の AD リスクである高脂血症・高血圧・糖尿病イベントについて検討すると、いずれも AD のリスク因子となることが電子カルテ情報で確認できた。次に、iPS 細胞に基づいたスクリーニング検査の結果、最も高いアミロイドβ 病態の改善効果を示したプロモクリプチンの内服有無について検討した。結果、プロモクリプチンを内服していると AD のリスクが統計学的に有意に低下することを明らかにした。【結論】iPS 細胞モデルを用いた薬剤スクリーニングと電子カルテ情報活用の組み合わせは薬剤開発の重要な手法となる。

P016 ¹¹C-PIB PET を実施した 22 剖検例における Centiloid と病理診断との対比

松原 知康¹, 齊藤 祐子¹, 村山 繁雄¹, 新井 富生², 井原 涼子³, 東原 真奈³, 仁科 裕史³, 金丸 和富³, 岩田 淳³, 亀山 征史⁴, 今林 悦子⁴, 徳丸 阿耶⁴, 石橋 賢士⁵, 豊原 潤⁵, 石井 賢二⁵

¹東京都健康長寿医療センター高齢者バイオリソースセンター・神経病理, ²同病理診断科, ³同脳神経内科, ⁴同放射線診断科, ⁵同神経画像

【背景・目的】アミロイド PET は画像の視覚的陽/陰性判定と病理診断 (CERAD 基準) とが良好に相関することが知られている。本検討ではアミロイド PET の定量指標である Centiloid と Alzheimer 病 (AD) 病理学的診断指標との関係について検討した。【方法】東京都健康長寿医療センターにおける 2008 年から 2020 年までの連続開頭剖検例から ¹¹C-Pittsburgh compound-B PET を撮像した症例を後方視的に抽出し、PET の Centiloid 値と病理診断との対比を行った。【結果】22 例の患者が抽出された (PET-剖検間隔 17±15 ヶ月, 病理診断 AD: n=7; 非 AD: n=15)。Centiloid 値の平均は、病理診断 AD 群で 88.5±30.9, 非 AD 群で 9.7±25.6 であった ($p < 0.001$)。Centiloid 値 50 以上は 9 例で、うち 7 例が病理診断 AD であった。Centiloid 値 50 以下の 13 例は全例が非 AD の病理診断であった。Centiloid 値とアミロイド病理各指標の polyelectrolyte 相関係数は CERAD plaque score 0.93, Thal phase 0.87, Braak senile plaque stage 0.87 であった。また、CERAD plaque score \geq Moderate あるいは Thal phase \geq 4 に該当する Centiloid 値の下限値は 17.31 であった。【結論】Centiloid 値は Amyloid β 蓄積の拡がりともよく合致する。中等量以上の Amyloid β 蓄積が予測されるカットオフ値は 15-20 程度、AD 病理診断が予測されるカットオフ値は 50-60 程度と考えられた。ただし、適切なカットオフ値の設定には更なる症例蓄積を要する。

P018 [18F]PM-PBB3 and plasma p-tau181 and NfL for Alzheimer's disease

手塚 俊樹¹, 高畑 圭輔², 関 守信¹, 文 鐘玉², 佐藤 義明³, 上田 亮⁴, 窪田 真人¹, 森口 翔², 中島振一郎², 鈴木 菜摘², 森本 綾香², 百田 友紀², 岩瀬 雄⁵, 馬島 恭子¹, 田淵 肇², 陣崎 雅弘⁶, 三村 将², 中原 仁¹, 伊東 大介¹

¹慶應義塾大学医学部神経内科, ²慶應義塾大学医学部精神神経科, ³エーザイ慶應認知症イノベーションラボラトリー, ⁴慶應義塾大学病院放射線技術室, ⁵慶應義塾大学医学部放射線診断科

Objective: [18F]PM-PBB3, plasma p-tau181 and NfL are reliable biomarkers which can evaluate Alzheimer's disease (AD). We examined whether the combination of p-tau181 and NfL can classify AD, non-AD tauopathies, and healthy controls (HCs), diagnoses of which were based on both the clinical findings and distribution patterns of florbetaben (FBB) amyloid and PM-PBB3 tau PET. Method: We recruited 115 participants including HCs, ADs and non-AD tauopathies, performed cognitive examination, FBB and PM-PBB3 PET, examined plasma p-tau181 and NfL by single molecular array and statistically analyzed these indicators. Results: In AD and HC group, there was a significant positive correlation between plasma p-tau181 and FBB or PM-PBB3 retention in middle temporal lobe (MTL) and a significant negative correlation between p-tau181 and gray matter volume (GMV) in MTL. We also detected a significant negative correlation between plasma NfL and GMV in entorhinal and parahippocampal lobe in AD and HC group. Conclusion: Plasma p-tau181 and NfL will be powerful tools which can reflect the retention of PM-PBB3 and regional brain atrophy in AD spectrum.

P015 人工知能による MRI 診断の有用性: BAAD による日本人集団における解析結果

椎野 顕彦

滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】脳の MRI を解析するための機械学習 (ML) を開発し、北米の ADNI データベースで学習させた。本研究では、日本人を対象にその有用性を検証した。【方法】日本人 ADNI データベースから、AD 148 名, 正常 152 名, 軽度認知障害 (MCI) 235 名の計 535 名を登録した。脳萎縮のパターンは、AD likelihood score (ADLS) または MMSE スコアを含む ADLS cognitive (ADLSc) として提出した。【結果】AD 診断の精度は、ADLS で 88.0~91.2%, ADLSc で 95.3~97.8% であった。3 年間の観察期間における非認知症患者の進行予測の精度は、ADLS で 76.0~79.3%, ADLSc で 79.1~81.1% であった。ADLS が低かった参加者の 90% 以上は、3 年以内に AD に進行しなかった。AD 群では、ADLS および ADLSc が高値を示した被験者の 97.1% および 100% が Pittsburgh-compound B 陽性であった。同様に、MCI 群では、ADLS と ADLSc が高値を示した被験者のうち、それぞれ 86.8% と 82.9% が PiB 陽性であった。アミロイド PET が陽性の MCI 群では、MCI から AD への移行のハザード比は、ADLS が陰性の場合は 2.39, ADLS が陽性の場合は 5.77 であった。ADLS 高値を N+, PiB PET 陽性を A+ と定義した場合、MCI 参加者の 50% が病勢進行するまでの期間は、A+N+ で 23.7 カ月であったのに対し、A+N- では 52.3 カ月であった。【結論】これらの結果は、我々の ML アルゴリズムが AD の診断と疾患進行の予測に有効であることを裏付けている。

P017 糖尿病とアルツハイマー病罹患との関連: JPSC-AD 研究

篠原もえ子¹, 柚木 颯悠¹, 阿部智絵美^{1,2}, 森 彩香¹, 堀本 真以¹, 横川 正美³, 石田奈津子⁴, 菅 幸生⁴, 石崎 純子⁴, 石宮 舞⁵, 中村 博幸^{5,6}, 駒井 清暢⁷, 中村 裕之⁸, 柴田 舞欧⁹, 小原 知之¹⁰, 秦 淳⁹, 二宮 利治⁹, 山田 正仁¹, JPSC-AD 研究グループ¹¹

¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学, ²金沢大学医薬保健学総合研究科, ³金沢大学理学療法学, ⁴金沢大学臨床薬学研究室, ⁵金沢大学顎顔面口腔外科学, ⁶琉球大学大学院顎顔面口腔機能再建学, ⁷国立病院機構埼玉病院, ⁸金沢大学大学院環境生体医学, ⁹九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学, ¹⁰九州大学大学院医学研究院精神神経医学, ¹¹JPSC-AD 研究グループ

【目的】糖尿病の有無及び HbA1c 値と全認知症、アルツハイマー型認知症 (AD) 及び血管性認知症 (VaD) 罹患との関連を明らかにする。【方法】健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究 (JPSC-AD 研究) の参加者 10,214 名を対象とした。糖尿病有無及び HbA1c 値と全認知症、AD 及び VaD 罹患との関連を横断的に検討した。【結果】糖尿病なし群に対する糖尿病あり群の全認知症及び AD 罹患のオッズ比 (95% 信頼区間) はそれぞれ、1.42 (1.09-1.84) 及び 1.45 (1.07-1.96) だった。HbA1c \leq 5.6% 群のオッズを 1 としたとき、HbA1c \geq 6.5% (糖尿病状態) のオッズ比は、それぞれ、全認知症 1.62 (1.17-2.23) 及び AD 1.71 (1.18-2.47), HbA1c 5.7~6.4% (前糖尿病状態) では、全認知症 1.30 (1.04-1.62) 及び AD 1.30 (1.00-1.68) だった。糖尿病有無及び HbA1c 値と VaD 罹患に有意な関連は認めなかった。【結論】糖尿病及び高血糖は前糖尿病状態レベルから全認知症及び AD 罹患と有意に関連した。

P019 FTLT-DTP 患者脳における Ataxin-2 の局在・発現量解析

渡辺 亮平^{1,2,3,4}, 東 晋一^{2,4}, 野中 隆¹, 河上 結^{1,3}, 大島 健一³,

新里 和弘³, 秋山 治彦^{1,5}, 吉田 眞理⁶, 長谷川成人¹, 新井 哲明²
¹東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, ²筑波大学精神医学, ³松沢病院精神科, ⁴東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科, ⁵横浜市立脳卒中・神経脊髄センター臨床研究部, ⁶愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】RNA 結合蛋白質である Ataxin-2 (ATXN2) が筋萎縮性側索硬化症の疾患修飾因子であることが近年報告され、TDP-43 との関連が想定されているが、その機序は不明である。また、TDP-43 の蓄積を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) における ATXN2 の関与についてはほとんど分かっていない。我々は、これらの課題を明らかにするため、FTLD-TDP 患者脳における ATXN2 の細胞内局在および発現量について健常対照例と比較検討した。【方法】対照例 7 例と FTLD-TDP 8 例について、4%PFA 固定浮遊切片を用いた ATXN2 抗体とオルガネラ特異的抗体による蛍光免疫二重染色および凍結脳の免疫プロットを施行し、ATXN2 の局在および発現量について比較検討した。【結果】ATXN2 は、健常例でも FTLD-TDP 例でも主にリボソームに局在することから、翻訳過程に関与する可能性が示唆された。FTLD-TDP 例では、免疫組織化学的にも生化学的にも ATXN2 の発現量が健常例より有意に低下していた。さらに、ATXN2 はリン酸化 TDP-43 陽性細胞質内封入体および変性神経突起と共局在していた。【結論】ATXN2 の発現低下による機能喪失あるいは ATXN2 との相互作用による TDP-43 の凝集促進が、FTLD-TDP の変性過程に関与する可能性が示唆された。

P020 タウ PET を用いた機械学習に基づく非アルツハイマー型認知症の自動診断法開発

遠藤 浩信¹, 互 健二¹, 松岡 究¹, 平田 浩聖¹, 小久保奈緒美¹, 生駒 洋子¹, 高畑 圭輔¹, 関 千江¹, 小野麻衣子¹, 河村 和紀¹, 張 明栄¹, 篠遠 仁¹, 徳田 隆彦¹, 島田 斉², 大石 健一³, 森 進³, 高堂 裕平¹, 樋口 真人¹

¹量子科学技術研究開発機構量子医学科学研究所, ²新潟大学脳研究所附属統合脳機能研究センター, ³Johns Hopkins 大学医学部放射線科

【目的】非アルツハイマー型認知症のタウオパチーである進行性核上性麻痺 (PSP) において, ¹⁸F-PM-PBB3 をプローブとするタウ病変 PET 画像による客観的な自動診断法を開発する。【方法】対象は健康高齢者 (HC) 43 例 (69.2 ± 7.0 [平均 ± 標準偏差] 歳, 女性 48.8%), PSP 42 例 (71.5 ± 7.1 歳, 女性 35.7%, MDS-PSP 診断基準で probable), 疾患対照としてパーキンソン病患者 (PD) 8 例 (70.6 ± 6.4 歳, 女性 12.5%) で, 機械学習訓練用 (75%) と診断評価用 (25%) に分けて解析した (stratified shuffle split で 10 セット作成)。マルチアトラス法を用いて脳実質 112 カ所の関心領域 (ROI) を同定し, 病変が少ない小脳皮質とのプロープ集積比 (SUVr) を算出した。値は年齢, 性別で補正し標準化した。各領域の SUVr と重み係数の積の総和 (PSP tau スコア) による PSP 群対, HC+PD 群の弁別能が最も高くなるように, 機械学習 (elastic net CV) により重み係数の最適化を行った。得られたスコアと重症度の相関も解析した。【結果】淡蒼球, 中脳, 被殻などが重み係数の高い弁別に重要な ROI であった。評価用 10 セットデータの PSP tau スコアを平均化して解析した診断能は正確度 96.7%, 感度 95.1%, 特異度 98.0% であった。PSP tau スコアと重症度 (PSP rating scale) は有意な相関を認めた (Spearman's $r_s = 0.4, p = 0.009$)。【結論】¹⁸F-PM-PBB3 PET を用いて PSP の自動診断および重症度の予測に有望な手法を開発した。

P022 タウオパチー認知症病態におけるエネルギー代謝障害とアストロサイトとの関連

平田 浩聖^{1,2}, 松岡 究¹, 互 健二¹, 遠藤 浩信¹, 小久保奈緒美¹, 建部 陽嗣¹, 張 弘¹, 篠遠 仁¹, 高畑 圭輔¹, 小野麻衣子¹, 小島 隆行¹, 河村 和紀¹, 張 明栄¹, 島田 斉¹, 徳田 隆彦¹, 横田 隆徳¹, 高堂 裕平¹, 樋口 真人¹

¹量子科学技術研究開発機構量子医学科学研究所, ²東京医科歯科大学脳神経病態学分野

【目的】タウオパチー認知症病態のエネルギー代謝異常におけるアストロサイトの関与を検証する。【方法】軽度認知障害/アルツハイマー病 (MCI/AD) 患者 11 名, 進行性核上性麻痺 (PSP) 患者 11 名, 健康者 (HC) 10 名を対象とした。MRI で前部帯状回 (ACC) 及び後部帯状回 (PCC) に関心領域を設定, エネルギー代謝指標として乳酸濃度を, アストロサイトマーカーとして myo-inositol (ml) 濃度を測定した。タウ蛋白集積は ¹⁸F-PM-PBB3 PET で小脳を参照領域とし MRS と同一領域の ACC および PCC における standardized uptake value ratio で評価した。【結果】MCI/AD 群では, HC 群に比して, ACC と PCC で ¹⁸F-PM-PBB3 集積 (タウ) の有意増加 ($p < 0.05$), PCC で乳酸の有意増加 ($p < 0.05$) と ml の増加傾向 ($p = 0.052$) を認めた。また, ACC と PCC で乳酸と ml の有意な正の相関 ($p < 0.05$) が見られた。PSP 群では HC 群に比して, ACC と PCC で乳酸の有意増加 ($p < 0.05$) を認めたが, これらの領域でタウや ml の増加は見られず, 乳酸と ml の相関も見出されなかった。【結論】MCI/AD ではタウ集積が顕著な PCC で乳酸増加が増加し, ml の増加傾向と関連していることから, アストロサイトの活性化が同領域のエネルギー代謝の変化に関与している可能性が高い。PSP の ACC と PCC ではタウ集積や ml 増加を伴わず乳酸が増加しており, AD とは異なるメカニズムでエネルギー代謝が変化しと考えられるが, 機序の詳細解明にはさらなる解析を要する。

P024 アルツハイマー病における脳神経系発現 microRNA の変動

大森 智織¹, 須藤 裕子¹, 中村 昭範², 新飯田俊平²

¹東レ株式会社, ²国立長寿医療研究センター

【目的】筆者らはこれまで, 血中 microRNA の認知症バイオマーカーとしての可能性を示唆した。一方で中枢神経系に発現する microRNA と末梢血の microRNA の相関については不明である。今回, 神経細胞から分泌されるエクソソームに含まれる microRNA と, アルツハイマー病患者血中 microRNA との相関性を検討した。【方法】ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y にアミロイド β (Aβ) オリゴマーを添加した際に分泌されるエクソソームの数, 及びエクソソーム中の microRNA を網羅的に測定し, 変動を比較した。また国立長寿医療研究センターが保有する健康人とアルツハイマー病患者の血液から, L1CAM を発現するエクソソームを単離し, microRNA プロファイルを解析した。双方から得られたデータを比較し, 病態との関連を考察した。【結果】Aβ オリゴマー添加時に分泌されるエクソソーム数は, 非添加時に比べ有意に減少した一方で, エクソソームに含まれる microRNA 総量は有意に増加した。また患者血中の L1CAM 発現エクソソームに含まれる microRNA は, 健康人とアルツハイマー病患者で発現が有意に異なった。【結論】Aβ 誘導性の神経変性はエクソソーム中の microRNA を変化させ, さらに患者血中 L1CAM 発現エクソソームの microRNA プロファイルにも変化が見られたことから, 両者の関連性が示唆された。

P021 神経核内封入体病 (NIID) における NOTCH2NLG リポーター伸長と臨床的特徴の検討

樋口 陽^{1,3}, 原 範和¹, Ady Fitrah Yusran¹, 種田 朝香², 徳武 孝允², 三浦 健³, 岩淵 洋平⁴, 五十嵐修一⁴, 林 秀樹⁵, 石黒 敬信⁵, 三瓶 一弘³, 武田 勇人⁶, 高橋 俊昭⁷, 金澤 雅人², 宮下 哲典¹, 小野寺 理², 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²新潟大学脳研究所脳神経内科, ³新潟県立燕労災病院神経内科, ⁴新潟市民病院脳神経内科, ⁵新潟県厚生連佐渡総合病院神経内科, ⁶筑波大学医学医療系神経内科学, ⁷新潟県医療系協働木戸病院神経内科

【目的】神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) における臨床症状, 画像所見と NOTCH2NLG の GGC リポーター数の関連を明らかにする。【方法】NOTCH2NLG のリポーター配列の異常伸長を認めた NIID 9 例を対象とした。GGC リポーター数をフラグメント解析により決定し, 患者プロファイル, 臨床症状, 画像所見等と比較した。【結果】男性 4 人, 女性 5 人, 発症年齢は平均 63.0 歳 (53~74 歳), 発症から診断までは平均 6.8 年であった。経過中 4 例が臥床状態となった。初発症状は認知機能障害が最多で (3 例), 次いで脳炎様エピソード (2 例) だった。全例で MRI 画像上の白質病変を認め, 8 例で U-fiber の DWI 高信号変化を認めた。8 例で皮膚生検が施行され, 核内封入体が確認された。GGC リポーター数は 96.5 ± 21.1 (平均 ± 標準偏差) であった。GGC リポーター数と画像上の病変の進展には正の相関を認め, リポーター数と MMSE 点数には負の相関を認めた。【考察】NIID 9 例の臨床症状は多彩であった。NIID における GGC リポーター数の増大は病変の広がりに影響を与え, 認知機能等の症状の出現と関係している可能性が示された。

P023 大規模健康データベースを用いた Harmonized Z-score による AD 代理バイオマーカーの検討

舞草 伯秀^{1,2}, 重本 蓉子¹, 木村有喜男¹, 千葉英美子¹, 松田 博史¹, 佐藤 典子¹

¹国立精神・神経医療研究センター, ²東京大学総合文化研究科進化認知科学研究センター

MRI を用いた画像解析は, 再現性・客観性・定量性に優れたアルツハイマー病の代理バイオマーカーとなりうる。しかしながら, 脳萎縮は正常加齢によっても引き起こされ, かつ MRI 撮像装置間差となっているため, これらを考慮したモデルが必要となってくる。本研究では, 国立精神・神経医療研究センターにおいて取得された 1,131 名の正常ボランティアの 3T MRI 3DT1 画像および J-ADNI データベースで公開されている健康高齢者の 1.5T MRI 3DT1 画像から 133 の解剖学的関心領域を独自の画像処理アルゴリズムで分割した。年齢・性別・頭蓋内容積・MRI の磁場強度の影響を一般線形モデルにより推定・除去し, これらの共変量に不変な "Harmonized Z-score" を求めた。AD 群 vs NL 群および stable MCI (sMCI) 群 vs progressive MCI (pMCI) 群との識別精度を J-ADNI データベースから取得したデータセットを用いて ROC 解析により検証した。右海馬の Harmonized Z-score を用いた場合, AD vs NL で AUC = 0.96 および sMCI vs pMCI で 0.70 と高い精度で識別可能であった。本研究で Harmonized Z-score は異なる磁場強度のデータを用いているが, 高精度に 1.5T MRI の AD および MCI 群を識別できたことは, 本手法が高い汎化性を有していることを示している。

P025 アルツハイマー型認知症の病態分類を目指した血漿バイオマーカー全自動免疫測定法開発

渡部 俊介, 石木 健吾, 山下 和人, 三浦 雅央, 入野 康宏, 岩永 茂樹, 吉田 智一
シスメックス株式会社中央研究所

【目的】アルツハイマー病 (AD) を含む認知症の病態分類を目指し, ATN 分類システム (A: アミロイド β (Aβ) 蓄積, T: タウ蓄積, N: 神経変性) を用いた研究が進められている。脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーや画像診断に基づき ATN の情報を取得しているが, 簡便で, 低侵襲な測定法の確立が必要である。我々は血液を用いた ATN 分類システムの構築を目指し, 血漿中の Aβ40, Aβ42, スレオニン 181 リン酸化タウ (p-tau181), タウを測定する免疫測定法を開発した。本発表では AD 患者と認知機能正常 (CN) 及び, 軽度認知障害 (MCI) 者の血漿を用いた性能の評価結果を示す。【方法】市販の血漿中の Aβ40, Aβ42, p-tau181, タウを全自動免疫測定装置 HISCL™ シリーズで測定し, 各マーカーの AD, MCI, CN 群の分布の違いを評価した。使用した検体は供給元にて倫理委員会に承認を得て匿名化されている。【結果】AD 群の Aβ42/Aβ40 比は, MCI 群や CN 群に比べ有意に低値となった。一方 p-tau181 とタウは同群間で有意に高値となった。MCI 群における Aβ42/Aβ40 比や p-tau181 とタウは, AD 群と CN 群の両群を跨ぐ濃度分布を示した。【結論】我々の開発した血漿バイオマーカー全自動免疫測定法は AD, MCI, CN 群でそれぞれ特徴的な濃度分布を示し, 各群の病理背景の違いを捉えている可能性が示唆された。各検体の背景病理と血漿バイオマーカー値の関連を明らかとし, 血液測定による ATN 分類システムの検討を進める。

P026 住民コホートにおける特発性正常圧水頭症 (iNPH) の 80 歳代有病率および 16 年の病態進展

伊関 千書¹, 高橋 賛美², 石澤 賢一¹, 太田 康之¹, 加藤 丈夫³

¹山形大学医学部内科学第三講座 (神経学分野), ²羽根田クリニック, ³山形市保健医療

【背景と目的】我々は, 60 歳以上の特発性正常圧水頭症 (iNPH) の有病率は 0.51%, また AVIM; Asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI の存在を報告した。今回, 80 歳代での有病率および iNPH の縦断的進展様式を検討した。【方法】2000 年より山形県高島町の 70 歳住民全員 350 名のうち 272 名が参加開始。全員の頭部 MRI を含む健診を 4-6 年間隔で 2016 年まで施行した。Evans index が 0.3 以上の VE; ventricular enlargement かつ THC; Tight high convexity があり無症候のとき AVIM, 歩行障害または認知症 (MMSE; minim-mental state examination < 24 または HDS-R; Hasegawa dementia scale-revised < 21) がある場合 iNPH, VE あり THC なし無症候者を AVE; asymptomatic VE と定義した。【結果】86 歳時参加者 104 名のうち iNPH 有病率は 7.7% (8 名) であった。累積 iNPH 患者は 11 名だが健診発見以外の病院受診率は 1 名のみであった。累積 AVIM 8 名のうち 5 名 (62.5%), 累積 AVE 30 名のうち 6 名 (20.0%) が iNPH へ進展した。AD と iNPH の合併者が 1 名いた。【結論】80 歳代地域住民では iNPH の有病率が高いが患者は受診していない。AVIM から iNPH への進展のみならず, AVE から iNPH へ進展様式も高齢者で重要である。

P028 アパシーは BPSD ではなく中核症状と考える方が合理的なのではないか

木築 裕彦

公益財団法人豊郷病院脳神経外科

【目的と結論】アパシーは現時点で BPSD と取り扱われている臨床症候である。演者はアパシーを BPSD ではなく中核症状と考える方が理にかなっていると考えようになった。そのように考えるいくつかの理由について述べる。【discussion】アパシーは, 認知症がある人にとって日常生活を送る意欲の欠如として起こり, 実際の日常生活動作の低下を来すため, 生活の質を著しく低下させる重要な臨床症候であるが, 暴言などと比較して介護負担の増加につながりにくいためか, 介護者などから着目されにくいように見受けられる。中核症状ととらえることによって介護者や医療従事者の意識の表層に置くことを可能にできると考えた。また, アパシーに対してアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が一定の効果を示すことが知られており, 中核症状による生活のしづらさが誘因となって発症してくる他の BPSD とは病態のニュアンスを異にし, 対応の改善などである程度の改善が見込まれるというより, 厳然とそこに存在する臨床症候としてアパシーを捉えることができると考えられる。さらに, 前頭前野背外側部ほか, アパシーをきたす局在性脳損傷部位が知られていることも, BPSD と言うよりも中核症状と位置付けるべき根拠にならうか考えられる。これらの理由により, アパシーを BPSD ではなく中核症状と取り扱うことを提案したい。

P030 知的障害者用認知症判別尺度からダウン症候群における認知症発症を予測する

笠井 高士¹, 篠本真紀子¹, 森井美貴子¹, 大道 卓摩¹, 藤野 雄三¹, 毛受 泰子¹, 建部 陽嗣², 徳田 隆彦², 水野 敏樹¹

¹京都府立医科大学医学部脳神経内科学, ²国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医学・医療部門放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

【目的】成人ダウン症候群 (DS) は APP 過剰発現に由来する AD 病理を背景にした早発認知症を発症する。このような DS の AD による獲得能力低下は一般に 40 歳以降に発症すると言われるが, 個別患者における発症時期は 40 歳から 60 歳以後まで個人差が大きく, 初診時におけるどのような能力低下の訴えが長期的な認知症発症と関連するの十分に解析されていない。【方法】1 年以上の経過追跡をしている成人 DS 患者 24 例 (男性 10 例, 女性 14 例, 平均年齢 31.9 ± 11.4 歳) を対象とした。初年度に実施した本領域で一般的に使用される質問指標 (知的障害者用認知症判別尺度: DSQIID 日本語版) における 53 の質問項目において家族ないし主たる介護者が指摘した「最近喪失した生活能力」を評価した。同時に初年度と追跡 1 年次査 (新版) における社会年齢から 1 年間の社会年齢低下率を算出し, 回帰分析によって社会年齢低下率と相関する質問項目を抽出した。【成績】年齢調整後も社会年齢低下率と有意に相関した質問項目は「10: 簡単な指示が理解できない」(P=0.022)「13: 読むことができない」(P=0.001)「37: 慣れた道具で何をしてよいか分からない」(P=0.036)「51: 歩くのが遅くなってきた」(P=0.001) であった。【結論】成人期 DS に対する標準的質問指標において上記特徴を訴える場合, 一年後の社会年齢低下に注意する必要がある。

P027 病型別にみたもの忘れ外来受診者の生命予後と死亡原因

小野 玲^{1,2}, 櫻井 孝², 杉本 大貴², 内田 一彰^{1,2}, 小松重弥音², 野口 泰司², 中川 威², 荒井 秀典², 斎藤 民²

¹神戸大学大学院保健学研究科, ²国立長寿医療研究センター

【目的】本研究の目的は, 認知機能正常者 (NC) と比較して軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー型認知症 (AD), 脳血管性認知症 (VaD), レビー小体型認知症 (DLB), 前頭側頭型認知症 (FTD) の生命予後と死亡原因を明らかにすることである。【方法】対象者は 2010 年 7 月~2018 年 9 月に国立長寿医療研究センターのもの忘れ外来を受診し, 予後に関する質問紙調査に協力した 3,229 名 (平均年齢 76.9 歳, 女性 60.4%) である。調査項目は死亡の有無, 死亡日, 死亡原因 (がん, 心疾患, 肺炎, 脳血管疾患) とした。解析は要因に各認知症診断, アウトカムに死亡, 交絡変数に性, 年齢, 教育歴, BMI, ADL, APOE を用いた Cox 比例回帰モデルを使用した。【結果】対象者は, NC が 483 名, MCI が 865 名, AD が 1,587 名, VaD が 76 名, DLB が 173 名, FTD が 45 名であった。追跡期間中 564 名の死亡が確認された。死亡原因は診断に関わらず, 肺炎が最も多く, がんが NC, MCI は同率で, AD, DLB では第 2 位であった。生命予後について, NC に対して MCI のハザード比は 2.5 (95% CI 1.3-4.8), AD は 2.6 (1.4-5.1), VaD は 2.8 (1.3-6.0), DLB は 4.5 (2.3-9.1), FTD は 5.0 (2.1-11.8) であった。一方で, APOE4 は関連を認めなかった (0.85, 0.71-1.03)。【結論】診断後の予後調査では, 肺炎による死亡が最も多く, がんによる死亡も一定割合存在した。生命予後は, すべての認知症で NC より悪かったが, DLB, FTD においてより予後が悪かった。

P029 腸内細菌叢における短鎖脂肪酸産生の増強はアルツハイマー病認知症を促進する

若杉 茂俊

介護老人保健施設けんちの苑・水海道

【目的】アルツハイマー病 (AD) の腸内細菌叢では免疫制御性 T 細胞誘導に関与する細菌属の占有率が認知症進行に伴って増加することを報告してきた。今回認知症進行における腸内細菌の代謝機能について PICRUSt による予測遺伝子組成から検討した。【方法】老健入所中の AD 65 例 (軽・中等度認知症 21 例, 高度認知症 44 例) と認知症がなく老年症候群で入所中のコントロール 41 例の機能予測遺伝子について解析した。【結果】解糖系の遺伝子, 酪酸・プロピオン酸・ピルビン酸・ガラクトース・フルクトース代謝の遺伝子, 酢酸生成関連遺伝子, 酪酸産生のキーストラスである BUT, Ato 等の遺伝子が認知症の進行に伴って増加した。また, ABC トランスポーター, インスリンシグナル伝達, GPR109a agonist ニコチン酸代謝遺伝子は認知症例で増加, リポ多糖産生遺伝子は増加しなかった。【結論】腸内細菌の短鎖脂肪酸産生増加により制御性 T 細胞の誘導促進・末梢免疫抑制・IFN- γ 発現低下が生じ免疫細胞の脳へのリクルートが抑制される可能性が示唆される。さらに, 最近のトランスクリプトーム解析による報告では主要組織適合抗原分子を発現し Th1 細胞活性化により β の貪食を促進する microglia cluster が AD で特異的に減少することから, 酪酸レベル上昇により microglia の酪酸受容体 GPR109a 依存的に IL-6 発現低下・IL-10 産生促進による炎症抑制が加わり, β クリアランスの低下が増強することが想定される。

P031 ログベニック型進行性失語を呈したアルツハイマー型認知症 一自験 3 例の比較から

伊東 民雄¹, 鷺見 佳奈¹, 遠藤 英樹¹, 森 大輔¹, 野村 亮大¹, 石川 耕平¹, 荒 清次¹, 岡 享治¹, 相本 康晴², 村上 宣人²

¹中村記念南病院脳神経外科, ²中村記念南病院脳神経内科

近年ログベニック型進行性失語 (LPA) を有するアルツハイマー型認知症 (AD) が多く報告されているが, 診断には十分な検討が必要である。今回我々は, 受診時進行度の異なる 3 症例を経験したので報告する。症例 1: 67 才女性。症例 2: 75 才女性。症例 3: 78 才男性。【MRI】症例 1, 2 とも左後部側頭葉一線上一角回角の萎縮がみられた (VSRAD: 4.09, 0.90)。症例 3 では大脳萎縮に左右差はないが海馬はより右側で萎縮 (VSRAD: 2.12)。【SPECT】全例で左側頭頂葉一側頭葉に著明な脳血流低下を認めたが, 症例 1 では両側楔前部一後部帯状回も低下。【神経心理検査】症例 1, 2, 3: HDS-R: 1, 16, 7, MMSE: 10, 22, 13 で障害程度は異なっていたが, 症例 1, 3 では見当識・語想起障害のほか, 近時に加え即時記憶障害もみられた。【SLTA】いずれも単語の理解と復唱は保たれ, 単語想起障害, 文章の復唱障害が特徴的で LPA と診断した。以上より症例 1 は特に見当識・近時記憶障害が目立ち, SPECT で両側楔前部一後部帯状回も見られた点が 2 例と異なるが, 3 症例とも LPA を呈した AD と診断し, 症例 1 が最も進行した症例と考えられた。治療はいずれもドネペジルを開始し, デイサービスを利用している。本 3 症例は LPA を呈した AD と診断したが, 言語症状主体の AD がすべて LPA を呈するわけではなく通常の認知症にも当然言語症状が存在するため, 原発性進行性失語の合併を正しく診断し日常の認知症臨床では適切に対応することが重要と思われた。

P032 脳小血管病と筋力低下が歩行機能に与える影響大釜 典子¹, 遠藤 英俊¹, 佐竹 昭介^{1,2}, 新飯田俊平³, 荒井 秀典⁴, 櫻井 孝⁵¹国立長寿医療研究センター老年内科, ²国立長寿医療研究センターフレイル研究部, ³国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ⁴国立長寿医療研究センター, ⁵国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【目的】加齢に伴う歩行機能の低下には、筋肉量の減少や筋力低下が関与する。複雑な姿勢制御には大脳皮質や基底核など複数の脳領域も関与し、高度な歩行運動が可能になる。アルツハイマー型認知症 (AD) では脳小血管病 (SVD) が高頻度で示され、中枢性変化が歩行に影響すると予想される。本研究は、AD、軽度認知障害 (MCI)、認知機能正常 (NC) を対象に、SVD と筋肉量および筋力低下が歩行機能に与える影響を検討した。【方法】65 歳以上の高齢者 396 名 (AD 187 名, MCI 118 名, NC 91 名) を対象とした。SVD は大脳白質病変とラクナ梗塞を定量化した。歩行機能は Walkway を用い、歩行速度、ケータース、歩幅、ストライド時間、両脚支持期、歩行角度、歩幅、歩行変動を評価した。筋肉量は skeletal muscle mass index、筋力は握力にて評価した。【結果】AD では歩行速度の低下、歩幅の減少、ストライド時間と両脚支持期の延長、歩行角度の増大、歩行変動が示された。しかし、SVD のない AD は MCI と同程度の歩行機能を維持していた。AD では前頭葉と頭頂葉の脳周囲病変が歩行速度、ストライド時間、両脚支持期、歩行角度と関連し、さらに基底核と視床病変も歩行変動と関連した。MCI と NC は SVD よりも筋力低下が歩行機能に関連した。【結論】AD では SVD が歩行機能に関連した。一方、MCI と NC は筋力低下が歩行機能に関連した。高齢期の歩行機能を維持するためにも、筋力のみならず SVD の予防に着目した介入が必要である。

P034 アルツハイマー病の進行に関与する便秘の影響についての検討中瀬 泰然^{1,2}, 舘脇 康子¹, Benjamin Thyreau², 武藤 達士¹, 富田 尚希¹, 山本 修三¹, 高野 由美¹, 村中美千帆¹, 瀧 靖之^{1,2}¹東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野, ²東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター

【背景】アルツハイマー病 (AD) の発症や病態修飾への便秘の関与は十分解明されていない。そこで本研究では AD の症状進行と便秘との関連を後方視的に検討した。【方法】過去に 2 回以上神経心理検査を受けていた症例をスクリーニングし、臨床症状および頭部 MRI/CT、IMP-SPECT にて AD または軽度認知障害と診断された症例 103 例を対象とした。認知機能は Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) にて評価した。初回診察時と 2 回目診察時の検査結果の差を進行度とした (6~46 ケ月)。便秘有群 (24 例) と無群 (79 例) との間における AD 進行度の差異を検討した。【結果】初回診察時の血液検査でホモシステイン値は便秘有群で無群に比し有意に高値だった (14.6 vs 11.5 [nmol/ml]; $p=0.03$)。再検期間と ADAS 変化率の相関係数は便秘有群 (1.89%/月)、無群 (0.98%/月) と 1.92 倍の差を認めた。初診時および再診時に頭部 MRI 施行した症例 (有群 17 例、無群 50 例) では、深部白質病変の拡大が便秘有群で有意に高頻度だった (それぞれ 52.9% と 24.0%; $p=0.04$)。抗認知症薬内服症例で期間中の悪化頻度は、便秘有群で有意に高かった (有群 100% [12 例]、無群 65.7% [31 例]; $p=0.02$)。【結論】便秘はアルツハイマー病の進行を早めている可能性がある。また便秘は、抗認知症薬の効果を抑制する要因となっている可能性が示唆された。

P036 失書で発症し興味ある経過を呈した PCA の 1 例曾山 直宏
菊池中央病院

【背景】Posterior Cortical Atrophy (PCA) は視空間機能の障害を主徴とした変性疾患の総称で背景病理としては Alzheimer 病が最も多い事が明らかとなっている。書字障害で発症した報告も散見されるが今回失書で発症し抗認知症薬の投与にて一時的に改善を認めた症例を経験したため報告する。【症例】72 才男性。X-4M より字を書くことが拙劣となったとの訴えで X に受診。MMSE 25/30。(想起 2/3 計算 2/5) 五角形模写ができず視空間認知障害を認めた。書字障害は漢字、カナ双方に確認され家族の名前も正しく書くことができず配列の乱れも認められた。画像上左頭頂葉の萎縮がみられ脳血流シンチにて左後頭葉中心に血流の低下が認められた。【経過】AD の診断でガラタミン処方を開始。X+2M 受診時には書字障害の改善が認められた。その後 2 年の経過で徐々に記憶障害が進行。改善を認めた書字障害も次第に再進行し写字の障害も認められた。【考察】本症例は書字障害を伴う視空間認知障害で発症し後頭葉有意の血流低下を認めたことより PCA と考えられ徐々に記憶障害も進行していることより背景病理は AD の可能性が高い。今回コリンエステラーゼ阻害剤投与による失書の改善の可能性が示唆された。尚本発表に際し個人が特定されないよう配慮工夫を施し家族の了解を得ている。

P033 アルツハイマー型認知症の稀な variant の posterior cortical atrophy の 2 例長沼 博文¹, 古屋 敏江²¹国立病院機構甲府病院脳神経外科, ²国立病院機構甲府病院眼科

はじめに: Posterior cortical atrophy (PCA) は稀な疾患で、アルツハイマー型認知症 (AD) の variant とされるが、他の疾患としてレビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、プリオン病が挙げられている。今回、PCA と診断した 2 例を報告する。症例 1: 78 才女性。物忘れを主訴に受診した。振戦、固縮はなく HDS-R 15 点であった。MRI 検査で、中程度海馬萎縮、頭頂葉、後頭葉に軽度萎縮を認めた。脳血流 SPECT 検査では、両側の後頭葉、左頭頂葉に血流低下を認めた。DAT スキャン検査では、線条体への集積は正常範囲であった。視野検査では右 1/4 同名性半盲が認められた。症例 2: 73 才女性。物忘れを主訴に受診。振戦、固縮はなく、HDS-R 16 点であった。MRI 検査では海馬、後頭葉に軽度萎縮を認め、前頭葉、頭頂葉には萎縮を認めなかった。脳血流 SPECT 検査では両側後頭葉主体で頭頂葉の一部にも血流低下を認めた。視野検査では視野欠損を認めなかった。MIBG 心筋シンチでは、心臓への集積は正常範囲であった。考察: 2 症例では、振戦、固縮はなく、DATscan、MIBG 心筋シンチ検査で正常範囲であったこと、MRI 検査の拡散強調画像で異常高信号が無く、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、プリオン病は除外された。以上から 2 症例は AD の variant である PCA であると考えられた。

P035 Toxic Aβ₄₂ conformer may accelerate the AD onset in the preclinical stageAkinori Futamura¹, Sotaro Hieda¹, Yukiko Mori¹, Kensaku Kasuga², Azusa Sugimoto¹, Takeshi Kuroda¹, Satoshi Yano¹, Mayumi Tsuji³, Takeshi Ikeuchi², Kazuhiro Irie⁴, Kenjiro Ono¹¹Department of Neurology, School of Medicine, Showa University, ²Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ³Pharmacological Research Center, Showa University, ⁴Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

Background: Toxic Aβ conformers play an important role in the progression of Alzheimer's disease (AD). The ratio of toxic conformer to total Aβ₄₂ in CSF was significantly high in AD and MCI due to AD using a 24B3 antibody ELISA kit. Objective: We compared the toxic Aβ₄₂ conformer at different stages of AD to identify its contribution to AD pathogenesis. Methods: We compared 5 patients with preclinical AD, 11 patients with MCI due to AD, 21 patients with AD, and 5 healthy controls to measure CSF levels of total Aβ₄₂, total tau, p-tau, and toxic Aβ conformers and Cognitive function assessed by the MMSE-J. Results: Toxic Aβ conformer level was insignificant between groups, but its ratio to Aβ₄₂ was significantly higher in AD than in preclinical AD ($p < 0.05$). Toxic Aβ₄₂ conformer correlated positively with p-tau ($r = 0.67, p < 0.01$) and p-tau correlated negatively with MMSE-J ($r = -0.38, p < 0.05$). Conclusion: The toxic Aβ₄₂ conformer triggers tau accumulation, and can cause cognitive decline.

P037 主観的時間認知を測定する質問紙の作成杉本あずさ¹, 鍋島 陽子¹, 正路 大樹¹, 刑部祐友子¹, 安本 太郎¹, 高橋 聖也¹, 野原 哲人², 森 友紀子², 二村 明徳², 笠井 英世², 黒田 岳志², 矢野 怜², 稗田宗太郎², 馬場 康彦¹, 小野賢二郎²¹昭和大学藤が丘病院脳神経内科, ²昭和大学医学部内科学講座脳神経内科部門

【目的】主観的時間認知を測定する質問紙の作成を行う。それにより、アルツハイマー病 (AD) などで認められる主観的時間認知障害の定量的理解を目指す。【方法】AD 患者を対象とした主観的時間に関するインタビュー調査 (Shiromaru-Sugimoto, 2018) を先行研究として項目を選択した質問紙を、健常者を対象に実施した。【結果】健常対象者として、若年成人 27 名と高齢者 29 名に質問紙を施行した。解析は因子分析を用いて、過去・現在・未来の 3 因子構造をもつ尺度を作成し、信頼性と妥当性を確認した。【考察】主観的な過去・現在・未来の成立には、エピソード記憶およびその脳基盤である側頭葉内側が関わっている。AD ではそれらの障害が認められることが報告されているが、主観的時間認知の測定は困難である。今回作成した質問紙により、AD 患者における主観的な過去・現在・未来の検討を行っていく。

P038 熊本地震後の女性左側海馬体積減少と e4 因子保持者の MCI リスク上昇について

佐藤 正¹, 内田 和彦², 鬼木健太郎³, 田中 素美⁴, 板井八重子⁵, 片山 義勝¹, 猿渡 淳², 松田 博史⁶, 納 光弘⁷
¹武蔵ヶ丘病院, ²国立大学法人筑波大学医学医療系, ³熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療学分野, ⁴大津じんないクリニック, ⁵くすのきクリニック, ⁶福島県立医科大学学生体機能イメージング講座, ⁷今村総合病院

【目的】 震度7の熊本地震を経験した高齢者の認知機能を評価するため、地震発生半年前から発生5年後までのAβ排泄関連血液バイオマーカー(ApoA1, TTR, C3)測定値によるMCI検査、APOE遺伝子と頭部MRI検査VSRAD分析による脳萎縮度について解析した。【方法】MRI撮影者1399名とMCI検査を受けた209名(地震後178名)を対象に、同居家族の有無、被災状況等と共に地震による認知機能への影響を多変量解析(一般化推定方程式、ロジスティック回帰分析)により解析した。受診時期は、地震前(0期)及び地震後(1年~5年)の計6期とした。【結果】受診時期で、対象者の年齢に差は認めなかった。MRI撮影者の解析では、女性(N=880)で2年目より左側海馬体積が減少し、0期と比較して2, 4, 5年で有意に低かった(それぞれP<0.01), 3年で有意低下(P<0.05)。MCI検査群(N=209)ではC3中央値が地震後の1年と4年(それぞれP<0.05)及び3年(P<0.01)で有意に低下していた。その中でAPOE検査を行った群(N=100)ではe4因子保有で「MCI検査陽性」のオッズ比が4.61倍高く(P<0.05)、更に女性(N=66)では「左側海馬の萎縮度1.0以上」のオッズ比が6.23倍高かった(P<0.01)。【考察】MRI撮影群では地震後2年目以降に左側海馬体積減少が観察された。地震被災後のMCI検査群ではe4因子がMCIリスク上昇及び左側海馬体積減少に影響している可能性が示唆された。

P040 Amnestic MCIにおける抑うつと局所脳血流との関連

平尾健太郎¹, 山下 典生², 櫻井 周¹, 羽生 明人¹, 深澤 雷太¹, 佐藤 友彦¹, 金高 秀和¹, 櫻井 博文¹, 都河 春夫¹, 清水 聰一郎¹
¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²岩手医科大学超高磁場MRI診断・病態研究部門

目的: 抑うつは軽度認知障害(MCI)ならびにアルツハイマー型認知症(AD)で最も多くみられる神経精神症状の一つであるが、その病理病態は未だ解明されていない。今回、amnestic MCIにおける抑うつと認知機能、白質障害、局所脳血流との関連を検討した。方法: 当科物忘れ外来で診断されたamnestic MCI(n=38)を対象として初診時の頭部MRI、脳血流SPECT、各種神経心理検査スコアを用いて検討した。FLAIRにおける脳室周囲白質高信号(PVH)、深部白質高信号(DWMH)の容積は3D-slicerを用いて計測した。GDSスコアとその他神経心理検査スコア、PVH/DWMH容積との相関をPearsonで解析し、GDSスコアと局所脳血流との相関をSPM8を用いて検討した。結果: Pearsonでは、GDSスコアとPVH容積、DWMH容積はともに相関を示さなかったが、GDSスコアとTrail Making Test B、やる気スコアが有意な相関を示した。SPM8では、GDSスコアと両側前頭前野背外側(右側優位)の局所脳血流が有意な負の相関を示した。結語: 前頭前野背外側の局所脳血流は、GDSスコアと有意な負相関を示したことから、前頭前野背外側がamnestic MCIにおける抑うつとの病因と深く関連することが示唆された。

P042 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液Aβバイオマーカーの関係

岩田 香織, 加藤 隆司, 新畑 豊, 田中 美香, 鈴木 啓介, 櫻井 孝, 新飯田俊平, 伊藤 健吾, 中村 昭範, BATON Study Group
 国立長寿医療研究センター

【目的】 脳のネットワーク機能はアミロイドβ(Aβ)の蓄積により修飾を受けることが知られている。本研究の目的は、認知機能正常高齢者におけるDefault mode network(DMN)の機能的連結(FC)の変化と血液Aβバイオマーカーの関係を明らかにすることである。【方法】 対象は認知機能正常高齢者59名(年齢71.3±4.8才, 男性29名)。脳Aβ蓄積は、PiB-PETの視覚読影、及びSUVRによる半定量値で評価した。血液バイオマーカーは、免疫沈降-質量分析法を用いて血漿のAPP669-711, Aβ1-40, Aβ1-42を組み合わせたComposite biomarker値を求めた。DMNのFCは、安静開眼時fMRI画像を用いてDMN内に置いたseedからFC mapを作成し、血液バイオマーカー値やPiB-SUVR値との関係を重回帰分析によって解析した。【結果】 PiB-PETの視覚判定ではAβ陽性者は12名、陰性者は47名であった。これを基準としたROC解析では、血液バイオマーカーはAUC 0.940, 正診率0.932の精度を示した。FC mapの群間比較では、Aβ陽性群は陰性群よりも有意にDMN内FCが増強していた。FC mapに対する重回帰分析(年齢、性別を調整)では、血液バイオマーカー値とPiB-SUVR値は共にDMN内FCと有意な正の相関を示し、その相関は血液バイオマーカー値の方がPiB-SUVR値よりも高かった。【結論】 血液AβバイオマーカーはPiB-PET以上に認知機能正常高齢者のAβ蓄積に伴うネットワーク機能に対する修飾の強度を反映していることが示唆された。

P039 APOEε2/ε2, 低脂血症, 脳葉出血, THK5351 PETにて特異所見を認めたアルツハイマー病

池田 将樹^{1,2,3}, 岡本 幸市², 鈴木 慶二², 高井恵理子³, 笠原 浩生³, 古田 夏海³, 古田みのり³, 清水 千聖², 酒井保治郎², 甘利 雅邦², 高玉 真光², 樋口 徹也⁴, 対馬 義人¹, 横尾 英明⁵, 倉林 正彦⁶, 石橋 俊⁷, 石井 賢二⁸, 池田 佳生³

¹埼玉医科大学保健医療学部共通教育部(脳神経内科), ²老年病研究所附属病院脳神経内科, ³群馬大学医学部脳神経内科学, ⁴群馬大学医学部放射線診断核医学, ⁵群馬大学医学部病態病理学, ⁶群馬大学医学部循環器内科学, ⁷自治医科大学内分分泌代謝内科学, ⁸東京都健康長寿医療センター研究所

【Objectives】 In Alzheimer's disease (AD), apolipoprotein E gene (APOE) ε2 allele is very low prevalent and a genetic protective factor, whereas APOEε4 allele is a genetic risk factor. Both APOEε2 and APOEε4 are genetic risk factors for lobar hemorrhage. 【Methods and Results】 We describe the case of a 79-year-old female AD with APOEε2 homozygote. She presented recurrent lobar hemorrhages and multiple cortical superficial siderosis (cSS). The serum was hypobetalipoproteinemia. 11C PiB-PET showed characteristic results as AD. 18F THK5351 accumulated in the right pyramidal tract at pons, the cerebral peduncle at midbrain, and the internal capsule, reflecting lesions of the previous lobar intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe, also accumulated off-target binding to areas of high MAO-B at basal ganglia, also where tau might accumulated. 【Conclusion】 We demonstrate the first report an AD patient with homozygous APOEε2 with THK5351 retentions reflecting astroglia due to hemorrhages and possibly tau.

P041 高齢者地域コホートにおける脳内アミロイド蓄積と局所脳容積について

今林 悦子¹, 石井 賢二², 豊原 潤², 坂田 宗之², 我妻 慧², 石橋 賢士², 多胡 哲郎², 徳丸 阿耶², 小島 成実³, 小林 洋大⁴, 甲田 哲之⁴, 金 憲経³

¹東京都健康長寿医療センター放射線診断科, ²東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム, ³東京都健康長寿医療センター自立促進と精神保健研究チーム, ⁴大塚製薬株式会社ニュートラシューティカルス事業部大塚薬製薬製品研究所

【目的】 プレクリニカル(PC)期あるいは軽度認知機能障害(MCI)期のAlzheimer病における局所脳容積の評価。【方法】 東京都板橋区の地域コホート136名(女: 男=96: 40, 79.2±4.0歳, PC期(CDR 0)101名, MCI期(CDR 0.5-1)35名)に対して認知機能検査、アミロイドPET(¹⁸F-Flutemetamol), MRIを実施し、アミロイドPETの陽性・陰性とMRIを用いたVolumetryを比較した。Voxel Baseの解析にはStatistical Parametric Mapping (SPM) 12とComputational Anatomy Toolbox (CAT) 12を用い、解剖学的関心領域はComputational Brain Anatomy Laboratoryのアトラスを用いた。【結果】 Voxel Baseの解析では、PC期・MCI期、アミロイド陰性・陽性の交互作用として左優位海馬~海馬傍回、両側頭頂葉の萎縮が確認された。Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)では、左の初期Alzheimer病で萎縮がみられる関心領域内のZスコアがPC期ではアミロイド陽性群で優位に低く、標準脳変換後の皮質画像の解剖学的関心領域毎の計測においても、左白板、左海馬CA2-3、左海馬採の容積はアミロイド陽性群の方が陰性群に比し有意に大きかった。【結論】 アミロイド病理がある場合、PC期からMCI期にかけて、側頭葉内側部の萎縮は進行する。ただし、PC期においては、アミロイド陽性群では、左側頭葉内側部の容積が陰性群よりも大きい傾向がみられた。

P043 AD continuumにおける18F-MK-6240の集積分布 初期使用経験

二橋 尚志¹, 櫻井 圭太¹, 加藤 隆司², 木村 泰之^{1,2}, 岩田 香織², 池沼 宏², 櫻井 孝³, 武田 章敬³, 新畑 豊³, 中村 昭範², 伊藤 健吾^{1,2,4}, ADSAT Study Group⁵

¹国立長寿医療研究センター放射線科, ²国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, ³国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ⁴国立長寿医療研究センター先端医療開発推進センター, ⁵国立長寿医療研究センター

【目的】 第二世代タウPET薬剤18F-MK-6240(MK6240)は、アルツハイマー型認知症(AD)脳内にみられる神経原線維変化(NFT)に良好な親和性を有しており、off-target bindingが少なく、生前において高い精度でNFTの画像診断が可能となる。当施設では、MK6240を用いたAD continuumの病態解析を開始した。これまでに施行した初期18例の経験を報告する。【方法】 アミロイドPET陽性のAD14例、軽度認知障害(MCI)2例、アミロイドPET陰性の認知機能正常高齢者(CN)2例を対象とした。MK6240の集積は、視覚評価に加え、PETSURferを用いた各ブランクステージ領域(I/II, III/IV, V/VI)の定量解析を実施した。【結果】 視覚評価では、ADでは、嗅内野、側頭頭頂葉の集積が最も高頻度に認められ、MCIは大脳皮質領域の広範な集積、辺縁系のみ集積が其々1例であった。CNでは1例にのみ辺縁系への集積が認められ、1例では明確な集積は確認できなかった。定量解析では、ADでは、MCIやCNに比し、全てのブランクステージ領域において高い集積を示す傾向があった。また、AD群内では、年齢が若いほど、ブランクステージIII-VI領域における集積が高くなる傾向があった。【結論】 MK6240 PETを用いて、AD continuumの病期進行にともない、ブランクステージIII/IV, V/VI領域を中心に拡大するNFTの分布を生前に描出することが可能となる。

P044 軽度認知機能障害の早期診断 ～MR 拡散テンソル画像を用いた大脳白質線維の評価～

丹羽 潤¹, 松村 茂樹², 計良 和成², 今泉 俊雄³, 澤村 結実³
¹桜台明日佳病院診療部, ²札幌宮の沢脳神経外科, ³市立釧路総合病院脳神経外科

【目的】軽度認知機能障害 (MCI) と健常群を鑑別するために, MR 拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) を用いて大脳白質路で異方性拡散の指標となる FA (fractional anisotropy) 値を計測した。【方法】初診時の臨床的認知症尺度 (CDR) から MCI 群 51 例, AD 群 47 例を選択した。健常群は同時期に頭痛あるいはめまいを主訴に外来受診した 75 歳以上の 14 例とした。これら症例に対して DTI を撮影し, 大脳白質線維の異方性拡散の指標となる FA 値を測定した。FA 値は DTI のカラーマップ上で大脳白質線維路 (鉤状束, 後部帯状束, 脳梁膨大部, 錐体路) に任意に関心領域を設置して計測した。【結果】MCI 群では健常群と比較して右鉤状束で FA 値の有意な低下を認めた。しかし左鉤状束, 左右後部帯状束および脳梁膨大部では有意差は見られなかった。また AD 群は健常群に比較して左右鉤状束で FA 値に有意差を認められたが, 左右の後部帯状束では有意差を認めなかった。MCI 群と AD 群については左鉤状束と右後部帯状束で FA 値に有意差を認めた。【結論】MCI 群では健常群と比較して鉤状束の FA 値の低下つまり白質線維の構造変化を認めた。これまで海馬容積の減少や関心領域の脳血流低下として捉えられた大脳皮質の変化と同様に, DTI を用いて大脳白質の変化を定量化することで健常群と MCI を鑑別できた。MR 拡散テンソル画像で認知機能の障害は早期から大脳白質において定量的にかつ客観的に評価できると示唆された。

P045 フルテマタモルPET検査の撮像収集時間の違いがSUVR値, Centiloid scale 値に与える影響

岩田 香織¹, 加藤 隆司¹, 鈴木 啓介¹, 辻本 昌史¹, 二橋 尚志¹, 櫻井 圭太¹, 木村 泰之¹, 西尾 正美², 小島 明洋², 中村 昭範¹, 井狩 彌彦³, 新美 芳樹⁴, 石井 賢二⁵, 千田 道雄³, 伊藤 健吾¹, 岩坪 威⁴, J-TRC Study Group⁴
¹国立長寿医療研究センター, ²名古屋放射線診断クリニック, ³神戸市立医療センター, ⁴東京大学, ⁵東京都健康長寿医療センター

【目的】フルテマタモル (FMM) PET の標準的な撮像条件は, FMM 投与 90 分後から 30 分間収集 (中央時刻 105 分) である。もし 20 分収集 (中央時刻 100 分) が可能なら, 検査のスループット向上が期待できるが, PET の半定量値への影響は明らかでない。本研究の目的は, J-TRC 研究のデータを用いて, 撮像時間の差が SUVR 値と Centiloid scale 値に及ぼす影響を検討することである。【方法】対象は, 国立長寿医療研究センターにおいて J-TRC に参加した認知機能正常ないし MCI の被検者 75 例であった。FMM 投与 90 分後から 30 分間 (5 分×6 フレーム) のデータから 20 分間と 30 分間の static 画像を作成し, CapAIBL を用いて, 各々の SUVR 値 (SUVR 20 と SUVR 30; 参照領域: 橋) と Centiloid scale 値 (CL 20 と CL 30; 参照領域: 小脳) を求め比較した。【結果】SUVR 30 (最小 0.445; 最大 1.100) と SUVR 20 との間, CL 30 (最小 -11.7; 最大 116.5) と CL 20 との間で, 相関係数はともに $r=0.999$ ($p<0.001$), 30 分から 20 分への回帰係数 (1/0 次) は, $SUVR_{0.981/0.013}$ と $CL_{0.973/-0.329}$ であった (全て $p<0.002$)。Bland-Altman 解析では, 20 分と 30 分の間で, 両値ともに小さな系統誤差の存在が疑われ, 高集積側の 2 例を除いて誤差の許容範囲におさまった。【結論】FMM の SUVR 値, CL 値は, 20 分と 30 分の撮像とで, 撮像中央時刻と参照領域の違いに起因すると思われるわずかな系統誤差が認められるが, 非常に高い相関性があることから, 互換性はあると考えられた。

P046 認知症を対象とした超音波検査による頸動脈血流量の検討

杉原 浩¹, 石川 清子², 中野 史人¹, 平山 俊和¹
¹北柏リハビリ総合病院脳神経内科, ²北柏リハビリ総合病院臨床検査科

【目的】認知症患者は脳血流量が低下することは報告されている。この脳血流量低下が頸動脈超音波による頸動脈血流量 (以下 FV) の測定で評価できるかどうかを検討した。【対象と方法】2020 年に当院認知症センター, 一般外来通院した 358 例 (女 221 例 男 137 例) を対象とし, 頸動脈エコー検査, 心理検査, 頭部 MRI を行い認知症の有無で頸動脈 FV に差があるかについて検討した。アルツハイマー型認知症 (AD) 98 例 (男 31 例, 女 67 例 82.0±5.4 歳, MCI 12 例 (男 7 例, 女 5 例 77.8±9.8 歳), 非認知症患者 (ND) 248 例 (男 99 例, 女 149 例 72.21±9.8 歳) の BiCCA, BiICA の血流量を計測した。【結果】BiCCA FV は AD: 9.0±3.0 ml/s MCI: 9.5±3.2 ND: 10.2±3.9 ($P=0.0019$)。BiICAFV は AD: 5.2±2.0 ml/s MCI: 5.5±1.6 ND: 5.6±2.0 ($P=0.0767$) であった。HDS-R と BiCCA の FV に明らかな相関はえられず ($y=0.113x+16.2$ $r=0.059$)。認知症重症度と BiICAFV では重症化するにしたがって血流量は低下する傾向を示した MCI: 9.5±3.2 ml/s 軽度: 9.0±2.3 中等度: 9.5±3.5 高度: 6.4±1.3。【まとめ】認知症患者の頸動脈超音波検査による頸動脈血流量測定の結果は脳血流量低下を反映していると考えられた。また認知症が重症化するに従い, 頸動脈血流量の低下が高度となる傾向が認められた。

P047 PHF タウへの感度・特異度を高めた新規タウプローブ [18F] SNFT-1 の開発

岡村 信行^{1,2}, 原田 龍一^{3,4}, 清水 悠暉², Lerdsiriruk Pradith², 堵 怡青³, 石川 洋一², 荒井 啓行⁴, 谷内 一彦³, 工藤 幸司⁴, 古本 祥三²
¹東北医科薬科大学医学部薬理学, ²東北大学サイクロトロン RI センター, ³東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, ⁴東北大学加齢医学研究所認知症治療薬開発寄附研究部門

【目的】我々はタウ PET プローブの高性能化 (結合親和性の向上, オフターゲット結合の排除, 薬物動態の改善) を目指し, 新規タウ PET プローブ [18F]SNFT-1 を開発した。本研究では [18F]SNFT-1 の前臨床段階での性能評価を実施した。【方法】ヒト脳組織サンプルを用いた結合実験とオートラジオグラフィーによって, アルツハイマー病 (AD) タウ病変との結合親和性, 選択性を評価した。さらに同化合物をマウスに静脈内投与し, 薬物動態と安全性を評価した。【結果】[18F]SNFT-1 は PHF タウに対する高い結合親和性 (IC50: 1 nM 未満) を示し, モノアミン酸化酵素やアミロイド線維に対する結合親和性は低く (IC50: 1,000 nM 以上), 結合選択性にも優れていた。AD 患者脳切片を用いたオートラジオグラフィーでは, 嗅内皮質における初期タウ病変を高いコントラストで描出した。線条体脳切片では有意なオフターゲット結合を示さなかった。正常マウスへの静脈内投与後, [18F]SNFT-1 は速やかに脳内へ移行し, 正常脳組織からの排出は速やかであった。マウスを用いた拡張型単回投与毒性試験では有意な毒性変化を示さなかった。【結論】[18F]SNFT-1 は AD の初期タウ病変を高感度に検出する PET プローブとして有望であると考えられた。

P048 髄液中リン酸化 Neurofilament heavy chain 濃度と脳白質病変の重症度の関連

中嶋 恒男¹, 武田 朱公^{2,3}, 伊藤 祐規^{2,3}, 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰^{1,5}, 杉本 研⁴, 山本 浩一¹, 薬木 宏実¹, 森下 竜一²
¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ³大阪精神医療センター・こころの科学リサーチセンター, ⁴川崎医科大学総合老年医学教室, ⁵大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】髄液 neurofilament (NF) 値は神経変性の程度を反映するマーカーとして注目されているが, 一方で NF は神経軸索に局在するため軸索損傷をきたす病態においても髄液中濃度が変化する可能性が示唆されている。本研究では, 脳白質病変が髄液 NF 値に与える影響を評価した。【方法】大阪大学医学部附属病院老年内科にて認知症精査目的に髄液検査を施行した 137 症例を対象とした (平均年齢 76.4 歳)。髄液アミロイド β_{42} , タウ, リン酸化タウ, リン酸化 NF-H 鎖 (pNF-H) 濃度を ELISA で測定した。脳白質病変は脳 MRI 画像から BAAD を用いた VBM 解析により定量的に評価した。【結果】BAAD による白質病変の定量値は Fazekas 分類による半定量評価と高い一致率を示すことを確認した。髄液 pNF-H 濃度は VBM より定量的に評価された脳白質病変と有意な正の相関を示した ($p<0.01$)。一方, 髄液中タウ濃度と白質病変の重症度の間には相関はみられなかった。【結論】髄液中 pNF-H 濃度は脳白質病変の影響を強く受けることが示唆され, 髄液中タウ濃度とは異なる挙動を示すことが示された。このことは, 神経変性の重症度を反映するとされる N (neurodegeneration) マーカーの臨床的意義を考える上で重要と考えられる。

P049 生前診断が行動型前頭側頭型認知症で, 病理学的にアルツハイマー病と診断した一例

別宮 豪一¹, 村山 繁雄^{1,5}, 繁信 和恵², 右近 季³, 山下 里佳¹, 米延 友希¹, 森井 英一³, 池田 学⁴, 望月 秀樹¹
¹大阪大学神経内科, ²浅香山病院精神科, ³大阪大学病態診断科, ⁴大阪大学神経科精神科, ⁵東京都健康長寿高齢者ブレインバンク

【目的】生前に行動型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD) と診断されたが, 死後の神経病理学的検索により扁桃核に強調される二次性 Lewy 病理を合併したアルツハイマー病と診断された一例を報告する。【症例報告】死亡時 69 歳の男性。64 歳より強迫常同行動, 67 歳より易怒性が出現。X-1 年 1 月 (68 歳) 当院初診時, 立ち去り行為が顕著で診察にならず。その他, 強迫的模倣行動, 考え無精, 滯続言語, 被影響性の亢進が見られ bvFTD と診断。その後家族への粗暴行為が出現し医療保護入院。頭部 CT で前頭葉萎縮は明らかでなく, 脳血流 SPECT では両側後頭葉優位の血流低下が見られた。3 月に胃癌が判明し腹腔鏡下胃全摘術を施行。X 年 4 月頃から徐々に全身状態が悪化し, 6 月に死亡。生前脳腫瘍前登録同意により剖検施行。【結果】固定前脳重 1,354 g, 肉眼的に明らかな異常を認めず。組織学的に, 辺縁系, 中心前回を含む大脳新皮質に広範囲に老人斑を認めた。神経原線維変化は多数の ghost tangle を伴い辺縁系中心に側頭葉まで広がっていた。これに加え, 扁桃核に強調された高度の Lewy 小体病理 (LBD) を認めたが, 末梢には交感神経節にわずかに認めるのみ。嗜銀顆粒は Saito stage III。TDP-43 病理は認めず。【考察】LBD 扁桃核重型を伴うアルツハイマー病と診断されたが, 生前は典型的 bvFTD の臨床症状を呈した。bvFTD の責任病変を考察するうえで貴重な症例と考えられた。

P050 アルツハイマー病における LAP 関連蛋白である Rubicon の免疫組織学的検討

牧岡 幸樹¹, 山崎 恒夫², 高玉 真光³, 岡本 幸市³, 池田 佳生¹
¹群馬大学医学部附属病院脳神経内科, ²群馬大学大学院保健学研究科, ³老年病研究所附属病院

Alzheimer 病 (AD) には, アミロイドβ蛋白 (Aβ), リン酸化 Tau 蛋白 (pTau) などの異常蛋白質が蓄積するが, その要因の一つとして蛋白分解機構であるオートファジーの異常が関与すると考えられている。近年, 通常のオートファジー (canonical autophagy) とは異なる非典型型オートファジー (noncanonical autophagy) の存在が指摘されており, ファゴサイトーシスされた膜に LC3 が結合し, その内容物を分解していく LC3-associated phagocytosis (LAP) という機構が明らかになっている。今回我々は LAP 関連蛋白である Rubicon に着目し, 免疫組織学的な検討を行う。【方法】病理学的に AD と診断された海馬を含むホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。抗 Rubicon 抗体を用いた免疫組織学的検討を行った。Rubicon 陽性構造物の意義を考える上で抗 Actin 抗体, 抗 Aβ 抗体 (4G8) などを用いた蛍光 2 重染色を行い, 蛍光顕微鏡により観察した。【結果】抗 Rubicon 抗体染色では, 多数の平野小体が染色された。蛍光 2 重染色による検討では, Rubicon は Actin と共局在をしていた。また, Rubicon は老人斑内の多くのグリア細胞に局在していた。【結論】AD における老人斑の形成において LAP 関連蛋白である Rubicon が何らかの役割を果たしている可能性がある。

P052 アルツハイマー病の Biological subtype と髄液バイオマーカーの関連

武田 朱公^{1,2}, 高岡 秀旭¹, 中嶋 恒男³, 伊藤 祐規^{1,2}, 鷹見 洋一³, 竹屋 泰³, 山本 浩一³, 杉本 研⁴, 樂木 宏実³, 森下 竜一¹
¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ³大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ⁴川崎医科大学総合老年医学

【目的】アルツハイマー病 (AD) は単一の神経変性疾患とされているが, 臨床症状の個人差が大きいことが知られている。近年, AD には分子病態の異なるいくつかの Biological subtype が存在し, 臨床症状と関連していることが示唆されている。本研究では, 髄液バイオマーカー陽性の AD を脳形態画像に基づいて分類し, 各 subtype の臨床的・生物学的特徴について解析した。【方法】大阪大学医学部附属病院老年・総合内科にて認知症精査目的に髄液検査を施行し, 髄液 AD コアーマーカー (リン酸化タウ・Aβ42) 陽性であった 40 症例を対象とした (平均年齢 75.9 歳)。脳 MRI 画像を基に Visual rating scale によって Typical AD, Hippocampal-sparing AD, Limbic-predominant AD, No atrophy の 4 群に分類し, 各群の臨床情報やバイオマーカー値を比較した。【結果】脳 MRI での萎縮パターンに基づいて分類した 4 群において, 髄液 AD コアーマーカー値に有意な群間差をみとめた (ANOVA, $p < 0.05$)。特に, Hippocampal-sparing AD では髄液リン酸化タウ値が著増し Aβ42 値の低下が比較的軽度であるという特徴がみられた。【結論】AD の臨床的多様性や個人差には Biological subtype の違いが影響している可能性が示唆された。

P054 アルツハイマー病の Biological subtype と脳白質病変の関連

中嶋 恒男¹, 武田 朱公^{2,3}, 高岡 秀旭¹, 伊藤 祐規^{2,3}, 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰^{1,5}, 杉本 研⁴, 樂木 宏実¹, 森下 竜一²
¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ³大阪精神医療センター・こころの科学リサーチセンター, ⁴川崎医科大学総合老年医学教室, ⁵大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 老年看護学研究室

【目的】アルツハイマー病 (AD) は単一の神経変性疾患とされているが, 臨床症状の個人差が大きいことが知られている。近年, AD には分子病態の異なるいくつかの Biological subtype が存在し, 臨床症状と関連していることが示唆されている。本研究では, 髄液バイオマーカー陽性の AD を脳 MRI における萎縮パターンに基づいて分類し, 各 subtype における白質病変の程度を定量的に比較した。【方法】大阪大学医学部附属病院老年・総合内科にて認知症精査目的に髄液検査を施行し, 髄液 AD コアーマーカー (リン酸化タウ・Aβ42) 陽性であった 50 症例を対象とした。脳 MRI 画像を基に Visual rating scale によって Typical AD, Hippocampal-sparing AD, Limbic-predominant AD の 3 群に分類し, 各群の白質病変の程度を比較した。脳白質病変は BAAD を用いた VBM 解析により定量評価を行った。【結果】脳 MRI での萎縮パターンに基づいて分類した 3 群において, 定量評価した白質病変の程度に有意な群間差を認めた (ANOVA, $p < 0.05$)。Hippocampal-sparing AD 群は, Typical AD 群と比較して有意に白質病変が軽度であった (Tukey-Kramer, $p < 0.05$)。【結論】AD の Biological subtype の差における白質病変の重要性が示唆された。このことは Biological subtype におけるバイオマーカーの意義を考える上でも重要な知見と考えられる。

P051 Evaluation of glymphatic system using diffusion MRI in AD spectrum

窪田 真人¹, 手塚 俊樹¹, 佐藤 義明², 上田 亮³, 伊東 大介¹, 関 守信¹
¹慶應義塾大学医学部神経内科, ²エーザイ・慶應義塾大学認知症イノベーションラボ (EKID), ³慶應義塾大学医学部放射線科

Objective: To investigate the activity and clinical significance of glymphatic system in Alzheimer's disease spectrum disorders (ADs) using diffusion tensor image analysis along with the perivascular space (DTI-ALPS). Methods: We recruited 29 patients with AD spectrum, including 19 AD, 5 mild cognitive impairment due to AD, and 5 preclinical AD, and 28 healthy controls (HCs), diagnosed by both the clinical findings and brain distribution of [18F]florbetaben amyloid PET. Glymphatic system activity was evaluated by an index for diffusivity along the perivascular space (ALPS-index) and was correlated with cognitive status and plasma biomarkers such as pTau181. Results: Patients with ADs showed significantly lower diffusivity along the perivascular space shown as lower ALPS-index compared to HCs. ALPS-index showed a negative correlation with age, ADAS-cog and plasma pTau 181 value and a positive correlation with MMSE. Conclusions: Patients with ADs showed lower diffusivity along the perivascular space on DTI-ALPS, which can reflect glymphatic system malfunction and correlate with impaired cognitive status and reliable fluid markers predicting AD tau deposition.

P053 アルツハイマー病の Biological subtype 分類における MRI visual rating scale の有用性

武田 朱公^{1,2}, 高岡 秀旭¹, 中嶋 恒男³, 伊藤 祐規^{1,2}, 鷹見 洋一³, 竹屋 泰³, 山本 浩一³, 杉本 研⁴, 樂木 宏実³, 森下 竜一¹
¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ³大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ⁴川崎医科大学総合老年医学

【目的】アルツハイマー病 (AD) は老人斑と神経原線維変化の脳内蓄積と, 内側側頭葉から頭頂葉にかけての脳萎縮を特徴とする。近年, AD には神経病理や脳萎縮のパターンが異なるサブタイプが存在することが指摘されている。本研究では, 脳 MRI の Visual rating scale を用いて AD サブタイプの分類を行い, 従来の VBM 解析との比較を行った。【方法】大阪大学医学部附属病院老年・総合内科にて認知症精査目的に髄液検査を施行し, 髄液 AD コアーマーカー陽性であった 54 症例を対象とした。脳 MRI の Visual rating scale として, 内側側頭葉萎縮 (MTA)・後方萎縮 (PA)・前頭葉萎縮 (GCA-F) について半定量評価を行い, 各スコアのパターンに基づいて 4 群に分類した。VBM 解析として VSRAD を用いた。【結果】髄液マーカー陽性の AD 患者 54 例は, visual rating scale 評価により Typical AD: 28 例, Hippocampal-sparing AD: 8 例, Limbic-predominant AD: 16 例, No atrophy: 2 例に分類された。VSRAD で内側側頭葉に病的萎縮を認めた症例は 34 例であり, visual rating scale との一致率は 82.4% であった。【結論】髄液マーカー陽性 AD の中でも, 萎縮パターンの異なるサブタイプが存在することが示された。Visual rating scale は, AD サブタイプを分類する上で実用性の高い手法であると考えられる。

P055 ARIA の解明に向けてー 神経病理の立場から

村山 繁雄^{1,2}, 東 靖人³, 齊藤 祐子¹
¹東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, ²大阪大学発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク, ³姫路中央病院

【目的】Aducanemab が FDA に承認されたが, 本薬は ARIA を半数近くに出現させる。我々は MRI 可逆性の根拠, MRI 異常が出現した時の一泊入院承認, 生前献脳同意登録者リクルートによる ARIA の病理学的解明を進言し, 治験参加が認められなかった。以前本学会で報告した Solanezumab 投与後病理所見を再検討し報告する。【症例】死亡時 66 歳, X+1 年 11 月より X+3 年 5 月まで Solanezumab の 2 重盲検試験, その後 X+3 年 6 月から X+6 年 6 月まで 3 年間の試験に参加し実薬投与, 進行抑制効果は明瞭でなく X+6 年 7 月死亡。【神経病理】脳重 1,250 g。組織学的に, 神経原線維変化 Braak V, 老人斑 Braak C, CERAD C, Thal 5 の進行期アルツハイマー病の所見に加え, 左扁桃核腹側に, 果状の Aβ 消失, 基質の粗鬆化, アミロイド貪食細胞の集積部位を認めた。高齢者連続剖検 1,200 例では同様の所見は見いだし得なかった。【考察・結論】抗 Aβ 抗体受動免疫療法で, 能動免疫療法同様, ミクログリア活性化と貪食の関与が推定されるが, 当然組織破壊を伴うことが予想される。短期効果に加え, 長期予後についても充分留意が必要である。アミロイド PET 国際治験同様, 生前献脳同意登録者の協力が必須であろう。

P056 MCI者における1年後のAD発症と相関する血漿中アミノ酸の探索

神田麻優香¹, 森川文淑², 融 衆太³, 西村知香⁴, 宮沢伸彦⁵, 濱野忠則⁶, 田中晋⁷, 春日健作⁸, 徳武孝允⁸, 黒羽泰子⁹, 小野賢二郎¹⁰, 内海久美子¹¹, 成瀬聡¹², 矢野由紀¹, 北村仁美¹, 佐藤和¹, 長尾健児¹, 池内健⁸
¹味の素株式会社, ²旭川圭泉会病院, ³新渡戸記念中野総合病院, ⁴くろみクリニック, ⁵甲府脳神経外科病院, ⁶福井大学, ⁷三島病院, ⁸新潟大学, ⁹西新潟中央病院, ¹⁰昭和大学, ¹¹砂川市立病院, ¹²みどり病院

【目的】これまで我々は横断的観察研究により、軽度認知障害(MCI)者やアルツハイマー型認知症(AD)患者では血漿中アミノ酸プロファイルが認知機能健常者と異なることを報告してきた。現在、全400例程度のMCI者に対し3年間の経過追跡を行う多施設縦断的観察研究を実施中である。今回、中間解析として1年以内のAD発症の有無と関連する血漿中アミノ酸について探索的に検討した。

【方法】複数の医療機関からMCI被験者をリクルートし、採血を実施した。採血時点から約1年後の診断情報を用いて、被験者をAD発症群と非発症群の2群に分け、血漿中アミノ酸濃度の群間差を評価した。本研究は新潟大学遺伝子倫理審査委員会の承認のもと実施された。(UMIN000021965)

【結果】必須アミノ酸を含む複数の血漿中アミノ酸が、AD発症群においては、非発症群と比較して有意な低値を示した。更に、分岐鎖アミノ酸をはじめとする一部の血漿中必須アミノ酸は、年齢、性別、BMI、ApoE4アレルの有無によって調整したロジスティック回帰モデルにおいても、AD発症群において有意な低値を示した。

【考察】血漿中のアミノ酸、特に必須アミノ酸の濃度はMCI者における将来のAD発症リスクと関連している可能性があり、たんぱく質栄養との関連が示唆される。

P058 血清BDNFのアルツハイマー病のバイオマーカーの可能性

森友紀子¹, 辻まゆみ², 小口達敬^{1,2}, 春日健作⁴, 木村篤史^{1,2,3}, 二村明徳³, 杉本あずさ³, 笠井英世³, 黒田岳志³, 矢野怜³, 稗田宗太郎³, 木内祐二^{1,2}, 池内健⁴, 小野賢二郎³
¹昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門, ²昭和大学薬理科学研究センター, ³昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門, ⁴新潟大学脳研究所生命科学研究センター遺伝子機能解析学分野

【目的】脳由来神経栄養因子(BDNF)とAlzheimer病(AD)との関連が推測されているが、血液バイオマーカーとして使用できるかどうかはまだ決定されていない。本研究ではAD患者の血清、脳脊髄液および内側頭葉萎縮の評価を用いて血液BDNFのバイオマーカーとしての可能性を検討した。【方法】昭和大学脳神経内科に通院または入院し、血液採取に同意した患者66名(認知機能正常(NC)21名、ADによる軽度認知障害(MCI due to AD)22名、AD23名)の血液を解析し、次に脳脊髄液採取に同意した患者30名(NC8名、MCI due to AD12名、AD10名)の脳脊髄液を解析した。診断および内側頭葉萎縮の評価目的にvoxel-based specific regional analysis system for ADを含む頭部MRI検査を実施し、認知機能の評価にはMini-Mental State Examinationを用いた。血清中のBDNFおよび脳脊髄液中のアミロイドβ42、総タウ、リン酸化タウはELISA法で測定した。【結果】血清BDNFはNC群よりもMCI due to AD群で有意に低かった。AD群では有意差はなかったが、NC群と比較して減少傾向にあった。血清BDNFと脳脊髄液Aβ42に正の相関があった。血清BDNFと内側頭葉萎縮の間には有意な負の相関関係が認められた。【結論】血清BDNFの低下は、ADの早期発見のためのバイオマーカーとして使用できる可能性があり、安価で侵襲性の低い血液検査によるADの早期発見は、認知症が進行する前の介入を可能とするため有益である。

P060 アルツハイマー病におけるTREM1, sTREM1の末梢血mRNA、蛋白発現、rs2234246との関連

吉野祐太¹, 久門啓志^{1,2}, 舟橋裕¹, 上野修¹
¹愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学, ²公益財団法人正光会今治病院

アルツハイマー病(AD)はアミロイドβ、タウ蛋白を中心とした病理所見が発症、病態の進行に関与する。近年、ミクログリア、アストロサイトが関与する神経炎症がアミロイドβ、タウ蛋白と相互作用しながらアルツハイマー病の病態に影響を与えると考えられている。我々は神経炎症に関わるTREM1遺伝子の末梢血の発現が上昇、DNAメチル化率が低下していることを報告した。今回、ADにおける血漿TREM1蛋白濃度を測定し、またmRNA、蛋白発現に影響を与えるとされるrs2234246をタイピングする。更に、TREM1はスプライシングバリエントが存在し、バリエントの一つであるsTREM1蛋白はTREM1蛋白に拮抗的に作用することより末梢血sTREM1 mRNA発現を測定する。Control vs AD = 40 vs 40サンプルを用いた。プローブ法を用いて末梢血TREM1, sTREM1 mRNA発現を測定し、プローブ法にて末梢血gDNAのrs2234246タイピングを行う。血漿TREM1蛋白濃度はELISA法にて測定した。現段階では血漿TREM1蛋白濃度を測定するところまでしか進んでいないが、ADにおいて有意に上昇していた(p = 0.034)。今後はMCI due to ADを加えた解析を予定しており、発表時に得られているデータを踏まえ考察を加えて発表する。

P057 髄液バイオマーカー解析からみた地方都市下町の認知症外来診療

鷺山和雄^{1,2}, 春日健作³, 池内健³
¹新潟臨港病院脳神経外科, ²新潟大学脳研究所腫瘍病態学, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学

【目的】外来新規開設後4年間の髄液解析の意義を後方視的に検証。【対象と方法】連続新規患者(CDR未評価例を除く)241例(年齢37-96, 平均80歳, CDR 0: 19, CDR 0.5: 106, CDR 1: 76, CDR 2: 30, CDR 3: 10)。神経学的診察, MMSE/ADAS/FAB, CDR/Fast/NPI, 血液検査, 頭部MRI/CT, 脳SPECTを実施。一部には言語検査, DAT, MIBG心筋シンチ, 脳波, PSG入院検査も加え、総合診断した。髄液検査を92例(承諾率88%)で実施。Aβ₁₋₄₂, p-tau, t-tau測定完了87例(年齢37-93, 平均79歳, CDR 0: 7, CDR 0.5: 34, CDR 1: 34, CDR 2: 9, CDR 3: 3)を、Aβ₁₋₄₂低下かつp-tau上昇をアルツハイマー病(AD)群, Aβ₁₋₄₂低下のみをAD疑群, Aβ₁₋₄₂低下なしを非AD群に分類し、検査前診断と比較検討した。【結果】髄液検査前診断; MCI due to ADもしくはAD(AD群)34例, 非AD群53例。髄液解析後診断; AD群40例, AD疑群5例, 非AD群42例。非AD群は多い順から(AD合併のない)VaD, SD-NFT, DLB, FTD等。髄液解析により37例(42%)で診断に変更が生じた。髄液検査後軽度頭重感が4例で見られたが数日以内に自然消失した。【まとめ】1) 地方都市下町認知症外来の平均約80歳の疾患割合は、髄液バイオマーカー解析で評価すると、AD群46%, AD疑群6%, 非AD群48%であった。2) 髄液解析は特にVaD, SD-NFT, DLB, FTDとの鑑別やAD合併評価に役立った。3) 髄液検査は高齢の認知症患者でも安全かつ負担の少ない検査であることが示唆された。

P059 アルツハイマー病における尿中エクソソーム内アポリポ蛋白E

笛田蓮¹, 平野成樹¹, 櫻井透², 澤井撰¹, 町田清隆³, 桑原聡¹
¹千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学, ²松戸市立医療センター, ³大塚製薬株式会社社診断事業部研究部

【目的】アルツハイマー病(AD)のリスク遺伝子としてアポリポ蛋白(ApoE)のE4アレルが知られている。血漿中ApoE濃度についてもADのリスクマーカーとなると報告されているが、より簡便な尿での検討はなされていない。本研究では尿中エクソソームのApoEクレアチニン比を測定しADと相関があるか検討することを目的とした。

【方法】対象は健常者21例(年齢59.1±15.5, MMSE 29.8±0.4), AD 57例(75.6±8.0, MMSE 19.0±5.2), 非AD認知症43例(年齢77.6±6.4, MMSE 20.4±6.2)である。尿検体1mLを対象に細胞外小胞画分として100μLを得た。尿クレアチニンを測定し、標準化に用いた。ApoE human plasm (Biovision 7284)をスタンダードに用いて、尿細胞外画分中のApoE濃度をELISA法を用いて算出し、群間比較した。固相抗体は抗ApoEポリクローナル抗体(LSBio LS-C122691, Anti-Apo E rabbit polyclonal antibodies), 検出抗体は抗ApoEモノクローナル抗体クローンC1, 検出抗体のビオチン標識化は、Biotin Labeling kit NH2 LK03を使用した。

【結果】AD群は非AD認知症群と比較し、有意に尿中ApoE濃度が高値であった(p<0.05, マンホイットニーのU検定)が、健常者群とAD群との比較においては有意差が認められなかった。

【結論】尿中における高濃度のApoEはAD病態と関連している可能性があり、認知症疾患間での鑑別診断に有用な可能性が示された。

P061 アルツハイマー型認知症の家族は行動・心理症状がないなら重症度をより軽度に評価する

本城靖之^{1,2,3}, 井出和希⁴, 武地 一⁵
¹京都市民連あすかい病院, ²京都回生病院脳神経内科, ³京都精華町国民保険病院脳神経内科, ⁴大阪大学感染症総合教育研究拠点, ⁵藤田医科大学認知症・高齢診療科

目的: アルツハイマー型認知症(AD)の重症度は家族の評価と臨床診断に相違があることも多い。本研究では、この相違について認知症周辺症状(BPSD)との関連も含めて検討する。方法: 初診した4病院の合計161名のADを対象患者とした。改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)とMini-Mental State Examination(MMSE)等で臨床診断し、Functional Assessment Staging (FAST)で家族評価してもらい、その解離を、軽度へ解離、適正、重度へ解離の3群に分けて比較検討した。BPSDの評価はNeuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)を施行した。結果: 75~80%の家族が臨床診断より軽度に評価し、NPI-Qと教育歴が解離に有意に関連していた。FASTはNPI-Qと有意に関連していた。NPI-Qの12項目では不安、無関心、異常行動、食行動異常が有意に関連していた。考察: 大半のAD患者がより軽度に評価されていたが、高学歴なAD患者は逆に重度に評価される。家族はBPSDでADの重症度を評価する傾向にあり、高学歴の評価では認知予備能が関与した可能性がある。結語: 大半の家族はADの重症度をより軽度に評価した。家族はBPSDで重症度を評価する傾向にあり、高学歴の患者はより重度に評価されやすい。

P062 アルツハイマー型認知症におけるテプレノンの無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

横山 俊¹, 吉永 拓真², 松崎潤太郎³, 鈴木 秀和⁴

¹南風病院高齢者・健康長寿医療センター, ²TYLABO, ³慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座, ⁴東海大学医学部内科学系消化器内科学

【目的】テプレノンのアルツハイマー型認知症 (AD) に対する効果を確認するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。【方法】軽度から中等度の AD で Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが 13 から 26 の患者を対象とした。ドネベジル+プラセボ (プラセボ群) とドネベジル+テプレノン (テプレノン群) にランダムに割り当てた。主要評価項目は 12 か月後の ADAS-J cog の変化量、副次的評価項目は MMSE の変化量などとした。【結果】42 人と 37 人の患者がそれぞれテプレノン群とプラセボ群に割り当てられた。ADAS-J cog の変化量は 2 群間で有意差がなかった (プラセボ群 0.6 ± 0.8 ; テプレノン群 0.4 ± 0.8 ; $p = 0.861$)。ただし、MMSE 変化量はテプレノン群で有意に良好であった (プラセボ -1.2 ± 0.5 ; テプレノン 0.2 ± 0.5 ; $p = 0.044$)。サブグループ分析で、MMSE の変化量において、内側側頭葉の萎縮が軽度の群ではテプレノンによるこの効果はより顕著となった ($p = 0.013$) が重度萎縮群では有意差を認めなかった ($p = 0.611$)。有害事象はプラセボ群 17.8%、テプレノン群 10.4% で観察された。【結論】テプレノンは、内側側頭葉の萎縮が進行する前に投与された場合、AD に有効である可能性がある。

P064 プレクリニカル AD 臨床研究への参加者募集のための広報活動の費用対効果分析

佐藤謙一郎¹, 新美 芳樹², 井原 涼子³, 鈴木 一詩⁴, 戸田 達史⁵, 岩田 淳³, 岩坪 威^{1,2}

¹東京大学医学部神経病理学, ²東京大学医学部附属病院早期探索開発推進室, ³東京都健康長寿医療センター脳神経内科学, ⁴防衛医科大学校脳神経内科, ⁵東京大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】無症候だがアミロイド β の蓄積が見られる「プレクリニカル AD」に対する臨床研究を進めていく中では、関心がある人向けに広く周知するための広報活動が重要である。新聞やネットなど様々な媒体による広報手法があるところ、プレクリニカル AD の文脈におけるそれらの効果は不明であり、各広報手法の効果および費用対効果について検討する。

【方法】2019 年 10 月から 2020 年 6 月の間の J-TRC ウェブ研究のウェブサイトへの訪問・登録データを用いて、ニュース記事、新聞広告、ウェブ広告など複数の広報手法それぞれの J-TRC ウェブサイトへの日次アクセス数・登録数への寄与について、ベクトル自己回帰モデルを用いて検討した。

【結果】ウェブ広告はサイト訪問数増には寄与し費用対効果は最も安価で約 120 円/1 訪問であったが、登録者数の増加効果は明らかではなかった。新聞広告は訪問数および登録者数の増加効果が顕著で、その費用対効果は約 3,000 円/1 訪問、約 25,000 円/1 登録と計算された。また 2021 年 2-3 月にも新聞広告を中心とした広報活動を行ったが、同程度の新聞広告の費用対効果が観察された。

【結論】プレクリニカル AD 臨床研究に対するウェブ登録での参加者募集には新聞広告が再現性を持って有効と考えられた。ウェブ広告はサイト訪問の費用対効果が最も良く、さらに登録者増に繋げるための工夫が今後の課題である。

P066 運動を伴う二重課題介入による MCI 高齢者の記憶機能改善効果

石田 学^{1,5}, 高村 真広², 黒田 陽子², 中本恭太郎³, 六信 志織³, 別府 雪乃³, 西本 尚弘⁴, 中村 俊晶⁴, 野津 良幸⁵, 野津 孝行⁵, 三浦 真悟², 長井 篤²

¹鳥根大学大学院医学系研究科, ²鳥根大学医学部内科学講座内科学第三, ³メディカルケア・サービス株式会社, ⁴株式会社島津製作所, ⁵株式会社 ERISA

【目的】二重課題と作業記憶課題から構成されるシナプソロジーによって実行機能が改善されたという報告があるが、長期的介入効果及び記憶機能の改善については明らかになっていないため、シナプソロジー介入による記憶機能の改善効果を定量的に評価することを目的に、前向き探索的介入研究を実施している。

【方法】MCI と診断された高齢者 35 名を対象とし、ベースライン検査として神経心理学的検査、血液検査、脳 MRI 撮像、fNIRS 撮像を実施した後、シナプソロジーによる 1 回 20 分間の介入を週 2 回、6 か月間継続した後、フォローアップ検査を実施した。主要評価項目は WMS-R 論理記憶 2 とし、副次評価項目は各種神経心理学的検査、MRI 画像、fNIRS 画像とし、介入前後の変化を比較した。有意水準は 0.05 とした。【結果】フォローアップ検査が完了した 20 名 (年齢: 76.1 ± 4.4 歳, 男女比 6:14、フォローアップ期間 312 ± 70 日) について介入前後の指標を比較した結果、論理記憶 2 は介入後で有意な改善が見られた (効果量 = 0.579, $p = 0.032$)。【結論】シナプソロジー介入により記憶機能を有意に改善する効果を示唆されたが、単群試験であるため、背景情報の分布や交絡因子の影響等さらなる検証が必要である。

P063 AD における血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸と認知機能および MTA との関連

小林 信周¹, 浅香 敏之², 三浦 士郎³, 小原 香耶⁴, 吉田 光宏⁵

¹国立病院機構北陸病院心理療法室, ²国立病院機構北陸病院研究検査科, ³国立病院機構北陸病院放射線室, ⁴国立病院機構北陸病院栄養管理室, ⁵国立病院機構北陸病院脳神経内科

【目的】魚および n-3 PUFA の摂取は AD の発症や認知機能低下に対する防御因子であることが疫学研究により明らかにされている。AD の血清中や脳組織の DHA は低下しており、血清 DHA の低値と VSRAD Z-score の高値は AD の進行と関連した。食事栄養と AD の関連解明のため、血清 n-3 PUFA と認知機能および側頭葉内側部の萎縮との関連を横断的に分析した。【方法】対象は 2019 年 9 月 25 日~2021 年 3 月 31 日に当院認知症疾患医療センター脳神経内科を初回受診した MCI 16 例 (aMCI 4 例)、AD 18 例、AD with CVD 6 例である。頭部 CT 画像の側頭葉内側部萎縮の視覚的評価 (VRS-MTA) 5 段階の 1~3 間で生化学検査値、認知機能検査スコア、アンケートの肉、魚、野菜の摂取頻度等を比較した。有意水準は 5% に設定した。【結果】VRS-MTA 1 群 (M5/F6, MCI 6 例, 平均年齢 76.5 歳, MMSE 平均 23.4)、2 群 (10/7, 6 例, 77.7 歳, 20.4 点)、3 群 (8/4, 4 例, 80.3 歳, 21.5 点) の比較の結果、3 群 (中等度) は 2 群 (軽度) より T-Chol, LDL-Chol, DHA が有意に低値であった。魚の摂取頻度は肉の摂取頻度、EPA/AA, DHA/AA, EPA+DHA と中程度の正の相関を認めたが、群間差はなかった。【結論】AD において血清 DHA 値低下が側頭葉内側部の萎縮と関連している可能性が示唆されたが、多数例による精度の高い追試が望まれる。

P065 新基剤リバスチグミン貼付剤の皮膚障害が継続使用に及ぼす影響

重松 礼子¹, 高山 規明¹, 長瀬 瑞穂¹, 松野 英子¹, 長田 孝司^{2,4}, 齋藤 邦明³, 山村 恵子⁴

¹たんぼ薬局株式会社, ²知多小嶋記念病院薬剤部, ³藤田医科大学医療科学部病態制御解析学, ⁴藤田医科大学先進診断システム探索部門高度薬学情報管理学

【目的】リバスチグミン貼付剤は、皮膚への適用部位障害 (以下、皮膚障害) を軽減することを期待して、基剤を 2019 年 3 月にシリコン系基剤から合成ゴム基剤に変更した (以下、新基剤リバスチグミンパッチ貼付剤)。今回、保険薬局において新基剤リバスチグミンパッチ貼付剤の使用実態調査を行い、皮膚障害が継続使用に及ぼす影響について検討した。

【方法】2020 年 8 月~2021 年 1 月の期間に、新基剤リバスチグミン貼付剤を新規に処方された患者 50 名 (男性 17 名, 女性 33 名, 83.6 ± 6.8 歳) を対象とした。指導記録をもとに、皮膚障害の発現状況、発現による使用中止の有無および発現時の投与量について後方視的に調査した。

【結果】対象患者 50 名のうち、皮膚障害は患者 14 名 (28.0%) に発生し、皮膚障害発現時の投与量は 9 mg 以下が 10 名 (71.4%) であった。皮膚障害が中止理由となった患者は 6 名 (12.0%) であった。皮膚障害があっても新基剤リバスチグミン貼付剤を継続使用できた患者 8 名のうち、7 名 (87.5%) の患者が保湿剤やステロイド剤などの皮膚外用剤を使用していた。

【結論】新基剤リバスチグミン貼付剤が開始となった患者 50 名中 6 名 (12.0%) が皮膚障害発現により使用中止となり、投与量 9 mg 以下で多く発現する可能性が示唆された。毎回の服薬指導時には患者・家族から使用状況を聞き取り、家族の協力のもと、早期に保湿剤等の副作用対策を行うことが継続使用に繋がると考える。

P067 EMBARK: A Phase 3b, Open-Label, Single-Arm, Long-term Safety Study of Aducanumab

戸田 康夫¹, Carmen Castrillo-Viguera², Spyros Chalkias², Patrick Burkett², Shuang Wu², Huaihou Chen², Katie Harrison², Carol Yurgalevitch², Samantha Budd Haerberlein²

¹バイオジェン・ジャパン, ²Biogen

Purpose: We describe the design of EMBARK, a Phase 3b re-dosing study of aducanumab in participants with Alzheimer's disease (AD).

Methods: EMBARK is an open-label, single arm clinical safety study (NCT04241068) with a 24-month treatment period in participants with AD who were actively participating in the aducanumab clinical studies PRIME, EVOLVE, EMERGE, or ENGAGE at the time of discontinuation. Participants will be titrated to receive 10 mg/kg aducanumab by intravenous infusion every 4 weeks. The primary objective of EMBARK is to evaluate the long-term safety and tolerability of aducanumab. The primary endpoints are number of participants with adverse events (AEs), serious AEs, AEs leading to treatment discontinuation or study withdrawal, amyloid-related imaging abnormality-edema or amyloid-related imaging abnormality-hemorrhage or superficial siderosis, and number of participants with anti-aducanumab antibodies.

Results: EMBARK is currently enrolling.

Conclusions: EMBARK is expected to be one of the largest clinical trials in AD, with an estimated enrollment of 1800 participants, and will provide further information on the long-term safety and efficacy of aducanumab.

P068 CSF biomarker concordance with amyloid PET in EMERGE and ENGAGE

戸田 康夫¹, Laura Nisenbaum², Robert Martone², Tianle Chen², Raj Rajagovindan², Gershman Dent², John Beaver², Ping He², Katie Harrison², Robert Dean^{3,4}, Manu Vandijck⁵, Samantha Budd Haerberlein²
¹バイオジェン・ジャパン, ²Biogen, ³Robert A. Dean Consulting, LLC, ⁴Indiana University School of Medicine, ⁵Fujirebio Europe N.V.

Purpose: To assess the concordance of cerebrospinal fluid (CSF) and positron emission tomography (PET) biomarkers from EMERGE (NCT02484547) and ENGAGE (NCT02477800).

Methods: EMERGE/ENGAGE were randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 studies of aducanumab in patients aged 50-85 years with early Alzheimer's disease and confirmed amyloid pathology. Participants (randomized 1:1:1) received an intravenous injection q4w of high-dose aducanumab, low-dose aducanumab, or placebo. Concordance between CSF biomarkers (Aβ₄₂, Aβ₄₀, phosphorylated tau 181, total tau, and applicable ratios) and amyloid PET at screening was examined. Positive percent agreement, negative percent agreement, and overall percent agreement (OPA) using the cutoff value maximizing the Youden J index per biomarker or ratio were determined.

Results: For the CSF Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio, the observed sensitivity of 94%, specificity of 88%, and OPA of 94% in EMERGE and ENGAGE were equivalent to approved PET tracers (sensitivity, 88%-98%; specificity, 80%-95%).

Conclusion: These analyses demonstrate robust concordance between CSF biomarkers and PET amyloid results in EMERGE and ENGAGE.

P069 Japanese subgroup analyses from Phase 3 clinical trials of aducanumab

戸田 康夫¹, Naoto Matsuda¹, Mingshou Jin¹, Tianle Chen², Ying Tian², Patrick Burkett², Carmen Castrillo-Viguera², Samantha Budd Haerberlein², Yu Nakamura³, Takeshi Iwatsubo⁴
¹バイオジェン・ジャパン, ²Biogen, ³Kagawa University, ⁴The University of Tokyo

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of the anti-amyloid monoclonal antibody aducanumab in participants with early Alzheimer disease enrolled in Japan in 2 identically designed, randomized, placebo-controlled, global, Phase 3 trials: EMERGE and ENGAGE.

Methods: Subgroup analyses were performed.

Results: Baseline demographics were generally balanced across treatment groups and were similar to the global population, except for lower body weight and a lower prevalence of ApoE ε4 carriers. At Week 78, a treatment effect was observed in favor of aducanumab on the primary and secondary endpoints in the EMERGE Japanese subgroup but not in ENGAGE. Consistent with the global population, a reduction in amyloid PET SUVR was dose- and time- dependent in the pooled Japanese subgroup data set. The predicted dose-dependent serum PK profile in the Japanese subgroup was similar to the profile of the global population. The incidence of ARIA-E and ARIA-H was generally lower in the Japanese subgroup compared with the global population.

Conclusion: Efficacy, safety, and PK of aducanumab were generally consistent between the Japanese subgroup and the global population.

P070 好中球—リンパ球比 (NLR) の高値は AD へのコンバート予測因子となりうるか

石崎 賢¹, 鈴木 昭治²

¹養生館青葉病院リハビリテーション科, ²養生館青葉病院神経内科

【目的】NLRの上昇がAD-MCIからADへのコンバート予測因子になるかを検討した。

【方法】対象は初診のAD-MCI患者32例。全例、悪性腫瘍、他の全身炎症疾患等の合併なく、初診の採血所見でWBC、CRPとも正常値の症例を対象とした。初診時のHDS-Rの平均は23.1点、VSRADのZ値の平均は2.27、NLRの平均は2.44であった。初診時と1年後のHDS-R得点、VSRADでのZ値を比較した。またNLR値と微小脳血管障害の合併の程度も検討した。

【結果】初診時のNLRが2.5以上の症例では1年後のHDS-Rの低下が大きかったが、下位項目である遅延再生項目、見当識項目ではNLR値による明らかな差はなかった。1年後のHDS-Rの低下が2点以上の症例の初診時NLRは2.80と高値で、さらに4点以上低下した症例では3.40とさらに高値であった。初診時のNLRが2.5以上の症例のZ値の1年後の増加はそれ以下のものより大きかった。また初診時のZ値が2.5以上の症例ではNLRの平均は3.01と高値で、初診時の微小脳血管障害の合併のGRADEが高くなればなるほど、NLRの平均は高値であった。

【結論】初診時NLRの高値の症例はすでに側頭葉内側部の萎縮 (VSRAD Z値が高い) が進んでいて、微小脳血管障害の重症度が高い症例が多く、認知機能の低下の進行 (HDS-R総得点が低下) ならびに側頭葉内側部の萎縮進行が早い傾向にある。すなわち初診時NLRの高値はアルツハイマー認知症へのコンバートの予測因子となりうる可能性があると考えられた。

P071 認知症病態に関わる心房細動の影響についての検討

中瀬 泰然^{1,2}, 竹石 潤平¹, 箱脇 康子¹, Thyreau Benjamin², 武藤 達士¹, 富田 尚希¹, 山本 修三¹, 高野 由美¹, 村中美千帆¹, 瀧 靖之^{1,2}
¹東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野, ²東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター

【背景】心房細動 (AF) は脳梗塞とは独立したアルツハイマー病 (AD) の発症リスクと報告されている。本研究ではAFによる認知機能障害の要因を明らかにするため、認知機能と脳画像解析結果との関連をAFの有無で比較検討した。**【方法】**2018年度、2019年度に当院物忘れ外来を受診した連続220症例の内、神経心理検査および頭部MRI検査にてADまたはMCIと診断された175例を対象とした。AFの有無は初診時の心電図および既往歴より判定した。認知機能はMMSEおよびADASで評価した。大脳体積はMRI-T1、脳実質内微小出血 (microbleeds: MB) はT2*、大脳深部白質病変 (DWML) 体積はFLAIR画像にて計測した。**【結果】**AF有群17例 (9.7%)、AF無群158例であった。初診時年齢はそれぞれ81.9±4.4歳と79.2±8.5歳で有意差を認めなかった。またADASでは有意差を認めなかったが、MMSEはAF有群で有意に低かった (それぞれ20.2±3.4と22.0±4.4; p=0.0462)。大脳体積、MB数は2群間で有意な差を認めなかったが、DWMLはAF有群で有意に広範囲だった (それぞれ10.81±1.93と7.32±7.97 [mL]; p=0.0261)。**【結論】**心房細動は大脳深部白質病変の拡大に影響し、認知機能低下を促進している可能性が示唆された。

P072 レビー小体型認知症の主治医の薬剤処方実態とDLB診療に対する考え

橋本 衛^{1,2}, 眞鍋 雄太³, 山口 拓洋⁴, 遠矢 俊司⁵, 池田 学¹

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²近畿大学医学部精神神経科学教室, ³神奈川歯科大学歯学部臨床科学系医学講座認知症・高齢者総合内科学, ⁴東北大学病院臨床試験データセンター, ⁵大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) では、治療対象となる臨床症状が多岐であることに加えて、特定の症状に対する薬物介入が他の症状を悪化させることや抗精神病薬への過敏性があるため、実臨床において薬剤選択に苦慮することが少なくない。DLBの薬物治療に関するエビデンスがほとんどない中、専門医の薬剤選択は重要な情報である。今回、DLBエキスパート医師の薬剤処方実態とDLB診療に対する考えを調査した。**【方法】**本研究は、「DLBの患者・介護者・医師の治療ニーズに関する研究」の一環として実施した。対象はDLBエキスパート医師が在籍する施設において、文書による同意が得られたDLB患者とその介護者、その主治医である、われわれが独自に作成した網羅的なアンケートを、患者、介護者、主治医に実施した。また患者の認知機能をMMSE-Jで、パーキンソニズムをMDS-UPDRSで、BPSDをNPI-12で評価した。本研究は、患者が有する症状ごとに薬剤介入率を算出するとともに薬剤処方内容を解析し、主治医のDLB診療に対する考えも併せて調査した。**【結果】**本研究は各倫理審査委員会の承認を経て実施し、抄録登録時点で200例が登録され、本年6月に終了予定である。学会当日は、DLBの各症状に対する薬物処方実態とエキスパート医師のDLB診療に対する考えを報告する。**【結論】**本研究結果は、日常診療下におけるDLBエキスパート医師の処方実態を示し、今後のDLB診療の進展に寄与すると考えられる。

P073 DLBの患者・介護者・医師の治療ニーズに関する研究：主治医の属性による層別解析

眞鍋 雄太¹, 橋本 衛^{2,3}, 山口 拓洋⁴, 遠矢 俊司⁵, 池田 学²

¹神奈川歯科大学歯学部臨床科学系医学講座認知症・高齢者総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ³近畿大学医学部精神神経科学教室, ⁴東北大学病院臨床試験データセンター, ⁵大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) 患者の受診診療科は多岐にわたる。我々は、DLB患者とその介護者、及びその主治医 (以下、三者) を対象に、治療ニーズとニーズへの医師の認識の整合性について把握するため、「DLBの患者・介護者・医師の治療ニーズに関する研究」を実施した。その中で、患者及び介護者の治療ニーズと医師の認識との合致について、医師の属性による違いの有無を層別解析した。**【方法】**対象は文書による同意が得られた三者である。DLBの症状を7つの大項目に分類し (以下、症状分類)、三者に対してアンケート調査を実施した。主要評価項目は、「患者が最も困っている症状分類」に対する患者・医師間及び患者・介護者間の合致率と「介護者が最も困っている症状分類」に対する介護者・医師間の合致率とし、「今後治療を希望する症状」等、副次評価項目を設けた。各回答一致率を算出し、κ係数により評価した。また、主治医属性に関しては、精神科群と精神科以外群に分類し、層別解析を実施。それらの差に対しては、単及び多変量解析を行った。**【結果】**本研究は、全国35施設において、各倫理審査委員会の承認を得て実施した。学会当日は、本調査から得られた主治医の属性の違いによる層別解析結果を報告する。**【結論】**本研究は、患者、介護者、DLB診療に携わる医師を対象とした治療ニーズ調査としては世界初の報告となり、今後のDLB診療の向上に寄与するものと考えられる。

P074 Cingulate Island Sign を示す DLB の特徴

金高 秀和, 稲川 雄太, 櫻井 周, 芹澤俊太郎, 小川 裕介, 金子 義嗣, 竹野下尚仁, 佐藤 友彦, 平尾健太郎, 清水聡一郎
東京医科大学高齢総合医学分野

【目的】今回我々は、CIS が明確な DLB 症例についての臨床的特徴を検討した。【方法】対象は当院物忘れ外来を受診した DLB 90 例である。全例に脳血流 IMP-SPECT を施行し e-ZIS による解析を行い、CIScore を求めた。VOI-1 と VOI-2 は、e-ZIS に内蔵されているものを使用した。各 VOI 内の Z-score の合計の比を CIScore (=VOI-2/VOI-1) として採用した。CIScore 低値群と高値群に分類して、中核症状 (認知の変動, 幻覚, RBD, Parkinsonism), 支持的特徴 (転倒歴, 便秘, 起立性低血圧, 嗅覚鈍麻) の有無を、また、神経心理検査 (MMSE, MOCA-J, WMS-R 論理記憶, ADAS-Jcog) のスコア, MIBG 心筋シンチ (H/M 比), DaT スキャンの SBR を比較した。【結果】2 群間で有意差があった症状は、嗅覚低下のみであった。神経心理検査の各スコアには有意な差は認めなかった。MIBG 心筋シンチの H/M 比は低値群でより有意に低下していた。また、CIScore と MIBG 心筋シンチ (H/M 比) は正の相関を示していた。DaT スキャンの SBR には有意差を認めなかった。【考察】今回の検討 VOI には、嗅球および上記経路は含まれていない。従って、CIS に与える影響として、嗅球の病理と大脳皮質病理が parallel に進行している可能性や、remote effect を考えた。MIBG 心筋シンチの集積低下と、CIS の出現は逆転していた。すなわち、大脳皮質と自律神経の進行にギャップがあり、MIBG での集積が保たれている症例では、CIS での診断が有効である可能性が示唆された。

P076 レビー小体病における認知機能と嚥下機能

融達 衆太¹, 岡野 和美², 石原 明子³, 毛利 香織³, 青木 夏姫³, 安達 彩織¹, 黒岩 伸明¹, 朴 文英¹, 銭谷 怜史¹, 横手 裕明¹, 内原 俊記¹

¹新渡戸記念中野総合病院脳神経内科, ²新渡戸記念中野総合病院リハビリテーション科, ³新渡戸記念中野総合病院耳鼻咽喉科

【目的】レビー小体病 (LBD) では、経過中に嚥下機能低下とともに誤嚥性肺炎を併発するリスクがある。様々な段階の LBD 患者に、嚥下内視鏡により嚥下機能評価を行い、また認知機能を評価し、LBD の嚥下機能を検討する。【対象と方法】対象は、当院で LBD と診断された 112 例 (男性 48 例, 女性 64 例, 38-93 歳)。各例の年齢, 性別, 罹病期間を調べ、臨床症状を UPDRS, Yahr 重症度分類などで評価する。各例に、MMSE を施行する。嚥下スクリーニングツールである摂食嚥下障害スクリーニング質問用紙票 (EAT-10) を用いて問診を行う。さらに、嚥下内視鏡検査を施行し、兵頭スコアにて評価する。嚥下内視鏡で得られた所見と、臨床症状, 問診結果, MMSE との関連につき統計学的方法を用いて検討する。【結果】嚥下内視鏡における嚥下障害の重症度と、UPDRS Part 3, UPDRS Part 2 の下位項目の一部, MMSE に相関が認められた。問診による嚥下障害スコアは軽くても、嚥下内視鏡により嚥下障害がみられる例が存在した。【考察・結論】LBD の嚥下障害は、運動症状にある程度関連するが、自覚症状の乏しい段階ですら嚥下機能が低下している例があり、不顕性誤嚥を起こすリスクがあると考えられる。LBD における嚥下障害の早期発見のためには、問診に加えて、注意深い診察や嚥下内視鏡による評価が必要であると考えた。LBD の進行による認知機能の悪化が、嚥下機能に影響を及ぼす可能性についても留意すべきである。

P078 ゾニサミドはレビー小体型認知症患者の体幹症状を改善する: 治験データの post hoc 解析

坪井 義夫¹, 河内 健治², 松本 裕司³

¹福岡大学医学部脳神経内科学, ²大日本住友製薬株式会社データサイエンス部, ³大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) では転倒が多いことが報告されており、予後悪化に直結する因子であることから適切なマネジメントが求められる。パーキンソン病では歩行障害や姿勢保持障害等の体幹症状が転倒のリスク因子の一つとして報告されており、DLB 患者においても認知機能障害に加えて体幹症状への治療介入が転倒予防に重要と考えられる。今回、パーキンソン症を伴う DLB 患者の体幹症状に対するゾニサミド (ZNS) の改善効果を検討するため、臨床試験 2 試験の併合データの post hoc 解析を実施した。【方法】対象: DLB 患者を対象とした ZNS の第 2 相試験, 第 3 相試験に登録され、ベースライン (BL) から 12 週までのいずれかの評価時に体幹症状を発現していた患者。評価方法: UPDRS Part III の下位項目 (No.18, 19, 27 ~ 30) の合計スコアを体幹症状スコアと定義した。ZNS 25 mg 群, 50 mg 群の 12 週時の体幹症状スコアの BL からの変化量を算出し、プラセボ (PL) 群と比較した。【結果】解析対象は 498 例, 平均年齢は 76.6 歳, 平均罹病期間は 1.4 年, 平均レボドパ用量は 262 mg/日であった。体幹症状スコアの BL からの変化量は、PL 群: -0.01 , ZNS 25 mg 群: -0.80 ($P = 0.0006$), ZNS 50 mg 群: -0.64 ($P = 0.0076$) であり、ZNS 群では PL 群に比して有意に体幹症状スコアが低下した。【結論】ZNS は DLB 患者における転倒リスク因子の一つと考えられる体幹症状を改善する可能性が示唆された。

P075 α -synucleinopathy 脳内における Smac/DIABLO の免疫組織化学的検討

河本 恭裕¹, 綾木 孝², 眞木 崇樹², 澤本 伸克³, 高橋 良輔²

¹康生会武田病院神経脳血管センター, ²京都大学医学部附属病院脳神経内科, ³京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻近未来型人間健康科学融合ユニット近未来システム・技術創造部門

【背景】Second mitochondria-derived activator of caspases (Smac/DIABLO) は、inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) に結合し、カスパーゼ群から IAPs を取り除くことによってミトコンドリア関連アポトーシスを促進する蛋白質である。 α -synucleinopathy における Smac/DIABLO の役割を明らかにするために、パーキンソン病 (PD), Lewy 小体型認知症 (DLB), 多系統萎縮症 (MSA) における Smac/DIABLO の局在を免疫組織化学的に検討した。【方法】正常対照 7 例, PD 8 例, DLB 5 例, MSA 8 例のホルマリン固定剖検脳よりパラフィン包埋切片を作成した。各切片を脱パラフィン後に抗 Smac/DIABLO ウサギポリクローナル抗体を用いて ABC 法にて免疫染色を行い、DAB にて発色した。抗体の特異性はヒト脳ホモジェネートを用いた Western blotting にて確認した。【結果】正常例と疾患例において、種々のニューロンの細胞体と突起近位部に Smac/DIABLO 免疫活性が認められた。PD と DLB 脳内では、脳幹型と皮質型 Lewy 小体および Lewy neurites にも免疫活性が認められた。さらに MSA 脳内では、glial and neuronal cytoplasmic inclusions が強く染色された。【考察】今回の検討では、 α -synuclein を含む各種封入体に Smac/DIABLO の免疫活性が認められた。 α -synucleinopathy 脳内において、これらの封入体が Smac/DIABLO を取り込むことにより、アポトーシスに対して防御的に働いている可能性が示唆された。

P077 DLB における ApoE と CSF バイオマーカーとの関連, 性差の検討

金丸 和富¹, 金丸 晶子², 仁科 裕史¹, 岩田 淳¹, 村山 繁雄^{1,3}

¹東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ²東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科, ³東京都健康長寿医療センターブレインバンク

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) における ApoE 表現型と CSF バイオマーカー (A β 42, tau, ptau-181) との関連, また, 性差について検討した。【方法】対象は、臨床的に診断された DLB 121 例 (78.6 \pm 6.7 歳, 女性 66 人, 男性 55 人)。診断は、McKeith I.G. らの診断基準を用いた (Neurology, 89 (1): 88-100, 2017)。ApoE 表現型は、血清を用いた等電点電気泳動にて同定した。ApoE 2/3: 7 例, 3/3: 89 例, 3/4: 23 例, 3/5 (7): 2 例であった。CSF A β 42, tau, ptau-181 は、ELISA (Fujirebio, Belgium) により測定した。その結果を、ApoE の表現型間で比較検討した。また、ApoE 3/3 (女性 47 人, 男性 42 人), 3/4 (女性 12 人, 男性 11 人) については、バイオマーカーの性差を検討した。【結果】CSF A β 42 (pg/ml) は、ApoE 2/3: 502.9 \pm 384.6, 3/3: 548.2 \pm 257.8, 3/4: 365.2 \pm 186.3, 3/5 (7): 1,081.9 \pm 148.1 と、ApoE 3/4 において有意に低値だった (ANOVA, $p < 0.05$) が、CSF tau, ptau では有意差を認めなかった。また、男女各々の CSF A β 42, tau, ptau-181 の値は、ApoE 3/3, 3/4 の群のいずれでも有意差を認めなかった。【結論】DLB において、ApoE4 を有する群で CSF A β 42 が有意に低値であり、ApoE4 と A β 病理や A β 代謝異常との関連が示唆された。バイオマーカーの男女差は認めなかった。

P079 CSF lipidomic alterations related to cognitive decline in Parkinson's disease.

水谷 泰彰, 安達 隼輔, 江坂 好加, 辻村 優次, 中野 頌子, 林 和孝, 加藤 邦尚, 坂野 文彦, 菊池 洗一, 東 篤宏, 長尾龍之介, 前田 利樹, 村手健一郎, 廣田 政古, 石川 等真, 島 さゆり, 植田 晃広, 伊藤 瑞規, 伊藤 信二, 渡辺 宏久
藤田医科大学医学部脳神経内科学

[Objective] To elucidate the various lipids' role in Parkinson's disease (PD) pathogenesis. [Methods] We enrolled 35 patients with PD (20 males, 15 females; age at admission 71.1 \pm 8.6 years; disease duration 6.9 \pm 3.9 years). We performed lipidomics using the CSF collected in the morning with LC-MS/MS. Among the phospholipids containing fatty acids composed of C14 ~ C22, we measured 50 lipids. Then, their relationship with various clinical scores (ACE-R, MMSE, FAB, MoCA-J, MDS-UPDRS, Geriatric Depression Scale, Epworth Sleepiness Scale, SCOPA-AUT) were measured. [Results] Among various classes of phospholipids, the total amount of lysophosphatidylcholine (LPC), sphingomyelin (SM), and sphingomyelin (SM) demonstrated a significant negative correlation with a cognitive function such as MoCA-J and FAB. In addition, regarding each lipid in these phospholipids' classes, 5 of the 8 LPC lipids were correlated with MoCA-J. Besides, the amount of LPC was significantly related to the increasing neurofilament light chain. [Conclusions] The CSF lipidomics in PD patients may provide biomarkers and therapeutic targets for cognitive decline.

P080 パーキンソン病における記憶障害の検討

黒羽 泰子¹, 荒井 祐生², 吉野美穂子², 長谷川有香¹, 松原 奈絵¹, 高橋 哲哉³, 春日 健作³, 池内 健³
¹国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科, ²国立病院機構西新潟中央病院臨床心理士, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】本研究は、パーキンソン病 (PD) に伴う記憶障害の特徴を抽出することを目的とした。【方法】対象は神経心理検査を評価し得た PD 連続 50 症例のうち、検査が困難な例や抑うつが高度な例を除外した 48 例 (男性 27 例) である。UPDRS part III, MMSE, AVLT, WMS-R を実施し、評価した。【結果】年齢は 66±8.5 歳、罹病期間 11.7±6.0 年、MMSE 26.9±2.3 点、Hoehn-Yahr 重症度 2 度 3 例、3 度 36 例、4 度 9 例、UPDRS part III は 18±8.6 点、L ドパ換算量は 812.4±323 mg/日であった。AVLT は 5 施行後 9.0±2.9、遅延再生 6.8±3.6、WMS-R は一般的記憶 85.2±15.4、注意集中 89.9±14.9、言語性記憶 86.5±13.3、視覚性記憶 87.7±18.6 であった。下位項目の z-score が 1.5SD 以上に低下した例は、論理的記憶 1 例、視覚性再生 I 16 例、論理的記憶 II 10 例、視覚性再生 II 16 例で、視覚性再生 I の z-score は 1.05±0.93 と全体的に上昇傾向にあった。AVLT、各記憶指数、下位項目の成績と PD の評価項目の間に相関関係はなかった。【結論】各記憶指数に大きな差はなかったが、下位項目に着目した場合、視覚性再生 I、論理的記憶 II、視覚性再生 II の低下がまれではなく、特に視覚性再生 I は全体に低下傾向にあった。PD では視覚性記憶や遅延再生が低下する例が少なくなく、このような特徴を有する症例での今後の経過観察が課題である。

P082 失語症状で発症したレビー小体型認知症の一例

武田 景敏¹, 難波 広人¹, 皆谷 忍¹, 水田 秀子¹, 東山 滋明², 河邊 譲治², 伊藤 義彰¹
¹大阪市立大学医学部脳神経内科, ²大阪市立大学医学部核医学

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) は幻視や認知機能変動、視覚性認知障害などを主徴とし、失語症状は稀である。我々は失語症で発症した DLB 患者を経験したので報告する。【症例】69 歳左利き男性。X-1 年春頃より人の名前が覚えられなくなり、同年年末頃より野菜の名前がわからなくなったため X 年 6 月に当科を紹介受診。進行性失語症を疑ったが後に幻視が明らかになり、精査の結果 DLB と診断した。【方法】言語症状の評価として標準失語症検査 (SLTA)、視覚症状の評価として時計描画テスト (CLOX)、パレイドリアテストを行った。画像評価として頭部 MRI、PiB-PET、FDG-PET、髄液バイオマーカーを測定した。【結果】言語症状は構音障害、意味記憶障害は明らかではなかった。SLTA では、呼称、文レベルの復唱、漢字・かなの書字で障害を認めた。言語所見からはロゴペニック型進行性失語症と考えられた。またパレイドリア反応を認め (19/40)、錯覚率 47.5% であった。PiB-PET は視覚評価で陽性、髄液 Aβ1-42 は 468 pg/ml と低下しており、髄液 p-tau は 64 pg/ml と軽度上昇していた。FDG-PET では左側優位に両側頭頂葉から側頭葉の高度糖代謝低下、さらに後頭葉の軽度糖代謝低下を認めた。これら結果から本症例ではアルツハイマー病理とレビー小体型病理の混合病理が推測された。【結論】DLB においても失語症が前景に立つケースと考えられ、進行性失語症の鑑別として DLB を考慮する必要があると考えられた。

P084 レビー小体型認知症に対する経皮的頭部超音波刺激装置の有効性及び安全性の検討

眞鍋 雄太
神奈川歯科大学歯学部臨床科学系医学講座認知症・高齢者総合内科

【目的】薬物治療で良好な症状のコントロールが得られていないレビー小体型認知症 (DLB) の、認知機能及び BPSD、運動症状の改善を目的に経皮的頭部超音波刺激装置 Ultra-Ma (KMY-01) による補完的治療の有効性に関し検討を行った。【方法】DLB 臨床診断基準改訂版に則り DLB と診断され、既にコリンエステラーゼ阻害薬および L-ドパ製剤の単独、もしくは双方による薬物治療を受けている 60 歳から 90 歳までの症例で、MMSE 11 点以上、27 点以下、NPI-Q 及び MDS-UPDRS part3 単独または双方に得点を認め、除外基準に抵触しない症例を対象とした。4 週間のシャム刺激の後、実刺激を 8 週間行い、実刺激終了後 4 週目に追跡調査を行った。本研究は、株式会社上山製作所からの資金提供の下、KKR 虎の門病院臨床研究審査委員会による承認を受けた特定臨床研究 (承認番号 CRB320008) である。【成績】登録症例は 12 例 (男性 4 例、女性 8 例、平均年齢 81.4±3.60 歳)。MMSE 及び NPI-Q、MDS-UPDRS part3 は、シャム刺激期に対し実刺激期で統計学的有意差をもって改善を認めた。特記すべき有害事象は認められなかった。【結論】運動症状や精神症状に対して何故電気刺激や磁気刺激が有効であるのか詳細不明であるが、同様の有効性が経皮的超音波刺激でも認められたものと考え、今回の探索的研究の結果から、経皮的頭部超音波刺激装置 Ultra-Ma が、DLB の補完的治療において有用な neuromodulation である可能性が示唆された。

P081 パーキンソン病における全般高次脳機能検査の特徴

東 篤宏¹, 林 和孝², 水谷 泰彰¹, 安達 準輔¹, 江坂 好加¹, 辻村 優次¹, 中野 頌子¹, 坂野 文彦¹, 加藤 邦尚¹, 菊池 洗一¹, 前田 利樹¹, 長尾龍之介³, 村手健一郎¹, 石川 等真³, 廣田 政古¹, 島 さゆり¹, 伊藤 瑞規², 植田 晃広¹, 伊藤 信二³, 渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学病院脳神経内科学講座, ²藤田医科大学ばんだね病院, ³藤田医科大学岡崎医療センター

【目的】パーキンソン病 (PD) の全般高次脳機能評価では複数の高次脳機能検査が用いられているが、その検査間の関係は不明である。また MMSE は、PD の認知機能障害を把握するスクリーニングツールとしては限界のあることも指摘されている。そこで今回、MoCA-J、ACE-R、MMSE、さらに前頭葉機能検査とされている FAB の関係を検討する。【方法】対象は MDS 診断基準を満たす PD 71 例 (平均年齢 65.7 歳、平均罹病期間 7.5 年)。各高次脳機能検査はオン時で、薬剤の変更の無い同一週に施行し、各スコアの関係を単回帰分析を用いて検討した。【結果】MoCA-J と ACE-R は R2=0.799 と極めて高い相関を示し、MoCA-J で MCI のカットオフとされる 26 点は、ACE-R では 94.8 点に相当し、ACE-R における MCI のカットオフである 88 点よりも高かった。MMSE は MoCA-J (R2=0.773)、ACE-R (R2=0.822) と高い相関を示し、MMSE 24 点は、MoCA-J 18.6 点、ACE-R 76.2 点に、MMSE 27 点は、MoCA-J 21.8 点、ACE-R 85.3 点に相当していた。一方、FAB は MoCA-J、ACE-R、MMSE と相関していた。【結論】PD の全般性高次脳機能評価において、MoCA-J と ACE-R の相関は非常に高いが、軽微な異常の検出には MoCA-J が優れている可能性が示唆された。一方、MMSE を用いた MCI や認知症のカットオフの設定には注意が必要で、24 点は認知症がかなり進んだ状態が示唆された。また、FAB は前頭葉機能以外も評価している可能性が考えられた。

P083 パーキンソン病患者における髄液アミロイド β、タウ蛋白の検討

後藤 和也¹, 葛谷 聡¹, 島 淳², 武田 清明¹, 和田 一孝¹, 寺田 祐太¹, 酒巻 春日¹, 坂戸 勇介², 吉村 賢二¹, 西田 聖¹, 澤本 伸克³, 高橋 良輔¹
¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ²京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター神経機能回復・再生医学講座, ³京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻近未来システム・技術創造部門

【目的】パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) においてアルツハイマー病 (AD) の髄液バイオマーカーである Aβ、タウが健常群や AD 群と異なることが知られている。また、PD には AD 病理が併存する例があることも知られている。今回、我々は髄液バイオマーカーで AD パターンを呈さない PD 群、DLB 群において髄液 Aβ、タウを調べた。【方法】京大病院受診中の PD 患者のうち、MDS の診断基準に基づき PD、DLB と診断され同意を得られた患者を対象とした。その中で認知機能検査と髄液検査を行い、髄液データが AD パターン (Aβ40/Aβ42 比が高値、P-tau 高値) の症例を除いて髄液 Aβ、タウ蛋白の解析を行った。また、MDS の診断基準に基づき認知機能正常群 (PDNC) と軽度認知障害群 (PDMCI)、DLB に分類し、髄液バイオマーカーとの関係を調べた。【結果】対象となる患者は 48 人で、Aβ40 と Aβ42 (r=0.96)、リン酸化タウ蛋白と総タウ蛋白 (r=0.98)、Aβ42 とリン酸化タウ蛋白 (r=0.83) はいずれも強い相関を示した。また、PDNC は 26 人、PDMCI は 21 人、DLB は 1 人で各群と Aβ、タウ蛋白の値との間に明らかな関連はなかった。【結論】髄液 AD パターンを呈さない PD 患者では Aβ40/Aβ42 比、リン酸化タウ蛋白/総タウ蛋白、Aβ42/リン酸化タウ蛋白比は強い相関を示したが、各値と PDNC、PDMCI の診断との間には関連はなかった。

P085 レビー小体型認知症診断におけるニューロメラニンイメージングの有効性

稲川 雄太, 竹野下尚仁, 都河 明人, 廣瀬 大輔, 金高 秀和, 平尾健太郎, 清水聡一郎
東京医科大学高齢総合医学分野

＜目的＞レビー小体型認知症 (DLB) では黒質緻密部におけるドパミン作動性神経細胞の脱落・変性が認められパーキンソンズムの原因となる。この変化を直接的に画像で捉えることは困難であったが、近年では 3 テスラの MRI 装置を用いる事で神経メラニンシグナルが検出できることが報告されている。本研究では DLB 患者の神経メラニンシグナルを測定し、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者と比較検討する事を目的とした。＜方法＞東京医科大学病院高齢診療科に通院している DLB 患者 21 人とアルツハイマー型認知症患者 22 人を対象とした。パーキンソン病に対する先行研究と同じく、3 テスラの MRI 装置を使用して T1 強調画像を撮像し、中脳黒質緻密部を含むスライスにおいて、黒質緻密部を除いた中脳全体 (バックグラウンドと定義する) の信号値の平均を算出した。そして中脳黒質緻密部においてバックグラウンドと比較して 2SD 以上の高信号値を示すピクセル数をそれぞれ計測し、中脳黒質緻密部体積と定義した。＜結果＞DLB 群では AD 群と比較して有意に中脳黒質緻密部体積の減少を認めた。(DLB 群; 57.9±34.3, AD 群; 137.6±48.8; p<0.001) また、DLB と AD の鑑別能において、指標的バイオマーカーである DaT-SPECT とニューロメラニンイメージングに有意差を認めなかった。(p=0.078) ＜結論＞ニューロメラニンイメージング MRI は DLB と AD の鑑別に有用である可能性が示唆された。

P086 Lewy 小体型認知症の神経精神症状にアミロイド負荷が与える影響についての研究

宇土 仁木¹, 服部 直也², 山本 晋³, 久住 一郎⁴
¹市立稚内病院精神神経科, ²LSI 札幌クリニック, ³社会医療法人母恋天使病院精神科, ⁴北海道大学大学院医学研究院精神医学教室

はじめに: Lewy 小体型認知症 (DLB) は, アミロイド β 脳内蓄積の有無により臨床症状・経過が異なる可能性が示唆されてきた。アミロイド PET は高い感度, 特異度をもってこのアミロイド蓄積を判定可能だが, DLB 患者を対象にアミロイド PET を用いてアミロイド蓄積を判定し, 認知機能や神経精神症状 (NPS) の差異について検討した研究はごく少ない。目的: アミロイド β 脳内蓄積の有無により, DLB 患者の NPS 出現様式に差があるか検証する。方法: 本研究のデザインは多施設共同の後ろ向き観察研究である。2017 年 1 月 1 日から 2020 年 10 月 31 日までに外来で DLB と診断された者のうち, アミロイド PET (使用薬剤: フルテメタモル) を施行された者を対象とする。対象者についてアミロイド PET の結果をもとに群分けを行い, 群間の NPS 評価尺度について比較を行う。本研究は北海道大学大学院の倫理審査委員会にて承認を受け, 対象者からはオプトアウトによる同意を得ている。結果: DLB の診断には第 4 回国際ワークショップの診断基準を用い, probable DLB と診断された 50 名を対象とした。このうち 25 名が視覚評価でアミロイド PET 検査陽性, 25 名が陰性であった。NPS の評価尺度には, 阿部式 BPSD スコアを用いた。詳細な解析結果については, 当日, 考察と併せて報告する。

P088 UX-TMT によるパーキンソン病と進行性核上性麻痺の認知および運動機能障害の検出

小久保奈緒美¹, 遠藤 浩信¹, 互 健二¹, 松岡 究¹, 平田 浩聖¹, 大矢 雅樹¹, 佐野 康徳¹, 黒瀬 心¹, 高畑 圭輔¹, 篠遠 仁¹, 島田 齊^{1,2}, 高堂 裕平¹, 樋口 真人¹
¹量子科学技術研究開発機構量子医学研究所, ²新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

【目的】タッチパネルを用いた認知機能検査バッテリーである User eXperience-Trail Making Test: UX-TMT の, パーキンソン病 (PD) と進行性核上性麻痺 (PSP) の認知および運動機能障害検出における有用性を評価する。【方法】健康者 (HC) 9 例: 75.7 (8.0) 歳 [平均 (SD)], 女性 56%, PD 患者 5 例: 70.2 (8.7) 歳, 女性 60%, PSP 患者 6 例: 70.5 (7.1) 歳, 女性 67% を対象とした。PD 重症度評価には Hoehn-Yahr ステージを, その他の評価には Mini-Mental State Examination (MMSE) と従来型 TMT, UX-TMT を用いた。UX-TMT は認知症スクリーニングスコアの他, TMT におけるタップダウンからタップアップまでの時間 (Contact Duration: CD) を評価に用いた。【結果】PD 群の Yahr は平均 2.0 [1-4] であった。MMSE では HC 群 28.4 (1.1) と PD 群 29.0 (1.0), PSP 群 27.5 (1.6) に有意差 (Kruskal-Wallis) はなかったが, UX-TMT part B の CD (msec) では PD 群 241.8 (69.3) が HC 群 100.6 (27.6) ($p=0.010$) と PSP 群 164.9 (96.8) ($p=0.021$) より有意に遅延しており, 従来型 TMT part B 所要時間 (sec) では PSP 群 178.8 (49.4) が HC 群 87.2 (14.0) ($p=0.000$) と PD 群 102.4 (25.1) ($p=0.002$) より有意に遅延していた。PD の Yahr ステージと UX-TMT に相関は認めなかった (Spearman)。【結論】UX-TMT は従来型より視野範囲が狭く筆記動作がない反面, 線で結ばない等認知負荷は高い為, 従来型と異なる病状を捉える可能性があり, PD の前駆・潜在的認知機能障害検出に有用であることが示唆された。

P090 原発性副甲状腺機能亢進症の高齢 2 症例—認知障害の特徴と疼痛発生機序—

鶴岡 克行^{1,2}
¹総合上飯田第一病院, ²名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

【目的】【方法】原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) とは, 副甲状腺に生じた腺腫等が副甲状腺ホルモン (PTH) を過剰に分泌して, 身体・精神・神経系に様々な症状を呈する疾患である。副甲状腺腺腫による PHPT の自験 2 症例を提示し, それらの臨床症状と認知障害の所見, 切除術後の臨床経過等から, PHPT の病態, 認知障害の特徴, 疼痛発生機序について考察した。2 症例の患者家族から学会発表の同意を得た。

【結果】【結論】(1) 精神科に PHPT の患者が受診する可能性はかなり高いと思われた。(2) 一般の定期的診察や検査においても, 軽度の異常所見を軽視することなく, 細心の注意を払っての診療を心掛けるべきである。(3) PHPT 自験 2 症例では, 副甲状腺腺腫の外科的切除後の認知機能は, 身体症状や精神神経症状と同様に, 大幅に改善した。(4) PHPT の認知障害の特徴は, アルツハイマー病に類似はしているが, 特に注意力の低下が目立った。(5) 高 Ca 血症だけでなく, 過剰な PTH 自体, あるいは未解明の PHPT 関連生理活性物質が, 直接的に様々な身体・精神・神経症状を惹起する可能性があると思われた。(6) これまでに報告されたことがない新しい機序による疼痛, すなわち, 「機能的な中枢神経性疼痛」[全身性因子による疼痛]の可能性も検討すべきと思われた。(7) PHPT における疼痛発生機序の更なる解明が待たれるとともに, 高 PTH 血症のみの早期段階での身体・精神・神経症状の発症機序の解明が期待される。

P087 レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症におけるタウ沈着と神経炎症の相違

武内 智康¹, 寺田 達弘^{1,2}, 小尾 智一², 横倉 正倫³, 中村 友彦⁴, 尾内 康臣⁵
¹浜松医科大学学生体機能イメージング研究室, ²静岡てんかん神経医療センター脳神経内科, ³浜松医科大学精神科, ⁴浜松医科大学医学部附属病院脳神経内科, ⁵浜松光医学財団浜松 PET 診断センター

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) とアルツハイマー型認知症 (AD) の主病因蛋白は異なるが, タウ沈着と神経炎症の存在が共通して報告されている。今回 DLB と AD 患者におけるタウ沈着と神経炎症の相違を PET で検討した。【方法】全例 A β 陽性の DLB 群と AD 群, および健康群の各 16 人に対し, タウ沈着マーカーの [¹¹C]PBB3 と活性化ミクログリアを評価する [¹¹C]DPA713 の PET 撮像を行った。結合能は SRM 法で算出した。SPM8 の two-sample t-test を用いて群間比較を行い, ROI 法で各結合能の相関も検討した。【結果】DLB 群は健康群より, 後頭葉や頭頂葉で [¹¹C]DPA713 に正相関が見られた。群間比較の検討では, DLB 群は AD 群に比べ側頭葉や頭頂葉で [¹¹C]PBB3 と [¹¹C]DPA713 の集積が高く, 後頭葉の [¹¹C]DPA713 も高かった。【結論】側頭葉内側から後頭葉へのタウ沈着は, DLB のタウ病変の特徴を表している。しかし AD でも, 前頭側頭領域から後頭葉でのタウ集積がある。群間比較で DLB 群の後頭葉で差が見られなかったことから, 後頭葉のタウ沈着が AD より特徴的とは言えない。むしろ神経炎症は AD よりも高度であり, DLB の方が後頭葉を含めより神経障害の脆弱性が強いことを示唆した。

P089 パーキンソン病におけるドネペジルの疾患修飾効果: Delayed-start study

澤田 秀幸¹, 大江田知子¹, 高坂 雅之¹, 富田 聡¹, 梅村 敦史¹, 朴 貴瑛¹, 山本 兼司¹, 田原 将行¹, 清原 康介²
¹国立病院機構宇多野病院臨床研究部, ²東京女子医科大学公衆衛生学 (現, 大妻女子大学)

【背景】脳アセチルコリンは神経炎症に抑制的に作用するとされる。パーキンソン病 (PD) では初期より神経炎症が生じており, Donepezil がこれを抑制することで, 認知機能に疾患修飾作用 (Disease modifying effect) を持つ可能性に注目した。【方法】認知機能低下のない PD 患者 98 名を無作為に Donepezil 早期開始 (Early-start) 群と遅発開始 (Delayed-start) 群に割り付けた。二重盲検期 (Phase 1) は Early-start 群は Donepezil 5 mg を Delayed-start 群は Placebo をそれぞれ 96 週投与, 2 週 wash-out 期の後, オープンラベル期 (Phase 2) では, 両群ともに Donepezil 5 mg を 28 週投与した。【結果】開始時の MMSE は Early-start 群 27.6 (2.0) 点, Delayed-start 群 28.0 (2.1) 点。Phase 2 終了時までの MMSE 変化量は Early-start 群の方が Delayed-start 群より高い傾向がみられた。MMSE の低下は, アポリポタンパク E4 キャリアで顕著で, 薬効との間に強い交互作用が観察された。交互作用を考慮した解析では Early-start 群と Delayed-start 群との MMSE 変化量の差は 1.95 [0.33-3.57] 点, $p=0.018$ であった。Phase 1 での MMSE 変化量の傾きは Delayed-start 群より Early-start 群で緩やかであった ($p=0.048$)。【結論】Donepezil を早期に開始した場合, 2 年遅れて開始した場合に比べて, 認知機能の低下を抑制する傾向が見られた。この効果は, アポリポタンパク E4 キャリアで顕著で, 薬効とアポリポタンパク E4 とには強い交互作用がみられた。

P091 聴覚失認とプロソディ障害で発症し, [¹⁸F]PM-PBB3 PET で診断に至った tauopathy の 1 例

馬島 恭子^{1,6}, 小西 海香², 手塚 俊樹³, 高畑 圭輔^{2,5}, 岡本 康秀⁴, 関 守信³, 田淵 肇², 伊東 大介³, 三村 将²
¹東京都済生会中央病院脳神経内科, ²慶應義塾大学医学部精神・神経科, ³慶應義塾大学医学部神経内科, ⁴東京都済生会中央病院耳鼻咽喉科, ⁵量子科学技術研究開発機構量子生命科学・医学部門量子医学研究所, ⁶慶應義塾大学医学部生理学研究室

【目的】聴覚失認とプロソディ障害を呈する稀な症例において, [¹⁸F]PM-PBB3 PET により, タウオパチーの診断が行われたことを報告する。【症例】73 歳の右利き女性が 2 年前から徐々に言葉が聞き取りにくくなった。頭部 MRI で右側頭葉前方に軽度萎縮を認め, 脳血流 SPECT では同部位に軽度低灌流を認めた。DAT-SPECT では右線条体後方の集積が軽度低下していた。神経心理学的評価では知能は正常で, 記憶障害や構成障害は認めなかった (MMSE 27/30 点)。自発話は発話速度が低下し, プロソディ障害があったが, 構音障害や発語失行は認めなかった。標準失語症検査では, 呼称や語想起に問題はなかった。聴覚理解では, 話し言葉の認識は困難で, 復唱は一部障害されていた。読解と書字は完全に維持されていた。聴覚機能検査では, 語音聴力と時間分解能は低下しており, 語彙と判断された。環境音失認と失音も認め, 広義の聴覚失認と考えられた。 [¹⁸F]Florbetaben PET, [¹⁸F]PM-PBB3 PET の結果, アミロイドの沈着は認めず, 右後頭葉皮質, 大脳基底核の一部, 中脳, 視床にタウの沈着を認めた。Non-Alzheimer's disease (AD) タウオパチーと診断し, 経過と画像から背景病理は CBD の可能性が高いと考えた。【結論】Non-AD タウオパチーの臨床症状は多様で, 診断が困難な場合が多い。本研究で得られた知見は, [¹⁸F]PM-PBB3 が早期 Non-AD タウオパチーの診断のための重要なツールとなり得ることを示している。

P092 筋萎縮性側索硬化症における認知機能低下と予後に関する検討

梶田 道人^{1,2}, 熱田 直樹³, 中村 亮一³, 大嶽いり⁴, 小倉 礼¹, 原 一洋¹, 小林 靖², 渡辺 宏久⁴, 勝野 雅央¹, 祖父江 元³

¹名古屋大学脳神経内科, ²岡崎市民病院脳神経内科, ³愛知医科大学, ⁴藤田医科大学脳神経内科

To evaluate whether cognitive status at base line is a useful predictor of disease progression in ALS. We conducted a prospective longitudinal observational study. We defined the primary endpoint as TPPV free survival. Disease progression was assessed by speech, swallow, upper limb function, turning in bed and walking ability. We added another endpoint that they cannot communicate occasionally due to uncertain yes/no responses with Augmentative Alternative Communication (ACC). We investigated associations between cognitive status at base line and each endpoint. We recruited 147 patients with ALS. Cox regression analysis showed digit span backward was significant prognostic factor for primary endpoint. Word similarity judgement task (VC16) was significant for speech, and letter fluency was significant for communication with ACC. Kaplan Meier analysis showed curves divided by digit span backward were different on primary endpoint. It was also shown VC16 divided curves were different on speech and letter fluency divided curves were different on communication with ACC. Cognitive status at base line substantially was associated with TPPV free survival, speech and communication with ACC.

P094 脳挫傷の内・外側で組織変性, tau, α-synuclein 病理の程度が著しく異なった一剖検例

三木 知子^{1,2}, 横田 修^{1,2,3}, 石津 秀樹³, 竹之下慎太郎², 寺田 整司², 山田 了士²

¹きのこエスポール病院精神科, ²岡山大学学術研究院精神神経病態学, ³慈恵病院精神科

【目的】リン酸化タウやαシヌクレインは神経細胞間を伝播し病変が進展するとされる。しかし人ですそれを支持する所見を観察する事は稀で、αシヌクレインについては報告がない。我々は脳挫傷の51年後に剖検され、挫傷部位の辺縁系側と外側とで各種の病変の程度が著しく異なる例を経験したので報告する。

【症例】40才ボンベが顔に当たり意識消失、一般病院内の精神科入院。器質性妄想性障害。75才幻覚妄想で精神科入院。91才肺炎で死亡。

【病理】脳重1,387g。右下側頭回に小挫傷あり。HE染色で挫傷部は皮質が全層性に欠損し深部白質は粗鬆化。冠状断で皮質欠損部より内側(海馬側)の皮質では組織変性は高度だが、外側の皮質では変性が軽く厚みも保たれる。嗜銀性のNFTやneurotic plaqueは挫傷の内側では多数認め、一方外側では少ない。同様にαシヌクレイン病変も挫傷の内側では多数だが外側では少なく著しいコントラストを呈する。Aβ沈着は挫傷の内側で同等。病理診断はレビー小体病漏漫性新皮質型、Braak Parkinson's disease stage 6, Braak NFT stage VI, Thal phase 5, LATE stage 2。

【考察】皮質欠損部の内・外側でNFTとレビー小体形成に著しい差があった事は、皮質でのこれらの形成には皮質内の神経線維の連絡が必要であり、かつこれらの病変は海馬側から外側に向かって進展する可能性を示唆している。一方皮質のAβ沈着は皮質内の神経線維の連絡と無関係に出現すると考えられた。

P096 Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies

Yusran Ady Fitrah¹, Norikazu Hara¹, Akinori Miyashita¹, Hiroshi Shimizu¹, Zhu Bin¹, Liu Lixin¹, Tamao Tsukie¹, Mai Hasegawa¹, Kensaku Kasuga¹, Hiroyasu Akatsu², Daita Kaneda³, Mari Yoshida⁴, Ikuko Aiba⁵, Yuko Saito⁶, Shigeo Murayama⁶, Akiyoshi Kakita¹, JALPAC⁷, JVAC⁸, Takeshi Ikeuchi¹

¹Brain Research Institute, Niigata University, ²Nagoya City University, ³Fukushima Hospital, ⁴Aichi Medical University, ⁵Higashi-Nagoya Hospital, ⁶Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ⁷JALPAC consortium, ⁸J-VAC consortium

【Objectives】 This study aims to examine whether intermediate C9orf72 repeats contribute to the risk of tauopathies in Japanese. In addition, we analyze the possibility that longer repeat sizes are associated with the severity of the diseases or an expression level of C9orf72. 【Methods】 The size of C9orf72 repeats was determined by PCR-based fragment analysis in 155 controls and 345 tauopathies that consist of progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal syndrome (CBS), CBD, and PSP-autopsy confirmed. We performed RT-qPCR to assess C9orf72 expression levels in autopsy samples. 【Results】 The repeat size of C9orf72 ranged from 2 to 15 repeats in our population. Additional analysis showed that disease duration was associated with longer repeats (p=0.009) and reduction of one of C9orf72 isoforms expression in CBD (p=0.03). 【Conclusion】 The results suggest the frequency of intermediate repeat expansion is very rare and C9orf72 may play a role as disease modifier in tauopathies.

P093 アミロイド・タウPETプローブのアストロサイト様構造物に対する結合性評価

横山 裕香¹, 原田 龍一¹, 荒井 啓行², 工藤 幸司², 古本 祥三³, 岡本 信行¹, 谷内 一彦¹

¹東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, ²東北大学加齢医学研究所認知症治療薬開発寄附研究部門, ³東北大学サイクロロンRIセンター, ⁴東北医科薬科大学医学部薬理学

【目的】前頭側頭葉変性症のサブタイプ (FTLD-TDP-A) の一部の症例で報告されているチオフラビンSが反応するアストロサイト様構造物に対するアミロイド、タウPET薬剤の結合性を評価した。

【方法】各種標識プローブをもちいてオートラジオグラフィを実施した。また、環境応答性プローブBF-188を用いた蛍光染色を実施した。

【結果】オートラジオグラフィの結果、^[3H]PiBは特異的結合を認めなかったが、^[3H]THK-5351、^[18F]Flortaucipirは大脳皮質に瀰漫的な集積を認めた。BF-188染色の結果、アミロイド、タウ、αシヌクレイン、TDP-43とは異なる蛍光スペクトルでアストロサイト様構造物を染色した。

【結論】第一世代のタウPETプローブはFTLD-TDP-Aで認めるチオフラビンS陽性アストロサイト様構造物に結合性を示す可能性が示唆された。また、BF-188が異なる蛍光特性を示したことから、既存のミスフォールディングタンパク質とは異なる結合サイトを有していると考えられた。

P095 Corticobasal Syndromeの早期脳画像所見についての検討

中元ふみ子, 佐藤 達哉, 杉山 雄亮, 坂内 太郎, 山田美菜子, 関 大成, 椎尾 康
東京通信病院神経内科

【目的】Corticobasal Syndrome (CBS)における発症初期或は発症前の大脳萎縮の有無と臨床的特徴との関連を検討する。【方法】CBSと診断し、発症前に脳画像を撮像された3例の画像所見と臨床経過をまとめ、更にCBS12例を追加し検討した。【結果】

症例1. 75歳女性。2年前より左手の動かしづらさを自覚。初診時、左手指ジストニア、失行が目立ち、左上肢筋強剛も認めた。当科初診の5年前より近医にて頭部CTを毎年撮像されており、最初の脳画像ですでに右頭頂葉の萎縮を認め、5年の経過で明らかな萎縮の増悪を認めた。症例2. 64歳女性。無症候性の右頭頂葉萎縮を指摘され当科受診。初診から2年後に左手指失行が出現。症例3. 76歳男性。2年前より歩行時の左下肢の動かしづらさを自覚。初診時、左上下肢で筋強剛を認めた。初診の8年前に人間ドックで脳MRIを撮像し軽度右頭頂葉萎縮を認めていたが、初診時のMRI上も大脳萎縮に明らかな進行は認めなかった。発症後に初回脳画像を撮像された当科のCBS12例においては、皮質徴候で発症した3例は全て初診時画像で大脳萎縮を認め、錐体外路徴候で発症した9例の中では5例で初診時に大脳萎縮を認めた。【結論】皮質徴候で発症する場合には大脳萎縮が発症早期或は発症前から目立つのに対し、運動症状で発症する場合には脳萎縮は発症早期にはみられない場合がある。無症候性の片側大脳の萎縮を認めた際にはCBSの可能性を考慮し慎重に経過をみる必要がある。

P097 FIBGC with a novel heterozygous variant (c.902C>T/p.P307L) in SLC20A2

Kenji Sakai¹, Chiho Ishida², Koji Hayashi^{1,2,3}, Takayuki Kannon³, Kazuyoshi Hosomichi³, Nobuyuki Takei⁴, Akiyoshi Kakita⁵, Atsushi Tajima³, Masahito Yamada¹

¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Neurology, NHO Iou National Hospital, ³Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University, ⁴Department of Brain Tumor Biology, BRI, Niigata University, ⁵Department of Pathology, BRI, Niigata University

【Objects】 We describe a case of FIBGC with a novel heterozygous variant in *SLC20A2* (c.902C>T/p.P307L), coding type III sodium-dependent phosphate transporter (PiT-2).

【Case report】 A 72-year-old man at the death showed progressive cognitive impairment of 7-years clinical course with brain calcification in the basal ganglia, thalamus, and cerebellar dentate nuclei. 【Neuropathological findings】 In addition to typical mineral deposition in the brain as FIBGC, widespread occurrence of vasculopathic changes, cerebrovascular lesions, and vascular smooth muscle cell depletion were noted. Immunolabelling for PiT-2 demonstrated weaker staining of endothelial cells in the basal ganglia and ependymal cells than those in the control brains; however, western blotting analysis demonstrated preserved PiT-2 expression in the frontal cortex and cerebellum. 【Conclusions】 Abnormal clearance of inorganic phosphate in brain could be crucial for development of brain lesions in FIBGC with *SLC20A2* variants.

P098 プリオン病罹患率の性差についての検討

浜口 毅¹, 村松 大輝¹, 三條 伸夫^{2,3}, 阿江 竜介⁴, 中村 好一⁴,
塚本 忠⁵, 水澤 英洋⁵, 山田 正仁^{1,2}

¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学), ²九段坂病院内科 (脳神経内科),
³東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (脳神経内科), ⁴自治医科大学地域医療学セ
ンター公衆衛生学, ⁵国立精神・神経医療研究センター

【目的】プリオン病罹患率の性差について検討する。【方法】プリオン病サーベイランス委員会に確実例あるいはほぼ確実例と登録された孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 2,378 例 (男性 1,016 例, 女性 1,362 例), 遺伝性プリオン病 730 例 (男性 306 例, 女性 424 例), 硬膜移植後 CJD (dCJD) 81 例 (男性 35 例, 女性 46 例) を対象とした。【結果】我が国の 2000 年の人口で調整した人口 100 万人当たりの年齢調整罹患率は, プリオン病全体では男性 0.88/年, 女性 1.17/年, sCJD が男性 0.66/年, 女性 0.88/年, 遺伝性プリオン病が男性 0.20/年, 女性 0.26/年, dCJD が男性 0.017/年, 女性 0.025/年で, プリオン病全体および sCJD では有意に女性で罹患率が高かった。sCJD は 10 歳ごとの年齢階級における罹患率では, 70 歳代が最も高く (男性 3.6/年, 女性 3.8/年), 40-70 歳代では女性の罹患率が有意に高いが, 80 歳代では男性の罹患率が有意に高かった。遺伝性プリオン病で最も頻度の高い V180I 変異では 60, 70 歳代では女性の罹患率が有意に高いが, 80 歳代では男性の罹患率が有意に高かった。【結論】プリオン病全体や sCJD の罹患率は女性が高いが, sCJD や V180I 変異を持つ遺伝性 CJD では高齢になると男性の罹患率が高くなる。

P099 夜間低血糖により傾眠状態を繰り返してんかん発作と鑑別困難であった高齢認知症の 1 例

片山 由理¹, 松崎 丞¹, 西川 節²

¹社会医療法人弘道会守口生野記念病院脳神経内科, ²社会医療法人弘道会守口生野記念病院脳神経外科

【目的・方法】低血糖症状は交感神経症状と傾眠や痙攣を含む中枢神経症状に分かれるが, 高齢者は前者が現れにくく後者が主に現れる場合がある。今回, 傾眠をくりかえし複雑部分発作を疑って入院となったが, 入院後夜間の低血糖が判明した症例を経験したため, 病態について考察を行った。【結果】86 歳女性, 施設スタッフ訪室時に呼びかけに反応なく, 救急搬送された。来院後徐々に意識は改善, 一旦帰宅も再び同様の発作が再度搬送, 入院となった。てんかん疑いにてレベチラセタム開始となったがその後傾眠発作を繰り返した。空腹時血糖が低めであったため夜間複数回血糖測定したところ 60 台であり, 夕食後にブドウ糖 10g 内服開始した。改善なく 20g に増量し低血糖は軽減した。薬剤性低血糖は否定的であった。CT 検査で脳腫瘍は認めなかったがインスリン分泌は高めでありインスリンノーマは否定的でなかった。しかし ADL から選択的動脈内注入サンプリングは困難であり, 確定診断は得られなかった。【考察】高齢者は低血糖の自覚症状に乏しく, 急に中枢神経の機能低下を中心とした他覚症状が出現する場合があります。無自覚性低血糖と呼ばれる。本症例は意識状態と血糖値が必ずしも連動しておらず, 低血糖症状そのものでなく低血糖がてんかん発作の誘因になっていた可能性もある。高齢認知症者の繰り返す意識障害の原因として, 無自覚性低血糖を念頭に置く必要がある。

P100 反復性軽度頭部外傷の既往を有するアスリートの視覚性記憶障害と乳頭体萎縮の関係

宮田 真里¹, 高畑 圭輔¹, 斎藤 文恵², 田淵 肇², 三村 将²,
樋口 真里¹

¹量子医学研究所脳機能イメージング研究部, ²慶應義塾大学医学部精神神経科

【目的】ボクサー脳症に代表される反復性軽度頭部外傷の既往を有するアスリートの遅発性脳障害の 1 つに視覚性記憶障害がある。今回我々はその病態基盤を明らかにするため, 脳形態の特徴を voxel-based morphometry (VBM) を用いた容積変化の統計解析で全脳を網羅的に探索し, 視覚性記憶検査のスコアとの関連を評価した。【方法】アスリート 27 名 (男性 24 名, 43.9±10.9 歳, プロボクサー 18 名, 他 9 名) および年齢・性別を調整した 22 名の健常者 (男性 19 名, 44.4±14.2 歳) に対して 3T MRI 装置を用いて 3D-T1WI を撮像した。VBM は SPM12 で行い, 有意水準は peak level $p < 0.001$ (未補正) および cluster level $p < 0.05$ [FWE 補正] に設定した。局所脳容積は ITK-snap を用いて測定し, 視覚性記憶の評価には Rey-Osterrieth の複雑図形検査の遅延再生課題 (ROCF-DR) を用いた。【結果】アスリート群では健常群と比較して, VBM 解析で乳頭体や視床前方で有意な容積減少を認めた。定量評価ではアスリート群で乳頭体容積は有意に小さかった (アスリート群 vs. 健常群 = 143.6±54.4 vs. 227.9±30.6 mm³)。VBM による相関解析では, アスリート群の ROCF-DR スコアは乳頭体と, 乳頭体容積は視床前方に正の相関を認めた (all FWE-corrected $p < 0.05$)。【結論】反復性軽度頭部外傷の既往を有するアスリートには, Papez 回路の一部である乳頭体視床路に沿った容積減少があり, 視覚性記憶検査のスコアに関連した。

P101 成人発症神経核内封入体病の脳 MRI 所見の検討

針谷 康夫^{1,2}, 金井 光康¹, 関根 彰子², 美原 盤¹

¹美原記念病院認知症疾患医療センター, ²前橋赤十字病院神経内科

【目的】神経核内封入体病 (NIID) では拡散強調画像 (DWI) での大脳皮髄境界部 (CMJ) の高信号病変が特徴的だが, 高信号陰性の症例や小脳病変に着目した報告もなされている。自験例の MRI 所見を分析し, 小脳病変や経時的変化を検討した。【方法】皮膚生検あるいは遺伝子解析で診断した成人発症 NIID 患者 14 例 (男 7 例, 女 7 例) の頭部 MRI (診断時および 11 例では経時的変化) を分析した。DWI では CMJ 病変の半定量化, FLAIR では大脳白質病変の半定量化, 病変部位 (脳梁膨大部, 外包, 小脳虫部周囲, 中脳脚, 上小脳脚, 橋) および脳萎縮, 脳室拡大の有無を検討した。【結果】1) (診断時) DWI では 13/14 (93%) で前頭・頭頂葉の CMJ に線状高信号を認めた。2) FLAIR では, 大脳白質, 脳梁 (100%), 外包 (71%), 小脳虫部周囲, 中脳脚 (57%), 上小脳脚 (29%), 橋 (43%) に高信号を認めた。3) DWI 高信号陰性例では 8 年経過しても高信号 (-)。FLAIR では早期から大脳白質と小脳虫部周囲に高信号を認めた。4) CMJ, 脳梁の DWI 線状高信号は持続・明瞭化し, 経過とともに徐々に拡大融合して, FLAIR ではこれら線状病変を中心に白質病変が拡大進展した。5) (最終的には) 大脳萎縮, 小脳萎縮 (71%), 脳幹萎縮 (50%) を認め, 脳室拡大 (86%) がみられた。【結論】FLAIR では白質病変は進行度を反映するが, DWI 高信号陰性例や DWI 未施行例では, 小脳虫部周囲の白質病変が NIID の診断に役立つ可能性がある。

P102 物忘れを主訴に来院した扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの 2 症例

佐竹 祐人¹, 鐘本 英輝¹, 橋本 衛^{1,3}, 鈴木 麻希², 畑 真弘¹,
間宮 由真¹, 三浦 耕人⁴, 山川 麻貴¹, 和田 民樹¹, 坪本 大喜¹,
小泉 冬木¹, 末廣 聖^{1,5}, 佐藤 俊介¹, 吉山 顕次¹, 岩瀬 真生¹,
森 悦朗², 池田 学¹

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²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, ³近畿大学医学部精神神経学教室, ⁴大阪精神医療センター精神科, ⁵阪和いずみ病院

症例は 61 歳 (症例 1) と 62 歳 (症例 2) の男性 2 例である。両者とも物忘れを家人の主訴として当科を紹介受診し, 初診時の MMSE は 25 点と 26 点で全般性認知機能は保たれていたが, WMS-R で遅延再生指標 50 以下と顕著な近時記憶障害を認めた。また過去数十年にわたり, 印象深い家族旅行や仕事上の出来事などが想起出来ない, といった遠隔記憶障害も認められた。頭部 MRI で視覚的には側頭葉内側部を含め目立った萎縮はなく, 両側扁桃体腫大を認めた。FreeSurfer で頭蓋内容積に対する両側扁桃体の割合を定量したところ, それぞれ症例 1 で 0.243%, 症例 2 が 0.268% であり, 認知機能が正常な平均 65.0 (SD 1.7) 歳男性 3 例の 0.176 (SD 0.004) % と比較して腫大が認められた。両側海馬の割合は症例 1 で 0.601%, 症例 2 で 0.514%, 対照群で 0.522 (SD 0.054) % であった。血液, 脳脊髄液からは脳炎や脳症を疑う所見はなく, 扁桃体腫大の原因は特定できなかった。アミロイド PET は両者とも陰性であった。複雑部分発作の病歴が得られ, 脳波でも側頭部に頻発する棘波を認め, 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん (TLE-AE) と診断した。2 症例とも抗てんかん薬でてんかん発作は消退ないし軽減し, 少なくとも半年は認知機能障害の進行を認めなかった。物忘れを訴え受診した患者に扁桃体腫大を認めた場合, てんかん性健忘を疑い, 脳波や遠隔記憶を検査することが望ましい。

P103 A report of genetic CJD-M232R patient presenting with sporadic fatal insomnia

齊藤 勇二¹, 滝澤 歩武¹, 佐野 輝典², 松井健太郎², 佐藤 克也³,
北本 哲之⁴, 水澤 英洋¹, 高尾 昌樹², 高橋 祐二¹

¹国立精神・神経医療研究センター脳神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター臨床検査部, ³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻, ⁴東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

We report clinicopathologic studies of a genetic CJD patient with M232R mutation (gCJD-M232R) of the prion protein (PrP) gene (*PRNP*) presenting with sporadic fatal insomnia (sFI). A 69-year-old male developed diplopia, dizziness, gait disturbance, and progressive dementia. He showed mildly disturbed consciousness, fluctuating fever, and tachycardia. Neurologic examination revealed dementia, ataxia, extrapyramidal/pyramidal signs, sleep disturbance, and dysautonomia. Polysomnography showed disruption of the normal sleep cycle. Thalamic atrophy with hypometabolism was detected. He died 11 months after the onset. Genetic analysis of *PRNP* revealed M232R mutation and 129MM polymorphism. Neuropathologic evaluation showed severe neuronal loss and gliosis especially of the thalamus and inferior olivary nucleus. Immunohistochemistry revealed abnormal PrP (PrP^{Sc}) deposit in the temporal and frontal cortex where spongiform changes with small vacuoles were noted. Type-2 PrP^{Sc} was detected by western blot analysis. Clinicopathologic features of this patient were compatible with sFI. The discordant clinicopathologic phenotype of gCJD-M232R suggests other factors may contribute to the phenotype.

P104 多系統萎縮症における認知機能障害と脳脊髄液バイオマーカーの検討

徳武 孝允¹, 春日 健作², 月江 珠緒², 樋口 陽², 下畑 享良³, 小野 寺理¹, 池内 健²

¹新潟大学脳研究所脳神経内科, ²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ³岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

【目的】多系統萎縮症 (MSA) はオリゴデンドログリア細胞質内の不溶化した α -シヌクレインからなる封入体 (グリア細胞質内封入体) を特徴とし、オリゴデンドログリア前駆細胞 (OPC) の機能障害がおこなることが示唆されている。多系統萎縮症患者において OPC のマーカーである NG2 と認知症関連バイオマーカー、 α -シヌクレインに着目し、脳脊髄液中バイオマーカーと認知機能などの臨床症状との相関について検討した。【方法】当院で MSA (Gilman 分類 probable または possible) と診断したのべ 53 例の脳脊髄液検査を行い、脳脊髄液中 NG2、 α -シヌクレイン、認知症関連バイオマーカー (A β 42、リン酸化タウ、総タウ) を測定し、対照群と比較した。脳脊髄液中 NG2 と α -シヌクレインや認知症関連バイオマーカーとの相関について検討し、バイオマーカーと認知機能 (MMSE) との関連を検討した。【結果】MSA 患者において、対照群と比較して、有意に脳脊髄液中 NG2 の上昇を認め、 α -シヌクレインは有意に低下を示した。MSA 患者において、脳脊髄液中 NG2 と A β 42、総タウが正の相関を示した。脳脊髄液中 NG2 と MMSE とは相関を示さなかった。【結論】MSA 患者脳脊髄液中において NG2 が増加していた。また脳脊髄液中 NG2 と A β 42、総タウが正の相関を示した。DLB 患者では、脳脊髄液中 NG2 が低下するとの報告がされており、レビー小体を有する疾患と MSA の鑑別などに有用な可能性も示唆された。

P106 全身型プリオン蛋白沈着症とクロイツフェルト・ヤコブ病の関係

松園 構佑, 阿南 悠平, 三浦久美子, 益子 貴史, 小澤 忠嗣, 鈴木 雅之, 小澤 美里, 小出 玲爾, 田中 亮太, 藤本 茂
自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門

【目的】日本で発見されたプリオン遺伝子 (PRNP) の「D178Efs25X」、「Y162X」変異ではいずれも全身型プリオン蛋白沈着症を来す。全身型プリオン蛋白沈着症に関してこれまで我々が得た知見と、同病と共通するクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の病態について報告する。【方法】PRNP Y162X 変異症例について、消化器系、神経系、感覚系に関する臨床と病理所見を解析した。CJD の実症例ならびに既報告の知見と Y162X 変異症例の特徴について対比した。【結果】全身型プリオン蛋白沈着症の特徴として、1) 家族性の発症、2) 顕著な自律神経障害、3) 末梢神経を含む全身臓器への異常プリオン蛋白 (PrP) の沈着、が認められる。さらに、Y162X 変異症例での検討の結果、4) 難治性食道アカラシアの原因となる、5) 食道粘膜の基底膜周囲に PrP が沈着する、5) 皮膚真皮に PrP が沈着する、6) 視神経の萎縮と視力障害を来す、ことが明らかになった。CJD でも近年、「腓腹神経と迷走神経に PrP が沈着する」、「皮膚生検で PrP の反応を認める」、「視神経を含めた視力障害を来す」等、全身型プリオン蛋白沈着症と共通する症候が報告されている。【結論】全身型プリオン蛋白沈着症と CJD には共通の病態を認める。全身型プリオン蛋白沈着症の病態を明らかにすることで、プリオン病全体の病態解明に繋がる可能性がある。

P108 神経サルコイドーシス患者の高次脳機能障害について

武久 康¹, 永野 智浩¹, 西村 真帆², 宇都宮春佳², 佐久川 亮³, 別所 昭宏³, 石原 久司⁴, 竹内 彩子⁴, 池田 知佳⁵, 田村麻衣子⁵

¹岡山赤十字病院脳神経内科, ²岡山赤十字病院リハビリテーション科, ³岡山赤十字病院呼吸器内科, ⁴岡山赤十字病院耳鼻咽喉科, ⁵岡山赤十字病院病理部

【目的】サルコイドーシスは、肺や皮膚、眼など、全身性のさまざまな臓器を障害する全身性疾患で、神経組織を障害する神経サルコイドーシスは多様な症候を呈し全体の約 5% と稀で、神経サルコイドーシスにおいて障害される部位は、脳神経、髄膜 (軟膜) 病変、硬膜病変、脳実質病変、脊髄症および末梢神経障害に分けることができる。【方法・対象】当院で、サルコイドーシス診断基準 2015 によりサルコイドーシスと診断された患者 5 名 (すべて女性 (年齢 44-84 歳, 平均年齢 62.6 歳)) の初発症状、病型、髄液検査、心機能、脳 MRI、脳血流 SPECT および高次脳機能検査を行った。【結果】脳神経障害 3 例、末梢神経障害 1 例、脊髄症 1 例、髄液検査では細胞数増多 3 例、蛋白上昇 4 例、NSE 上昇 5 例、ACE 上昇 2 例、sIL2R 上昇 4 例、気管支等生検病理診断 5 例、脳 MRI 脳室拡大 2 例、脳血流 SPECT 前頭葉血流低下 4 例、高次脳機能低下し特に遂行機能や注意機能障害 4 例。【考察】神経組織での診断がされておらず、2018 年の NCCG の神経サルコイドーシスの診断基準では 5 例全て 'probable' にどまり細心の注意が必要である。限局的な脳神経障害でも脳血流の低下を認め、高次脳機能低下が治療等により改善される例がある。【結論】治療により当初の主訴以外に高次脳機能が回復する可能性があり、早期診断し治療することが肝要である。【倫理的配慮】高次脳機能検査および脳血流 SPECT を施行する際、口頭で説明し文書で同意を得た。

P105 Creutzfeldt-Jakob 病の 3 剖検例

松尾 宏俊¹, 田原 美喜^{1,4}, 瀬川 由佳², 八田 告², 後藤 大輝³, 関川 利率⁴, 長谷川正人⁵, 荻田 謙治⁶, 小山 威夫⁶, 赤木 明生⁷, 三宅 マヤ⁷, 吉田 真理⁷, 岩崎 靖⁷

¹近江八幡市立総合医療センター脳神経内科, ²近江八幡市立総合医療センター腎臓内科, ³近江八幡市立総合医療センター循環器内科, ⁴近江八幡市蒲生郡医師会, ⁵近江温泉病院内科, ⁶近江温泉病院精神科, ⁷愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】Creutzfeldt-Jakob 病 (以下、CJD) の 3 剖検例を臨床病理学的に検討する。【症例】症例 1 は死亡時 66 歳、男性。X 年 6 月頃からの忘れが出現。頭部 MRI 拡散強調画像 (以下、MRI-DWI) で、両側大脳皮質に高信号あり。脳波で周期性同期性放電 (以下、PSD) あり。髄液総 tau/14-3-3 蛋白はともに陽性。全経過は約 2 か月半。症例 2 は死亡時 64 歳、女性。Y 年 3 月頃からの忘れが出現。MRI-DWI で両側大脳皮質に高信号あり。髄液 14-3-3 蛋白は QUIC 法のみ陽性。全経過は約 3 年。症例 3 は死亡時 72 歳、女性。Z 年 1 月からの忘れ、その後、妄想的発言が出現。MRI-DWI では基底核、視床、海馬で高信号。脳波での PSD はなし。髄液総 tau/14-3-3 蛋白はいずれも陽性。Prion 蛋白遺伝子解析では変異はなく、Codon129 が Met/Val (MV 型) だった。全経過は約 11 か月。【結果】各症例の固定前脳重量は、症例 1: 1,250 g、症例 2: 940 g、症例 3: 1,050 g だった。肉眼的な大脳皮質の萎縮は、症例 1 のみ軽度。組織所見では、いずれも大脳皮質に海綿状変化を認め、症例 3 では小脳に Kuru 斑を認めた。プリオン蛋白 (PrP) に対する抗体を用いた免疫組織化学的染色では、いずれも大脳皮質に PrP の沈着あり。Western blot の解析結果と合わせて、症例 1 は MM1+2C、症例 2 は MM2C、症例 3 は MV2K と診断された。【結論】CJD の診断確定のためには神経病理学的検索が不可欠である。本疾患の病態解明のために、臨床病理学的検討の蓄積が必要と考えられる。

P107 錐体ジストロフィーを伴った神経核内封入体病の 1 例

片山 隆行¹, 高橋 佳恵¹, 箭原 修¹, 澤田 潤², 石田 健一², 齋藤 司², 遠藤 寿子², 浅野明日香², 長谷部直幸²

¹市立旭川病院神経内科, ²旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野

【目的】錐体ジストロフィーを伴った神経核内封入体病 (NIID) について、その臨床的特徴を明らかにする。【方法】症例は 65 歳女性 (入院時)。既往歴は気管支喘息・高血圧。家族歴：父母はくも膜下出血で死去。子は 2 人。現病歴：52 歳より両眼視力低下あり眼科通院中であった。61 歳頃より不安・不眠・抑うつ・嫉妬妄想・希死念慮・幻覚等あり精神科に通院。また尿失禁もあり。63 歳頃より物忘れあり 65 歳時に当科紹介。広基性小刻み歩行を認め HDS-R 4、MMSE 12、FAB 6、MoCA-J 9 と低下あり。神経学的・眼科的評価を行った。【結果】血液・髄液検査では異常なし。脳 MRI では両側皮質下～深部白質に FLAIR 高信号域を認め、拡散強調画像では前頭頭頂葉の皮髄境界部に高信号域を認めた。右前腕皮膚生検ではユビキチン染色には異常はなかったが p62 染色で脂肪細胞に核内封入体が認められた。眼科的評価 (52 歳時) では両眼矯正視力 0.2、石原式色覚検査で高度障害あり、視野検査では中心暗点あり。網膜電図 (ERG) では Flash ERG は異常なし、Flicker ERG は同意得られず未実施。多局所網膜電位検査では後極感度不良であった。以上から錐体ジストロフィーが示唆された。現在は失明状態である。【結論】近年 NIID における錐体ジストロフィーの報告が散見され、NIID の随伴症状として注目すべき所見と考えられた。

P109 慢性硬膜下血腫に対する外科治療の認知機能障害への有効性

鈴木 祥生, 青井 瑞穂, 佐々木 亮, 大高 稔晴, 荒木 孝太
聖隷横浜病院脳神経血管・高次脳機能センター脳神経外科脳血管内治療科

【はじめに】慢性硬膜下血腫は治療可能な認知症とされているが、軽度認知機能低下のみだと外科的治療を躊躇することもある。今回当院で経験した手術例において認知機能の変化から治療効果を検証したので報告する。【対象】2019 年 1 月から 2021 年 2 月までに当院で外科治療を行い術後に認知機能検査を行った 63 例を対象とした。男性 44 例、女性 19 例、平均年齢は 80.9 歳。左側病変が 28 例、右側病変が 24 例、両側病変が 11 例。認知機能低下のみの症例が 24 例。【方法】全例穿頭ドレナージ術を施行した。術前と退院直前に認知機能検査 (MMSE と HDS-R) を行った。【結果】術前に認知機能低下を認めた症例は 37 例。正常であった症例は 26 例。平均 15.9 日の入院期間中に認知機能が改善した症例は 48 例 (76%)、悪化した症例は 2 例で、変化がなかった症例は 13 例。術前認知機能低下症例での改善率は MMSE で 83.3% (平均 6.5 点)、HDS-R で 73.9% (平均 6.3 点)。認知機能正常症例でも MMSE で 2.0 点、HDS-R で 2.6 点の改善が見られた。術前認知機能低下が術後正常まで改善した症例は 11 例 (30%)。改善率は左側病変で 87% (MMSE で 4.25 点、HDS-R で 4.8 点)、右側で 79% (MMSE で 3.2 点、HDS-R で 2.8 点)、両側病変で 100% (MMSE で 6.2 点、HDS-R で 6.6 点)。最も改善度が高かったのは麻痺のない術前認知機能低下であった。【結論】慢性硬膜下血腫により程度の差はあれ容易に認知機能の低下を来し、外科手術によって多くの症例で改善することが示された。

P110 認知症を呈し TDP-43 蛋白蓄積症と嗜銀顆粒性疾患を主徴とした 2 症例の病理分布の検討

荒川 晶, 松原 知康, 織田 麻琴, 村山 繁雄, 齊藤 祐子
東京都健康長寿医療センター 神経病理・高齢者ブレインバンク

【目的】2019 年に LATE (limbic age-associated TDP-43 proteinopathy) の概念が提唱されたが、嗜銀顆粒性疾患を合併する例が考慮されていない点が課題である。今回、辺縁系主体に広範な TDP43 蛋白蓄積症と嗜銀顆粒性疾患を主徴とした 2 症例の病理分布を検討する。【方法】症例 1 は 94 歳女性。症例 2 は 78 歳男性。経過 7 年、10 年の認知症を有した。当施設で病理解剖を行い肉眼的・組織学的な神経病理学的検索を行った。【結果】脳重は症例 1 で 1,114 g、症例 2 で 1,203 g。肉眼的には症例 1,2 とも両側海馬の萎縮と海馬支脚の狭小化を呈し、症例 2 では扁桃体・側頭極の萎縮を伴った。組織学的には両症例とも海馬支脚を主体として海馬、扁桃体に高度な神経細胞脱落を呈し、抗リン酸化タウ抗体陽性、Gallyas 染色陽性の嗜銀顆粒と抗リン酸化 TDP-43 抗体陽性の神経細胞質内陽性所見と変性神経突起を多数認め、神経核内陽性所見をごく少数認めた。症例 2 では同様の構造物を数を減じて乳頭体・前帯状回・島回や被殻・淡蒼球・視床、前頭側頭葉、さらに黒質・青斑核・網様体に認めた。両症例とも Amyloid β 、 α -synuclein の蓄積、神経原線維変化は軽度で留まった。【結論】TDP-43 蛋白蓄積症と嗜銀顆粒性疾患の分布は海馬扁桃体を主体としつつ、辺縁系・基底核・大脳皮質・脳幹へ広範な拡がりが見られ、両者の分布は一致する傾向があった。両疾患のスペクトラムを理解する上で重要な症例と考え報告した。

P112 当院での認知症を伴った筋萎縮性側索硬化症における剖検例

石川 愛, 武田 貴裕, 國分さゆり, 常山 篤子, 齋藤裕美子, 磯瀬沙希里, 伊藤喜美子, 本田 和弘, 新井 公人
国立病院機構千葉東病院

【目的】当院で 2017-2020 年に剖検された筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 8 例のうち、認知症を伴う ALS の 4 例の病理学的特徴を検討した。【結果】症例 1. 死亡時 79 歳の女性。左上肢の筋力低下で発症し、MMSE 24. FAB 17. 近時記憶障害がみられた。呼吸不全で死亡した (経過 2 年)。Thal phase 3, NFT Braak stage (BS) 4, AG stage 2 であった。症例 2. 死亡時 67 歳。構音障害で発症し、MMSE 24. FAB 9. 初期に物忘れ症状と妄想の出現みられた。呼吸不全で死亡した (経過 3 年)。Thal phase 5, NFT BS 4, AG stage 0 であった。症例 3. 死亡時 80 歳。上肢の筋力低下で発症し MMSE 18. FAB 7. 呼吸不全で死亡した (経過 1 年半)。Thal phase 0, NFT BS 2, AG stage 0 であった。症例 4. 76 歳女性。右上肢の筋力低下で発症し TPPV 管理となった。徐々に意思疎通ができなくなり多臓器不全で死亡した (経過 12 年)。Thal phase 0, NFT BS 2, AG stage 0 であった。4 症例で TDP-43 は運動ニューロン、大脳皮質から辺縁系に広範に広がり認めた。Lewy 病理は認めなかった。【考察】ALS の認知機能障害は、前頭側頭葉認知症 (FTLD) を伴うことが知られているが、TDP-43 病理は広範にあるものの、4 症例のうち 2 症例でアルツハイマー病理、1 例で歯髄顆粒性病理を有していた。ALS でも初期に物忘れ症状がある症例では混合病理も念頭に入れるべきと思われる。

P114 進行性認知症と Parkinsonism を呈し、黒質変性を認めた TDP-43 proteinopathy の 1 剖検例

富田 聡¹, 井上貴美子², 山下 里佳², 大江田知子¹, 山本 兼司¹, 高坂 雅之¹, 朴 貴瑛¹, 野元 翔平¹, 石原 稔也¹, 藤村 晴俊², 村山 繁雄², 澤田 秀幸¹

¹国立病院機構宇多野病院脳神経内科、臨床研究部、²国立病院機構大阪日根山医療センター脳神経内科

【目的】進行性認知症とパーキンソンズを呈し、病理検査で海馬および黒質の神経脱落および TDP-43 凝集を認めた 1 剖検例を報告する。【臨床経過】症例は 74 歳男性。軽度のエピソード記憶障害を初発症状とし、脳 MRI 検査で中等度の両側側頭葉内側萎縮を認め、アルツハイマー型認知症と診断した。その後、認知機能は緩徐に低下した。78 歳時、頻回の転倒、動作緩慢、前傾姿勢、小刻み歩行が出現した。L-dopa 400 mg/日以内服により、パーキンソンズが部分的に改善 (UPDRS Part III で 44 点から 34 点) し、着替えや歩行にかかる時間が短くなるなど、ADL 改善効果が確認された。ドーパミントランスポーター SPECT 検査では、両側線条体の高度取り込み低下を認めたが、心筋 MIBG シンチグラフィ検査は正常であった。82 歳、繰り返す誤嚥性肺炎にて死亡した。【病理検査】死後 1 時間後に剖検を行った。固定前脳重量は 1,200 g であった。肉眼的評価では、黒質の著明な色素脱失、および扁桃体、CA1、海馬台の高度萎縮を認めた。顕微鏡的評価では、海馬および黒質に高度の神経脱落を伴う TDP-43 凝集を認めた。齋藤ステージ 3 の嗜銀顆粒を認めたが、アミロイド斑は軽微であり、 α シヌクレイン病理変化は認めなかった。【結論】TDP-43 proteinopathy に関連したパーキンソンズを呈した認知症症例はこれまでに報告はなく、今後症例の蓄積が望まれる。

P111 ヒト剖検脳に対する MAO-B PET プローブ [¹⁸F]SMBT-1 の結合

原田 龍一^{1,3}, 堵 怡青¹, 横山 裕香¹, 古本 祥三², 工藤 幸司³, 荒井 啓行³, 畠野 雄也⁴, 石原 智彦⁴, 小野寺 理⁴, 吉田 眞理⁵, 北本 哲之⁶, 岩崎 靖⁵, 谷内 一彦⁷, 岡村 信行^{2,7}

¹東北大学医学部機能薬理学、²東北大学サイクロトロン RI センター、³東北大学加齢医学研究所認知症治療薬開発寄附研究部門、⁴新潟大学脳研究所神経内科、⁵愛知医科大学加齢医学研究所、⁶東北大学医学部病態神経学、⁷東北医科薬科大学医学部薬理学

【背景】我々は反応性アストロサイトを高発現しているモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) を標的とした PET プローブ [¹⁸F]SMBT-1 を開発した (Harada R et al., J Nucl Med. 2021)。本研究では、アルツハイマー病 (AD) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) の疾患脳に対する [¹⁸F]SMBT-1 の結合性を評価した。

【方法】[¹⁸F]SMBT-1、[¹⁸F]Florbetaben、[³H]MK-6240 を用いて同一切片で In vitro オートラジオグラフィを実施した。また、脳ホモジネートを用いて各種プローブの結合性を評価した。

【結果】アミロイド (+)、タウ (-) の後部帯状回の切片において、[¹⁸F]SMBT-1 は斑状の集積を示し、[¹⁸F]Florbetaben の集積部位と重なっていた。また、アミロイド (+)、タウ (+) の Braak VI の AD 切片において、[¹⁸F]SMBT-1 の集積は [¹⁸F]Florbetaben と [³H]MK-6240 の両方の集積と重なっていた。さらに GRN 変異を認める前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP-A) の切片でも非常に高い [¹⁸F]SMBT-1 の集積を認めた。

【結論】[¹⁸F]SMBT-1 は AD の病初期段階からアミロイドの近傍に存在する反応性アストロサイトを検出でき、また FTLD の病変探索にも活用できる可能性が示唆された。

P113 意味性認知症の臨床症候および神経画像変化からみた病態進展機序の検討

河上 結^{1,2}, 品川俊一郎³, 根本 清貴⁴, 峰村 明里², 高崎 恵美³, 雨宮きよみ², 大島 健一², 新里 和弘², 渡辺 亮平⁴, 野中 隆¹, 新井 哲明¹, 長谷川成人¹

¹東京医科学総合研究所認知症プロジェクト、²東京都立松沢病院、³東京慈恵会医科大学精神医学講座、⁴筑波大学医学部系精神医学

【目的】意味性認知症 (svPPA) は、8 割が FTLD-TDP typeC の背景病理を有し、臨床段階で病理型の予測が出来ることから TDP-43 進展モデルとして有用であるが、特異的な PET プローブは未だなく、臨床での早期介入は遅れている。病態進展のプロセスを明らかにするため、臨床症候と神経画像による前方視的検討を行なった。【方法】svPPA11 例 (初診時年齢 63.9 \pm 8.1 歳) に対し、最長 5 年間、臨床症候抽出および神経画像評価を経時的に行った。画像評価法として、voxel based morphometry (VBM) で萎縮の推移を評価し、拡散テンソル画像 (DTI) によって初期領域と繋がる白質線維を可視化し、変性蛋白の進展を検証した。【結果】全例が単語の意味理解障害や呼称能力障害で発症し、初期から 36% の症例で無関心を認めた。神経画像上、全例が左優位の側頭極萎縮を認め、測定開始時において扁桃体が最も顕著 (健常に対し -5.29 標準偏差) であった。DTI では、病初期から鉤状束や下縦束などの側頭極に起始する連合線維の変性を伴っていた。【結論】TDP typeC 病理を伴う svPPA 剖検脳においては、側頭極に加え扁桃体が TDP-43 蓄積の最初期病変である可能性が示唆されており、臨床段階でも同部位を起点とし、神経線維連絡を介した段階的かつ急速な変性蛋白の伝播が示唆された。

P115 ローマ字主体の失書とタイピング障害を認めた進行性非流暢性失語の 1 例

櫻田 直了, 入江 研一, 盛満 真人, 森高 泰河, 今居 達也, 菊池 真介, 立石 貴久, 谷脇 考恭
久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

【目的】【方法】76 歳男性。右利き。主訴は言葉が出づらい。退職まで県庁職員としてローマ字タイピングは速い方であった。X 年 10 月より喚語困難、失名辞が出現するようになった。X+1 年 5 月に失語が疑われ、精査目的に当科へ入院となった。入院時身体所見では、高次脳機能障害として失文法や喚語困難、失名辞、音韻性錯語、錯書、失書を認めた。文字の書き取り・読みでは、漢字の錯書や、ローマ字表記で濁音や拗音、促音の省略・誤答が目立った。タイピング課題では、特に濁音や拗音、促音の変換で顕著な障害が見られた。神経心理学検査は MMSE で 26 点、HDSR で 26 点、FAB で 11 点と前頭葉機能低下が優位であった。頭部 MRI では両側中下前頭後部と左角回、線状回にそれぞれ脳萎縮を認めた。脳血流 SPECT では MRI での脳萎縮と同部位の両側前頭葉、特に左中下前頭に血流が低下しており、角回にも血流低下を認めた。【結果】症候としてローマ字、特に濁音や拗音、促音の失書が目立つ進行性非流暢性失語と診断した。【結論】過去の報告から脳梗塞症例を主体にローマ字の読み書きに関する病巣として、角回やシルビウス裂上部の報告が散見される。また、既報告では濁音や拗音、錯書の病巣に関する報告は左中前頭後部が指摘されている。ローマ字変換においても濁音や拗音、促音の責任病巣として、左中前頭後部が示唆され、それらが変性疾患初期症状として出現した貴重な症例であった。

P116 頭蓋内出血を繰り返した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の一例

赤木 明生¹, 橋本 里奈², 饗場 郁子², 犬飼 晃², 池田 知雅¹, 陸 雄一¹, 宮原 弘明¹, 吉田 眞理¹, 岩崎 靖¹
¹愛知医科大学加齢医学研究所, ²独立行政法人国立病院機構東名古屋病院脳神経内科

【Introduction】 We report an autopsy case of a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and repeated intracranial hemorrhage (ICH). **【Patient】** At 43 years of age, the patient developed putaminal hemorrhage. He showed a depressive tendency and loss of cognitive function and developed akinetic mutism with myoclonus after 2, 3, and 5 months, respectively. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging showed high signal intensity regions in the cerebral cortex. **【Pathological findings】** Macroscopically, hematomas were present in the right occipital and parietal lobes. Further, cerebral gray matter showed severe tissue rarefaction, gliosis, and neuronal loss. Immunohistochemical analysis revealed synaptictype prion protein (PrP) deposition. Mild atherosclerosis was observed. Gene analysis for PrP revealed no mutations. Western blot analysis indicated the presence of a type 1 scrapie PrP. **【Discussion】** There is no report of sCJD with repeated ICH. In our patient, atherosclerosis is the most likely cause of ICH. Repeated ICH is likely accidental as the cumulative 10-year ICH recurrence rate in Japan is 55.6%. **【Conclusion】** Patients with sCJD may have repeated ICH.

P118 認知症併存脳卒中患者のリハビリテーションにおける認知症治療調整の重要性

青山 雄一
平成記念病院脳神経外科

脳卒中患者における高齢者の占める患者は、平成 26 年度ではリハビリ対象となるような入院患者で 75 歳以上の後期高齢者が約半数を占める。後期高齢者の場合、脳卒中発症以前から認知症に罹患しており脳卒中発症を契機に認知症が増悪、変動する可能性が高い。今回、当院脳卒中発症認知症患者に対して認知症治療の調整がリハビリ上有用であった例を報告する。症例 1 81 歳男性。軽症認知症と診断されていたが無投薬で自宅で自立した生活を送っていた。右後頭葉の脳塞栓。出血性梗塞を発症。手術を含む治療を受けたが、術後も意欲が低下し会話も限定的でリハビリの施行が困難であった。しかしドネペジル 5 mg 使用開始 10 日後には意欲は改善し従前にも応じ、歩行訓練などが可能となった。症例 2 79 歳女性。もともと易怒性を主体とした BPSD を伴う認知症と診断されメマンチン 20 mg が処方されていた。左片麻痺にて右基底核部の Large lacunar 梗塞を発症し、急性期病院での治療後に発症 14 日目に当院へ転院となった。転院時は覚醒がわるく、傾眠で活動性も低く、リハビリも停滞し、経口での食事摂取も不安定であった。メマンチンがそのまま継続されていたため即時中止したところ覚醒、活動性は改善、食事摂取も安定し、さらにドネペジル 2 mg の追加によってリハビリへの意欲も改善した。以上のように、脳卒中発症後には認知症の症状変動があり、適切に抗認知症薬の調整が重要であると思われる。

P120 初発ラクナ梗塞患者の cerebral microbleeds と認知機能の検討

中森 正博^{1,2}, 細見 直永^{1,4,5}, 上村 鉄兵^{1,2}, 林 有紀^{1,2}, 今村 栄次², 若林 伸³, 丸山 博文¹
¹広島大学大学院脳神経内科学, ²翠清会梶川病院脳神経内科, ³翠清会梶川病院脳神経外科, ⁴近森病院脳神経内科, ⁵広島大学原爆放射線医学研究所疾患モデル解析研究分野

【目的】 脳血管病は認知症の危険因子として重要視されている。今回初発ラクナ梗塞患者における認知機能と頭部 MRI 所見を比較し検討した。 **【方法】** 2011 年 7 月～2018 年 12 月に当院へ初発ラクナ梗塞で入院し、認知症の既往がなく、頭部 MRI 検査を施行された患者 273 名を対象とした。白質病変の重症度について Fazekas 分類を用い、grade 0, 1 を軽度、grade 2, 3 を重度とした。Cerebral microbleeds (CMBs) について深部型、脳葉型、混合型に分け、単数か複数かで評価した。患者背景として年齢、性別、BMI、教育歴、既往歴（高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病）、生活歴（喫煙歴、飲酒歴）を調整因子として使用した。単変量解析にて MMSE と相関する因子を検討し、p 値 0.20 未満の因子で多変量解析を行った。 **【結果】** 平均年齢 72.0±11.2 歳、平均 MMSE 26.9±2.7 であった。単変量解析にて MMSE と相関する因子として、年齢、BMI、教育歴、慢性腎臓病、periventricular hyperintensity、脳葉型 CMBs、混合型 CMBs が抽出された。多変量解析を行うと脳葉型 CMBs (p=0.006)、混合型 CMBs (p=0.007) が有意に独立した相関因子として認められた。 **【考察】** 脳葉型 CMBs が認知機能低下に強く関与する可能性が示唆された。

P117 HTRA1 変異ホモおよびヘテロ接合例が混在して見出された CARASIL の一家系

近藤 恭史, 杉村 啓鷹, 松野 淳洋, 吉長 恒明, 中村 勝哉, 関島 良樹
信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

【目的】 禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 (CARASIL) は HTRA1 変異に起因する家族性脳小血管病で、脳血管性認知症の原因となる。近年、家族性脳小血管病患者のうち 5% 程度に HTRA1 変異ヘテロ接合者がいることが報告されている。我々は HTRA1 ヘテロ接合変異を有する若年性脳梗塞の兄弟例を見出し、その後の調査により、叔母が CARASIL と診断されていること、家系内に複数の無症候性保因者がいることが判明した。各症例の臨床像を明らかにし、遺伝子型による表現型の差異や発症に関与する患者要因を検討した。 **【方法】** 対象は HTRA1 変異 (c.754G>A, p.A252T) が見出された 7 症例 (男性 3 名、女性 4 名、ホモ接合変異 1 名、ヘテロ接合変異 6 名、平均年齢 49.0±9.4 歳)。診療録、過去の報告を元に臨床・画像所見を検討した。 **【結果】** ホモ接合症例のみ 10 代で発症していた。ヘテロ接合 6 例中 4 例 (うち男性 3 例) が症候性で平均発症年齢は 47.0±10.0 歳であった。動脈硬化リスクを有する症例に白質異常症や神経症候が目立つ傾向があった。T2* 微小出血は脳皮質と脳幹周囲に分布し特徴的であった。 **【結論】** 既報では p.A252T 変異はホモ接合のみ発症するとされているが、本家系ではホモ接合とヘテロ接合患者が混在していた。未発症や軽症の症例では動脈硬化リスクへの積極的な治療介入により重症化を防ぐことができる可能性がある。

P119 心房細動アブレーション治療後に出現する微小塞栓後の microbleeds の検討

平田 佳寛^{1,2}, 加藤奈津子², 村賀香名子², 新堂 晃大^{1,2}, 松浦 慶太², 伊井裕一郎⁴, 志賀真理子³, 田部井賢一³, 佐藤 正之^{1,3}, 藤田 聡⁵, 香川 芳彦⁵, 藤井英太郎⁵, 伊藤 正明⁵, 海野 真記⁶, 前田 正幸^{6,7}, 富本 秀和^{1,2}
¹三重大学医学部附属病院認知症センター, ²三重大学大学院神経病態内科学, ³三重大学認知症医療学講座, ⁴三重大学神経画像病態学講座, ⁵三重大学大学院循環器・腎臓内科学, ⁶三重大学放射線診断科, ⁷三重大学大学院地域支援神経放射線診断学講座

【目的】 頸動脈ステント留置術後の 1-2 割の患者で皮質小梗塞が認められ、その一部は微小出血に移行する (Ito AO, J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019)。本研究では心房細動アブレーション治療後に生じる微小梗塞の自然歴を調べ、微小出血への移行 (embolic microbleeds; MBs) の割合と分布を検討した。 **【方法】** 当院循環器内科で 2017 年 8 月～2018 年 9 月にアブレーションを行った心房細動患者に対して、頭部 MRI を術直後と 6 か月後に撮像した。患者は 68 名 (68.4±9.6 歳; 男性 51 名) である。撮像は 3 Tesla MRI で行い、DWI, 3D-FLAIR, 3D-double inversion recovery (3D-DIR), 3D-T1WI, susceptibility-weighted imaging (SWI) の各画像を比較した。 **【結果】** 病変総数の評価では、MBs は術直後 SWI で 137 個を認めたが、6 ヶ月後には新たに 71 個が出現し総数 208 個となった。これら 71 個のうち 56 個 (79%) の局在は、術直後 DWI で微小梗塞が観察された部位に正確に一致した。MBs 出現群の特徴を調べたところ、性別や背景疾患には有意差がなかったが、DWI 陽性例や白質病変が高度な症例で有意に多かった。 **【結論】** 心房細動患者における MBs の一部に、塞栓性脳梗塞を起源とするもの (embolic MBs) の存在が示唆された。また、embolic MBs の出現には微小循環不全が促進因子となる可能性が考えられた。

P121 血管性認知症における小血管病性と戦略的な部位の単一病変の当院経験例での比較

吉崎 崇仁^{1,2}, 金本 元勝¹, 田中眞梨江², 伊藤 義彰², 中西 亜紀¹
¹大阪市立弘済院附属病院, ²大阪市立大学大学院医学研究科脳神経内科学

【目的】 血管性認知症はその発症様式によって集団としてはヘテロなものとなっている。大きくは多発ラクナ梗塞性やBinswanger 病に代表される小血管病認知症 (小血管型) と、戦略的な部位の単一病変による認知症 (戦略型) に分けられる。本研究ではこの 2 系統でどのような違いがあるのか検討した。 **【方法】** 2020 年 4 月から 2021 年 3 月まで当院に通院していた血管性認知症患者のプロファイルをカルテから抽出した。本研究は当院の倫理委員会承認を受けている。 **【成績】** 小血管型 (10 例) と戦略型 (10 例) では発症年齢 (79.7±4.24, 79.4±4.74) 長谷川式スケール (17.0±6.78, 16.9±5.25) MMSE (18.5±5.32, 18.5±5.04) と有意差は認められなかったが、発症から外来受診までの (4.0±1.41, 2.2±2.30 p<0.05) 年と Hachinski スコア (4.4±0.84, 6.5±0.85 p<0.01) には有意差が認められた。戦略型の障害部位は左前頭葉が最も多く (5 例)、頭頂葉 (3 例) と後頭葉 (2 例) であった。脳梗塞としては心原性脳塞栓症が 6 例でアテローム血栓性脳梗塞が 4 例であった。 **【結論】** 戦略型は小血管型に比べて急激な変化がみられるため外来受診までの期間が短く、Hachinski スコアが高かった。神経心理検査には有意差が認められなかった。

P122 人間ドックにおけるMRIによる脳年齢および脳萎縮測定松田 博史^{1,2,3}¹福島県立医科大学学生体機能イメージング講座、²南東北創薬・サイクロトロン研究センター、³国立精神・神経医療研究センター

【目的】人間ドックにおいてMRIによる脳年齢測定および脳萎縮測定を行い生活習慣因子との関連を検討した。【方法】人間ドックにおいて脳MRIを受けた194人（男性113人、女性81人、60.3±12.3歳）を対象とした。MRIの3次元T1強調画像を用いて脳年齢測定（国内外健常者20歳から95歳、男性1,100名、女性1,530名のMRIから機械学習法により作製したアルゴリズム）とVSRADによる側頭葉内側部の脳萎縮測定を行い、身体測定、CTによる内臓脂肪および皮下脂肪測定および血液検査結果の合計49項目との関連を部分的最小二乗回帰により求めた。【結果】脳年齢から暦年齢を差し引いたBrain Age Scoreは男性では、総ビリルビン、血清鉄、空腹血糖値、アルブミン、血清アミラーゼの順に、女性ではHDLコレステロール、アルブミン、クロール、動脈硬化指数、ヘモグロビンの順に影響を受けた。VSRADによる側頭葉内側部の脳萎縮は、男性ではBNP、腹囲、HbA1c、クレアチニン、カリウム値の順に、女性ではBNP、肝CT値、HDLコレステロール、最低血圧、血清鉄の順に影響を受けた。【結論】MRIによる脳年齢および萎縮測定により、生活習慣が脳老化および側頭葉内側部の選択的萎縮に及ぼす影響を捉えることができた。生活習慣の改善を薦めることにより認知症予防への貢献が期待される。

P124 脳ドックデータ解析による高血圧認識度別の大脳白質病変リスクファクターの検討大竹 誠¹、池内久太郎²、室谷 歩²、大畑 響之²、濱野 智章²、知久 正明³、山本 哲哉¹¹横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター、²スマートスキャン株式会社、³メディカルチェックスタジオ東京銀座クリニック

【はじめに】大脳白質病変と認知症の関連については多くの報告があるが、我々はこれまで約40,000件の脳ドックデータを解析し、比較的若年者においても42歳以上は高血圧が大脳白質病変の危険因子であることを報告してきた。本年から高血圧を有する受診者に追加問診を行い、大脳白質病変について高血圧の認識度別に比較検討を行ったので報告する。

【対象】2021年1月から3月までに脳ドックを行った3,332例を対象とした。まず大脳白質病変の有無について、各問診項目でロジスティック回帰分析を行った。さらに、高血圧を有する1,110例（33.3%）を降圧剤内服群と非内服群に分け、非内服群は病院で指摘された群、健康診断で指摘された群、家庭血圧で高値を自認した群の4群に分けて評価を行った。

【結果】我々の過去の解析結果と同様、大脳白質病変は42歳以上の高血圧既往ありの受診者に有意に多く認められた（ $p=0.006$ ）。高血圧群間の解析では、降圧剤内服群が非内服群と比較して大脳白質病変を有意に多く認めた（ $p<0.001$ ）。さらに、非内服群において病院や健康診断、家庭血圧で少しでも高血圧を認知したことがある場合は、高血圧なしの群と比較して有意に大脳白質病変が多く認められた（ $p<0.001$, $p=0.017$, $p=0.002$ ）。

【考察】降圧剤を内服していない場合でも、病院や健康診断、家庭での血圧測定で高値を認識したことがある場合は有意に大脳白質病変が多い結果であり、積極的な血圧管理が勧められる。

P126 社会ネットワークと認知機能との関連：なかじまプロジェクト研究森 彩香¹、篠原もえ子^{1,2}、柚木 颯也¹、阿部智絵美^{1,2}、堀本 真以^{1,2}、岩佐 和夫³、駒井 清暢⁴、山田 正仁¹¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学、²金沢大学医薬保健学総合研究科、³石川県立看護大学看護学部健康科学講座、⁴国立病院機構西宮病院北陸脳神経筋疾患センター

【目的】社会ネットワークの高さは認知機能保護要因の1つとされている。しかし、どのような社会ネットワークが認知機能に保護的にはたらくのかは分かっていない。我々は、社会ネットワークの項目ごとの認知機能との関連を明らかにする。【方法】60歳以上の地域高齢者2,467名を対象に、社会ネットワーク [Lubben Social Network Scale 短縮版 (LSNS-6)]、MMSE、教育年数、抑うつを評価した。MMSE 20点以上であり、欠損値を有さない1,297名について、正常認知機能を正常群、軽度認知障害と認知症を低下群として解析した。ロジスティック回帰分析にて項目（家族・友達）ごとの社会ネットワークの高さと認知機能低下との関連を横断的に検討した。【結果】全体では低下群（ $n=274$ ）のオッズを1としたとき、正常群（ $n=1,023$ ）であることに対する家族ネットワークの高さの多変量調整オッズ比（95%信頼区間）が1.07（1.01-1.14）であった。男女別、年齢層別に解析したところ、60-74歳の男性では家族ネットワークの高さの正常群であることに対するオッズ比が1.15（1.01-1.30）、75-95歳の女性では友達ネットワークの高さの正常群であることに対するオッズ比が1.11（1.00-1.23）だった。【結論】地域高齢者において、75歳未満の男性では家族との関わりが、75歳以上の女性では友人との関わりが多いことが、正常認知機能と有意に関連していた。

P123 地域高齢住民におけるBMIレベルとフレイルの関係：JPSC-AD研究石塚 直樹¹、赤坂 博¹、佐藤 光信¹、佐藤裕里子¹、高橋 純子²、米澤 久司³、陳 三妹⁴、本田 貴紀⁵、小原 知之⁶、秦 淳⁵、熊谷 秋三⁷、二宮 利治⁸、前田 哲也¹¹岩手医科大学脳神経内科・老年科分野、²盛岡つなぎ温泉病院脳神経内科、³盛岡赤十字病院脳神経内科、⁴広島大学大学院医系科学研究科国際保健看護学、⁵九州大学大学院医学研究センター・公衆衛生学、⁶同精神病態医学、⁷熊谷健康政策研究所

【目的】JPSC-AD (The Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia) におけるBMIと身体的フレイルの関連を横断的に検討する。

【方法】参加者11,410名のうち調査項目欠損者と認知症者を除外した8,293名を解析対象とした。フレイルの判定は改訂版J-CHS基準（2020）に従い、フレイル、プレフレイル、健常とした（J-CHS基準の疲労感の項目についてはChen Sら（2015）の基準で判定した）。フレイル関連因子を調整しBMIとの関連を検討した。BMIはunderweight（ ≤ 18.4 ）、normal（18.5-24.9）、overweight（25.0-29.9）、obesity（ ≥ 30.0 ）で群分けし、感度解析のため四分位（Q1； ≤ 21.0 、Q2；21.1-23.0、Q3；23.1-25.2、Q4； $\geq 25.3\text{kg/m}^2$ ）でも群分けした。

【結果】全対象のうちフレイル4.1%、プレフレイル43.1%であった。Normalに比して、underweight、overweight、obesityの各群がプレフレイルまたはフレイルを有するオッズ比は、1.40（1.15-1.72）、1.26（1.13-1.40）、1.91（1.47-2.47）であった。四分位ではQ2に比して、Q1、Q3、Q4の各群がプレフレイルまたはフレイルを有するオッズ比は、1.20（1.06-1.36）、1.14（1.01-1.30）、1.41（1.24-1.61）と類似の傾向がみられた。

【考察】overweightとフレイルの関連が報告されているがoverweight、obesityでもフレイルと関連を認めた。フレイルの発症病態にはBMI高値も関連することが明らかになった。

P125 COVID-19拡大下の高齢者のこころと活動の変化：なかじまプロジェクト研究堀本 真以^{1,2}、篠原もえ子^{1,2}、柚木 颯也¹、阿部智絵美^{1,2}、森 彩香¹、北 真実¹、横川 正美³、羽瀧 風雅⁴、石田奈津子⁴、菅 幸生⁴、石崎 純子⁴、石宮 舞⁵、中村 博幸⁶、駒井 清暢⁷、山田 正仁¹¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学、²金沢大学医薬保健学総合研究科、³金沢大学理学療法学、⁴金沢大学薬学系、⁵金沢大学顎顔面口腔外科、⁶琉球大学大学院顎顔面口腔機能再建学、⁷国立病院機構西宮病院北陸脳神経筋疾患センター

【目的】COVID-19拡大に関連した社会意識変化は地域高齢者の認知機能を低下させる可能性がある。本研究では、COVID-19拡大に関連した社会意識変化が地域高齢者の心理状態と活動に与えた影響を明らかにする。

【方法】2020年9月に、60歳以上の石川県中島町在住高齢者2,652名を対象に、郵送法によりCOVID-19罹患不安の質問、K6、やる気スコア（一部）、COVID-19拡大前と比べた活動変化の質問を実施した。1,613名から返信があり（回収率：60.8%）、本人による回答があった1,336名を解析対象とした。

【結果】回答者の61.1%がCOVID-19罹患不安ありと回答した。罹患不安あり群のK6得点及びやる気スコア（一部）はそれぞれ平均2.7点、平均3.8点であり、不安なし群（1.4点、3.2点）よりも有意に高かった（ $p<.001$, $p<.001$ ）。COVID-19拡大後に対面交流、運動時間、趣味時間が減少した者は44.8%、33.7%、30.6%であった。

【結論】地域高齢者の過半数がCOVID-19罹患に不安を感じており、罹患不安がある者は不安のない者よりも、全般的な不安も高く、意欲が低下していた。また、3割以上の高齢者で対面交流、運動、趣味の時間が減少していた。我々は2016～2018年に石川県中島町在住高齢者2,450名の認知機能評価を実施しており、2021～2023年に追跡調査を行い、COVID-19拡大に関連した社会意識変化が認知症発症へ及ぼす影響を明らかにする予定である。

P127 身体的フレイルと認知症との関連：JPSC-AD研究赤坂 博¹、石塚 直樹¹、佐藤 光信¹、佐藤裕里子¹、高橋 純子²、米澤 久司³、陳 三妹⁴、本田 貴紀⁵、柴田 舞欧⁵、小原 知之⁶、秦 淳⁵、熊谷 秋三⁷、二宮 利治⁸、前田 哲也¹¹岩手医科大学脳神経内科・老年科、²盛岡つなぎ温泉病院、³盛岡赤十字病院、⁴広島大学大学院医系科学研究科国際保健看護学、⁵九州大学大学院医学研究センター・公衆衛生学、⁶九州大学大学院医学研究科精神病態医学、⁷熊谷健康政策研究所

【目的】身体的フレイルは認知機能低下のリスクを高める一方で、アルツハイマー病（AD）とは関連がないとの報告もある。本研究ではフレイルと認知症、ADとの関連を横断的に検討する。

【方法】JPSC-AD (The Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia) の対象者11,410名のうち、データ欠損を除外した8,640名を解析対象とした。フレイルの判定は改訂版J-CHS基準（2020）に従った（疲労感Chen Sら（2015）の基準で判定した）。フレイルと認知症、AD、軽度認知障害（MCI）の関連はロジスティック回帰分析を用いて検討した。調整変数には、年齢、性別、教育年数、生活習慣病、うつ等の関連因子を用いた。

【結果】全対象のうちフレイル5.2%、プレフレイル43.7%であった。フレイルなし群に対するプレフレイル群およびフレイル群の認知症を有するオッズ比（95%CI）は、3.02（2.13-4.29）および7.33（4.84-11.10）、ADでは2.71（1.86-3.96）および6.55（4.17-10.30）、MCIでは1.33（1.17-1.51）および1.69（1.29-2.22）であった。

【考察】認知症、AD、MCIいずれも身体的フレイルはリスク因子であり、その特徴はMCIの病期から、またフレイル準備状態でも既にリスク因子となりうるということが明らかとなった。

P128 地域高齢者における社会的孤立と主観的認知障害との関連：なかじまプロジェクト研究

柚木 颯¹、篠原もえ子^{1,2}、阿部智絵美^{1,2}、堀本 真以^{1,2}、森 彩香¹、岩佐 和夫³、駒井 清暢⁴、山田 正仁¹

¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）、²金沢大学医薬保健学総合研究科、³石川県立看護大学看護専門領域健康科学講座、⁴独立行政法人国立病院機構医王病院北陸脳神経筋疾患センター

【目的】地域高齢者における社会的孤立と主観的認知障害（subjective cognitive impairment: SCI）との関連を明らかにする。

【方法】60歳以上の地域在住高齢者を対象に、認知機能検査、居住形態、社会的交流の頻度、社会ネットワークに関する質問（Lubben social network scale-6: LSNS-6）、及びもの忘れの自覚に関する質問（everyday memory checklist: EMC）を実施した。認知機能正常と判定された955名について、EMCの第3四分位点をもとにSCI有群と無群に分けた。多重ロジスティック回帰分析を行い、社会的孤立要因（居住形態、社会的交流の頻度、LSNS-6家族・友人得点）とSCI有無との関連を横断的に検討した。

【結果】SCI有に対する多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、全体では（SCI有/無 = 254/701）LSNS-6家族得点が1点上昇するごとに0.930（0.871-0.992）であり、女性では（129/397）、独居者に比して非独居者である場合には2.315（1.054-5.087）であったが、男性（125/304）では社会的孤立要因とSCIに有意な関連はみられなかった。

【結論】社会的孤立とSCIとの関連は男女で異なっていた。女性では非独居であることがSCIであることと有意に関連していた。

P130 知的障害者の全国入所施設における認知症の実態調査

竹之下慎太郎¹、寺田 整司²、井上 友和³、黒住 卓³、三木 知子^{2,4}、横田 修^{2,4}、山田 了士²、末光 茂^{3,5}、桑野 良三³

¹岡山大学病院精神科神経科、²岡山大学学術研究院医歯薬学域精神神経病態学、³社会福祉法人旭川荘、⁴きのこエスポアル病院、⁵川崎医療福祉大学医療福祉学

【目的】知的障害者の認知症に関する研究は少なく、本邦では有病率に関する大規模な調査がない。知的障害を持つ認知症患者が適切な支援を受けるため、実態を明らかにする必要がある。【方法】2019年から2020年にかけて全国の知的障害者施設9法人の協力を得て1,964例を対象に調査を行った。認知症専門医が介護者と面接を行い、認知機能の経過を聴取し、診断基準に基づいて診断した。本研究は倫理委員会の承認を得て実施し、対象者から同意が取得できた例と、同意能力が不十分な場合には家族等から同意が得られた例を対象とした。本研究は日本財団の助成を受けて実施した。

【結果】162例が認知症と診断され、平均年齢±標準偏差は67.99±8.78歳だった。ダウン症の対象者における認知症有病率は、45-54歳で32.6%、55-64歳で54.5%、65-74歳で68.8%、75歳-84歳で100%だった。ダウン症のない対象者における認知症有病率は、45-54歳で0.4%、55-64歳で5.6%、65-74歳で13.2%、75-84歳で22.2%だった。【考察】ダウン症の知的障害者における認知症有病率が非常に高率であることは良く知られているが、ダウン症を持たない知的障害者においても認知症有病率は同年代の一般人口と比べて高かった。知的障害者における認知症が適切に評価されることが必要である。

P132 高齢者における抗認知症薬の安全性プロファイル

泉澤 恵、長岡 隼人、河野 有希
日本大学薬学部

【目的】本研究では、国内の副作用データベースJADERを用い、高齢者における抗認知症薬の複数使用時の副作用ADR/有害事象AEの内容を詳細に調査した。【方法】抗認知症薬4剤（ドネペジル塩酸塩（D薬）、ガラントミン（G薬）、リバスチグミン（R薬）、メマンチン（M薬））のADR/AEの検出は、2010年から9年間の60歳以上の高齢者を対象とした。症例内容はMedDRAv21.1で分類し、Reporting Odds Ratio（ROR）の検出基準は、95%信頼区間下限値>1とした（倫理審査承認済み）。【成績】過去9年間における抗認知症薬の全報告症例数は3274例であり、R薬1,059例、D薬999例、G薬876例、M薬340例であった。平均年齢は70歳代、認知症は88.1%を占めた。報告数の多い順は、神経系障害、心臓障害、精神障害、胃腸障害の順であり、神経系障害と精神障害はM薬を除く3薬剤が、心臓障害はD薬が、胃腸障害はD薬とR薬が多かった。2剤併用した死亡シグナルは、R薬+M薬1,894（95%CI 0.68-5.26）、D薬+M薬1,417（95%CI: 0.56-3.6）であり、突然死の症例の服用数は平均5剤で生存症例と比較し服用数が有意に多い（p<0.01）。【結論】複数の抗認知症薬使用かつポリファーマシーはリスクを上げやすい傾向を認めた。

P129 当院もの忘れ外来受診患者における認知症状の経時的推移

森本 耕平¹、岡山 公宣¹、関口 兼司¹、古和 久朋²、松本 理器¹
¹神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学、²神戸大学大学院保健学研究科リハビリテーション科学領域

【目的】認知症の前段階における認知機能の将来的な推移は個人差が大きく、正確な評価は難しい。本研究では当院もの忘れ外来を受診した患者の認知症状の経時的推移について、後方視的に検討を行った。【方法】2017年4月～2019年3月まで当院物忘れ外来を初診し、MMSE 20点以上かつ半年以上の通院歴がある患者を対象とした。認知症状の進行有無は、病歴（物忘れの悪化、新規BPSDの出現、日常生活能力の悪化）と検査所見（神経心理や頭部画像の悪化）に基づいて総合的に判断した。進行有無の判定時期は初診時と解析時のデータを比較した。【結果】初診患者355名中93名が該当した。認知症状の進行例は33名、非進行例は60名だった。進行例が占める通院期間の人数は、1年以内が14名中1名、1～2年が15名中3名、2～3年が35名中13名、3～4年が25名中14名、4～4.5年が4名中2名だった。進行例が占める初診時認知症ステージの人数は、SCIが11名中0名、SCI～MCIが4名中1名、MCIが55名中16名、MCI～軽度認知症が5名中3名、認知症が18名中13名だった。MMSEの経時的推移が評価可能でかつ初診時から3点以上低下した患者は、進行例で18名中17名（94%）、非進行例で42名中13名（31%）だった。【結語】認知症ステージ毎の進行は発症初期に割合が少なく、晩期になると進行例は増加した。認知症の前段階での進行予測は現時点では難しく、進行リスクとなるバイオマーカーの発見が期待される。

P131 睡眠時間は脳内アミロイド蓄積および脳機能と関連する

木村 成志、麻生 康弘、数内 健一、石橋 正人、松原 悦朗
大分大学医学部神経内科

目的：軽度認知障害を対象にPiB-PET、FDG-PETと関連する生活習慣因子を明らかにする。対象と方法：軽度認知障害（MCI: Mild cognitive impairment）を呈する118例（男：女=52:66、平均年齢75.7±5.8歳、教育年11.2±1.9年）を対象とした。リストバンド型生体センサを平均7.8日間装着して生活習慣因子（歩数、会話時間、心拍数、睡眠時間、睡眠効率、夜間覚醒回数、夜間覚醒回数、昼寝時間）を3カ月ごとに1年間を収集し、一日の平均値を算出した。PiB-PET、FDG-PETと生活習慣因子の関連を年齢、性別、教育歴、血管危険因子を調整した多変量解析用およびChange-point regressionで解析した。結果：睡眠効率は脳糖代謝量と正の相関、睡眠時間、中途覚醒回数、中途覚醒回数は正の相関を示した。年齢、性別、教育歴、ApoE4、BMI、血管危険因子、飲酒・喫煙歴を調節後、睡眠時間は脳糖代謝量と有意な負の相関を示した（β = -0.287; 95% CI, -0.452 to -0.121, p < 0.001）。さらに、Change-point regressionでは、325分以上において睡眠時間と脳内アミロイド蓄積量に有意な負の相関を認めた（B = -0.0018; 95% CI, -0.0031 to -0.0007）。考察：地域高齢者では、睡眠時間は脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝量と関連する。これらの結果は、新たな認知症予防法の開発だけでなく、ウェアラブル生体センサによる遠隔からの認知症予防にも繋がる。

P133 都市在住高齢者の認知機能の性差および側頭葉体積との関連

文 鐘玉¹、新村 秀人^{1,2}、喜田 恒¹、鈴木 航太¹、色本 涼¹、三村 将¹、瀧 靖³

¹慶應義塾大学医学部精神神経科、²東洋英和女学院大学人間科学部、³東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター

目的：記憶などの認知ドメインで女性優位が言われているが、高齢者ではこの傾向は必ずしも一定しない上、本邦での報告は多くない。高齢化の進む本邦でも、健常～MCIの認知機能の性差の有無の把握は重要である。方法：東京都荒川区在住の高齢者を対象に、認知機能の男女差を左右の前頭葉・側頭葉の推定頭蓋内容積補正後体積との関連も含めて調査した。対象は1,099名（65-84才）で、調査は2017年から約2年間行われた。MMSE、WMS-R論理的記憶II（LMII）および語流暢性（カテゴリー）の結果の男女差を調査し、これらと前頭葉および側頭葉の体積との関連も含めて、Mann-WhitneyのU検定、ANCOVAおよび偏相関分析を用いて解析した。結果：男性503名（平均72.6才）、女性596名（同73.2才）で、学歴は男性が高かった。認知機能の性差は、MMSEでは認めなかったが、LMIIおよび語流暢性では女性の方が有意に高かった（7.49±3.9 vs 8.41±3.9, 12.5±3.4 vs 15.0±3.7）。左右の前頭葉・側頭葉の体積も女性の方が有意に大きかった。学歴と年齢を調整後も、語の流暢性は中等度以上の効果量で女性が有意に高かった。男女別の側頭葉・側頭葉の体積と認知機能検査との関連では、男性で相関は認めなかったが、女性ではMMSEと左右の側頭葉とが多重比較補正後も有意に相関した。結論：本邦でも高齢者の言語記憶の女性優位が示された。特に語流暢性で性差が大きく、男女別のカットオフを設ける必要が示唆される。

P134 Influences of vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine

上野亜佐子^{1,2}, 濱野 忠則¹, 勝木 歩^{1,2}, 遠藤 芳徳^{1,2}, 榎本 崇一¹, 白藤 法道¹, 永田美和子³, 井川 正道¹, 伊藤 達彦⁴, 山村 修¹
¹福井大学脳神経内科, ²福井県済生会病院脳神経内科, ³中村病院脳神経内科, ⁴すこやかシルバー病院

Background: Vitamin B12 deficiency has reported to be associated with cognitive impairment, hyperhomocysteinemia (HHcy), and hippocampal atrophy. However recover of cognition by vitamin B12 supplementation is controversial. Methods: Of the 1,715 patients who visited our outpatient clinic for dementia, 101 patients (5.8%) showed vitamin B12 deficiency (<233 pg/mL). Of these, 36 patients (mean age 79.5±8.6 years) underwent MMSE, MRI-VSRAD and laboratory tests including vitamin B12 and Hcy. Patients were administered vitamin B12 and retested for MMSE and Hcy at mean 70 days (17-120). Results: After vitamin B12 supplementation, the mean MMSE score improved significantly from 20.6±6.7 to 22.7±6.3 (P<0.001). And Hcy level decreased significantly from 23.7±17.5 nmol/mL to 11.3±3.8 nmol/mL (P<0.001). There was no significant correlation between the degree of change in MMSE and change in Hcy. The degree of change in MMSE tended to be better (up to moderate) as MMSE decreased (P=0.002). Z-score was significantly inversely correlated with MMSE score, but not with Hcy level. Conclusion: Vitamin B12 supplementation resulted in improvement in cognitive function at least a short-term.

P136 軽度認知障害 (MCI) における神経心理検査を補助する血中指標の探索

森川 文淑¹, 飯田 愛弓¹, 田端 一基¹, 神田麻優香², 佐藤 和², 北村 仁美², 矢野 由紀², 直江寿一郎³, 池内 健³
¹医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院, ²味の素株式会社, ³新潟大学脳研究所

【背景・目的】MCIが疑われる患者の診療において、FABは前頭葉機能の評価、MoCAはMCIのスクリーニングに用いられる。一方で、これらの神経心理検査は実施者が限られ、時間もかかることから、より簡便な方法が求められている。本研究ではFAB、MoCAと関連し簡便に測定出来る血中指標の探索を目的として各指標の関連を解析した。【方法】2017年5月～2020年9月に当院を受診した98名のMCI患者を対象とし、神経心理検査及び採血を実施した。FABスコアが12以下の患者をFAB低値群(n=63)、12より大きい患者をFAB高値群(n=35)とし、2群間の血中指標の差をt検定により評価した。また、対象者中でMoCAを用いた77名においてMoCAスコアと相関のある血中指標をpearsonの相関係数により評価した。本研究は新潟大学遺伝子倫理審査委員会に承認された多施設臨床研究(UMIN000021965)の一部として実施された。【結果】FABスコアによる2群比較では、血中の葉酸(低値群10.9±4.9 ng/mL, 高値群8.3±3.1 ng/mL, mean±sd)、空腹時血糖(低値群105.2±25.0 mg/dL, 高値群97.0±12.8 mg/dL)に有意な群間差(p<0.05)が認められた。MoCAスコアとの相関解析では、アルブミン(r=0.279)、ヘモグロビン(r=0.229)に弱い相関が認められた。【考察】葉酸、空腹時血糖、アルブミン、ヘモグロビンの血中濃度はMCI患者における神経心理検査値と関連することが示唆され、神経心理検査を補助できる可能性がある。

P138 脳磁図検査を用いた認知症健診

平田 容子^{1,2}, 保子 英之³, 小林 桃子⁴, 坂本 悠希⁴, 深沢 敬亮⁵, 市川小百合⁵, 嶋原 良仁⁵
¹東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科, ²熊谷総合病院脳神経外科, ³北斗病院精密医療センター, ⁴熊谷総合病院精密医療センター, ⁵熊谷総合病院臨床検査部

【目的】熊谷総合病院では2020年8月より、認知機能検査と脳磁図検査を用いた認知症リスクを評価する「脳機能ドック」を始めた。評価は「健常である可能性が高い」Aから「認知機能の低下が疑われる」Dまでの四段階で評価。実際の計算は過去の論文を参考にした「古典解析評価」と自験データを元にAIを用いて行う「AI評価」の二種類で行う。本研究ではこれらの評価と専門医の診断を比較することで精度を検証した。【方法】2020年8月1日から2021年2月17日まで、熊谷総合病院脳機能ドックを受診した31人を対象。上述の二種類の評価と臨床診断結果と比較した。本研究は熊谷総合病院倫理委員会の承認のもと実施。【結果】31人のうち健常加齢と考えられたのは16名(健常群)、残る15名は何らかの異常が指摘(患者群)された。古典的手法では健常群の総合評価は、A1名、B15名に対し、患者群はB10名、C5名。AIを用いた総合評価では、健常群でA8名、B7名、D1名。患者群はA5名、B2名、C2名、D6名であった。【結論】健常群の総合評価はAI判定の1名を除き全てA又はB。患者群では古典分類で5名、AI判定で8名がC又はDの判定。A-Bを陰性、C-Dを陽性とした場合、古典の分類の感度は33%、特異度100%、AI判定の感度は53%、特異度94%であり、現在の当院の脳機能ドックは特異度が高い検査である。

P135 外来通院高齢者高血圧患者における潜在的な認知機能障害の実態と特徴

山本 浩一¹, 赤坂 憲¹, 竹屋 泰¹, 栗木 宏実¹, 清水 敦哉², 梅垣 宏行³, 大石 充⁴, 神崎 恒一⁵, 秋下 雅弘⁶, オレンジレジストリ研究グループ⁷

¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²国立長寿医療研究センター循環器内科部, ³名古屋大学老年科学, ⁴鹿児島大学心臓血管・高血圧内科学, ⁵杏林大学高齢医学, ⁶東京大学老年病科, ⁷オレンジレジストリ研究グループ

わが国の高齢者の半数以上が罹患している高血圧は認知機能障害(CI)の危険因子であるが、高齢者高血圧患者における潜在的なCIの実態とその特徴は明らかではない。本研究では全国6施設の外来通院中65歳以上高血圧患者304名(年齢76.2±6.1歳、男性159名)を対象にMini-mental state examination(MMSE)による認知機能評価を含めた調査を行い、認知機能低下に関連する因子を検討した。その結果、MMSE 27点以下で定義されたCIは35%(105名、年齢78.9±6.6歳、男性52名)で認められた。CIを有する群は認知機能正常群に比し高齢で、教育歴が短く、手段的ADLが低下していた。両群の血圧のコントロール状況には差を認めなかった。多変量解析ではCIを予測する因子として年齢のみが同定された。また、CIを有する患者とMCIの全国データベースのオレンジレジストリの高血圧患者(360名、年齢79.4±5.9歳、男性165名)と比較したところ、MMSEや年齢は同等であったが、前者では降圧薬数が多く後者では手段的ADLがより低下していた。以上より、外来通院中の高齢高血圧患者における潜在的な認知機能障害は約1/3に認められ、加齢がその決定因子であることが示唆された。顕在化したMCI患者よりも手段的ADLが保たれることから発見しにくいことが示唆され、注意が必要である。

P137 一般血液検査データを用いた深層学習による脳萎縮度の推定

酒谷 薫¹, 大山 勝徳², 割澤 伸一¹

¹東京大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻, ²日本大学工学部情報工学科

【目的】近年、複雑な非構造データの解析を可能とする深層学習(Deep Learning, 以下DL)の医療分野への応用が進んでいる。我々は生活習慣病などの全身性代謝障害と認知障害との関係性に着目し、DLを用いることにより一般血液検査データから認知機能を高精度に推定できることを報告した(Frontiers in Neurology, 2020)。本研究では一般血液データより脳萎縮を推定できるか検討した。【方法】対象は脳ドック患者1,799名(平均年齢62.0±13.1歳)。3T-MRで撮像し、灰白質(GM)のBrain Health Quotient(BHQ)であるGM-BHQを脳萎縮指標とした(PLoS One, 2017)。DLアルゴリズムの入力層に一般血液生化学検査26項目と年齢、出力層にGM-BHQを入力して学習させた。交差検証により予測精度を検証した。【成績】DL予測GM-BHQと真値の間に有意の正相関が認められた(r=0.70, p<0.001)。予測重要度は年齢が最も高く、次いで尿素窒素が高かった。入力項目から年齢を除いても有意の正相関が認められた(r=0.58, p<0.001)。【結論】本研究は脳の解剖学的構造が全身性代謝障害と密接に関連していることを示唆している。一般血液データに基づく脳の構造的变化と認知機能のDL解析法は認知症のスクリーニング検査になる可能性がある。

P139 項目反応理論を用いたCognitive Function Instrument日本語版の尺度特性の分析

尾寄 遠見^{1,2}, 沖 侑太郎¹, 小野 玲¹, 村田 峻輔^{1,3}, 熊谷 諒子¹, 内田 一彰^{1,4}, 木戸 良明¹, 安田 尚史¹, 吉和 久朋¹

¹神戸大学大学院保健学研究科, ²神戸学院大学総合リハビリテーション学部作業療法学科, ³国立循環器病研究センター研究所予防医学・疫学情報部, ⁴国立長寿医療研究センターの忘れセンター

【目的】Cognitive Function Instrument(CFI)は軽微な認知機能低下を検出するための自記式尺度(14項目3件法)である。本研究は項目反応理論を用いた尺度特性の分析によりCFI評価対象の至適範囲を探索することを目的とした。【方法】J-MINT Prime TambaのBLデータのうち192例を解析対象とした。項目反応/テスト情報曲線から特性値の至適範囲を定め、その範囲への適否を予測する因子をlogistic回帰分析によって抽出し、ROC曲線からcut offを決定した。cut off 2群におけるCFI素点と認知機能複合スコアの相関係数により併存的妥当性を検討した。認知機能複合スコアはMMSE, FCSRT-IR, DSST, TMT, 数唱, 文字流暢性の各robust Zスコアから算出した。【結果】困難度の平均値はカテゴリーNoで0.80, Yesで2.94であった。テスト情報曲線は単峰性であり、情報量は特性値1.211~1.219の範囲で最大値4.03を示した。これらの結果をもとに、特性値の至適範囲の上限を3に、下限を-0.705に設定した。至適範囲への適否を予測する因子は年齢のみであり、ROC曲線のAUC(95%CI)は.630(.542, .719), cut offは71/72であった。CFI素点と認知機能複合スコアの相関係数(95%CI)は、72歳以上において-.205(-.380, -.015)であった一方、71歳以下では.096(-.151, .332)であった。【結論】CFIの質問項目の多くは困難度が高いことから、認知機能のscreeningに用いるためには対象を限定する必要性が示唆された。

P140 新規バランス能力指標・姿勢安定性視覚依存度による軽度認知障害抽出法の確立

鈴木 康裕¹, 矢作 直也², 椿 拓海¹, 中谷 謙佑¹, 柳澤 幸夫³, 新井 哲明⁴, 羽田 康司⁵

¹筑波大学附属病院リハビリテーション部, ²筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科, ³徳島文理大学保健福祉学部理学療法学科, ⁴筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学, ⁵筑波大学医学医療系リハビリテーション医学

【目的】近年、軽度認知機能障害 (MCI) の簡易的な評価指標として身体機能が注目されている。特にバランス能力は認知機能との関連が認められ、MCI においても同様の傾向があることが推察できる。そこで本研究では、我々が考案した新規バランス能力指標・姿勢安定性視覚依存度 (VPS) を用いて認知機能とバランス能力の関連を調査し、MCI の抽出法を確立することを目的とした。【方法】対象者は、地域在住中高年層 (56~75 歳) として、2021 年 2 月に来院し、バランス能力は、Wii ボード (任天堂) を用いた VPS を、認知機能は、MoCA-J、MMSE、CDR、TMT-B を測定した。統計解析は、各種認知機能とバランス能力の関連について、属性で調整した偏相関を用いて検討した。さらに MCI を MoCA-J 25 点以下と定義し、MCI 抽出の cut off 値を算出した。【結果】解析対象者は 49 名 (年齢 66±6 歳、女性 23 名、自動車運転者 48 名、就業者 34 名)。認知機能は、MoCA-J 26.5±2.5 点、MMSE 29.0±1.6 点、CDR 0.01±0.07 点、TMT-B 82.7±27.0 秒、VPS との関連は、MoCA-J (R=0.362, p<0.01)、TMT-B (R=-0.411, p<0.01) のみに認められた。また MCI は 13 名抽出され、cut off 値として年齢補正 VPS 1.00 以上の場合に感度 81%、特異度 64% (AUC 0.763, p<0.01) であることが示された。【結論】地域在住中高年層を対象とした場合、新規バランス指標・VPS によるバランス能力評価は、MCI 抽出の有効な手段となることが示された。

P142 MCI と AD の血液バイオマーカー：BDNF、Aβ42/40 と Aβ クリアランスタンパク質

伊藤ひとみ¹, 劉 珊¹, 畑 直子¹, 鈴木 秀昭¹, 日野 浩二¹, 是永 龍巳², 朝田 隆², 太田 深秀³, 新井 哲明³, 瀧原 孝宣⁴, 内田 和彦³

¹株式会社 MCBi 研究開発部, ²東京医科歯科大学医学部, ³筑波大学医学医療系, ⁴伊藤園中央研究所

【背景】アルツハイマー病 (AD) と MCI の早期診断には、病態進行に関わる血液バイオマーカーが重要である。脳由来神経栄養因子 (BDNF) は神経細胞の生存において重要な機能を持つ。血中 BDNF は AD で低値を示すことが知られているが、早期の認知機能障害における臨床有用性は明らかではない。【方法】AD 30 例、MCI 58 例、主観的認知機能低下 (SCD) 76 例からなる多施設臨床研究 164 例の被験者について、血中 BDNF、Aβ42、Aβ40 および Aβ クリアランスタンパク質であるトリプルマーカー (apoA1、C3、TTR) を測定した。【結果】血清 BDNF は AD において有意に低く、MCI では記憶再生点数が低い症例で有意に低下していた。ROC 解析においてトリプルマーカーでは SCD vs. MCI、SCD vs. AD において、それぞれ AUC=0.61、0.73 であった。トリプルマーカーと Aβ42/40 組み合わせる事により AUC 値はそれぞれ 0.67 (SCD vs. MCI) と 0.92 (SCD vs. AD) となった。更に BDNF を組み合わせると、SCD vs. AD の AUC は 0.93 となった。【結論】血中 BDNF は MCI のバイオマーカーとしての臨床有効性は限定的であったが、トリプルマーカーならびに Aβ と組み合わせることによって MCI から AD まで認知機能の低下を早期に見出すことができると考えられる。

P144 バーチャル・リアリティデバイスによる認知機能評価の有用性の検証

水上 勝義¹, 田口 真源², 額額多加志², 佐藤 直毅³, 田中 芳郎³, 岩切 雅彦³, 仁科陽一郎⁴, Chernyak Iakov⁴, 唐木信太郎⁴

¹筑波大学大学院人間総合科学学術院, ²医療法人静風会大垣病院, ³公益財団法人報恩会石崎病院, ⁴株式会社 FOVE

【目的】バーチャル・リアリティデバイス (VRD) による認知機能検査を共同開発した。その有用性を検証することを目的とする。【方法】認知機能正常、軽度認知障害、認知症を含む 77 名 (男性 29 名、女性 48 名、平均年齢 75.1 歳) に対して、基本属性、生活歴、病歴を収集後、MMSE、MoCA-J (MMSE が 20 点以上)、VRD による認知機能評価を行った。本研究は筑波大学倫理委員会の承認 (課題番号第体 020-67 号) を得て実施した。【成績】MMSE 得点と VRD 得点の Pearson の相関係数は、0.704、MoCA-J 得点と VRD 得点の相関係数は 0.718 であった。MoCA-J 得点 22 点以下を軽度認知障害のカットオフ値とし、VRD 得点 0.75 をカットオフ値とする感度・特異度は 0.79、0.63 であった。また MMSE 23 点以下を認知症のカットオフ値とし、VRD 得点 0.50 をカットオフ値とする感度・特異度は 0.85、0.81 であった。実施時間は 5 分前後であった。12 名は眼科疾患や認知症による理解力の低下のため得点が得られなかった。【結論】今回開発したバーチャル・リアリティデバイスによる認知機能検査は短時間で実施でき、かつ評価ツールとして有用な可能性が示唆された。

P141 正常加齢による認知機能の変化との比較を目的としたオンライン検査 (脳検) の作成

佐藤 正之¹, 田部井賢一², 藤田 彩子³, 太田 芳徳³

¹東京都立産業技術大学院大学認知症・神経心理学講座, ²東京都立産業技術大学院大学産業技術研究所, ³株式会社脳活性総合研究所

【目的】経年的な認知機能の変化を捉えるためには、検査を繰り返す必要がある。しかし、検査を担当する医療職は不足しており、新型コロナウイルス感染症により対面での検査も制限されている。これらの問題に対処するためわれわれは、オンラインで施行できる新たな認知機能検査を作成した。【方法】数字の記憶、単語の記憶、mental rotation test (MRT)、N-back test、類推・思考の 5 つの下位検査からなり、5 つのバージョンをもち、オンラインで施行できる認知機能検査 (脳検) を作成した。インターネットで募集した 40~89 歳の健康成人 5,000 名 (男:女 =2,500:2,500) に脳検を受けてもらった。バージョン間の差異をなくすため、それぞれの結果の偏差値を求め (認知スコア、CS)、それらの平均と年齢との関係を図示するとともに、回帰分析を行い決定係数 (R2) を求めた。【結果】施行時間が平均よりも 2SD 以上短い 892 名を除いた 4,108 名 (男:女 =2,055:2,053) を解析の対象とした。すべての下位検査で、加齢とともに CS は低下していた (R2=-0.31~-0.45)。大部分の検査で CS は 80 歳まで低下し、85 歳では上昇に転じていた。【結論】脳検を経年的に行うことにより、認知機能の変化が正常加齢の範囲内かを判定でき、成人病の管理やライフスタイルの改善への動機づけになり得ると期待される。

P143 もの忘れ外来に通院する高齢患者のポリファーマシーと歩行速度の関連

渡邊 一久¹, 梅垣 宏行¹, 山田 洋介¹, 藤沢 知里¹, 杉本 大貴², 櫻井 孝²

¹名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学, ²国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター

【目的】ポリファーマシーは QOL 低下、有害事象、フレイルの進行とも関連付けられている。歩行速度の低下はフレイルの要素であり、これまでポリファーマシーと歩行速度についての関連が報告されている。今回様々な認知機能の患者を対象にそれらの関連を検討した。【方法】国立長寿医療研究センター・もの忘れセンターに通院する 65 歳以上の高齢患者を対象とした。認知機能に応じて正常群 (CN 群)、軽度認知障害群 (MCI 群)、アルツハイマー型認知症群 (AD 群) に分け、それぞれについてポリファーマシーに関連する因子を単変量解析で検討した。それらを調整因子として、歩行速度の低下について Cox 比例ハザードモデルを用いて縦断的に解析した。【結果】CN 群 (n=103)、MCI 群 (n=194)、AD 群 (n=134) の 431 人が登録された。ポリファーマシーの有病率はそれぞれ 44.7%、45.4%、36.6% であった。平均歩行速度はそれぞれ 1.1±0.2、1.0±0.2、0.9±0.2 m/s であった。歩行速度は単変量解析において CN 群および MCI 群でポリファーマシーを有する患者で有意に低下していた。それぞれベータスラインからの歩行速度の低下 (0.05 m/s 以上) の有無について Cox 比例ハザードモデルを用いて縦断的に解析したところ、MCI 群では薬剤数が有意に関連していた (HR: 1.208 [1.005 to 1.453], p=0.044)。【結論】ポリファーマシーを有する MCI 患者については将来の歩行速度低下、またフレイルの進行について慎重に検討する必要がある。

P145 日本版ポケット嗅覚識別検査 (UPSIT-J) の認知症早期発見・補助診断における有用性

柳本 寛子¹, 森田喜一郎^{2,3}, 森 圭一郎³, 山下 裕之^{1,2}, 児玉 英也^{1,2}, 吉本 幸治^{1,2}, 小路 純央^{1,2}

¹久留米大学医学部神経精神医学講座, ²久留米大学高次脳疾患研究所, ³相和会中村病院

目的: 認知症の早期診断・補助診断を目的に嗅覚識別検査 (UPSIT-J) の有用性について検討し発表してきた。今回新たに家庭用ガス、シップ薬、線香、ペーパーパウダー (てんかふん)、および果物 (バナナ、スイカ、リンゴ) を有する検査 (Version3; V3) を行いバージョン 1 (V1) と比較検討したので報告する。対象と方法: 久留米大学病院及び中村病院の外來受診者 204 名 (女性: 123 名、男性: 81 名) で年齢は 75.3±10.3 歳である。研究に先立ち文章にて説明を行い同意を得た方を対象とした。本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得ている。方法: UPSIT-J と同日に認知症症状評価として HDS-R、MMSE および CDR を行った。頭部 MRI を用い脳統計画像解析である VSRAD Advance による関心領域の Z-score を評価。受診者を健常群、認知症群、及び中間群に分け中間群を Z-score ≥2 を MCI 群とそれ以外の非 MCI 中間群に分けた。各診断基準に基づきアルツハイマー型群 (AD)、混合型群、血管型群、レビー小体型群 (DLB) に分けて検討。結果と考察: UPSIT-J の正答数は V1、V3 とも混合型群、DLB 群が、AD および血管型群より有意に小さい値であった。V1、V3 とも正答数と HDS-R、MMSE に有意な正の相関が、CDR に有意な負の相関があった。正答数と VSRAD の Z-score に有意な負の相関が観察された。以上より、日本版ポケット嗅覚識別検査 (UPSIT-J) を用いた嗅覚機能検査は、認知症の補助診断に有用な精神生理学的指標と考えられた。

P146 アルツハイマー病患者に対する運転映像のアイトラッキングによる解析

林 徹生^{1,2}, 頼高 朝子², 布施木景子², 服部 信孝¹
¹順天堂大学医学部附属順天堂医院, ²順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院

【目的】高齢者の自動車事故が社会問題となっている。近年有用性が向上しているアイトラッキングによる運転時の眼球運動評価では、高齢者健常群と高齢者認知症群での有意差を認める報告は未だない。今回アイトラッキングにより認知症患者の運転リスクを評価する。

【方法】対象は運転をしている者で、当院外来通院中のアルツハイマー病患者 (AD) 6例 (男性5名, 女性1名, 年齢 76.7歳±4.9) と正常コントロール (NC) 8例 (男性7名, 女性1名, 年齢 65.5歳±4.8)。自動車運転の映像を見せてアイトラッキング (Tobii prospectrum 1200) 解析を行った。

【成績】AD群とNC群で、MMSEの平均は21.5±3.1点, 29.3±0.7点であった。映像全体の固視持続時間平均は257.7±68.7 msec, 261.3±89.4 msec, 固視回数は146.2±79.8回, 157.1±97.3回, サッケード回数は112±76.1回, 98.4±75.6回であり2群で有意差を認めなかった。また、歩行者や標識を関心領域とした複数の評価でも2群で有意差を認めなかった。

【結論】日常的に運転をしているアルツハイマー病患者はアイトラッキングによる評価で健常者と有意な差を認めなかった。映像に工夫を加え、今後更に多角的な評価を行う事が必要と考えられた。

P148 BPSDの定量的評価尺度 (質問票) BPSD+Qの短縮版 BPSD13Qの開発

藤生 大我^{1,2}, 山口 晴保¹, 山上 徹也³, 伊東 美緒³, 内藤 典子¹
¹認知症介護研究・研修東京センター, ²医療法人大誠会内田病院, ³国立大学法人群馬大学大学院

【目的】介護現場で評価尺度を使用することの難しさや著作権等の課題があることを踏まえ、我々は著作権フリーのBPSD定量的評価尺度であるBPSD+Q (質問票) を開発した。これは、介護保険主治医意見書の周辺症状項目を網羅している。一方で、せん妄2項目を含む全27項目と項目数が多く、主治医意見書の項目を網羅するため施設等では低頻度の項目もあり、現場での記入負担が高いことが指摘されていた。そこで、その短縮版であるBPSD13Qを開発した。

【方法】まず、BPSD+Qを用いた先行研究をもとに出現頻度の低い項目の削除を検討した。次に、認知症グループホーム入居者444名 (女性364名, 平均87.3±7.3歳) の二次利用承諾済みデータを用いて、項目間相関、因子構造を検討し、項目を選定した。選定された項目をもとに基準関連妥当性、内的一貫性を検討した。本研究は倫理委員会の承認を得て対象者同意のもと実施した。

【結果】せん妄2項目と出現頻度の低い9項目を削除した。次に、項目間相関の高い2項目を削除、さらに、因子分析で因子負荷量の低い1項目を削除した。選定された13項目 (BPSD13Q) は、NPI-NHと有意な正の相関を認め ($r = 0.72, p < 0.001$)、BPSD13Qの負担度においてもNPI-D (職業的負担度) と有意な正の相関を認めた ($r = 0.73, p < 0.001$)。また、クロンバック α 係数について、BPSD13Qは0.76、その負担度は0.80と高い値を示した。

【結論】著作権フリーのBPSD13Qを開発し、妥当性・信頼性を示した。

P150 当院における精神科救急病棟に時間外入院した認知症患者の特性について

齋藤 正典, 松原 拓郎, 奥村 誠一, 山口 成良, 森川 恵一, 松原 三郎
 社会医療法人財団松原愛育会松原病院

【目的】石川県には2か所に指定精神科救急病棟 (スーパー救急病棟) があるがその1つで県庁所在地である金沢市の中心部に位置する当院に時間外に同病棟 (96床) に入院した認知症患者の実態を明らかにする。【方法】2014年1月から2020年12月にスーパー救急病棟に入院した患者は4578例で1774例が時間外入院であった。そのうち認知症71例 (A群) を対象としてその特性を精神科急性期治療病棟 (認知症急性期病棟: 48床) に同期間内に待機的に入院した認知症514例のうち無作為に抽出した70例 (B群) の特性を統計学的に比較した。【結果】A群はB群に比較して年齢が若く、男性が多かった。自宅からの初診が多く、また精神科受診歴、介護認定が少なかった。紹介経路は警察が多く、B群は一般科病院、診療所が多かった。神経心理学的検査ではA群ではMMSE, N-ADLが高かった。認知症病型に差は認めなかった。BPSDでは興奮、暴力が多く、身体合併症ではアルコール依存が多く、B群では整形外科的疾患が多かった。投与された非定型抗精神病薬は両群で同等に使用されていた。在院日数はA群で短く、退院先は自宅が多い傾向であった。【結論】当院のスーパー救急の役割の1つとして警察介入の多い興奮、暴力等のBPSDを有する時間外入院の認知症患者の治療も重要である。また認知機能、ADLが保たれる患者が早期の退院につながっていると考えられた。

P147 アイトラッキング式認知機能評価によるアルツハイマー病バイオマーカー陽性MCIの検出

中嶋 恒男¹, 武田 朱公^{2,3}, 大山 茜¹, 伊藤 祐規^{2,3}, 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰^{1,5}, 杉本 研⁴, 山本 浩一¹, 樂木 宏実¹, 森下 竜一²
¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ³大阪精神医療センター・こころの科学リサーチセンター, ⁴川崎医科大学総合老年医学教室, ⁵大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】アルツハイマー病 (AD) 疾患修飾薬の開発に伴い、アルツハイマー病バイオマーカー陽性の患者を軽度認知障害 (MCI) の段階で検出する重要性が高まっている。本研究では、独自に開発したアイトラッキング式認知機能評価法を用いて、髄液バイオマーカー陽性のMCIにみられる視線パターンの特徴について解析を行った。【方法】対象は大阪大学医学部附属病院で認知症精査のために髄液マーカー検査を実施したMCI症例とした。髄液ADコアマーカー (A β 42・リン酸化タウ濃度) の結果に基づいてAD群 (n=35) と non-AD群 (n=25) に分類した。全ての被験者に神経心理検査とアイトラッキング法による認知機能評価を行った。アイトラッキング法による認知機能の評価は、9つのタスク映像に対する注視点データを記録し、関心領域内の注視率を基に得点化することで行った。【結果】アイトラッキング法による認知機能スコアの総合点はAD群 34.0±2.1, non-AD群 43.1±3.2とAD群で有意に低値であった ($p < 0.05$)。アイトラッキング式認知機能スコアの特徴項目では、注意力、視空間認知、及び記憶のタスク得点がAD群では non-AD群と比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。【結論】アイトラッキング式認知機能評価法による認知機能スコアや失点パターンの特徴から、ADバイオマーカー陽性のMCIを検出できる可能性が示唆された。

P149 前頭葉皮質の灰白質容積低下が認知症高齢者における早期の周辺症状発現に関連する

久徳 弓子¹, 中村 優花², 三原 雅史¹
¹川崎医科大学神経内科学, ²川崎医科大学医学部

【目的】認知症における周辺症状 (BPSD) は患者や介護者のQOLに大きく関与するが、その病態や神経基盤は明らかでなく、正確な発症予測も困難である。本研究では、BPSDに関わる神経基盤の解明と発症リスク予測に繋がる客観的な指標として、MRIデータにおける大脳皮質の局所容積変化に着目し、早期からのBPSD発症に関与する脳領域を特定することを目的とした。【手順】20歳以上の認知症患者20名 (男性5名, 平均74.8歳) を初診時のBPSDの有無により2群に分け、患者背景 (年齢, 性別), 臨床指標評価 (MMSE, FAB, GDS, ABS) を比較した。また同時期に測定したMRI-3DT1画像データを使用し、SPM12ソフトウェアを用いて患者の灰白質, 白質, 脳脊髄液領域を分離し、解剖学的標準化を行って灰白質容積の群間差を検討した。【結果】患者背景, 臨床指標評価ではABS以外は有意差が見られなかった。灰白質容積の比較では、BPSDあり群では右中頭頭 (BA6) と右下頭頭三角部 (BA45) における有意な灰白質容積の低下が認められ、これらの脳領域の容積減少とABSにはそれぞれ負の相関が見られた。【結論】先行研究により、BA6は他者の意図を推察する心の理論課題に関与し、BA45の灰白質容積の低下は統合失調症患者における妄想や陽性症状との相関が示唆されている。認知症患者のBPSD発症にはこれら前頭葉皮質の灰白質容積低下が関連している可能性が示唆された。

P151 Rey複雑図形を用いたアルツハイマー病とレビー小体型認知症の視覚認知障害の検討

原田 寛之^{1,2}, 東 晋二^{1,3}, 渡辺 亮平^{1,3}, 越部 裕子^{3,4}, 中目 華子³, 庭瀬美智子³, 内田 由寛⁵, 桜井 礼二^{3,6}, 朝田 武^{3,7}, 片山 成仁², 新井 哲明^{4,8}, 井上 猛¹
¹東京医科大学精神医学分野, ²成仁病院精神科, ³東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科, ⁴筑波大学附属病院認知症疾患医療センター, ⁵順天堂大学精神医学, ⁶桜井病院精神科, ⁷朝田病院精神科, ⁸筑波大学医学医療系精神医学

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) の視覚認知障害の違いをRey-Osterrieth複雑図形 (以下、Reyの図) で解析した。【方法】年齢, MMSE, レーヴン色彩マトリックス検査 (RCPM) をマッチさせたAD 7例 (78.9±4.9歳, 男:女=2:5, MMSE 17.9±4.1, RCPM 16.9±5.2) とDLB 6例 (77.8±4.5歳, 男:女=2:4, MMSE 20±3.8, RCPM 21.5±4.3) を対象とした。Reyの図の分析は萱村らや剣持らの報告を基に、描画の形態と位置の正確さをみるOsterrieth法と、各構成成分をまともとして描画できるかをみるCharvinsky法・模写時方略・骨格要素抽出の4種類で評価した。本研究は東京医科大学倫理委員会の承認を得ている。【結果】両群でOsterrieth法に有意な差は認められなかった。一方、DLBに対してADではCharvinsky法のsection2で有意な低下が認められ (Mann-Whitney u test: $p < 0.05$)、同部位の骨格要素抽出でもADの認知は低下していた (Pearsonのカイ二乗検定 $p < 0.01$)。【結論】本研究におけるReyの図の各形態や位置の把握で両群に差はなく、細部の構成要素の抽出においてはAD群で障害が強かった。DLBでは幻視症状のために後頭葉の視覚認知障害が強調される傾向があるが、描画における部分指向性はADより保たれていると考えられた。

P152 ACE-III を用いた加齢性認知機能低下とアルツハイマー型認知症との鑑別点の考察

西本 祥仁^{1,2}, 佐々木貴史², 阿部由紀子², 江口 洋子³, 色本 涼^{2,3}, 三村 将³, 岡野 栄之^{2,4}, 新井 康通²
¹慶應義塾大学医学部神経内科, ²慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター, ³慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, ⁴慶應義塾大学医学部生理学教室

【目的】 Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III) を用いて究極加齢に伴う認知機能低下の臨床特性を検討しアルツハイマー型認知症 (AD) との臨床的鑑別点を見出す。

【方法】 ACE-III はスクリーニング精度と評価者間における差異の少なさをその意義が注目されている認知機能評価方法である。これまで我々は百寿者の認知機能パターンが認知症とは異なる可能性を示してきた。今回、比較的認知機能が保持されており評価協力を求めることのできた 101-108 歳の百寿者 16 名と AD 患者 11 名 (77.4±9.7 歳) を対象として ACE-III を用いた評価を行い比較検討した。

【結果】 対象となった 101-105 歳 (YC 群), 106-108 歳 (SSC 群), AD 群の MMSE 得点は 22.6±6.5, 17.6±5.0, 14.9±4.8 であった。MMSE 得点に有意差のなかった SSC 群と AD 群を比較すると ACE-III において SSC 群では「注意」機能群に包括される時間と場所の見当識が有意に保持されていた。さらに抽象的言語に関連する認知機能も SSC 群で有意に保持されていた。

【結論】 successful brain aging を獲得していることが期待される百寿者では, AD 群に比較して時間と場所の見当識および一部の言語機能が維持される傾向にあった。本知見は AD と加齢性認知機能障害との鑑別に寄与する可能性がある。

P154 高度急性期病院における認知症サポートチーム介入患者に関する実態調査

伊丹 久美¹, 古内 昌子¹, 須田 裕子¹, 長田 高志¹, 池田 将樹^{1,2}, 高橋 慎一¹
¹埼玉医科大学国際医療センター, ²埼玉医科大学保健医療学部

【目的】 高度急性期病院において認知症サポートチームが介入し認知症ケア加算 1 を算定した患者に関する実態調査を行い, 患者背景, BPSD (行動・心理症状), 身体拘束の使用状況, チームの提案内容, チーム介入後の症状変化を明らかにする。【方法】 当院で 2017 年 12 月 1 日~2019 年 12 月 31 日の間に認知症サポートチームに依頼があり, 介入し認知症ケア加算 1 を算定した患者 459 名を対象とし, 診療録をもとに患者背景, BPSD, 拘束の使用状況, チームからの提案内容, チーム介入後の症状変化を後方視的に調査した (IRB 承認 # 19-319)。【結果】 平均年齢は 80 歳, 主な身体疾患は脳血管疾患 46%, 心疾患 22%, がん 17%, 平均入院日数は 40 日, 平均チーム介入日数は 17 日であった。また入院前認知症診断があった患者は 27%, そのうち認知症治療薬が投与されていた患者は 14% であった。介入時せん妄が 33%, 主な BPSD は興奮・不穏が 21%, 不安・焦燥と暴言・暴力が 7% の順であり, 介入時身体拘束を使用していたのは 54% であった。チームからの提案内容は環境調整 32%, 薬剤調整 31% の順で, チーム介入後の症状変化は改善 50%, 不変 37%, 悪化 13% であった。【結論】 認知症を有する患者は脳・心疾患の手術・処置等の高侵襲状況下においてせん妄の発生率も高くなることから, 身体疾患の治療を円滑に進めるために, 認知症サポートチームが介入し, 治療・ケアの提案を行い病棟スタッフと協働していくことが重要である。

P156 認知症治療病棟における COVID-19 患者へのリハビリテーション治療

吉川友紀子¹, 小山 真吾¹, 國枝 洋太¹, 渡邊 啓子², 柴田 展人³, 高倉 朋和¹
¹順天堂大学東高齢者医療センターリハビリテーション科, ²順天堂大学東高齢者医療センター看護部, ³順天堂大学東高齢者医療センターメンタルクリニック科

【目的】 当院認知症治療病棟において入院患者の COVID-19 集団感染が発生し, 専従 OT による従前のリハビリテーション治療が困難となった。COVID-19 に感染した認知症治療病棟入院患者の心身機能を維持するため, 病棟スタッフと協議を重ね多職種連携でのリハビリテーション治療に取り組んだ経緯について報告する。【方法】 COVID-19 感染患者は 2020 年 12 月から約 1 ヶ月間で 31 名であった。感染患者のリハビリテーション治療のため, まず独自のフローチャートを作成し, 患者の ADL, 病態, BPSD に応じて 5 グループ (ADL 維持グループ, ADL 全介助グループ, 病態要観察グループ, BPSD 要観察グループ, 積極的活動グループ) に分類し治療方針を設定した。感染終息までの約 1 ヶ月間, PT 1 名 OT 1 名が専従で対応し, 多職種で連携しながら個別ないし集団での対応を行った。発症前・リハビリ開始時・終息時の Barthel Index (BI), 阿部式 BPSD スコア (ABS) を評価した。【結果】 COVID-19 重症度は軽症 4 名, 中等症 27 名であった。死亡退院となった 6 名を除く 25 名において, 発症前と比較した終息時の BI は改善 13 名, 維持 11 名, 悪化 1 名, ABS は改善 17 名, 維持 6 名, 悪化 2 名であった。ADL 維持グループ, ADL 全介助グループ, 積極的活動グループの全員が BI, ABS とともに維持または改善を認めた。【結論】 今回作成したフローチャートに基づきリハビリテーション治療は, 一度に複数の COVID-19 患者に関わる上で非常に有効であった。

P153 軽度認知障害および認知症における表情認知

矢部 真弓¹, 今井 奈緒¹, 堀内真希子¹, 林 聡², 竹之下慎太郎², 河野 禎子³, 寺田 整司³, 山田 了士³
¹岡山大学病院医療技術部検査部門, ²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室, ³岡山大学学術研究院医歯薬学域精神神経病態学

【目的】 社会認知には, 表情認知 (FER), 心の理論, そして共感が含まれる。軽度認知障害 (MCI) や認知症患者を対象にした表情認知に関する研究はほとんどないが, いくつかの研究では, 認知症において喜びの表情認知が比較的保たれることが報告されている。本研究では, 認知機能が低下した患者を対象に, 表情認知検査の成績と, 臨床的な属性や他の認知機能検査の結果との関連を調査した。

【方法】 本研究では, 物忘れ外来の患者を対象に表情認知検査といくつかの認知機能検査を実施した。表情認知検査は喜び, 驚き, 怒り, 悲しみの 4 つの表情から構成されている。合計 187 名の患者は認知機能の状態に応じて 3 つの群のいずれかに分けられた (認知症 63 名, MCI 92 名, 健常群 32 名)。

【結果】 表情認知検査の総得点は 3 群間で有意に異なることが示された (健常群 > MCI > 認知症)。喜びと驚きの認知は, 認知症群は健常群に比べ有意に低下していた。怒りと悲しみの認知については, 3 群間で有意な差はなかった。また, 喜びと驚きの表情認知得点は主に実行機能の得点と関連があり, 一方で, 怒りと悲しみの表情認知得点は主に年齢と関連があることが示された。

【結論】 4 つの感情 (喜び, 驚き, 怒り, 悲しみ) の間で, 関連している要因が違うことを明らかになった。本研究は, 表情認知検査における喜びの認知は認知症においても保たれる, という仮説に重大な疑問を投げかけるものである。

P155 認知症患者における電化製品の使用能力低下に関する影響要因の分析

下坂 桃代¹, 西本 博之², 奥田 充一³, 奥田 大生⁴, 小柳 智義⁵, 木下 彩奈¹
¹京都大学医学研究科人間健康科学系専攻, ²高知大学医学部附属病院次世代医療創造センターデータマネジメント部門, ³(株)memes スクエア, ⁴(株)イ.ソフト, ⁵筑波大学医学医療系

【背景】 アルツハイマー病 (AD) では, 初期から手段の日常生活動作 (IADL) が低下し, 身の回りの電化製品等の使用が困難となる。【目的】 認知症患者における電化製品の使用能力低下に影響を与える要因を分析し, 各要因に対するアプローチ法を検討する。【方法】 物忘れ外来に通院する認知機能低下を有する患者 89 名 (男:女 = 28/61, 平均年齢 80.4±7.9 歳, MMSE の平均 20.8±6.0 点) の介護者を対象に, 使用頻度の高い電化製品 (16 項目) の使用能力に関する質問紙調査及び使用上のトラブルや困り事の聴取を実施した。ブレインストーミングで影響要因を列挙した後, KJ 法に準じて概念化した。【結果】 各電化製品の特徴をふまえ, 影響要因を「能力 (認知機能の低下)」「意思 (本人の意欲)」「経験 (過去の使用経験の有無)」「知識 (新規に学習すべき内容)」「現象 (操作の結果起こる現象から推測できるか)」「構造 (製品のデザイン)」の 6 つのカテゴリーに分類した。「経験」に対しては, 過去に経験した手続き記憶の再現 (使い慣れた製品の構造を提供する)。「知識」に対しては, 言語による操作指示の提示や電化製品の行動制御機能による補完等のアプローチが有効なのではないか。【結論】 使用能力低下の要因は, 認知機能や処理能力の低下といった患者側の要因から電化製品の構造面の課題にまで及ぶ。これらの課題に対するアプローチ法をふまえ, 認知機能が低下しても理解しやすい製品のインターフェースについて更なる検討が必要である。

P157 三大認知症の介護負担感に関連する BPSD の検討: J-ZBI_8, DBD13 を用いた検討

扇塚 史子¹, 古田 光^{1,2}, 井藤 佳恵², 今村 陽子¹, 岡本 一枝¹, 高岡 陽子¹, 青島 希¹, 白取 絹恵¹, 畠山 啓¹, 齋藤久美子¹, 大森 祐貴¹, 松井 仁美¹, 栗田 圭一¹
¹東京都健康長寿医療センター, ²東京都健康長寿医療センター研究所

【目的】 3 大認知症について疾患別に介護負担に関連する BPSD を検討した。【方法】 2013 年 10 月~2020 年 12 月の物忘れ外来患者のうち MCI due to AD, AD (AD 群) と MCI due to DLB, DLB (DLB 群), VaMCI, VaD (VaD 群) のいずれかに診断され CDR 0.5~2 に該当し, 本人に MMSE, 家族介護者に J-ZBI_8, DBD13 を施行し, 欠損がなかった 1,137 名 (81.8±6.1 歳, 男:女 = 343:794) (AD 群 854 名, DLB 群 147 名, VaD 群 136 名) を対象とした。本研究は当センター倫理委員会の承認を受けた。【結果】 重症度別に BPSD を比較したところ, CDR 0.5 で (1) 何度も聞く (AD 群 > 他群), (2) なくしもの (AD 群 > VaD 群), (10) 場違いな服装 (VaD 群 > 他群), CDR 1.0 で (4) 夜中起き出す (DLB 群 > AD 群), CDR 2.0 で (13) 引き出し (DLB 群 > AD 群) に有意差があった。J-ZBI_8 を目的変数とし DBD 13 下位項目を説明変数とした重回帰分析 (ステップワイズ法) の結果, AD 群で (7) 歩き回る, (11) 世話を拒む, (13) 引き出し以外の全てで, DLB 群では (1) 何度も聞く, (6) 昼間寝ている, (7) 歩き回る, (9) のしる, (10) 場違いな服装, (11) 世話を拒むが, VaD 群では (1) 何度も聞く, (3) 無関心, (4) 夜中起き出す, (5) 言いがかり, (7) 歩き回る, (9) のしる, (12) たまにむがそれぞれ関連していた。【結論】 本研究では, 重症度が同じでも疾患によって介護負担感に関連する BPSD が異なることが示唆され, 疾患に即した診断後支援を行うことが重要である。

P158 妄想対象が「死別した近親者」ではない養生 (nurturing) 行動の発現機序

高倉 祐樹¹, 大槻 美佳¹, 中川 賀嗣², 寶金 清博³
¹北海道大学大学院保健科学研究所, ²北海道医療大学リハビリテーション科学部, ³北海道大学名誉教授

【症例】73歳, 右利き, 女性。現病歴: X-3年, TVの録画方法がわからなくなる。X-2年, 言葉が少なくなる。X-1.5年, 炊飯器などの家電が使えなくなる。X年, A病院からB病院へ紹介受診。画像所見: 1) 頭部MRI, 両側側頭葉内側の萎縮(+), 2) SPECT (123-I-IMP): 頭頂葉を首座とし, 前頭葉と側頭葉に及ぶ左側優位の血流低下(+), DaT scan: 両側線条体への集積低下(-)。神経学的所見: 脳神経系, 運動系, 感覚系, 協調運動系の障害(-)。神経心理学的所見: 1) 言語, 失構音(-), 音韻性錯語(+), 喚語障害(+), 軽度単語理解障害(+), 文理解障害(+), 以上よりIvppPPAと判断。2) その他, RCPM 27/36, ADLは自立, 一人での買い物も可能であり, 視空間認知や記憶の重篤な障害(-)。【養生行動の経過】X年Y月, 定期購入していた月刊誌の表紙の顔写真に食事を食べさせようとする行動が出現。Y+3ヶ月, 別の号でも同様の行動が出現。食事以外にも, 布団に寝かせるといった行動あり。写真の人物については「知らない人」と訴え, 「(食事が)入らない」「足がない」といった発言も聞かれる。【考察】本例は, 雑誌の写真に対して「(食事が)入らない」「足がない」といった理解は成立しているにも関わらず, 写真を現実の人間として誤認し, 養生行動に至っていた点が特徴的であった。さらに, 妄想対象が死別した近親者ではない点も, 養生症候群 (Venneriら, 2000) の既報告にはない特徴であった。症状の経過を含めた分析から, 本例の養生行動の発現機序について考察する。

P160 日本版ポケット嗅覚識別テスト (UPSIT-J) の初回と1, 2年後との比較検討

児玉 英也^{1,2}, 森田喜一郎^{2,3}, 森 圭一郎³, 佐藤 守^{1,2}, 山下 裕之^{1,2}, 吉本 幸治^{1,2}, 小路 純史^{1,2}
¹久留米大学医学部神経精神医学講座, ²久留米大学高次脳疾患研究所, ³医療法人社団相和会中村病院

【目的】日本版ポケット嗅覚識別テスト (UPSIT-J) を, 中村病院および久留米大学病院もの忘れ外来の患者に用い, 初回と1, 2年後を比較検討した。【対象・方法】被験者を, 認知症症状評価 (HDS-R, MMSE, CDR含む) 及び頭部MRIにより, 各診断基準に基づき, アルツハイマー型認知症 (AD) 群, 混合型認知症 (混合型) 群, 血管型認知症 (VaD) 群, レビ-小体型認知症 (DLB) 群および非認知症群に分けた。被験者は57名 (F: 36名, M: 21名) で, 75.2±10.2歳であった。UPSIT-Jは初回と11.9±2.1ヶ月後, 23.7±2.1ヶ月後に施行した。今回はバージョンA (イチゴ, チョコレート, ミント, 煙等), 日本文化や認知症を考慮し, バージョンD (てんかふん, 家庭用ガス, りんご, シップ菓等) を施行した。本研究に先立ち文章を用いて同意を得た後施行した。当研究は, 久留米大学病院倫理委員会の承認を得ている。本研究に関連した利益相反はない。【結果・考察】正解数の平均と標準偏差は, バージョンAの初回・1年後・2年後で, 4.3±1.6, 4.4±1.7, 4.5±1.7であり, バージョンDでは4.6±1.8, 4.7±1.7, 4.7±1.9で, 施行間に有意差は無かった。またHDS-R, MMSEおよびCDRにも施行間に有意差は無かった。UPSIT-Jは, 認知症の経過観察や診断に有用な精神生理学的テストであると考えられた。

P162 CADASIL 患者へのアドレノメデュリン投与の安全性・有効性に関する多施設共同単群試験

鷲田 和夫¹, 齊藤 聡¹, 田中 智貴¹, 中奥由里子², 大前 勝弘³, 南 学³, 北村 和雄⁴, 富本 秀和⁵, 猪原 匡史¹
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予防医学・疫学情報部, ³国立循環器病研究センターデータサイエンス部, ⁴宮崎大学フロンティア科学総合研究センタープロジェクト研究部門, ⁵三重大学神経病態内科学

【目的】CADASIL は代表的な遺伝性脳小血管病であり, NOTCH3 遺伝子変異により生じる。血管作動性ペプチドホルモンであるアドレノメデュリン (AM) は強い抗炎症作用や血管新生作用, 乏突起膠細胞分化促進作用を有し, いくつかの動物モデルで虚性脳血管障害の病態を改善させることが報告されている。AMCAD 試験 (Adreno-Medullin for CADASIL) は CADASIL 患者における AM の安全性と有効性を評価することを目的とする。【方法】AMCAD 試験は, 医師主導の多施設共同単群第 II 相試験である。60 例の CADASIL 患者を対象に AM 静注投与を行い, その後 180 日間追跡調査する。主要評価項目は AM 投与前と比較した, 投与開始 28 日後における頭部 MRI の arterial spin labeling (ASL) 法により評価される前頭葉の脳血流変化率である。副次評価項目は AM 投与前と比較した, 拡散テンソル画像により評価される白質線維の拡散指標 (Mean diffusivity/Fractional anisotropy) の変化率である。Trail making test-A/B, モントリオール認知機能検査 (MoCA-J), ウェクスラー成人知能検査 (WAIS-IV) により評価される認知機能や頭部 SPECT 画像により評価される脳血流量への有効性および安全性も評価する。【結論】AM 静注療法は CADASIL に対して安全かつ有効な治療であることが期待される。

P159 日本語版 Social Functioning In Dementia を用いた COVID-19 流行下の認知症社会機能評価

梅田寿美代^{1,2,3}, 鐘本 英輝¹, 吉山 顕次¹, 鈴木 麻希^{1,4}, 和田 民樹^{1,2}, 末廣 聖¹, 欠田 恭輔¹, 仲谷 佳高¹, 佐竹 祐人¹, 山川 麻貴¹, 小泉 冬木¹, 埜本 大喜¹, 引田 咲良¹, 平川 夏帆¹, 橋本 貴¹, 池田 学¹
¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²第二大阪警察病院精神科神経科, ³大阪医療センター精神科, ⁴大阪大学連合小児発達学研究所行動神経学・神経精神医学

【目的】認知症患者の社会機能を評価する尺度 Social Functioning In Dementia の日本語版 (SF-DEM-J) を作成し信頼性・妥当性を検討した上で, それを用いて COVID-19 流行下の認知症患者の社会機能への影響を評価した。【方法】2020年6月から2021年3月までに大阪大学医学部附属病院神経科精神科と第二大阪警察病院精神科を受診した軽度認知障害, 軽度認知症患者 103 例を対象とした。原著者より許諾を得て日本語化した SF-DEM-J は, 他者とのコミュニケーションに関する COM 尺度を含めた 3 つの尺度から成り, 高得点ほど高い社会機能を表す。社会機能への COVID-19 流行の影響を調べるため, 半年間での SF-DEM-J の変化を評価した。【結果】SF-DEM-J の検者間信頼性は高かったが, 4-6 週間での検査再検査信頼性は低かった。CDR 地域社会活動が 0.5 以下の患者では, 1 以上と比較して初回の SF-DEM-J が有意に高かった。COVID-19 流行下の半年後の評価では, 総得点, COM 尺度が有意な改善を認め, 特に COM 尺度内のテレコミュニケーションの項目の改善がみられた。【考察】SF-DEM-J の信頼性・妥当性は高いと考えられたが, 検査再検査信頼性が確認できなかったことは COVID-19 に伴う社会情勢の激変による影響を受けた結果と考えられる。また中期的には social distance の継続が求められる中でテレコミュニケーションの活用を増やし, 社会機能を維持する対応がなされていたと考えられた。

P161 進行性失語症に対するオンライン動画をを用いた言語療法の治療意欲に関わる要因の解析

東 晋二^{1,2}, 越前 裕子^{1,3,4}, 渡辺 亮平^{1,2}, 中目 華子^{1,4}, 井上 猛², 朝田 隆⁴, 新井 哲明^{3,5}
¹東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科, ²東京医科大学精神医学分野, ³筑波大学附属病院認知症疾患医療センター, ⁴メモリークリニックお茶の水, ⁵筑波大学医学医療系精神医学

【目的】進行性失語症患者にオンライン動画をを用いた言語療法を行い, 治療意欲に関わる要因を解析した。【方法】進行性失語症 22 名 (68.3±10.6 歳, 男:女=15:7, MMSE 18.6±6.2 点, 意味型 3 名, ログベニック型 13 名, 失文法型/非流暢型 6 名) にオンライン動画をを用いた言語療法を行なった。12 種類の異なる課題動画を, 週 3 回ホームページ上で内容を切り替え, 12 週間試行した。毎回終了後にアンケートを実施し, 「もう一度受けたいか」という治療意欲の設問と, 集中度, 動画の面白さ・難易度・速度についてそれぞれ 7 段階で評価してもらい, 解析を行った。本研究は筑波大学と東京医科大学の倫理委員会の承認を得ている。【結果】22 名中 16 名が 12 週間治療を継続し, 継続患者に対する平均参加率は 70.3±29.9% であった。疾患別ではログベニック型が失文法型/非流暢型に比べて有意に治療意欲が高かった。アンケート設問間の相関は, 集中度と面白さが治療意欲と有意に相関したが, 動画の難易度と速度は相関しなかった。書き取りや文字理解といった絵柄を介さない課題では SLTA 下位項目の言語機能能力が治療意欲と相関したが, 絵柄や音声を組み合わせた課題では, 治療意欲や面白さに FAB の得点と相関し, SLTA の書字理解能力が逆相関を示す課題も存在した。【結論】オンライン動画をを用いた言語療法は難易度や速度の調整だけでなく, 工夫を凝らしたコンテンツ作成が治療意欲の向上に重要であった。

P163 ユビキノールの継続摂取による認知機能への効果に関するランダム化二重盲検試験

木下 徹^{1,2}, 白川 馨³, 半田 英里³, 日野美江子⁴, 橋本佳友喜⁵, 丸山 広達¹
¹愛媛大学大学院農学研究科地域健康栄養学, ²ちいき進かが株式会社, ³新居浜 LABO, ⁴株式会社ニューウェイブ, ⁵新居浜医療福祉生活協同組合

【目的】ユビキノール (還元型コエンザイム Q10) による健常中高齢者の認知機能への効果を検証するため, プラセボを対照とするランダム化比較試験を実施した。【方法】50 歳以上の地域住民 90 名 (男性 20 名, 女性 70 名, 50-83 歳) を対象に, ユビキノール群 (n=45) とプラセボ群 (n=45) への無作為割付を行った。ユビキノール群は 1 日 100mg のユビキノールを含むソフトカプセルを, プラセボ群はユビキノールを含まないカプセルを, それぞれ 34 週間食後に摂取した。ベースライン・28 週間において Memory Performance Index (MPI) スコアを評価し, ベースライン・34 週間において Digit Symbol Substitution Test (DSST), Trail Making Test (TMT), 血清 CoQ10 濃度測定を行った。【結果】ユビキノール群の血清ユビキノール濃度は, プラセボ群に比べ有意に上昇した (p<0.01)。MPI, DSST, TMT においてはいずれも 2 群間に有意な差は認められなかったが, ベースラインの MPI スコアが 50.2 以上 (問題なし) の層で分析したところ, ユビキノール群の改善者割合 (62.8%) はプラセボ群 (41.0%) に比べ有意に多く (p=0.0487)。更に Per-protocol (PP) 解析では, TMT-A の解答時間がユビキノール群はプラセボ群に比べ有意に短くなった (p=0.0498)。【結論】ユビキノールの継続摂取により中高齢者の認知機能の一部である「記憶力」や「注意力」「判断力」「作業処理能力」を担う前頭葉機能が改善される可能性が示された。

P164 運動プログラムの定期的実施による認知機能改善効果と睡眠パラメータに関する観察研究

藪沼 豊¹, 鈴木 宏幸², 栢森 藍佳³, 加藤美和子³, 古奥 奈保³, 岩中 伸幸⁴, 千代 和弘⁵, 中村健太郎⁵, 藤原 佳典⁵, 徳潤慎一郎^{3,6}, 富田 泰輔^{5,6}

¹東京大学薬学部, ²東京都健康長寿医療センター研究所, ³株式会社ヒビタスケア, ⁴JR 東日本スポーツ株式会社, ⁵株式会社キャピタルメディカ, ⁶東京大学大学院薬学研究所

【目的】我々は脳機能トレーニングを同時に行う運動プログラムを開発し、被験者の認知機能および生活習慣に関する情報を含めた検証を行い、MCI 区分の被験者において認知機能が改善する可能性を示唆した(第37回, 第38回, 第39回日本認知症学会学術集会)。今回、引き続き被験者における運動プログラム参加とMoCA-Jスコアの関連性、またMoCA-Jスコアと睡眠パラメータの変動及びその関連性について解析を行った。【方法】MoCA-Jで評価する6つのドメインに関わる脳機能トレーニング課題を遂行しながら有酸素運動を行う運動プログラムを開発し、入居型老人介護施設にて実施した。また睡眠データについてはマットレス下に配置したセンサーを用いて自動的に取得した。【結果】運動プログラムへの長期参加とMoCA-Jスコアについて、MoCA-Jスコア3回取得時までに改善傾向が認められた。また継続的に運動プログラムに参加し、MoCA-Jを定期的に運動プログラム前後で受け、かつ継続的に取得した睡眠データについて、睡眠パラメータ(睡眠時間, 睡眠潜時, 睡眠効率, 中途覚醒, 離床回数)とMoCA-Jスコアとの相関解析を行った。その結果、各パラメータについて、MoCA-Jスコアの改善率と相関する傾向が認められた。【結論】一定期間の運動プログラム参加とMoCA-Jスコアの改善について関連が示唆され、またMoCA-Jスコアの改善と睡眠パラメータの関連が示唆された。今後更に長期的なデータの集積と解析を進める。

P166 急性期病院での園芸療法は認知症患者の意欲(Vitality Index)を改善する

吉井 康裕¹, 林 弘毅², 望月 強併³, 庄田 幸子⁴

¹日本鋼管病院神経内科, ²日本鋼管病院認知症看護認定看護師, ³日本鋼管病院作業療法士, ⁴日本鋼管病院認知症ケア専門士

【背景】園芸療法は古くから行われていた治療法の一つであり、草花や野菜などの園芸植物などの自然との関わりを通して心の健康、体の健康、社会性の回復を図るものである。【目的】当院で認知症ケアサポートチームの一環で行う園芸療法が認知機能や意欲に与える影響について研究を行った。【方法】2020年8月より週に1回行う認知症ケアサポートチームの回診時に、連続16名の患者を対象に園芸療法を行った。水やり、草むしり、野菜の収穫、花の手入れなどを週に3回以上行った。併用薬はBPSDの症状に応じてガイドラインに準じて適宜使用した。Mini-Mental State Exam(MMSE), Vitality Index(VI)を園芸療法施行前, 1週間後, 2週間後で計測した。【結果】患者背景は、平均年齢83.6歳、女性が75%、認知症のタイプは脳血管性認知症(VaD)が4名、アルツハイマー型認知症(AD)が1名、VaD+ADが2名、パーキンソン病に伴う認知症が3名、レビー小体型認知症が1名、不明が5名であった。施行前のMMSEは17.3±4.9。併存する主なBPSDは不眠が56%、せん妄が50%であった。園芸療法施行前のVIは5.9±1.7、1週間後のVIは6.8±1.8、2週間後のVIは7.31±1.6であり有意に改善していた(P<0.01 対応のあるt検定)。MMSEは有意な改善は見られなかった【結論】急性期病院に入院中の認知症を有する患者に園芸療法を施行することで2週間程度の早期から意欲の改善が見られた。

P168 認知機能と服薬管理について

安藤 研介
岡山赤十字病院リハビリテーション科

【はじめに】認知機能障害の患者では服薬コンプライアンスが低下すると報告がある。【目的】認知機能低下患者における服薬管理について、担当薬剤師と病棟看護師(以下、Ns)での認識や実際の管理の差異を明らかにすること。【方法】対象は2020年の1年間で、当院で整形外科入院治療を必要とし、私がリハビリかつ認知機能検査を実施した139名とした。HDS-Rがcut off(20/21点)以下であった49名(男性11名、女性38名、平均年齢85.3±7.1歳)とした。各症例で薬剤師のコンプライアンス、Nsの実際の管理をカルテにより後方視的に調査した。【結果】HDS-Rは11.2±6.5であった。薬剤師の記載としては良好12例、おおむね良好1例、不安4例、困難5例、認知症1例、家族良好3例、年相応1例、記載なし22例であった。実際はNs管理41例で、自己管理を実施したが間違いあり8例であり、HDS-Rが20点以下では自己管理困難であった。【考察】薬剤師の聞き取り調査では服薬状況の悪い患者の25~50%しか発見できないとの報告もある。三浦らは認知能力の評価なしに服薬状況を聴取のみで評価することは不適切と述べている。薬剤師として認知機能検査を実施するか、他職種が実施した結果を参考にコンプライアンスを判断する必要がある。【結論】認知機能検査(HDS-R, MMSE, MoCA-J等)を参考に薬剤師は服薬コンプライアンスや服薬管理能力を評価していく必要がある。

P165 神経心理検査の遠隔実施は対面実施に比し所要時間は長いがスコアは差がない

田部井賢一¹, 神川あき¹, 阿部真貴子^{2,3}, 藤田 彩子⁴, 太田 芳徳⁴, 佐藤 正之²

¹東京都立産業技術大学院大学産業技術研究科, ²東京都立産業技術大学院大学認知症・神経心理学講座, ³国立精神・神経医療研究センター地域・司法精神医療研究部, ⁴株式会社脳活性総合研究所

【目的】新型コロナウイルスの感染拡大により医療機関などの受診に制限が生じている現状において、遠隔検査の意義が高まっている。本研究では、神経心理検査の対面実施と遠隔実施において、スコアと所要時間に差があるか検討した。【方法】ビデオ会議システムを使用することのできる65歳以上の健常高齢者77名(女性31名、平均年齢71.3歳)。対面検査群11名は、都内会議室にて神経心理検査(MMSE, RCPM, RBMT, 図形模写, 語想起, TMT-A, -B)と自宅にてオンライン検査(脳検)を行った。遠隔検査群66名は、自宅にてビデオ会議システムを通して同内容の神経心理検査とオンライン検査を行った。両群のスコアと所要時間の比較を行った。【結果】対面検査群と遠隔検査群のオンライン検査のスコアに有意差はなかった($p > 0.05$)。対面検査群と遠隔検査群の各神経心理検査のスコアに有意差はなかった($p > 0.05$)。RCPMとTMT-Aの所要時間では遠隔検査群の方が有意に長かった($p = 0.005, 0.038$)。【結論】神経心理検査の対面実施は、遠隔実施に比し使用デバイスに不慣れなことから所要時間は長い。スコアは差がないことが示され、遠隔実施の妥当性が示唆された。

P167 認知症に対する音楽療法で用いられるアウトカム・尺度の検討

阿部真貴子^{1,2}, 田部井賢一³, 佐藤 正之¹

¹東京都立産業技術大学院大学認知症・神経心理学講座, ²国立精神・神経医療研究センター地域・司法精神医療研究部, ³東京都立産業技術大学院大学産業技術研究科

【目的】認知症に対する音楽療法の評価法は未だ確定していない。我々は、Cochrane reviewで引用された原著論文を用いて、これまでに使用された評価尺度、検討されたアウトカムを抽出した。

【方法】2020年9月1日にCochrane data baseで、“music”“therapy”“dementia”の単語によりシステマティックレビュー(SR)を検索した。その中で引用された原著論文の中から、1)音楽療法、音楽介入、音楽刺激の結果を報告した論文、2)英語で書かれた論文、3)対象疾患を認知症とした論文を対象とした。各論文で検討された項目と尺度を抽出し、それらをDodd(2018)のアウトカム分類に従い次のように分類した: 1)各研究論文で検討された項目を調べ基準に従って分類し、調査されたアウトカム領域を特定、2)各アウトカム領域で使用された尺度の使用頻度と有意差の検出頻度を算出した。

【結果】1)7つのSR(78論文)が確認され、30論文が組み入れ基準を満たした。これらは、アウトカム分類38項目のうち18項目が78種類の調査方法を用い調査され、20項目は調査されていない。2)最も多く調査されたアウトカムは、精神医学的アウトカム、認知機能、QOLだった。

【結論】認知症に対する音楽療法の多くの研究で、認知機能、BPSD、QOLが調べられていた。BPSDに比し、認知機能に対しては様々な評価尺度が用いられていた。評価尺度を定式化することにより、エビデンスの蓄積に貢献できると期待される。

P169 認知症高齢者の身体合併症とBPSDへの対応「認知症疾患医療センターの役割」

旭 俊臣¹, 溝淵 敬子¹, 畠山 治子¹, 石原 健司¹, 柴崎 孝二¹, 小林 一彦¹, 吉田 豊²

¹旭神経内科リハビリテーション病院, ²千葉県東葛北部認知症疾患医療センター

【はじめに】認知症疾患医療センターの役割として、身体合併症とBPSDへの対応が挙げられる。当院では千葉県東葛北部認知症疾患医療センターの指定を受けて上記の対応に取り組んでいる。【方法】認知症高齢者が身体合併症を発生すると、救急病院へ受診して入院することになる。入院中に身体合併症が改善しても、BPSDは進行するケースが多くなる。その際には当院では紹介された認知症患者に対し、外来通院もしくは入院してBPSDへの対応を行っている。このような患者は年間250名程である。しかし、BPSDが重症化すると当院での対応が困難となり、精神科病院への入院を依頼している。このような認知症患者は年間15名程になっている。【結果・結論】以上のように当認知症疾患医療センターでは救急病院、精神科病院と連携をとって身体合併症とBPSDに対応している。その結果、身体合併症とBPSDの改善とつながっている。今後、認知症高齢者が増えつつある全国でこのような取り組みが必要である。

P170 温熱手袋を反復使用することによる認知機能への影響

四十竹美千代¹, 中野 元¹, 池上 萌絵¹, 黒川 裕文²

¹城西国際大学看護学部看護学科, ²株式会社コムロン黒川

【目的】前頭葉は高次脳機能と密接な関連を有しており、前頭葉の活動性の低下は様々な認知機能の低下と相関を示す。ことから、前頭葉機能の賦活には大きな臨床的意義が存在する。これまでの研究結果から、手の温浴（手浴）は前頭前野の血流を増加させることが確認されている。さらに、お湯と同様に手を温める手袋（温熱手袋）においても手浴と同等の結果が報告されている。今回、温熱手袋を反復使用することによる、前頭前野脳血行動態、認知機能および意欲へもたらす効果を検討することを目的とした。【方法】研究参加の同意を得た14名（平均年齢70.14歳）を研究対象とした。対象者は温熱群と対照群に無作為に振り分けた。温熱群は、自宅にて2か月間毎日5分以上、温熱手袋を着用してもらった。対照群は、2か月間、普段通りの生活を送ってもらった。介入前後に近赤外線分光法（NIRS）を用いて脳血行動態及びIROOPTMあたまた健康チェックを測定し、認知機能を検討した。本研究では、脳血行動態の指標としてOxy-Hb濃度の変化量を用いた。【結果】温熱群においては対照群と比較して、前頭前野の血流量が増加する傾向があった。しかし、温熱群、対照群のどちらもIROOPTMあたまた健康チェックの結果に変化がなかった。【結論】温熱手袋の反復使用は、前頭葉の血流を増加させることが明らかとなった。温熱手袋の反復使用は、認知機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

P171 小中学校教諭とともに取り組んだ認知症教本作成と授業—飯塚市での取り組み—

柴田美恵子^{1,2}

¹一般社団法人飯塚医師会, ²医療法人康和会柴田みえこ内科・神経内科クリニック

【目的】小中学校生が認知症を正しく理解することで、認知症に対する不安感や恐怖感を取り除き、相手の気持ちを思い、やさしく接することが大切であることを伝える。子ども達が学んだことを家庭で話題とし、地域全体の認知症へ理解が深まり、身体の不自由な方なども含めてすべての人が安心して住み続けられる街づくりに寄与する。【方法】飯塚市教育委員会、飯塚市高齢介護課、飯塚医師会でプロジェクトチームを立ち上げ、発達年齢に応じた認知症教本作成する。その認知症教本を用いて市内全小中学校で授業を実践した。【結果】小中学生は認知症を前向きにとらえ、優しく接し、元氣付けてあげたいとの意見が大半だった。学校教師へはアンケート調査を実施し、実際に授業を担当した教師は「授業が楽しかった」「自分自身が興味を持ったので、もっと理解を深めたい」と積極的な意見であった。学校教師が教本を作成し、授業にあたったことで、学校教諭の認知症に対する理解、関心が高まり、小中学生にも素直に伝わった。【結論】小中学校で認知症授業に取り組むことで、地域全体が認知症の方へ理解が深まり、身体の不自由な方などすべての方々へのバリアフリーにつながり、共生社会の実現に寄与できると考えられる。

P172 認知症患者に整容行為を行った関わりから得られる意欲の調査

林 静香, 中道 健太, 最上 幸枝, 江尻けい子

厚生連高岡病院看護部地域包括ケア病棟

【目的】本研究の目的は、認知症患者が自ら整容行為を行うことで、活動意欲が向上するのかわかることである【方法】対象患者はX年Y月Z日から11ヶ月間の間に地域包括ケア病棟に入院し、「認知症高齢者の日常生活自立度判定基準」でランク3に該当した患者5名。研究開始前に機能的自立度評価表（以下FIM）と意欲の指標であるVitality Index（以下VI）を評価した。整容行為のスケジュール表を作成して整容のきっかけを促し、看護記録から患者の反応を読み取った。1週間毎にFIMやVIの点数を評価した。【倫理的配慮】収集したデータは個人が特定されないように配慮し、所属機関の倫理審査委員会の承認を得た【結果・考察】研究開始後、全ての対象患者のFIMとVIの点数が上昇した。鏡を用いて整容行為を行った事は自身に関心を持ち、整容行為の必要性を理解した上で行動するきっかけを作ることができたことと考える。このことから鏡を見て自身の身だしなみを確認し、整容行為が必要かを考え実行することはADL向上に繋がりが、且つ自律的な生活を送る事ができると考える。対象患者が「整容行為のため」という目的を自身で作成し難床を重ねることにより難床をスムーズに行うことができたことと考える。このことから、目的をもった難床は認知症患者の自発性を高め難床意欲向上に繋がると考える。【結論】1. 整容行為に鏡を利用するとADL向上に有効的2. 目的のある難床を行うことで難床への意欲が高まった

P173 悪化の一途を辿ったせん妄患者への想いが院内薬物使用マニュアル運用へと繋がった事例

石田真弓美

沼田脳神経外科循環器科病院看護部

【背景】入院患者の高齢化が進み、2020年度は72%が70歳以上、せん妄発症率は年々増加している。認知症ケアチーム発足4年目、せん妄が疑われる患者に対し、脳外科では原疾患観察のため薬剤使用が嫌悪され、予防的、早期対応のための薬剤使用が進められず、せん妄の遷延から認知症を悪化させてしまう現状があった。【症例】A氏92才男性、認知症自立度1、高度難聴。頭蓋骨骨折、外傷性くも膜下出血で入院。2日目より帰宅願望が出現し、不眠、被害妄想、興奮、徘徊、暴力と症状を悪化させた。入院後より聴覚を補い意思疎通を図りながら、頭痛・嘔気対応と難床許可後は見守り、傾聴中心に多職種で取り組んだ。8日目より薬剤使用となったが症状改善なく廃用が進行。56日目せん妄遷延のため精神科転院となった。退院後よりチームでは振り返りとせん妄対策を繰り返し検討。せん妄薬剤マニュアルを作成したが死文化状態だった。病棟ではせん妄事例、リハビリ課では抑制をしないケア方法について検討会を実施。職員は「患者を良くして帰したい」「適切な薬剤使用がしたい」「私たちが看る」を看護部長が後押しし医師が承諾。A氏退院3か月後に脳外科だけでなく、院内統一の運用マニュアルとなった。【結論】A氏の対処療法が症状悪化の一途を辿らせた経験は、ケアに懸念に当たった職員を容容させ、必要な薬剤を適切なタイミングで看護師が使用できるマニュアル運用へと繋がった。

P174 高齢者における介護負担の分析～島根大学 CoHRE データを使用した横断的研究～

黒田 陽子¹, 安部 孝文², 武田美輪子², 並河 徹², 長井 篤¹

¹島根大学医学部内科学講座内科学第三, ²島根大学地域包括ケア教育研究センター

【目的】高齢者が介護者となった時の介護負担の現状を把握するため、コホート調査を用いて情動・認知側面から横断的に分析し考察した。【方法】2014年度A町で実施した島根大学コホート調査参加同意者を対象に、情動機能評価としてうつ性自己評価尺度（SDS）、認知機能評価として認知症マスキング用ソフトウェア（CADi2）を実施した者のうち、聴き取り調査（生活習慣調査票）項目の欠損がない414名（中央値72歳、男：女=162名：252名）を対象に、現在介護をしている群としていない群の2群で比較を行った。【結果】全体の11.4%が介護の役割を担っており、女性の割合が高かった（ $p<0.01$ ）。また、介護者は二世帯以上の同居家族がいる割合が高かった（ $p<0.01$ ）。介護者は、認知機能が正常に保たれている傾向が強かった（認知機能低下に対するOR=0.3, $p=0.05$ ）。認知機能が正常に保たれている人は、悩みごとを身近な近親者以外に相談をする傾向が強かった（近親者以外に相談することに対するOR=3.9, $p=0.02$ ）。一方、介護者は抑うつを示す傾向が強かった（OR=2.4, $p=0.01$ ）。【結論】介護の役割を担うことと抑うつ状態になることに関連があった。介護を担う状況にある人は正常な認知機能を有している割合が多く、また正常な認知機能を有している人は身近な近親者以外に支援を求めるとの傾向があった。

P175 認知症患者家族における介護負担感増大の要因 第2報 DASC 評価項目との関連

福井香代子^{1,3}, 竹中 麻衣¹, 川崎ゆかり¹, 柴田 明美¹, 堀井 恵子¹,

川田 正人¹, 柿本明日香², 荻田美穂子³, 片寄 亮³, 川崎 照晃¹,

秋口 一郎¹

¹京都認知症総合センター, ²大阪医療福祉専門学校言語聴覚士学科, ³滋賀医科大学医学部臨床看護学講座老年看護学領域

【目的】第1報では、物忘れ外来受診中の経年観察で認知機能レベルに変化がない患者に比べ、1年間に認知機能が軽度でも悪化した患者への介護は家族の負担感を増大させることを明らかにした。今回、その介護負担感増大の詳細な要因分析を行った。【方法】2018年3月～2020年4月に物忘れ外来を受診した患者・家族を対象に、初診時および1年後にJ-ZBI、DASC-21等に関する調査を実施した。従属変数は、J-ZBIの1年後の値が初診より上昇した者（増大群）、低下もしくは変化なしの者（軽減平行群）の2群に分類した。独立変数は、DASC-21の3つのドメイン（記憶・認知/IADL/ADL）をそれぞれ悪化群と維持改善群に2値化した。介護負担感増大調整オッズ比を算出した。【結果】配布・回収239部、不備46部を除く193部を分析対象とした。患者の平均年齢80.4±6.4歳、男性34.7%。主な介護者は配偶者が41.9%を占め最も多かった。1年後のJ-ZBI増大群59%、軽減平行群41%であった。1年後のDASC-21悪化群はドメイン別に59.6%/67.4%/39.8%であった。IADL悪化群は、維持改善群に比べ約3倍、家族の介護負担感が増大していた（OR: 3.1, 95%CI: 1.4-6.6）。【考察】IADLの悪化、すなわち患者の行動面の容容は、家族にとって介護負担感を増大させる可能性がある。

P176 Impact of social activity on depressive symptoms and brain regional gray matter

Yingxu Liu¹, Benjamin Thyreau², Yasuko Tatewaki^{1,4}, Ye Zhang¹, Izumi Matsudaira², Yuji Takano¹, Naoki Hirabayashi³, Yoshihiko Furuta³, Jun Hata³, Toshiharu Ninomiya³, Yasuyuki Taki^{1,2,4}

¹Department of Aging Research and Geriatric Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Tohoku University, ²Smart-Aging Research Center, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, ³Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ⁴Department of Geriatric Medicine and Neuroimaging, Tohoku University Hospital

Purpose: To investigate associations of social activity, depressive symptoms, and brain regional gray matter volume. **Method:** We performed a cross-sectional Voxel-Based Morphometry analysis from 9,518 participants (72.5 years; SD 6.3) in Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia. Social activities were defined by self-report questionnaire. We detected brain structure differences according to social activity level. We then performed multiple regression models to detect the mediating effect of depressive symptoms on this relationship. **Results:** Lacking social activity was associated with reduced thalamus, hippocampus, caudate, frontal lobe, parietal lobe, and temporal lobe volume. Depressive symptoms mediated over half of the relations on social activity, hippocampus, and caudate volume. **Conclusion:** Social activity and depressive symptoms may share neurodegenerating etiology on altering regional gray matter.

P178 地域高齢者の認知症に関する受診意欲の調査

熊谷 諒子, 古和 久朋
神戸大学大学院保健学研究科

【目的】 本研究は、地域高齢者の神戸市の診断助成制度に対する理解と合わせて認知症に関する早期受診を促進・阻害する要因を明らかにすることを目的にアンケート調査を実施した。**【方法】** 認知症の人と家族の会、勉強会や講演会、地域の集会等の参加者計258人を対象とした。アンケート項目は、対象者の属性（性別、年齢、在住市町、家族形態、認知症の人との関わりの有無）、知識問題、偏見尺度、神戸市診断助成制度への理解と利用意欲、認知症に関する受診意欲とその理由であった。**【結果】** 知識問題得点と偏見尺度得点の間に負の相関があること（ $r = -0.281, 95\%CI: -0.389 \sim -0.164$ ）、認知症の人と家族の会群は勉強会・講演会群やその他群と比較して知識が高く偏見が低いことが明らかになった。また、早期受診を促進・阻害する要因として、ロジスティック回帰分析では性別、家族形態、助成制度の利用意欲、ランダムフォレスト分析では性別、年齢、認知症の人との関わり、偏見尺度得点、助成制度の利用意欲が影響を与える可能性が示唆された。**【結論】** 認知症に関する正しい知識や情報を提供すること、診断助成制度をより周知することに加えて、偏見を減らすことや認知症の人と直接の関わりを持つことが早期受診を促進するために必要であると示唆された。

P180 COVID19 感染拡大下における認知症患者の感染予防に関する実態調査

丸田 純平, 中西 亜紀, 大川雄太郎, 金本 元勝, 吉崎 崇仁,
河原田洋次郎
大阪市立弘済院附属病院

COVID19 感染拡大下では感染予防のための行動変容が求められているが、認知症患者はその疾患特性から自身のおかれた状況を理解し判断することがしばしば困難である。今回、外来受診した認知症患者のマスク着用の有無やその理解について調査した。**【方法】** 当院倫理委員会の承認を得て実施した。2020年12月1日～3月31日の間のもの忘れ外来に本人が受診し、協力可能であった者を対象とした。受診時のマスク着用行動（1：マスクを着用できる、2：声をかければマスクを着用できる、3：頻りに声をかければマスクを着用できる、4：マスクを着用できない）およびマスク着用の必要性の理解（○概ね理解できている、×理解できていない）について調査した。**【結果】** 12月1日～28日の受診者273名（担当医5名）について、理解の有無を問わずマスク着用ができていない者は71%であった。1医師の患者を継続的に観察すると、12月79%→1月87%→2月88%→3月89%と漸増していたが、一方でマスク着用が困難な患者が一定数（4～6%）あった。理解に関しては一定の傾向を認めなかった。**【結論】** くり返し着用を促すことや、周囲が着用していることで、理解できなくとも着用可能になる人がいると推測された。診察場面でマスクを着用していても理解できていない患者は、1人では着用できないと考えられ、本人保護のためにも見守り声かけが必要と考えられた。

P177 脳梗塞発症後、運転再開のための実車教習を行った症例について

手塚 敏之
新潟県立中央病院

【目的】 脳梗塞は意識障害、運動麻痺、感覚障害、失調、言語障害などあらゆる神経症状を呈し、また後遺症を残す疾患である。脳卒中として突然発症するケースのほか、慢性経過で認知症の原因となることも一般的に知られている。運動麻痺のみならず、認知機能低下は社会的なADLの低下の原因になり、その1つとして自動車運転の是非が問題となる。**【方法】** 2020年5月から2021年5月までの1年間において、脳梗塞で当科入院となり、認知機能低下を指摘され、退院後に自動車教習所で実車教習での評価を行った2例についてまとめた。**【結果】** 症例1は64歳男性、左中大脳動脈分枝領域の脳梗塞で、運動麻痺はなし、運動性失語や失行などの高次脳機能障害がみられた。t-PA治療を行い、症状は徐々に改善し、退院から4ヶ月後に実車評価を行ったところ、おおむね良好との判断であった。症例2は59歳男性、右中大脳動脈分枝領域の脳梗塞で、運動麻痺はほぼなし、軽度の注意障害、失語がみられた。症状は徐々に軽減し、退院から1ヶ月後に実車評価を行ったところ、おおむね良好との判断であった。**【結論】** 脳梗塞による後遺症として、運動麻痺がないケースにおいても、認知機能低下、とくに注意障害が運転技能として問題となる。全例を対象とすることは困難と思われるが、高次脳機能障害が疑われる症例では実車教習による評価を行うことが望ましいだろう。

P179 認知症の人と家族の一体的支援プログラムの開発—BPSDとQOLへの効果検証—

矢吹 知之^{1,2}, 加藤 伸司^{1,2}
¹東北福祉大学総合福祉学部, ²認知症介護研究・研修仙台センター

【はじめに】 認知症の本人と家族への診断後の支援は、制度的な枠組みからもこれまで個別に行われてきた。BPSDの発生要因は、周囲との関係やケアのありように影響されていることから、家族関係そのものへのアプローチが必要である。**【目的】** オランダを中心にすでに展開されている、認知症の本人と家族を一体的に支援するプログラム「Meeting Center Support Program: 以下MCSP」を参考に、日本版プログラムを検討し参加者それぞれの効果をBPSDとQOLの観点から介護への影響について検討する。**【方法】** MCSPはオランダで実施されているプログラムを参考に日本版試案を作成し、全国5か所でモデル的に実施、介入群として認知症本人19人、家族介護者22人、非介入群として一般デイサービスのみ利用の認知症本人21人、家族31名を比較した。期間は2020年8月～2021年1月であった。**【結果】** NPI-Q10項目の平均得点は非介入群と比較し有意に軽減しており（ $p < 0.01$ ）、負担感でも有意に軽減していた（ $p < 0.05$ ）、認知症本人へのDementia Quality of Life Instrument (DQOL) 尺度の得点は日本版MCSP参加前後、非介入群との比較それぞれ有意に肯定的な影響がもたらされていた。**【結論】** 一体的支援は診断直後からの家族介護者の関係性やケアの在り方を学ぶプログラムとして有用性が示唆された。（JSPS 科研費 20K02270）

P181 世田谷区認知症在宅生活サポートセンターの果たすべき役割～条例に基づいて（第2報）

永野富美子¹, 遠矢純一郎¹, 坂本カノ子²
¹世田谷区認知症在宅生活サポートセンター, ²世田谷区高齢福祉部介護予防・地域支援課

【目的】 令和2年10月に「世田谷区認知症とともに生きる希望条例」（以下、条例）が施行され、認知症施策は当センターを拠点として実施することが明記された。そこで、条例の特徴や定められた理念を読み解き、センターの具体的な役割を明らかにする。**【方法】** 条例、検討委員会議事録、「世田谷区認知症とともに生きる希望計画（以下、計画）」を整理・分析し、条例に基づくセンターの取組の方向性を検討する。**【結果】** 条例は、検討委員会として認知症本人が参画、子どもから大人まで理解できるように「ですます調」の全文、自分らしく暮らし続けられるための備えとしての具体的な施策「私の希望ファイル」などの特徴がある。センターは、認知症本人とともに事業を展開し、多世代・多領域で、わかりやすく情報発信するなどの役割が求められている。また、条文には随所に認知症についても尊厳と希望を持って生きることが可能であるという認知症観が盛り込まれている。センターは、その理念を理解した上で、あらゆる機会を捉えて条例を広め、認知症観の転換を図る役割がある。**【考察】** 計画に基づき条例の実現に向けた推進プロジェクトの事務局業務を区とともに遂行する中で、希望のある認知症観を全ての区民に理解してもらえるよう、認知症本人をはじめとする地域の人達と一緒に取り組み、「一人ひとりの希望及び権利が尊重され、ともに安心して自分らしく暮らせるまち、せたがや」を目指したい。

P182 認知症カフェの効果の検討 —カフェに参加した認知症患者の認知機能検査の経過から—

大日方千春¹, 追分 千春², 鳥羽 泰之¹, 山本 泰永¹, 塚田 大剛², 星野 美幸²

¹小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科, ²小林脳神経外科・神経内科病院リハビリテーション科作業療法部門

【目的】外来での認知症患者の診療を補うため認知症カフェを開設した。カフェ参加が患者に効果があるか検討した。【方法】認知症カフェは、2016年1月に開設。2019年末までに48回行った。5回以上参加し了解を得て経過を観察した19例でMMSE, MoCA-J, ADAS-Jの変化を検討した。参加のない外来通院患者39例をcontrolとした。【結果】対象の19例は、67歳から84歳。初診時診断は、MCI4例、AD15例であった。参加を継続しているのは10例、中止7例、死亡2例である。MMSE, MoCA-J, ADAS-Jの悪化の速さは診断、程度にかかわらず差はなかった。MMSEとADAS-Jは参加回数が多いほど悪化の速度が緩やかな傾向があった。特にCDR 0.5の患者のADAS-Jで著明であった。Controlとの比較では、どの検査も両群で悪化の速度に有意差はなかった。【考察】カフェに参加しても、神経心理学的検査の悪化速度は、非参加群と差はないが、参加回数が増えるほど、MMSEとADAS-Jの悪化は緩やかになる傾向があり、CDR 0.5のADAS-Jで顕著であった。【結語】カフェに参加は、MCIでは参加回数が多いほど、ADAS-Jの悪化が抑えられた。症状が軽度なほどカフェは効果が高いことが示唆される。カフェでは介護者への指導、相談を行うことで、患者の症状が進行しても対処が容易になり、有意義な日常生活を維持できると思われる。現在COVID-19感染症の蔓延によりカフェの中止を余儀なくされており、参加者の症状の悪化が危惧される。

P184 免許更新で第一分類となり、専門外来を受診した高齢者の経過と背景

河杉 陽子¹, 佐竹 祐人^{1,2}, 中川 雄介¹

¹市立川西病院, ²大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

【目的】運転の適格性判定目的に受診した高齢者が、適格性の判定後どのような経過を辿るか、またその背景の特徴を調べた。【方法】対象は当院の物忘れ外来で2019年10月から2021年1月までの間に、道路交通法に規定された認知機能検査で第一分類と認定され、専門医による適格性判定のため来院した患者とした。診察前にアンケートを実施し、診察後の診療録の記載を元に検査結果や転帰と照らし合わせた。【結果】対象者は9名で、年齢は平均81.2歳、MMSEは平均23.6点であった。対象者の居住地区は高齢化率が40%を超える地域も含まれるような高齢化が進んだ地区ばかりで、公共交通機関へのアクセスも非常に悪かった。診断は認知症が2名、MCIが7名で、推定された背景疾患はアルツハイマー病が5名、脳血管障害が1名、その他3名であった。「運転できないと嫌か」という質問に対しては「とても嫌」「嫌」と答えたのが7名で、診察時にも運転技能があるということに執拗に訴える様子が見られた。9名のうちMCIの診断となり、適格性について経過観察となった7名は全員受診を継続したが、認知症の診断で不適格と認定された2名は再診にはつながらなかった。【結論】適格性判定目的に当院を受診した高齢者は、運転不適格とされることに対して強い嫌悪感を抱いている可能性がある。また運転不適格と診断された高齢者は、適格性判定目的に受診した専門医療機関への通院を自己中断する傾向があると考えられた。

P186 コロナ禍における認知症初期集中支援チームの活動への影響について

佐藤 恒太¹, 藤田 和久¹, 中川 浩一², 丸山 典良³, 吉岡 孝⁴, 日笠 哲⁵

¹脳神経センター大田記念病院脳神経内科, ²脳神経センター大田記念病院外科, ³まるとまホームクリニック, ⁴よしおかホームクリニック, ⁵蔵王病院

【背景】新型コロナウイルス感染症流行は医療・介護現場に多大な影響を及ぼしたが、認知症初期集中支援チーム活動も大きく制限された。パンデミック禍での活動を振り返ることで現状の課題について明らかにする。【方法】2019年度および2020年度の認知症初期集中支援チームの活動の報告書を基に比較検討を行う。またチーム員に対するアンケート調査を行い現状の課題を明らかにした。【結果】2019年度の支援件数は合計14名、相談件数は19名であった。支援者について、地域包括からの相談が11例と最多であった。2020年度は支援件数は合計3名、相談件数は合計3名と大幅に減少していた。また医療に引き継ぐ際に家族がコロナの影響で受診を拒否される事例も見られた。チーム員9名に対するアンケートでは全員がコロナ禍での活動制限を感じており、特に地域に対する啓発・周知の機会減少を強く感じ(8人)、家族がコロナを理由に本人や家族が医療機関を受診を延期または中止することも多く経験していた(6人)。その一方でチーム員同士の連携については、ICTツールの活用によってこれまで通りの連携が取れたと感じるチーム員も4人いた。【考察】コロナ禍は認知症初期集中支援チームの活動に多大な影響を与えた。ICTツールの活用によりチーム員同士の連携はある程度担保されるが、地域の絆やつながりの希薄化、社会不安による医療アクセスの制限等解決すべき課題が多く残されている。

P183 認知症ケアチームの効果的な介入についての考察

上原 和也, 中山 愛子, 三原 雅史, 久徳 弓子, 三宅 佳花, 安田万里子, 谷 英哉, 横田 祐子
川崎医科大学附属病院

【目的】当院では2019年より認知症ケアチーム(以下チーム)による活動を行っており、2020年4月より認知症ケア加算の算定を開始したがが病棟スタッフの理解や認知症患者へのケアの方法にばらつきがあった。今回、当院でのチーム活動内容と有効性を振り返り、問題点の抽出および課題を明確化し、効果的な介入方法を検討する。【方法】2020年4月から2021年5月に行ったチーム活動記録を用いて、各病棟における活動時の参加者、介入内容とその後の変化を検討する。【結果】チームの介入が効果的だった病棟では、カンファレンスに認知症ケアの理念と目的を理解した病棟責任者(以下責任者)が同席し、表面的な工夫に留まらず、患者の特性や背景を理解した上で、自発的な工夫を行い、成功体験の共有ができていた。効果的でなかった病棟では、カンファレンスへの参加がスタッフの一部に留まり、病棟全体での実践、変化に繋がらなかった傾向がみられた。【結論】チームの介入を行っていても、少数の現場スタッフのみでの認知症ケアでは、病棟全体の持続的な変化につながりにくく、有効なケアの向上につながらない可能性が示唆された。チーム介入の効果を高めるためには、責任者を中心としてスタッフ間で患者の問題点に対する理解やケアにおける注意点などの統一を行い、成功体験を通じて病棟全体としてのケアに対する意欲、向上心に繋げていくことが重要であると考えられた。

P185 地域包括ケア病棟へ入院した認知症者の疾患別リハの有無と日常生活活動の変化

寸村 純哉¹, 大矢 敏久¹, 杉浦 千晴¹, 大沢 愛子², 小田 高司³

¹小林記念病院診療技術部, ²国立長寿医療研究センター, ³小林記念病院診療部

【目的】地域包括ケア病棟へ入院した認知症者に対する疾患別リハビリテーション(以下、リハ)の有無と日常生活活動(ADL)との関連性を明らかにすること【方法】対象は2021年1月~3月に当院地域包括ケア病棟へ入院した認知症を有する52名(年齢:84.4±6.1歳、女性32名)とした。カルテより疾患別リハの有無と提供量、疾患分類、MMSE-J、入退院時のADL評価(FIM)を収集した。分析は、MMSE-Jの点数で認知機能障害が重度群(0~10点)、中等度群(11~20点)、軽度群(21~30点)に分類し、FIM利得(退院時FIM-入院時FIM)を平均±SDで比較した。【成績】疾患別リハの有無によるFIM利得を比較したところ、重度群では疾患別リハ無し(13名)5.2±14.4、疾患別リハ有り(4名)21.0±22.9、中等度群では疾患別リハ無し(3名)16.7±22.3、疾患別リハ有り(21名)26.9±15.8、軽度群では疾患別リハ無し(2名)36.0±15.6、疾患別リハ有り(8名)32.8±24.2であった。【結論】疾患別リハ非提供群は補充代替リハ(以下、CARB)として、1日40分未満の介入を不定期に実施していた。認知症の重症度に関わらず、疾患別リハを実施している方がFIM利得は高い傾向にあり、認知症者への疾患別リハが効果的であることが示唆された。ただし、リハの形態に関わらずADLが改善する症例も多いため、地域包括ケア病棟においては入院中のADL向上のための何らかのリハの関わりが重要と考えられた。

P187 急性疾患により生活機能低下をきたした認知症高齢者の環境支援の効果

若井 香織, 小幡 志津
トヨタ記念病院

【目的】急性期病院では、身体疾患の治療が優先され、認知症高齢者の生活機能を低下させる事がある。今回、病棟における環境支援の実際と生活機能の改善につながった事例を報告する。【方法】2018年度より、身体抑制率低減を目的とした生活リズムを整える環境作りを取組んだ。【事例紹介】A氏は、70歳代男性、混合型認知症の診断があり、入院前HDS-R 10/30点であった。低Na血症、ASDH等で入院したが、興奮が強く、治療困難で入院3日目に退院となる。体動困難で再入院し、混乱した行動や言動があり、身体抑制をしていた。【結果】取り組み病棟での身体抑制率は、2018年から2020年で約3割から1割に低減し、約7割が身体抑制を解除できた。A氏は、身体症状の改善で興奮は軽減したが、昼夜問わず散歩の欲求があり、排泄は自立から失禁に低下し、壁に排尿する行動があった。患者の目の届く場所で見守り、散歩を中心に一日のスケジュールと共に時間確認等、生活の習慣化や見当識強化、散歩中の排尿誘導、居室を認識しやすい環境作りを行った。多職種で情報共有し、ケアの統一を図り、排泄行動改善や夜間の睡眠確保することで、スタッフへの礼節保持につながった。HDS-Rは測定不能から7/30点に改善した。【考察】環境支援の活動により抑制率の低下につながった。さらに、患者の生活背景や元々の生活機能を考えた環境支援の取り組みは、生活機能改善の一助となる。

P188 軽度認知障害症例の医療・介護費：LIFE Study神崎 寛志¹, 小野 玲², 福田 治久¹¹九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座, ²神戸大学大学院保健学研究科パブリックヘルス領域

【目的】軽度認知障害 (MCI) は正常な認知機能と認知症の中間的に位置づけられている。MCI と診断された症例の医療・介護費を把握することは認知症発症を予防するための方策を検討する上で重要な情報となる。本研究の目的は診療報酬明細書情報 (レセプトデータ) を用いて MCI 診断症例の医療・介護費を明らかにすることである。

【方法】本研究は LIFE Study において構築されたデータベースのうち、10 自治体の国民健康保険加入者および後期高齢者のおよそ 5 年分の医療・介護レセプトデータを使用した。病名は ICD-10 を用いて、MCI は F067 を、アルツハイマー型認知症 (AD) は G30 をそれぞれ用いて定義した。MCI に新規に診断されてからの 1 年間および、MCI 後に AD が新規に診断されてからの 1 年間における医療費および介護費を算出した。

【結果】10 自治体における 5 年間のデータにおいて MCI が出現していた症例数は 1,711 例であった。MCI としての診断期間が 1 年以上および AD としての診断期間が 1 年以上を追跡可能な 82 症例における新規診断 1 年目の総医療費は MCI で 101.7 万円 (標準偏差: 122.3 万円), AD で 127.1 万円 (174.5 万円) であった。総介護費は MCI で 27.7 万円 (50.2 万円), AD で 86.5 万円 (91.7 万円) であった。

【結論】レセプトデータにおいても MCI が診断される症例数は一定程度存在していた。MCI と診断された時点において AD に迫る医療費が発生していたが、介護費は AD の方が 3 倍以上多く発生していた。

P190 外ヶ浜町「認知症初期集中支援チーム」のコロナ禍における活動大上 哲也¹, 中野 高広², 山上 徹也³, 大上今日子⁴, 木浪 幸恵⁵, 對馬 真里⁵, 安藤 悦子⁵, 若山 純子⁵¹日本薬科大学薬学部薬学科, ²中野脳神経外科・総合内科クリニック, ³群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座, ⁴埼玉県立精神保健センター, ⁵外ヶ浜町地域包括支援センター

【目的】青森県外ヶ浜町 (高齢化率 49.6%) においては、当初は認知症初期集中支援チームの活動実績は皆無に等しかったが、2019 年 4 月より認知機能測定機「脳活バランサー CogEvo」を導入しスクリーニングを強化し、本格的な活動を開始した。しかしながら、新型コロナウイルスの影響で、2020 年からは活動を緩めざるを得ない状況となった。そこで、コロナ禍のなかのような活動体制で実施すればよいかを検討した。

【方法】2019 年に「いきいき脳健康教室」を受講した直近 3 名を対象とし、感染対策を施し、1 名は在宅訪問、2 名は包括出張所で認知機能の測定を実施。項目は、脳活バランサー、MMSE、MMSE、語想起、時計描画、書写並びに模倣テストを実施。オンラインチーム会議で評価した。

【結果】約 1 年半ぶりに 3 名を測定。2 名 (78 歳, 86 歳) は明らかな認知機能の低下は認められなかった。しかしながら、1 名 (69 歳) に関しては、MMSE が 24 点から 16 点に低下、ハトの模倣もできず認知機能の低下が認められた。家族によると怒りっぽくなってきたとのこと。チーム会議で認知症の疑いが強いと判断、主治医と連携を図っていくこととなった。

【考察】コロナ禍のなか試行錯誤しつつ活動を再開。当チームで考案した「外ヶ浜町スクリーニング方式」により、再開後 1 例ではあるが医療機関につなげることができた。この 1 例は、外ヶ浜町にとっては大きな一歩である。今後も歩みを止めることなくチーム活動を進めていく計画である。

P192 軽度認知症患者の ADL の performance と capacity の乖離

中西 康祐, 山鹿 隆義, 池谷 政直, 浅野 克俊

健康科学大学健康科学部作業療法学科

【目的】軽度認知症患者が潜在的にできる ADL を日常で実行することは、QOL の維持向上に有効である。しかし、軽度認知症患者が日常的におこなっている ADL (Performance) と潜在的にできる ADL (Capacity) の状況については明らかになっていない。本研究では、軽度認知症患者の ADL の performance と capacity の乖離について調査する。COI 状態はない。【方法】地域在住の 65 歳以上の認知症患者 137 名を調査し、CDRI または 0.5 を対象とした。基本的な ADL (BADL) と手段的な ADL (IADL) の評価は HADLS を用い、認知機能は MMSE を用いて評価した。所属機関の倫理委員会の承認を得ている。【結果】基準を満たした対象は 35 名だった。BADL は performance と capacity に有意な差はなかった (p=0.128)。IADL は capacity が performance より有意に良好だった (p<0.01)。performance と capacity の乖離は IADL で認められたが、BADL ではなかった。【結論】本研究は、軽度認知症患者の ADL の performance と capacity を区別し、IADL に乖離があることを初めて明らかにした。IADL の performance と capacity の乖離を埋めるためには、ターゲットを絞った適切な介入が不可欠である。

P189 血清ホモステイン濃度が歩行速度の低下に及ぼす影響の検討山田 洋介¹, 梅垣 宏行¹, 渡邊 一久¹, 杉本 大貴², 櫻井 孝²¹名古屋大学医学部附属病院老年内科, ²国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【目的】Hcy 濃度の上昇は心血管疾患や認知症を増加させるが、最近では身体機能との関連も注目されている。本研究では、血清 Hcy 濃度が歩行速度の低下を予測するかどうかを検討した。【方法】2010 年 9 月～2017 年 11 月に国立長寿医療研究センターの物忘れ外来を受診し再診データが得られた患者を対象とした。除外基準は 1. 歩行速度の欠損 2. Hcy の欠損 3. 再診までの期間が半年未満とした。初診時に年齢、性別、教育歴、MMSE、GDS-15、歩行速度、血清 Hcy 濃度等を調査した。再診時に歩行速度を再測定し、歩行速度低下群と歩行速度維持群にわけ比較し、歩行速度低下を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った。(歩行速度の変化量)/(再診までの日数)を目的変数とした線形重回帰分析も実施した。【結果】126 人が対象となり、平均年齢は 76.0±6.5 歳で 66% が女性であった。単変量解析では血清 Hcy 濃度のみが歩行速度の低下と関連していた (P=0.038)。年齢、性別、教育歴、再診までの日数を共変数としたロジスティック回帰分析では血清 Hcy 濃度は有意に歩行速度の低下と関連していた (P=0.021)。MMSE と GDS-15 を共変数に加えた model でも同様に有意であった (P=0.023)。(歩行速度の変化量)/(再診までの日数)を目的変数とした線形重回帰分析でも、血清 Hcy 濃度の高値は歩行速度の低下と有意に関連していた (P=0.017)。【結論】血清 Hcy 濃度の高値はその後の歩行速度の低下を予測することを示した。

P191 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果塚本 忠¹, 野崎 和美², 浅海 撰², 藤巻 千夏¹, 和田 歩¹, 岩田 直哉¹, 大町 佳永^{1,2}, 水澤 英洋¹¹国立精神・神経医療研究センター病院認知症センター, ²国立精神・神経医療研究センター病院認知症疾患医療センター

背景：認知症の疾患修飾薬はいまだに治験の途上にあり、臨床の現場では薬剤による治療だけでなく、認知症早期あるいは発症前からの生活習慣への介入が有用であることが FINGER study などにより知られている。一方、総務省・厚生労働省・文部科学省の支援のもとで 2014 年から各地で健康ポイント制度が始まっている。目的：健康ポイント事業参加者の登録時の認知機能を検査し、1 年後に再び検査を行い、認知機能の変化を調べる。方法：認知機能のスクリーニングには TestYourMemory-J (TYM-J) を使用した。参加者は共催する自治体の健康ポイント事業に応募した市民 203 人である。年度初めの体力測定会時に TYM-J を行い、年度終わりに再び TYM-J を行った。なお、健康ポイント事業では運動活動量計を貸与し、各個人の毎月の活動量 (歩数) を記録した。また、発表者は当該事業を行う自治体組織とは別機関に所属し、連結不可能匿名化データを用いた。結果：2020 年 7 月と 2021 年 2、3 月の両方の TYM-J を施行したものは 162 人、7 人は活動量が 0 であり統計に組み入れなかった。約 1 年間の健康ポイント事業により TYM-J の得点は 46.3±3.3 から 47.7±2.1 へ上昇した (p<0.001 対応のある t 検定)。考察：わが国の喫緊の課題である認知症の問題解決には、早期認知症/MCI のひとの生活習慣への介入と解析が必要である。各地で行われている健康ポイント事業に認知症検査を取り入れることにより、介入研究が進展すると思われる。

P193 認知症患者と介護者の「紛失ブツ問題」を考える彭 舟媛^{1,2}, 木下 彩栄¹¹京都大学医学研究科人間健康科学系, ²Shenzhen University, Health Science Center, School of Nursing

【背景】認知症患者では、近時記憶障害があるために、身の回りの重要なモノを日常的に紛失することが多いと考えられる。紛失した物を探すのは介護者のストレスとなっていたり、物取られ妄想の要因になっている可能性があるが、紛失物の状況を詳細に調べた研究はない。【方法】京大病院に通院する認知症・MCI 患者ないしは主観的認知障害者とそれらの介護者を対象とし、紛失状況についてのアンケートを行った。【結果】予備調査では、32 組の対象者に対してアンケート調査を実施した。多くの患者の日常生活に紛失問題が高頻度に現れており、半分以上の患者は週に 4 回以上の紛失が発生した。紛失物を探すため、約半分の参加者は一回 15 分以上かかった。62.5% の介護者は患者の紛失物問題が深刻と報告した。最も紛失しやすい物のトップ 3 は鍵、財布、と携帯電話であった。紛失が発生する時、介護者と患者と一緒に探す場合が多かった。紛失物が見つかる場所のトップ 3 は引き出しの中、カバンの中、と棚の上で、全部は紛失物探知機の信号が届ける場所である。半分以上の参加者は紛失した後に大切なものが出てこないことと探し回るのがストレスだと思っていることがわかった。【考察】認知症患者における紛失物は患者および介護家族の日常生活に影響を与えていることが明らかになった。特に紛失すると影響が大きいものに関しては、新規に考案される紛失物探知機を導入することも検討すべきと考える。

P194 MCI 及び認知症を有する人と家族介護者への心理社会的教育支援の RCT: Pilot study

清家 理^{1,2}, 竹内さやか², 猪口里永², 鈴原 淳子², 伊藤真奈美², 天白 宗和³, 溝神 文博³, 齊藤 民⁴, 鈴木 宏和⁵, 堀部賢太郎², 武田 章敬², 櫻井 孝², 荒井 秀典²

¹京都大学 今後の未来研究センター, ²国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ³国立長寿医療研究センター薬剤部, ⁴国立長寿医療研究センター老年学・社会科学研究センター, ⁵国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科

【目的】軽度認知障害および認知症を有する人（本人）とその家族介護者を対象とした心理社会的教育支援プログラムの効果検証無作為割付試験（本試験）に向け、そのフィジビリティを確認するパイロット研究を実施する。【方法】本人及び家族の10ペアを対象に、本試験と同様の心理社会的教育支援プログラム介入（多職種による集団型マルチコンポーネントプログラム、本人と家族ペアで参加）を12週間（2週間毎、6回）行う。フィジビリティは、1. 介入開始後の試験脱落率: 25%未満, 2. 参加満足度評価（VASスコア）: 50以上, 3. 参加者のプログラム質的評価（半構造化面接）にて評価する。また、本試験の主要評価項目: 抑うつ（CES-D）の介入後の変化量を評価する。【結果】同意取得が完了した10ペア中、介入参加は9ペアであった（1例: COVID-19の影響にて不参加）。9ペア中、介入後の脱落者は0例（0%）であった。9ペアの参加満足度VAS平均は本人: 87.1, 家族: 88.7であり、50未満の評価は1名のみ（本人）であった。質的評価において、プログラム運営及び内容に対する改善要望は報告されなかった。CES-D変化量は介入前後で-2.0 [95%CI: -6.3, 2.4] であり、本試験での期待改善度と同程度を示した。【結論】以上より、本試験に十分なフィジビリティが確認され、また本試験にて期待される介入効果の実現が確認された。

P196 通所入浴サービスでの入浴支援ロボット「TOTOパスリフト」のタイムスタディによる検証

松井 敏史¹, 永田あかね¹, 長島 文夫², 前野 聡子², 山中 崇³

¹大内病院東京都認知症疾患医療センター, ²杏林大学医学部腫瘍内科学, ³東京大学大学院医学系研究科・医学部附属病院在宅医療学講座

【目的】要介護者はADLの低下と共に、同じ入浴習慣を行うことが困難になる。入浴支援ロボット導入効果を介護負担の観点から検証した。【方法】通所入浴サービスでパスリフトを日常使用している認知症対応型通所介護事業所の介護者が対象。Trial I: 個別対象者8名（介護者3名）のサービス日にタイムスタディを施行; Trial II: 10名（うちパスリフト利用3名; 介護者3名）の入浴サービス時にタイムスタディとともに介護時間中の消費エネルギー・脈拍数をリアルタイムに取得; Trial III: 同じ10名の入浴介助をパスリフトを使用せず trial II と比較した。【結果】trial I: 脱衣から入浴、着衣に至る一連の入浴時間は12分から48分。入浴時間（浴槽への移乗～出浴）は5分から10分であり、移動が自立している方は脱衣時間が5分程度で短く、全体では着衣整容に平均9分を要していた。Trial II: パスリフト利用者では5分から10分の入浴時間を確保。出浴時間は1,2分と安定。介護者の入浴介助業務は身体的負担が認められ、入浴介助毎に、心拍数・消費エネルギーの上昇が認められた。Trial III: パスリフトを使用しない介助時には担当介護者3名とも、入浴介助時にTrial II より心拍数・消費エネルギーの増加が認められた。【結論】パスリフトは、被介護者の自宅でお湯につかりたいニーズを満たすのみならず、介護者の身体的負担を軽減する。

P198 介護現場のアルコール問題

松下 幸生, 真栄里 仁, 新田 千枝, 樋口 進

国立病院機構久里浜医療センター臨床研究部

飲酒実態調査などから、高齢者の飲酒問題は決して少なくないと考えられる。しかし、介護における飲酒問題に関する調査は数少ないことから、介護施設における飲酒問題の実態について調査を行った。全国の18,084介護事業所に対してメールやFAXにて飲酒問題の有無や内容に関するアンケートへの回答を依頼し、ウェブにて回答を得た。すべての質問に回答が得られたのは、2,165施設で、回答率は12.0%であった。サービスの種類は、訪問介護が46%と最多であった。利用者全体では、女性が65%、男性が35%であった。過去1年間に飲酒問題があったのは、全施設の17%であり、飲酒に関連した問題の内容は、暴言が49%と最多で、転倒・ケガ、サービスを断る、薬との併用、セクハラなどの性的嫌がらせの順に多かった。飲酒問題のある利用者は84%が男性で、女性は16%であった。年代別にみると、男性は65歳から74歳が30%と最も多く、75歳から84歳が27%であった。一方、女性は問題の件数は少ないが、年代にばらつきはなく、各年代で均等に問題が発生していた。必要と思われる飲酒問題への対処は、利用者の飲酒状況の把握が71%と最多で、飲酒ルールの整備、外部機関との連携が次いでいた。以上の結果より、介護施設においても飲酒関連の問題は珍しいものではなく、利用者の飲酒状況を把握するなどの対策が必要と考えられた。

P195 離床アシストロボット「リショーン Plus」の介護施設利用における動線解析を用いた検証

松井 敏史¹, 瀧内愛有美¹, 永田あかね¹, 山中 崇², 木棚 究², 長島 文夫³

¹大内病院東京都認知症疾患医療センター, ²東京大学大学院医学系研究科・医学部附属病院在宅医療学講座, ³杏林大学医学部腫瘍内科学

【目的】被介護者は要介護度が高くなるにつれ臥床時間が増える。離床アシストロボット「リショーン Plus」導入効果を介護オペレーションの可視化により検証した。【方法】特別養護老人ホーム（2ユニット）の各勤務区域にBLEビーコンを78個設置し、介護者（10名）勤務時の測位情報を取得。入居者（19名）は事前評価（病歴、服薬内容、ADL、介護負担スコア等）の上、リショーン導入者4名を選定、1か月の導入前観察期間の後、導入後の動線変化を観察した。【結果】入居者のFIM中央値は18点、MMSE 11点、GDSは6点。介護負担スコアの説明因子として、FIM運動項目、DBD言語項目、DBD動作項目、睡眠時間が抽出された。また、居室滞在時間は最大143分/日（介護スコア10/10の入居者）。測位データからエリア解析を行い、介護者居室滞在時間はステーションからの訪問回数と正の相関、FIM得点とは逆相関していた。リショーンを3か月にわたり利用した1名について、リショーン導入後、居室の滞在時間が26分減少しステーションでの滞在時間が増加。またベッドで睡眠潜時が減少、20分から10分となった。また、介護者は居室での移乗介助が不要となり複数人での居室滞在時間が減少。介護者全体の対象者への居室への訪問ルートが、隣室からのルーチンルートへと変化した。【結論】リショーンは、介護者の介護負担を減らし、本人、居室からの離床時間を増やし、「している活動」や参加を促すことができる。

P197 認知症初期集中支援チーム対象者における介護負担感改善要因の検討

山口 智晴^{1,2}, 高玉 真光^{1,3}, 山口 晴保⁴

¹前橋市認知症初期集中支援チーム, ²群馬医療福祉大学リハビリテーション学部, ³公益財団法人老年病研究所附属病院, ⁴認知症介護研究・研修東京センター

【目的】認知症初期集中支援チーム（支援チーム）の実績から、介護家族の介護負担感の変化と関連する要因を検討した。

【方法】A市支援チームの2019～2020年度対象者のうち介護家族から情報が得られた25名を、介入前後で短縮版Zarit介護負担尺度日本語版（J-ZBI 8）が改善した14名と悪化した10名の2群に分け（同点の1名除く）、基本属性や認知症重症度、終了時主効果、支援期間、訪問回数、地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメント（DASC-21）、Dementia Behavior Disturbance Scale 短縮版（DBD-13）との関連性を検討した。なお、所属機関での倫理審査を経た（群馬医療福祉大学、20A-06）。

【結果】J-ZBI 8改善群と悪化群において、基本属性や認知症重症度では違いを認めなかった。支援期間は、改善群の133.9±54.2（mean±SD）日に対し、悪化群は183.7±70.5日と長く、終了までの訪問回数も改善群（3.4±1.7回）に対し、悪化群（3.8±2.1回）が多い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。改善群は悪化群に対し、明らかなDBD-13の改善を認めた（p=0.003）が、DASC-21においては悪化群で悪化傾向は認められるものの、統計学的有意差は認めなかった（p=0.297）。また、改善群の介入時J-ZBI 8は悪化群に比べて有意に高かったにもかかわらず、介入終了時は有意に低かった。

【結論】支援チームの介入前後で介護負担感が軽減した群は、行動症状の軽減が影響する傾向を認めた。

P199 新型コロナウイルス感染症拡大による認知症ケアに携わる者への影響

加澤 佳奈¹, 小玉 鮎人², 菅原 薫², 林 幹雄³, 大田 秀隆²,

孫 大輔^{4,5}, 石井 伸弥¹

¹広島大学大学院医学系科学研究科共生社会医学講座, ²秋田大学高齢者医療先端研究センター, ³関西医科大学医学教育センター, ⁴鳥取大学医学部地域医療学講座, ⁵日野病院組合日野病院総合診療科

【目的】新型コロナウイルス感染症拡大は、認知症の人と家族の心身面や暮らし等多岐に亘り影響を及ぼしている。本研究では、感染症拡大が認知症ケアに携わる者にとどのような影響を与えたか実態を明らかにするため、インタビュー調査を実施した。

【方法】認知症の人と家族への影響やニーズを多角的に捉えるため、対象者を認知症の人の家族4名、介護支援専門員13名、医療介護施設職員29名の計46名、フィールドを感染状況の異なる2地域（広島、秋田）とした。半構造化面接法を行い、そのテキストから質的分析（テーマ分析）を行った。

【結果】分析から6つのテーマが抽出された。対象者らはコロナ禍において、まず認知症の人への「ケアの優先度の再認識」をしなが、ケアに携わる他者への気遣いや存在意義の再認識による「関係性の再構築」を行っていた。さらに、このときケアの優先度に対する関係者の認識が合致した場合、ポジティブな変化として、家族や仲間といった同じ立場にある「身内とのつながりの強化」や相手への「信頼の再認識」がみられた。一方、地域の感染状況が深刻化したり、立場の違いからケアの優先度の認識に相違があった際、「コロナ禍の不安」が強まったり、感染予防に対する「認識のズレ」が生じていた。

【結論】コロナ禍での認知症ケアにおいては、まず家族を含めた関係者らがケアの優先度について共通認識をもち、関係性を再構築するプロセスが重要と考えられた。

P200 東京 T 市における認知症見守り訓練の取り組み紹介

山田 智, 中川 美和
中野共立病院

【はじめに】2007年、日本は「高齢社会」から「超高齢社会」に移りました。超高齢化に伴う問題点の一つに「認知症高齢者の増加」があり、認知症高齢者は2025年には800万人にもなると推計されています。これら認知症高齢者の医療と介護を考えると、誰にもわかる認知症ケアが重要になります。今回私たち S 健康友の会は、まず認知症に対する学習を行い、次に大牟田認知症徘徊模擬訓練を見学。その後自分たちの地域でできる「認知症見守り訓練」を開催し、市の取り組みにまで高める機会を得たので報告します。【学習会の内容紹介】2012年6月より関連する病院保健委員や健康友の会支部役員を対象とした認知症予防リーダークラス連続講座から始めました。この講座は、認知症の取り組みで有名な大牟田市の取り組みをまねたもので、医師による学習、施設長の事例紹介、運動増進員の運動をとり入れたプログラムで行いました。また同時にタッチパネルを用いた認知症のチェックも行いました。その後4年間のタッチパネルは、友の会支部活動日での「認知症チェック」として年600件、4年間で2,400件が行われるまでになっています。【T市認知症見守り訓練紹介】第1回見守り訓練は2015年5月24日小規模にH町1丁目で行いました。参加者・団体は地域包括支援センター、グループホーム、デイサービス、H町会長、副会長など53名の参加で行われ、2019年までに5回を開催され市は中心となり開催されるようになりました。

P202 在宅認知症患者の家族介護者に関する課題

米澤 恵子, 高橋加奈子, 中村 陽子
京都府立洛南病院

【目的】在宅認知症患者の家族介護者の抱える問題を明らかにし、その支援について、院内外での取り組みについて紹介する。【方法】2020年4月1日から2021年3月31日に当院を初診した50歳～97歳の当院認知症新規患者のうち、在宅で過ごす121名について、家族介護者の属性（配偶者、実子、実子の配偶者等）と、抱える問題を明らかにする。【結果】主たる家族介護者は、配偶者や実子であった。家族介護者は、その属性に限らず、家族の認知症を介護者として経験し、先行きが見えない不安を抱いていた。その介護においては、その属性によって、経済的困窮による支援不足（また、これに伴う介護負担の増加）、就労や育児との両立、家族間での介護負担の不平等、被暴力、虐待などのさまざまな問題に直面していた。【結論】住み慣れた場所で認知症患者が生活を続けるには、家族介護者のそれぞれの不安や問題に応じた具体的で、密な支援が必要である。

P204 TOP-Qによる東京都大森医師会・大森歯科医師会・大田区薬剤師会による認知症連携

工藤 千秋^{1,2}
¹医療法人社団くどうちあき脳神経外科クリニック、²一般社団法人大森医師会

【目的】被験者への心理的負担が軽く、2-3分間の自然な会話と簡単な動作で認知症を評価する東京認知症簡易スクリーニング法（TOP-Q）を用いて、大森医師会、歯科医師会、薬剤師会が連携して認知症スクリーニングを行った結果を報告する【方法】TOP-Qとは、時事記憶内での引き算・足し算、山口式キツネ・ハト模倣テストを組み合わせて、被験者の注意をそらす言葉を意図的に入れて認知症テストをされている意識を極力抑えた問診方法1)で、3点満点中2点以上になると認知症の可能性があり2)、東京都では既に広くかかりつけ医に推奨されている3)。TOP-Q研修を修了した大森医師会員と大田区大森の歯科開業医、調剤薬局薬剤師により、2019年1月から14か月間、外来及び調剤薬局、訪問服薬指導時に2241名を対象にTOP-Qを実施した【結果】214名がTOP-Q得点2点以上であり、共通の連携専用紹介状で連携パスに則り、最終的には182名が専門医により認知症診断を受けた【結論】かかりつけ医だけでなく歯科医、薬剤師を含めたTOP-Q認知症連携は、地域医療における認知症のスクリーニングのためのスクリーニングとして有用である可能性が示唆された。【参考文献】1) 工藤ら 老年精神誌 25: 683-9, 2014 2) 工藤ら: 老年精神誌 26: 909-97, 2015 3) 住み慣れた街でいつまでも 東京都・東京都医師会 2018年3月

P201 市民後見人養成を担う法人後見での医療同意への対応

鷺山 和雄^{1,2,3}, 富沢 瑞穂⁴, 飯田絵里子⁴, 石本 裕樹⁴
¹新潟臨港病院脳神経外科、²新潟大学脳研究所腫瘍病態学、³新潟市社会福祉協議会法人後見運営審査会、⁴同新潟市成年後見支援センター

【目的】市民後見人養成を担う法人後見での医療同意への対応を検証する。【対象と方法】新潟市では2013年から市社協法人後見運営審査会（筆者は発足時からの委員）を組織し、市から委託された成年後見支援センターの後見受任適否審査を行い、（研修を終えた後見支援員の）後見活動に助言している。認知能力が変動しうることから、CDRやDSQIIDの定期的な評価を推奨している。受任86例の医療同意内容と対応を検証した。【結果】疾患別内訳は知的障害19例、精神疾患21例、認知症46例。後見類型内訳は補助1例、保佐25例、後見60例。求められた医療同意は補助類型で0例、保佐類型で9例（36%）、後見類型で41例（68%）。医療同意には手術同意2件、経管・胃瘻栄養2件、終末期同意16件が含まれ、被保佐人の胃瘻拒否希望が叶えられなかった1件も含まれていた。【まとめ】1) 主治医は種々の理由で後見人に医療同意を求めたが、親族の意向確認や親族不在の場合の情報共有という点で、市民後見支援員は一定の役割を果たしている。2) 市民後見人養成プログラムには、意思能力評価法、終末期等の医療への希望確認手法、親族や医療機関との情報共有や活用論も、具体的に含めるべきである。3) 実務経験を積んだ市民後見人の記録情報や（生命倫理に関する市民感覚の）意見を、医療関係者が今後どのように活用すべきかは別に、この前提として、医療同意に関する後見人の実務能力認証の在り方も問われている。

P203 京都府宇治市の認知症初期集中支援における当院が関与した事例の背景と支援の検証

中村 陽子¹, 高橋加奈子¹, 米澤 恵子¹, 原 真弓², 浦井 厚志²
¹京都府立洛南病院、²宇治市健康長寿部長寿生きがいか課

【背景】京都府宇治市は2013年より認知症初期集中支援チーム（以下：「チーム」という）と認知症コーディネーターを配置した。それに続く2015年の「認知症の人にやさしいまち・うじ宣言」のもと、認知症の人の医療・ケア・暮らしを再構築してきた。本研究では、京都府立洛南病院がチーム員として関与した事例や当院受診に至ったケースを元に、宇治市と歩んだ取り組みを検証した。【方法】2018～2020年度の3年間、当院が関与した事例は118例中72例で、このうち5組（10例）が夫婦ともに事例にあがった。また、チーム員会議の後、当院受診に至ったケースは19例であった。これらの属性や背景、支援体制を検証した。【結果】当院受診の19例において、平均年齢は82.6歳、男性11名、女性8名で、年齢は上昇傾向にあり、夫婦ともに支援を要する事例が増加した。2020年度は男性6名、女性2名であり、男性が75%を占め、その中には単身者や夫婦の事例1組が含まれ、それぞれの支援体制に至る過程と現在の状況の評価した。【結論】宇治市は、認知症の人たちの居場所作りや就労支援等に取り組みできた。チームが関わった事例は、医療や介護につないだ後、宇治市認知症アクションアライアンスにつなぎ、認知症カフェや就労支援、グループミーティングの参加に伴走している。チームとしての支援終了後も、コロナ禍で可能な活動を共有している。

P205 地域高齢者における、脳画像に基づく予測脳年齢と人生満足度およびレジリエンスの関連

曾根 大地¹, 品川俊一郎¹, 中島振一郎², 小林 伸行³, 新村 秀人², 喜田 恒², 色本 涼², 野田 賀大², 文 鐘玉², 繁田 雅弘¹, 三村 将²

¹東京慈恵会医科大学精神医学講座、²慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室、³東京慈恵会医科大学ウイルス学講座

背景：高齢者人口増加に伴い、老年期の生活の質や精神的健康は重要な課題である。脳は加齢と共に変化し、それが脳機能の変化や心の多様性、時に神経変性疾患とも関連し得る。本研究では、機械学習による脳年齢予測モデルを構造MRIに適用し、地域高齢者の予測脳年齢と、生活の質に寄与する因子との関連を検討した。方法：東京都荒川区の地域コホート横断データをを用いた。認知機能障害で脳年齢が上昇するため、認知機能が正常な65歳以上の高齢者773名のT1強調像を解析し、解剖学的標準化された灰白質画像から個人の子予測脳年齢を機械学習により算出した。予測脳年齢と実年齢の差（Brain predicted age difference: Bran-PAD）と、人生満足度（SWLS）、抑うつ症状（GDS）、レジリエンス尺度との関係を、二変量間の順位相関と多変量解析で検定した。結果：Brain-PADは人生満足度（rs = -0.102, p = 0.005）及びレジリエンス（rs = -0.105, p = 0.004）と有意な負の相関を示した。抑うつ症状とは非有意な相関であった（rs = 0.062, p = 0.086）。年齢、性別、MMSE、教育歴を追加した多変量回帰では、人生満足度とレジリエンスが有意な独立因子だった。結論：認知機能正常な高齢者で、抑うつ等と独立して、人生の満足度やレジリエンスが高い場合に脳年齢が若いことが示された。今回の知見は、脳画像に基づく脳年齢予測モデルのバイオマーカーとしての有用性を示唆し、将来的に老年期の生活の質改善に寄与する可能性がある。

P206 COVID-19 流行第3波下の発熱病棟に対する認知症専門医介入について

津本 学
JCHO 東京高輪病院脳神経内科

【目的】COVID-19 第3波流行下における中規模総合病院の発熱病棟に対する認知症専門医による介入を検討した。【方法】2020年11月1日から2021年3月31日まで当院発熱病棟に入院した70歳以上の高齢者51名を対象とした。同病棟はCOVID-19 疑いまたはCOVID-19 中等症までを受け入れており、認知症専門医1名が対象高齢者全例のカルテ確認を行い、必要に応じて服薬介入を行った。【結果】対象者の性別は女性29名(57%)、平均年齢85.6±7.7歳、住形態は独居17.6%、配偶者と二人暮らし19.6%、施設23.5%、介護保険は未使用33.3%、要介護4が13.8%、要介護2/3/5が各11.8%だった。COVID-19例は43.1%、肺炎例は41.1%だった。認知機能は年齢相応は33.3%、アルツハイマー型認知症23.5%、脳血管性認知症15.7%だった。転機は自宅54.9%、死亡19.6%、施設19.6%だった。入院時と比較してADLが低下した例は死亡例を除くと14.3%。入院中のBPSDコントロールは睡眠薬対応が45%、抗精神病薬対応が13.7%だった。第3波においては当院は2月第2週がピークだった。【結論】当院ではCOVID-19第3波までに認知症患者対応を発端とした職員感染やクラスターを生じた経緯もあり、第3波では認知症専門医による発熱病棟内の高齢者全例に対する積極的介入を行うことで院内の感染制御に寄与し、また過度のADL低下を抑制した。

P208 頸部脊髄硬膜外刺激療法の導入後に認知機能が変化した脳卒中後中枢性疼痛の1例

竹下真一郎¹、富永 篤¹、岐浦 禎展¹、籬 拓郎¹、迫口 哲彦¹、
近藤 浩¹、露口 冨¹、塩田 大成¹、飯田 幸治²
¹県立広島病院脳神経外科脳血管内治療科、²広島大学大学院医学系研究科脳神経外科学

【序論】脳卒中症例の約10%で、神経障害性疼痛が後遺する。脳卒中後中枢性疼痛(CPSP)と呼ばれるこの痛みは難治で、治療に難渋することが多い。CPSPに対する外科的治療に、脊髄硬膜外刺激療法(SCS)がある。今回我々は、除痛のためにSCSを行ない認知機能が変化したCPSPの1例を経験したので報告する。【症例】(X-12)年に脳幹出血を発生し、左上肢にCPSPが後遺した。(X-9)年に頸部SCSを施行し、CPSPはVAS43%に改善した。本例は、初診時HDSR22点、MMSE24点、Frontal assessment battery (FAB)10点、Train making test (TMT)A58秒、B101秒で、MRIで大脳白質の虚血性小病変を多数認めることより、小血管病変による軽度認知障害(MCI)と診断されていた。SCS導入後のX年には、HDSR26点、MMSE27点、FAB13点、TMT-A49秒、B88秒に改善した。【考察】本例ではSCS導入後に、認知機能評価スケールが改善した。MCIからボーダーラインレベルへの改善のため、臨床的意義は限定的だが、脳血管障害によるMCIではリバート率が低いことを考えると、スケールの変化はSCSの認知機能への影響を示唆する可能性があった。結果の解釈には注意が必要だが、頸部SCSは脳血流を増加することが多く報告されていることより、SCSの認知機能への直接的効果は否定できない。今後も、症例を重ねた再現性の確認が望まれる。【結語】頸部SCS導入後に、認知機能評価スケールが改善した1例を報告した。

P210 脳神経外科急性期病院におけるせん妄の出現とその傾向

迫分 千春¹、大日方千春²、鳥羽 泰之²、柳澤 隼人¹、星野 美幸¹、
鈴木 瑞枝³
¹小林脳神経外科・神経内科病棟リハビリテーション科、²小林脳神経外科・神経内科病棟脳神経外科、³小林脳神経外科・神経内科病棟看護科

【はじめに】急性期の脳障害の患者の入院治療・ケアにおいて、せん妄を発生するケースが少なくない。脳外科専門病院である当院でせん妄の発生頻度を調査し、遷延する要因について分析したので報告する。【対象】2017年5月から2018年9月に当院に入院し、65歳以上、JCS1-3桁の脳血管障害、慢性硬膜下血腫(くも膜下出血と脳外傷は除外)の患者を調査対象とした。【方法】了解を得て、対象患者に個々にせん妄チェックシートを作成。年齢・性別・診断・入院期間・転帰・認知症の有無・介護度・MMSE・NMスケール・N-ADLの経過を記載した。データ欠損のないせん妄発症患者98例について、遷延する要因を分析した。【結果】対象患者のせん妄発症率は29%であった。タイプは過活動が86例、混合が7例、低活動が4例であった。非遷延群(持続10日未満)と遷延群(10日以上)の間では、入院期間のみ有意差がなかったが、これ以外のすべての要素で有意差が認められた。【考察】せん妄発症患者は平均84.4歳で高齢であった。80歳以上で入院前より要介護状態である認知機能やADLが低下している患者は発症のリスクが高く、遷延しやすい傾向があった。入院時の問診で発症前の認知機能やADLを家族から聴取することで発症のリスクを推察し、せん妄の予防や遷延させない工夫につながると思われる。

P207 DST活動によるBZ系薬剤 使用量の変動について

樋口祐莉香、松田 詩乃、石川 雅恵、三宅 芳男
JA愛知県厚生連豊田厚生病院

【目的】入院患者は65歳以上が多く環境変化に伴い眠剤使用が増える。BZ系を避けることでせん妄対策になるが未だに現場ではBZ系薬剤を使用することが多い。そこでDST推奨の指示簿等を作成することによりBZ系使用量が減少したかを調査した。【方法】2018年4月1日-2020年3月31日の間に70歳以上の入院患者でBZ系薬剤の処方データを1:処方錠数2:処方件数3:指示簿使用量別に後方的に調査した。【結果】処方では、ベルソムラ15mgは2倍以上になり20mgは月によって使用量にばらつきがあった。リルマザホン1mg/2mgとゾルピデム5mgは減少傾向であった。プロチプラムは当初はやや減少傾向であったが以降は横ばいであった。他のBZ系薬剤に至っては変動がなかった。指示簿では、ベルソムラ15mg/20mgの指示簿は使用量が約8倍まで増加した。リルマザホン1mg/2mgともに減少傾向ではあったが2mgは月により一時的に増えることがあった。ゾルピデムとプロチプラムの使用量は横ばい、ルネスタは減少傾向だったが年度が替わると増加しその後は横ばいであった。【結論】処方調査を通してBZ系薬剤の使用量は薬によっては減少を確認できたが、変化がないものもあった。原因の1つに入院時に持参薬を継続されている場合があるため処方前に介入できる環境を整えていく必要がある。また非BZ系薬剤はせん妄等を起こさないという認識の人もいるため引き続き周知に努めていく必要がある。

P209 認知機能障害のある患者に対する継続ケアの効果—MMSEを活用した看護ケアの介入—

永田 美樹、齋木 由佳、竹山 朋子
藤田医科大学病院脳神経内科病棟

【目的】脳神経内科病棟は認知機能障害を呈している患者が多く、認知症高齢者の日常生活自立度判定基準III以上の割合が4割を占めている。そのため、BPSDやせん妄症状を呈する患者が多く療養環境の見直しを図った。認知機能障害に合わせてケアを行うことで、症状改善を認めたためここに報告する。【方法】認知機能障害のある5名に対して入院時MMSEを評価。失点項目に焦点を当てたケアを実施。退院時MMSE再評価にて効果判定を行った。【結果】見当識障害5名、短期記憶障害4名、遂行機能障害3名であった。見当識障害に対して時計やカレンダーの設置、現実見当識訓練、午前中に離床支援、リハビリを実施。短期記憶障害に対して予定表の提示、メモリーノート作成、生活史を取り入れたコミュニケーションを実施。遂行機能障害に対して生活リズムの調整、動作の始まるの介助、次動作誘導を実施。その他、病室内レイアウト変更など環境調整を実施。退院時、改善の見られた患者は見当識障害4名、短期記憶障害2名、遂行機能障害2名であった。【考察】入院による環境の変化で多くの高齢者は何らかの認知機能障害を認めるため、早期のMMSE評価、失点項目へのアプローチが症状改善に繋がったと考える。また、入院前生活に合わせて療養環境を整えたことが、せん妄の早期改善や悪化予防に繋がったのではないかと推察する。今後は症例数を増やししながらケアの確立と、病棟の仕組み作りも行っていきたい。

P211 COVID-19が認知障害を有する高齢者の心理、ライフスタイルへ及ぼす影響の調査

松本奈々恵、杉本 大貴、内田 一彰、岸野 義信、櫻井 孝、荒井 秀典
国立長寿医療研究センター

【目的】認知障害を有する高齢者に対し、COVID-19が心理、社会参加などの様々な側面へ与える影響を明らかにすることを目的とした。【方法】「認知症のリスクをもつ高齢者に対する進展予防を目指した多因子介入によるランダム化比較研究(J-MINT研究)」に参加している認知障害を有する65歳以上の高齢者279名に対し、2020年12月から2022年3月の期間に質問紙を用いて調査した。【結果】心理面については、対象者の95%がCOVID-19への感染を心配し、他人に感染させること(94%)や感染後差別されること(95%)を心配していた。COVID-19の感染予防対策による行動制限によって対象者は、孤独感を感じ(19%)、未来への希望が減り(22%)、記憶の低下を感じた(37%)。社会面については、60%の対象者で友人・親戚との連絡が減少した。生活面については、対象者の16%は食事や間食の回数が増加し、18%は菓子ジュースの摂取量が増加した。また、情報通信技術においては、対象者の19%でインターネット機器の使用が増加し、10%でインターネットを介した家族・友人との連絡が増加した。【結論】COVID-19によって認知障害を有する高齢者は、心理、社会参加などの側面で幅広く影響を受けていることが明らかとなった。

P212 回復期病棟入院患者における認知症と睡眠薬の使用

菊地 克久¹, 布施 郁子¹, 平田 知大^{1,3}, 西野 智至¹, 田村 翔², 前川 正毅², 前田 勉³, 今井 晋³
¹済生会守山市民病院リハビリテーション科, ²済生会守山市民病院整形外科, ³滋賀医科大学整形外科

【目的】本年3月「病院における高齢者のポリファーマシー対策」が取りまとめられたのを踏まえ、減薬の対象の一つに挙げられるベンゾジアゼピン (BZN) 系睡眠薬には転倒や骨折、せん妄発現のリスクがある。しかし認知症患者では不眠も転倒の大きなリスクであり、介護者にも多大な負担を強いる。実際には減薬や休薬が難しく、使用せざるを得ない場合も多い。今回睡眠薬投与者の背景を明らかにするために同薬の処方の有無を比較検討した。【方法】2019年12月から2021年3月の間に当院回復期病棟に入院した、急変で転院した患者を除く患者は264例で、年齢、性別、入院日数、入退院時のFIM運動、FIM認知の各項目の得点、MMSE、転帰、薬剤数、定期処方した睡眠薬の内容等を後方視的に解析した。【結果】睡眠薬の処方群では年齢(75歳以上)及び薬剤数が有意に多かった。入院日数、MMSEでは有意さは認めなかった。脳疾患患者は睡眠薬の使用が有意に多かった。依然BZN受容体作動薬はメラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬より使用数が多かった。【結論】高齢者の不眠症に特有の病態を理解し、適切な生活指導と服薬指導の下で安全に薬物療法を行う為に、更なる研究が必要である。

P214 アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の診断後月別医療費推移: LIFE Study

小野 玲¹, 中塚 清将¹, 内田 一彰^{1,2}, 福田 治久³
¹神戸大学大学院保健学研究科, ²国立長寿医療研究センター, ³九州大学大学院医学研究科

【目的】本研究の目的は、アルツハイマー型認知症 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB) における診断後18カ月間の月別医療費の推移を比較しその特徴を明らかにすることである。【方法】対象者はLIFE Studyに参加している9自治体において、2014年から2018年に国民健康保険又は後期高齢者医療制度に加入していた住民である。ADまたはDLBの同定は、国保医療レセプトデータ、後期高齢医療レセプトデータから新規にICD10のG30 (AD) またはG318 かつF028 (DLB) にコード化された住民を対象とした。その他に性、年齢、診断前6カ月の平均月間医療費、診断月のCharlson Comorbidity Indexについて調査した。解析は診断後の医療費について、病型と診断後の月別の推移を比較するために線形混合モデルを使用した。【結果】ADの診断は13,580名(平均年齢83.8±6.8, 女性65.1%)、DLBは350名(82.0±7.3, 女性63.4%)であった。診断前6カ月の平均月間医療費(AD: 111千円、DLB: 115千円)と比較して、AD(診断当月: 平均198千円、診断後翌月: 平均148千円、診断後: 平均18千円96千円)、DLB(263千円、201千円、144千円)ともに月別医療費は診断直後から増加を示した。また、ADとDLBの月別医療費は交互作用を認めた(p=0.038)【結論】AD、DLBの月別医療費の推移は類似しており、診断直後に最も高額な医療費が発生し、その後緩やかに減少したが、DLBの方がADよりも月別医療費は多かった。

P216 近赤外線が認知症の患者の脳に及ぼす影響

苗代 弘¹, 川内 聡子², 佐藤 俊²
¹所沢中央病院脳神経外科, ²防衛医科大学校防衛医学研究センター生体情報・治療システム研究部門

【目的】低出力近赤外線 (NIR) を健常者と認知症の患者の前額部に照射し脳に及ぼす影響をfunctional MRIで観察する。【方法】3T MRI装置でfMRIを撮像しBOLD信号をリアルタイムに計測。810 nm連続ダイオードレーザー光を7 mの石英ファイバーに通し、MRI室内に導光し被験者の前額部に装着して近赤外光を経頭蓋的に照射。照射前restおよび照射中taskのfMRIを撮像しBOLD信号変化を測定。強度(10~200 mW/cm²)で行った。【結果】BOLD信号のtime courseの解析からfMRIで観察される有意な変化は、通常の神経活動に伴う2%前後のもの、今までに報告の無い10-20%の増加、100%を超えるような増加の3種類が観察された。近赤外線レーザー照射のpower densityを20 mW/cm²にしてもBOLD信号の有意な変化を観察できた。35例のfMRIのretinal BOLDとwidespread activationの有無をCHISQ TESTで検定。全脳広範囲に有意なBOLD信号の変化を認めた症例では有意に眼球retina choroidealにBOLD信号変化を認める事が多い(p=0.0013)。【結論】極めて低出力の近赤外線でも脳に影響及ぼすことをfunctional MRIで観察できた。近赤外線による網脈絡膜の賦活と脳広範囲の賦活の関連が示唆された。

P213 新型コロナウイルス感染症高齢患者の臨床転帰に対する認知症の影響について

梶本 賀義, 垣 貴大, 丹羽麻也子, 山野由紀子, 河井伸太郎, 田村 志宣, 廣西 昌也
和歌山県立医科大学附属病院紀北分院内科

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者の多くは軽症で自然に改善するが、高齢、心血管疾患、糖尿病、高血圧、慢性呼吸器疾患の併存疾患があると重症化しやすい。最近、認知症も重症化リスクとなる可能性が報告されている。今回、認知症のあるCOVID-19高齢患者の臨床的特徴と経過、転帰を後方視的に調べた。【方法】2020年4月21日から2021年5月31日に当科入院した65歳以上のCOVID-19患者71例を認知症の有無で比較した。【結果】認知症のあるCOVID-19高齢患者(認知症群)は14例で、平均年齢83.9±7.9歳、男性3例、BMI 22.3±5.6、1つ以上の併存疾患は12例でみられた。重症度は軽症8例、中等症Iが4例、中等症IIが2例あり、3例は無治療で経過観察し、11例はレムデシビルやデキサメタゾンなどで治療介入を行い、1例は重症化のため高次医療機関へ転院した。認知症のないCOVID-19高齢患者(非認知症群)は57例で、平均年齢73.2±6.1歳、男性28例、BMI 23.1±3.3、1つ以上の併存疾患は46例でみられた。重症度は軽症41例、中等症Iが11例、中等症IIが5例あり、32例は無治療で経過観察し、25例は治療介入を行い、5例は転院した。非認知症群と比べ認知症群の方が有意に高齢で治療介入例が多かった。性別や併存疾患、BMI、重症度に有意差はなかった。両群とも全例で治療後は症状改善した。【結論】COVID-19高齢患者において認知症が治療介入の要因となる可能性が示唆された。

P215 亜急性性の認知機能障害で発症した抗VGKC複合体関連脳炎の2例

伊藤 康男, 横山 立, 川崎 一史, 光藤 尚, 山元 敏正
埼玉医科大学脳神経内科

【目的】電位依存性カルシウムチャネル (VGKC) 複合体抗体は、近時記憶障害とてんかんを主徴とする辺縁系脳炎の病態関連抗体である。今回、我々は亜急性性の認知機能障害で発症した抗VGKC複合体関連脳炎の2例を経験したので報告する。【方法】症例1: 60歳代、女性。3週間前から主人が分からなくなるなどの症状が出現。前日より同じ事を繰り返し質問するようになり、健忘が悪化した。入院時のHDSは24/30点。髄液検査は蛋白52 mg/dlと高値以外異常なし。脳MRI T2, FLAIR画像で両側頭葉内側に異常信号を認めた。抗VGKC複合体抗体陽性であった。症例2: 60歳代、女性。3週間前から会話が噛み合なくなる、ぼーっとする意識消失発作が出現した。化粧品の使用がわからなくなる、詐欺にあったなど被害妄想が出現。5日前からけいれん重積になった。入院時JCS III-100と認知機能の評価は不可であった。髄液検査は異常なし。脳MRI T2, FLAIR画像で両側頭葉内側に軽度腫脹を認めた。抗VGKC複合体抗体陽性 (LGI1抗体陽性、CASPR2抗体陰性) であった。【結果】両例とも脳MRIで辺縁系脳炎を呈し、抗VGKC複合体抗体陽性であったことより、抗VGKC複合体関連脳炎と診断した。2例とも60歳代の中年女性であり、症例1は健忘症状のみであったが、症例2はけいれん重積、SIADHを呈していた。【結論】中年女性の亜急性認知症を診た時、抗VGKC複合体関連脳炎を鑑別すべきである。

P217 正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の大脳白質病変の比較

黒田 岳志¹, 松岡 馨¹, イズデプスキ彬子¹, 久保田怜美¹, 渡辺 慶子¹, 森 友紀子¹, 二村 明徳¹, 春日 健作², 池内 健², 小野賢二郎²
¹昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門, ²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】正常圧水頭症 (iNPH) とアルツハイマー型認知症 (AD) は共に glymphatic system (GS) の障害が病態に関与し、大脳白質病変 (WML) を伴う疾患である。脳室周囲のWMLは脳脊髄液や脳間質液の拡散障害を反映し、深部白質のWMLは小血管病の影響が強い。今回我々は、iNPHとADのWMLの体積や分布を比較し、その違いをGSの観点から検討した。【方法】Probable iNPH 12名、probable AD 20名、認知機能正常者 (NC) 10名を抽出した。平均年齢や男女比は各群間で有意差はなく、MMSE ≥ 28点をNCとした。全員に対して病歴聴取、神経診察、頭部MRI、血液検査、心理検査を施行し、iNPHとADでは脳脊髄液バイオマーカーを測定した。またWMLの体積や分布、側脳室の体積はVBM解析で算出した。【結果】iNPHはADに比して側脳室、WMLの体積が有意に大きく、分布はiNPHで深部白質優位、ADやNCで脳室周囲優位であった。全体では側脳室とWMLの体積の間には正の相関関係を認め、側脳室が大きいほど脳室周囲や深部白質のWMLの体積も大きい傾向にあった。小血管病の危険因子は各群間で有意差はなかった。脳脊髄液バイオマーカーはAβ42、Aβ42/38、Aβ42/40が有意にADで低値、リン酸化タウ、総タウはADで有意に上昇していた。【結論】iNPHやADでは脳室周囲のみではなく深部白質のWMLにも脳脊髄液や脳間質液のうっ滞が原因として関与している可能性があり、小血管病以外にGSの障害の違いが反映されていると考えられた。

P218 特異性正常圧水頭症患者のタップテスト前後における SAI 変化

高倉 朋和^{1,2}, 國枝 洋太¹, 秋葉ちひろ³, 宮嶋 雅一³, 藤原 俊之²
¹順天堂大学附属順天堂東京江東高齢者医療センターリハビリテーション科, ²順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学, ³順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経外科

【目的】short latency afferent inhibition (SAI) は ACh 系神経伝達を介した皮質内抑制機能を神経生理学的に評価でき認知症疾患鑑別・薬効評価バイオマーカーとして活用が期待される。特異性正常圧水頭症 (iNPH) 患者における皮質内抑制機能変化を明らかにすることを目的として tap-test 前後で SAI を測定した。【対象と方法】tap-test 前後に TMS 検査を実施し得た possible iNPH 患者 4 名 (男 3 女 1, 79±8.1 歳)。tap-test 実施・判定は iNPH 診療ガイドライン第 3 版に従った。Tokimura の報告に従い対側正中神経への上行性電気刺激 (200 ms) を条件刺激 (CS), 一次運動野への TMS 刺激 (単発) を試験刺激 (TS) とし刺激間潜伏時 (ISI) = 19, 21, 23, 25, 27 で各 5 回ずつ刺激した。SAI = (CS 時の MEP 振幅)/(TS のみの control MEP 振幅) とし ISI = 21-25 の SAI 総平均 (GM) を算出した。【結果】tap-test 陽性例 (1 例) では tap-test 後 SAI-GM 低下を認め, MMSE, 歩行スピードが改善, LP シャント術により症状が改善した (Definite iNPH)。これに対し tap-test 陰性例 (3 例) では tap-test 後に SAI-GM 低下を認めなかった。【結論】シャント手術前の Probable iNPH 患者において歩行機能, 神経心理学的評価と SAI の相関が報告されている (Nardone, 2019)。自験例における tap-test 前後の SAI 変化は髄液排除による機械的圧迫除去に伴う皮質内抑制機能回復を示唆するものと推察される。今後症例を増やし更なる検討を進めていきたい。

P220 tap test 後に Dat Scan を施行した症例の検討

羽柴 哲夫, 上野 勝也, 内藤 信晶, 山村奈津美, 李 一, 亀井 孝昌, 武田 純一, 吉村 晋一, 桗中 正博, 浅井 昭雄
 関西医科大学脳神経外科

特異性正常圧水頭症 (iNPH) は髄液循環障害を基盤として運動認知機能障害が緩徐に進行する疾患であるが, 特異的な症状がない事から術前診断に苦慮することもある。中でも運動障害 (パーキンソンニズム) を伴う認知症疾患であるレビー小体型認知症 (DLB) や進行性核上性麻痺 (PSP) との鑑別は重要である。ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DaT Scan) 検査はドパミン神経の変性・脱落の程度を評価することで運動障害の要因を推測することができ, iNPH の診断過程において鑑別に苦慮する例で施行している。過去 4 年半で possible iNPH として診療した 86 例中, tap test 後に Dat scan を施行した 7 症例につき検討した。tap test 陽性を示した 6 症例中, 4 例では DAT 取り込み低下を認め, 手術は行わず神経内科で変性疾患として加療いただき, 矛盾しない経過を辿った。取り込み低下を認めなかった 1 例では VP シャント術施行し症状の改善を認めた。Tap test 陰性を示した Down 症候群の一例では, 歩行障害の原因精査として Dat scan を施行し, 取り込みの低下を認めたため, L-dopa を開始したが, 改善なく経過観察した。Tap test 陽性でも典型的な iNPH と言えない症例では DAT 障害を示す確率が高いと思われた。DAT 障害の有無の判定は, 治療適応の判断, 治療後の効果予測にも有用と思われ, 非典型的と思われる症例では積極的に施行しても良いと思われる。

P222 特異性正常圧水頭症患者に対する LP シャント後の MMSE の変化

鮫島 直之, 桑名 信匡, 渡邊 玲, 久保田真由美
 国家公務員共済組合連合会東京共済病院脳神経外科

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) 三徴候の一つである認知症に対して LP シャント実施後の改善に関して後方視力的評価を行い検討した。【方法】東京共済病院 NPH センターで 2018 年 7 月から 2019 年 12 月までの 1 年半に Probable iNPH と診断し, LP シャントを施行した連続 109 例の患者について, 術前, 術後 3 か月, 術後 12 か月の MMSE スコアを比較した。MMSE が 3 点以上の増減を改善, 悪化, 2 点以内の増減は不変とした。術前 27 点以上は認知症なしと評価から除外した。比較対照として全例 LP シャントを実施した多施設共同前向き研究 (SINPHONI-2) のデータを使用した。(倫理的配慮: 本研究は東京共済病院倫理委員会の承認を得て実施した。2107001) 【結果】対象は 109 例。平均年齢 (±SD) は 78.0±6.38 歳。MMSE スコアは術前 21.6±5.17, 術後 3M 24.03±5.76, 術後 12M 23.71±5.30。術前から MMSE 27 点以上の患者 18 人を除外した 91 人について術後の変化を解析した。改善は術後 3M で 54/91 (59.3%), 術後 12M で 45/91 (49.4%) であった。術前に中等度以上の認知症 MMSE 15 点以下は 14 人 (12.8%) であった。SINPHONI-2 の症例でも同じ分析をした結果, 改善は術後 3M, 12M で 43.0%, 45.9% であった。【考察】MMSE 10 点以下の評価では事実上検査不能に近く新たな評価法の必要性を感じた。さらに MCI は, より細かい差が出る評価法が必要と考える。歩行障害や排尿障害に比べ改善率が低いとされる認知機能は MMSE を用いた評価法で iNPH の約半数の症例で改善している事は大いに評価されるべきと考える。

P219 迅速に診断し治療した正常圧水頭症の一例

遠藤 雄司, 蛭田 亮, 遠藤 勝洋, 石川 敏仁, 佐藤 直樹, 太田 守
 研記念病院脳神経外科

【目的】Treatable dementia を早期に診断し治療することが高齢の認知症の治療において重要である。しかし, Treatable dementia である正常圧水頭症 (iNPH) を的確に診断することは容易ではない。脳梗塞を疑われ救急搬送され, iNPH と迅速に診断, 治療して入院期間 8 日間で自宅退院した一例を経験したので報告する。尚, 治療の経過, 実施に関する発表に対して患者さんに同意を得た。【症例】心原性塞栓症で血栓回収術の既往歴がある 78 歳男性患者。転倒し歩行障害を訴えたため脳梗塞を疑われ救急搬送された。搬送時四肢運動麻痺は認めなかったが, 開脚歩行を認め, MRI 冠状断撮影でも膜下腔の不均衡な開大所見を認めた。MMSE 22 点, 長谷川式 16 点見当識, 計算, 遅延再生で低下を認め, TUG (Timed Up & Go TEST) 13 秒 76, 32 歩で Walking score 8 点。入院翌日髄液タップテスト施行し, MMSE 23 点, 長谷川式 18 点, TUG 11 秒 92, 25 歩で改善を認め iNPH の診断で入院 4 日目に腰腹-腹腔シャント術を施行した。術後 MMSE 24 点, 長谷川式 20 点, TUG 8 秒 94, 13 歩と改善し, 患者さんは元通りと訴え入院後 8 日目で独歩自宅退院した。【結論】脳梗塞疑いで搬送される症例の中に, treatable dementia である正常圧水頭症があることを念頭に置き丁寧に診察することが大切と思われる。

P221 LP シャントのより確実な手技のための穿刺角度計測法の構築と穿刺ガイドの開発

秋葉ちひろ¹, 萬代 秀樹¹, 川村 海渡², 中島 円², 宮嶋 雅一¹
¹順天堂高齢者医療センター脳神経外科, ²順天堂大学脳神経外科

【目的】高齢者における腰椎穿刺が困難な原因として, 棘間・椎間の狭小化や, 認知機能障害や脊柱の変形のため前屈位がとれず棘間スペースを確保しにくいことが挙げられる。Paramedian approach による腰椎穿刺は, 正中から 15 mm 側方に偏倚した穿刺点から 1 椎間上のクモ膜下腔を目指すものである。側方からの穿刺により棘突起を回避できる上, 1 椎間頭側を目指すことで穿刺角度が緩やかになるため, カテーテルの挿入を伴う腰椎穿刺においても利点となる。しかしその穿刺角度は再現が難しく体得しにくい。そこで, paramedian approach による腰椎穿刺における適切な穿刺角度の算出方法を構築し, これに基づき穿刺針ガイドを製作した。

【方法】穿刺角度は, 背面上で体軸から傾ける角度 01 と, 背面に対する垂線から傾ける角度 02 で規定した。当院における 23 例の腰椎 3D-CT データを用いて, 穿刺点・到達目標点を含む基準点 4 点の座標計算から 01・02 を算出し, この角度に基づき穿刺針ガイドを設計, 3D プリンタを用いて試作した。

【成績】01・02 は平均 21 度・33 度で, 性・身長・BMI による差はなかった。さらに, 到達目標を範囲とした際の 01・02 の可変域を解析し, その重心は前述の角度にほぼ一致した。また, 本穿刺ガイドを用いた腰椎穿刺 13 例中 12 例が初回穿刺で成功した。

【結論】Paramedian approach による腰椎穿刺における穿刺角度の座標計算法を構築し, 同穿刺角度をガイドする機器を製作した。

P223 認知機能障害を有する特異性正常圧水頭症患者に対するシャント治療介入短期効果予測

中島 円
 順天堂大学医学部脳神経外科

【目的】特異性正常圧水頭症 (iNPH) 患者のタップテスト時の Mini-Mental State Examination (MMSE) の変化により, 脳脊髄液 (CSF) シャント介入後の改善を予測解析した。【方法】iNPH 患者に対する腰部腹腔シャント (LPS) の使用に関する前向き多施設研究を行った。過去に実施された脳室腹腔シャント (VPS) コホート研究を組み入れ, 主要および副次的エンドポイントで実施し, ヒストリカルコントロールとした。MMSE スコアが 26 点以下の認知機能障害を有する iNPH 患者 (n=156, VPS 80 名, LPS 76 名) を対象とした。【結果】両コホートの MMSE スコアの 3 点以上の改善をカットオフ値とした場合, VPS コホートでは感度 69.2%, 特異度 73.7%, 曲線下面積 (AUC) 0.771, 年齢調整オッズ比 (A-OR) 1.06 (0.26-4.39), LPS コホートでは感度 86.2%, 特異度 90.9%, AUC 0.906, A-OR 7.51 (2.33-24.2) でシャント介入 12 ヶ月後に MMSE の 6 点改善が予測された。一方, 髄液排除後 1 週間後 MMSE スコアに変化が得られない条件でも, 術前から術後 12 ヶ月までに MMSE スコアが 3 点改善する予測は, VPS コホートは感度 90.3%, 特異度 40.0%, A-OR 1.05 (0.26-4.39), LPS コホートでは感度 57.1%, 特異度 85.3%, A-OR 7.51 (2.33-24.2) であった。【結語】CSF シャントは iNPH の短期的な認知機能の改善に寄与した。さらに, タップテスト時の MMSE スコア評価は, 術後の MMSE スコア, 特に LPS 介入後の MMSE スコアの改善に敏感に予測し得た。

P224 mass spectrometry による Aβ の定量法の開発

瓦林 毅¹, 清野 祐輔², 中村 琢洋³, 原田 朋夫⁴, 中畑 直子⁵, 上山 哲也¹, 高玉 真光¹, 東海林幹夫¹

¹老年病研究所附属病院認知症研究センター, ²国立病院機構弘前病院脳神経内科, ³群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科, ⁴LSI メディエンスバイオ解析部門, ⁵弘前医療福祉大学言語聴覚専攻

【目的】脳脊髄液 (CSF) のアミロイドβ蛋白 (Aβ) 1-42はアルツハイマー病 (AD) の最も早期から確実に診断することのできるバイオマーカーである。AD ではγ-Secretase 活性亢進により, Aβ1-43からAβ1-40へ, Aβ1-42からAβ1-38への切断が亢進してCSFのAβ1-42とAβ1-43は低下する。我々はCSFのAβ1-38, Aβ1-40, Aβ1-42, Aβ1-43を測定する高感度のchromatography mass spectrometry (LC-MS/MS)を開発し, 従来のELISAとの比較検討を行った。【方法】AD認知症8例, 軽度認知障害2例, 認知機能正常コントロール (CU) 14例を含む120例のCSFを用いた。AβはShimadzu Nexera X2 system で分離され, Qtrap 5500 LC-MS/MS system で測定された。Aβ1-40, Aβ1-42はWakoのELISA Kitの測定値と比較を行った。【結果】新規のLC-MS/MSは高感度にCSF Aβ1-43を測定可能であった。CUのCSFではAβ1-38は666±249 pmol/L, Aβ1-40は2199±725 pmol/L, Aβ1-42は153.7±79.7 pmol/L, Aβ1-43は9.78±4.58 pmol/Lであった。Aβ1-38, Aβ1-40, Aβ1-42とAβ1-43の割合は約68:225:16:1であった。線形回帰分析ではそれぞれのAβ種の間に相関が認められた。Aβ1-40とAβ1-42のLC-MS/MSと従来のELISAの値は強く相関し, 測定感度も同等であった。CSF Aβ1-42とAβ1-43はADでCUに比べて有意に低下していた。【結論】新規LC-MS/MSによるCSF Aβの測定は従来のELISAと同等に信頼できる臨床的なADのバイオマーカーである。

P226 老人斑を認識する Plexin-B3 の発現量は Braak Stage と 相関する

二本松尚美¹, 于 秀軍², 松田 芳樹¹, 小澤 信幸¹, 青木 和久¹, 吉田 眞理³, 長谷川成人⁴, 内原 俊記⁵, 橋本 義孝¹

¹東京都医学総合研究所, ²河北医科大学, ³愛知医科大学加齢医学研究所, ⁴東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, ⁵新渡戸記念中野総合病院脳神経研究室

【目的】オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPCs) は増殖するグリア細胞で, 白質及び灰白質に存在する。我々はOPCs培養細胞の研究からPlexin-B3が発現しているOPCsサブタイプを見出し (Plexin-B3細胞), その細胞がAβを産生することを明らかにした。また, アルツハイマー病 (AD) 死後脳の老人斑はPlexin-B3抗体により認識される。本研究の目的は, オリゴデンドロサイト系譜細胞がAD病理に関与する検証を更に深めることである。

【方法】AD死後脳をオリゴデンドロサイト系譜細胞のマーカーであるolig2で免疫染色を行った。さらに, ヒト凍結死後脳からSarkosyl可溶性画分を抽出してPlexin-B3の量的変動とBraak stageの関係を解析した。

【結果】Plexin-B3抗体で認識された老人斑はその内部がolig2陽性であった。また, Braak stageの進行とPlexin-B3タンパク量の増加に相関関係 ($r = 0.6143$) が認められた。

【結論】Plexin-B3が認識する老人斑はolig2陽性であったことから, オリゴデンドロサイト系譜細胞は老人斑形成に関与し, 中でも特にAβを産生するPlexin-B3細胞はAD病理に重要であると考えられる。Braak stageの進行とPlexin-B3増加の相関関係はその考えを支持する。

P228 日本人若年性アルツハイマー病患者を対象とした全ゲノム シークエンス解析

原 範和, 宮下 哲典, Liu Lixin, 朱 斌, 月江 珠緒, 春日 健作, 池内 健

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】若年性アルツハイマー病 (AD) の発症には, 遺伝的素因が強く関連する。常染色体優性遺伝性ADの原因遺伝子としてAPP, PSEN1, PSEN2の3遺伝子が同定されている。また, APOE ε4 アレルのホモ接合体も, 認知症発症の若年化に寄与する。最近では, SORL1の機能喪失型レバリアントと若年性ADとの関連が欧米人において報告されている。しかし, これらの遺伝的要因だけで若年性AD発症のすべてを説明することはできない。若年性AD発症に関与する未同定の因子を明らかにすることを目的に, 日本人の若年性AD患者の全ゲノムシークエンスをおこなった。

【方法】発症年齢65歳未満の若年性AD患者236名を対象に, 全ゲノムシークエンスをおこなった。公共データベースにおけるアレル頻度1%未満のアミノ酸変異を伴う変異に注目し, 既知の認知症関連遺伝子のレバリアントを解析した。

【結果・考察】若年性AD患者236名中, 29名 (12.3%) はAPOE ε4ホモ接合体であった。18名はAPP, PSEN1, PSEN2のいずれかに13種類の変異を認めた。この中には未報告の10個の変異が含まれ, 新規病変の可能性が示唆された。上記遺伝子以外ではSORL1, TYROBP, PRNP, EIF2B2, PLEKHG2にレバリアントを同定した。若年性ADの遺伝的要因を明らかにするために, 全ゲノムシークエンス解析が効果的であることが示唆された。

P225 アルツハイマー病患者脳由来 Aβ seed 分子の in vivo における Aβ 蓄積誘発効果の検討

箱崎 真結^{1,2}, 牛久 哲男², 橋本 唯史^{1,3}, 岩坪 威¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²東京大学大学院医学系研究科人体病理学・病理診断学分野, ³東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学

【背景・目的】アルツハイマー病 (AD) 脳では, 細胞外にアミロイドβ (Aβ) からなる老人斑が蓄積する。従来の知見から, 脳内でAβ凝集・蓄積の核となるAβ seed分子の存在が示唆されている。発表者は, 脳内Aβ蓄積を有するアミロイド前駆体蛋白質 (APP) トランスジェニック (tg) マウス脳に可溶性200kDa以上のAβオリゴマーが存在し, Aβ蓄積誘発効果を有することを明らかにした。本研究では, AD脳中に同様のAβ seed分子が存在するかを検討し, in vivoでAβ蓄積誘発効果を評価することを目的とした。

【方法・結果】臨床病理学的にADと診断された6症例の凍結脳のトリソ可溶画分をゲル過クロマトグラフィーで分離し, 各画分のAβ濃度をELISAで測定した。AD脳6例のすべてにおいて, 200kDa以上の画分にAβを含むpeakを認めた。各症例から分離した200kDa画分を, まだAβ蓄積のない9ヶ月齢APP tgマウス脳海馬に接種し, 4ヶ月後にAβ蓄積を免疫組織化学的に評価した。6例中3例では, 接種側の海馬歯状回に帯状のdiffuseなAβ蓄積が誘発され, 有意にAβ蓄積面積が増加した。いずれもβシート構造を認識するThioflavin S染色には陰性であった。他3例では, 一部のマウスで接種側に少量のAβ蓄積が観察されたが, 定量的に有意な変化はなかった。

【結論】AD脳内には, in vivoでAβ蓄積のseedとして働く高分子量の可溶性Aβオリゴマーが存在し, そのAβ蓄積誘発効果は症例ごとに差があることを示した。

P227 Aβ 産生抑制因子 ILEI/FAM3C の発現制御機構

渡邊 直希¹, 村山 繁雄², 西村 正樹¹

¹滋賀医科大学神経難病研究センター, ²大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属子どもの分子統御機構研究センター

【目的】脳内Aβの蓄積はAD発症を誘起すると考えられているが, FAM3C/ILEIは内因性Aβ産生抑制因子の候補である。本研究ではILEIの発現制御機構を明らかにした。

【方法】Luc reporter assayでヒトILEI遺伝子上流からプロモーター活性を示す領域を特定した。この配列からDNA結合モチーフデータベースより候補因子を選出し, 培養細胞での発現解析, ゲルシフトアッセイを行った。特定した転写調節領域をゲノム編集で欠損させたHEK293及びNeuro-2a細胞株を樹立した。また, 剖検脳組織の核タンパク質を用いた解析で各転写因子の発現量及びDNAプロローブとの結合能を評価した。【結果】ILEI転写活性に必要な最低限の領域を同定した。DNA結合モチーフのデータベース検索, 培養細胞を用いた発現解析, ゲルシフトアッセイから, 基礎転写因子候補として2遺伝子を同定した。特定した調節領域の欠損細胞ではILEIの発現が著しく低下し, この2遺伝子を介したILEIの誘導が無効になった。核抽出物の解析では, この2遺伝子の発現がAD脳で健常脳よりも低下したが, この2因子の相対的なmRNAレベルは両群間で有意差はなく, さらに健常脳と比べ, AD脳では同定した転写調節領域を含むDNAプロローブとこの2因子との結合能力が低下した。【結論】AD脳におけるILEIの転写抑制は, この2遺伝子の核局在レベルとゲノムDNA結合の低下に起因する。ILEIの発現低下は, Aβの蓄積, ひいてはAD発症の危険因子であると考えられる。

P229 イメージング質量分析法を用いたアルツハイマー病脳の組織マルチオミクス解析

外山友美子¹, 徳平壮一郎¹, 朴 洪宣², 蕨澤 崇³, 角田 伸人¹, 宮坂 知宏¹, 村山 繁雄⁴, 齊藤 祐子⁴, 内藤 康秀⁵, 貫名 信行², 池川 雅哉¹

¹同志社大学生命科学研究科, ²同志社大学大学院脳科学研究科, ³ブルカー・ジャパン K.K., ⁴地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター, ⁵光産業創成大学院大学

【目的】イメージング質量分析法 (Imaging Mass Spectrometry: IMS) は, 組織切片にレーザーを照射し直接イオン化を行い走査・検出する技術である。先行研究ではマトリクス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI) 型IMS法を用いたAlzheimer's Disease (AD) 脳におけるAβ分子種の可視化を行った。本研究では, LC-MS/MSによる高深度組織プロテオームと低分子代謝物のIMSを同時に試みた。【方法】高齢者ブレインバンクを利用した共同研究で, 凍結脳組織切片を対象にrapifleXを用いたタンパク質レベルのIMSと, 連続組織切片からペプチドを抽出しnanoEluteとtimsTOF Proによりペプチドを測定した。さらにtimsTOF flexを用いた低分子代謝物のIMSを行った。【結果】AD脳のプロテオームレベルのIMS法のプロトコルを確立しAβ1-42/43とそれより長さの短いAβ1-36, 37, 38, 39, 40, 41に加えN端の切断・修飾を含むAβ分子種の分布を明らかにした。さらにtau, α-Syn, ApoEなどのAD脳病理関連タンパク質由来ペプチドの配列と局在を同一標本にて明らかとした。同時に連続切片を対象として低分子代謝物のイメージングを試み, AD脳病理の背景にある代謝過程についての考察を行った。【結論】AD脳の老人斑や髄膜血管へのアミロイド蓄積の構成成分たるAβ分子種と主要なAD脳病理関連タンパク質について新たな解析手法を開発することでバイオマーカー研究やAD創薬への応用を期待できる。

P230 大脳変異における Aβ の毒性コンホマー形成とラット初代培養に対する神経細胞毒性

村上 一馬¹, 山口 智美¹, 泉尾 直孝², 久米 利明², 原 英之³, 入江 一浩¹

¹京都大学農学研究科食品生物科学専攻, ²富山大学医学薬学研究所, ³ブルカージャン

【目的】Aβ₄₂ のオリゴマー形成および神経細胞毒性発現への寄与として、中央付近のターン構造を特徴とした毒性コンホマーの役割が注目されている。2011 年本学術集会で Aβ₄₂ の E22Δ 変異体 (E22Δ-Aβ₄₂) は短時間処理では培養神経細胞やラット初代細胞に毒性を示さずにシナプス毒性を有すること、E22Δ-Aβ は毒性コンホマーを形成しやすいことが示唆された (村上ら, 第 30 回学術集会)¹。本研究では、毒性コンホマーの特徴である Tyr10 と Met35 間の空間的接近性を E22Δ-Aβ₄₀ で検証するとともに、中央付近を Pro で置換した E22Δ-Aβ₄₂ 変異体 (F20P, A21P, D23P, V24P) をそれぞれ合成し、各種活性を調べた。【方法】Aβ の距離情報はスピン標識を用いた電子スピン共鳴分光法で、毒性コンホマー形成能は特異抗体 24B3 による酵素免疫測定法と抗 N 末抗体 82E1 によるウェスタンブロットで、細胞毒性はラット初代培養を用いた MTT 法でそれぞれ評価した。【結果】24B3 抗体は、E22Δ-Aβ₄₂ とその Pro 変異体 4 種に対して WT-Aβ₄₂ と同程度に結合した。特に、結合が強かった A21P-E22Δ-Aβ₄₂ は E22Δ-Aβ₄₂ と比べて、8 日間インキュベーション後に強い神経毒性を示し、高分子オリゴマー (50~150 kDa) を形成した。【結論】E22Δ-Aβ₄₂ が 21 位付近でターン構造をもつ毒性コンホマーを生成することで神経毒性を増強することが示唆された²。Ref. 1) *Int. JAD* 2011, 431320; 2) *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 3017-3024

P232 FAD 変異における Aβ₄₃ 産生機序解明

角田 伸人, 高見 真子
同志社大学生命医科学部

【目的】家族性アルツハイマー病 (FAD) 脳内では、アミロイド β (Aβ) 43 の蓄積が多いことが知られている。本研究は、Aβ₄₃ の産生が FAD で多くなる機序解明を目的とした。【方法】野生型および遺伝子変異型 PS1 を安定に発現する CHO および HEK293 細胞の細胞膜画分より、γ-secretase を含む lipid-raft 画分を調製し、in vitro 系でリコンビナント β-carboxyl terminal fragment と反応させた。産生した Aβ を blot で定量し、各変異の AD 発症年齢との比較を行った。またこの産生によって分泌される Aβ 間のトリペプチド等を LC-MS で測定し、各変異の相違を解析した。【結果】発症年齢が早い変異ほど、Aβ₃₈ と Aβ₄₀ の産生は低下し、その前駆体である Aβ₄₂ と Aβ₄₃ は増加した。FAD 変異によって、γ-secretase によるこの切断効率は低下していた。また発症年齢が早いほど、全 Aβ 中の Aβ₄₃ のみの割合は多くなった。LC-MS の結果、FAD では Aβ₄₈ から Aβ₄₃ の産生が多くなっていることがわかった。【結論】FAD 変異によって、Aβ₄₃ 産生が Aβ₄₈ からと本来の産生経路から変化し、さらに発症年齢依存的に Aβ₄₃ が多くなっていることがわかった。

P234 γ セクレターゼの基質選択性に関する NCT 糖鎖修飾部位の同定

生田 美友, 石原 聖子, Moniruzzaman Mohammad, Shahnur Alam,
舟本 聡
同志社大学大学院生命医科学研究科医生命システム専攻

【目的】Nicastrin (NCT) は、γ セクレターゼ複合体で唯一糖鎖修飾を受ける構成因子である。NCT の糖鎖修飾は、γ セクレターゼ活性や基質選択性に影響を与える (Moniruzzaman et al., BBRC 2018; 生田ら, 第 38 回本学術集会発表)。本研究では、NCT 上に予測される 16 箇所の N 結合糖鎖付加部位をアラニンに置換することで、γ セクレターゼ活性と基質選択性に関する糖鎖付加部位の同定を目的とした。【方法】CRISPR/Cas9 法により得られた NCT ノックアウト (NCT KO) 細胞に、上記 16 種類のアラニン置換型 NCT 等を導入し、個々の置換型 NCT の安定発現細胞を得た。これらの安定発現株について、C99 や Notch 基質を発現させ、分泌 Aβ や Notchβ (Nβ) 量を検討した。【結果】N45A NCT 安定発現細胞と N573A NCT 安定発現細胞において、野生型 NCT 安定発現細胞と比較して、Nβ 産生量に変化はないが、Aβ 産生量が顕著な増加傾向を示した。一方、N530A NCT 安定発現細胞と N562A NCT 安定発現細胞においては、Aβ と Nβ 産生量が野生型と比較してともに低い傾向にあるが、Nβ 産生量よりも Aβ 産生量に強い低下傾向が認められた。【結論】野生型 NCT の N45 や N573 に付加する糖鎖は、Aβ 産生 (C99 切断) に抑制的に働いていると考えられる。

P231 アミロイド β ペプチドを加水分解する抗体酵素の開発

田口 博明¹, 一二三恵美², 宇田 泰三²

¹鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科, ²大分大学全学術研究推進機構

アルツハイマー病は、脳内に老人斑と神経原線維変化の 2 種類の病理変化が認められる認知症のひとつであり、その原因分子の一つとしてアミロイド β ペプチドが考えられている。近年、高齢化により患者数は急増し、治療・予防薬の開発が喫緊の課題となっている。抗体酵素は抗体の基質特異性と酵素のターンオーバー性を併せ持つ分子であり、特にペプチド結合を加水分解する抗体酵素の応用分野として次世代抗体医薬品が考えられる。そこで我々は、アミロイド β ペプチド (Aβ) を加水分解する抗体酵素を得ることを目的とし、消光性蛍光基質を用いたスクリーニングと Aβ 加水分解活性を有する抗体酵素の Aβ 凝集抑制作用を検討した。消光性蛍光基質のアミノ酸配列は、Aβ の凝集に関与する部分配列を用い、蛍光共鳴エネルギー移動のドナー分子として蛍光物質 (MCA)、アクセプター分子として消光性物質 (DNP) を導入した基質を Fmoc 固相合成法によって合成した。得られた消光性基質を用いたスクリーニングを行い、蛍光強度の増加が見られた抗体酵素について、Aβ の加水分解を検討した。反応液を HPLC にて分析し、単離したペプチド断片の質量分析の結果、切断部位を同定した。さらにこれら抗体酵素についてチオフラビン T を用いた Aβ 凝集抑制作用を検討し、蛍光強度の減少が見られた。本発表では得られた抗体酵素のアッセイ結果の詳細について報告する。

P233 ヒト神経細胞でのプレセニリン/γ-セクレターゼ生理機能の不均一性

渡部 博貴¹, 今泉 研人¹, 蔡 哲夫², 周 智¹, 富田 泰輔², 岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学医学部生理学教室, ²東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【目的】家族性アルツハイマー病 (AD) の原因遺伝子産物である Presenilin-1 及び Presenilin-2 (PS1 及び PS2) は、γ-セクレターゼの触媒サブユニットとして、β アミロイドペプチド (Aβ) 産生に関わる。PS 遺伝子変異による AD 表現型は精力的に研究されてきた一方、ヒト神経細胞内の PS/γ-セクレターゼの生理学的知見は乏しい。本研究では、ヒト神経細胞における PS1 あるいは PS2 から成る各 γ-セクレターゼ複合体の機能を明らかにする。【方法】健康人由来の人工多能性幹 (iPS) 細胞から、ゲノム編集技術によって、PS1/PS2 コンディショナルノックアウト (KO) iPS 細胞を作製した。iPS 細胞からヒト皮質神経細胞へ分化誘導後、Cre によって PS 遺伝子を KO し、PS1 KO, PS2 KO, PS1/PS2 KO 神経での解析を行った。【結果】PS1/PS2 KO 神経では Aβ 産生がほぼ消失した一方、PS1 KO 神経ではコントロールに比べ Aβ の産生に変化はみられなかった。しかし、PS2 KO 神経では Aβ₄₂ 産生が有意に低下しており、後期エンドソーム/リソソームに局在する γ-セクレターゼ複合体も減少した。【結論】ヒト神経細胞では、PS1 あるいは PS2 から成る各 γ-セクレターゼ複合体は、異なる細胞内局在および基質特異性を示した。このような生理学的均衡が容容することで、AD 表現型が表出すると示唆される。

P235 クルクミンとフェルラ酸のアミロイド β 凝集および神経細胞傷害への相対的効果

大橋 英朗^{1,2}, 辻 まゆみ³, 小口 達敬^{1,3}, 門馬佑太郎^{1,2}, 野原 哲人^{1,2}, 井藤 尚仁^{1,2}, 山本 謙^{1,2}, 永田 未希^{1,4}, 小野賢二郎², 木内 祐二^{1,3}

¹昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門, ²昭和大学医学部内科講座脳神経内科学部門, ³昭和大学薬理科学研究センター, ⁴昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物部門

【目的】Alzheimer 病 (AD) に対し効果的な天然成分は報告されているが、AD は発症に多くの要因が関連しているため、決定的な結果が得られづらいと思われる。そこで、異なる効果を持つ複数の有効成分を組み合わせることで、さらなる治療効果が得られる可能性が考えられた。今回、クルクミン (Cur) とフェルラ酸 (FA) を組み合わせ、アミロイド β (Aβ) 凝集および Aβ 誘発性神経細胞傷害に対するこれらの作用を評価した。

【方法】Aβ (1-42,40) 凝集抑制作用は、thioflavin T を用いた Cur (0.1-10 μM), FA (1.0 μM) および Cur+FA の効果を測定した。また、5 μM Aβ (1-42) によりヒト神経芽腫細胞 (SH-SY5Y) に細胞傷害を誘発し、Cur (1.5 μM), FA (1.0 μM) および Cur+FA の細胞傷害に対する作用を細胞生存率、活性酸素種 (ROS) の生成、細胞膜リン脂質過酸化、ミトコンドリア内 ROS 生成を測定し評価した。

【結果】Cur (5.10 μM) は Aβ 凝集抑制作用を示したが、Cur+FA ではさらなる Aβ 凝集抑制効果はみられなかった。しかし、Aβ 誘発性神経細胞傷害に対しては Cur と FA とともに酸化ストレス (ROS 生成, 細胞膜リン脂質過酸化, ミトコンドリア内 ROS 生成) は、抑制作用を示し、Cur+FA ではさらなる抑制効果がみられた。

【結論】Cur と FA の組み合わせは、Aβ 誘発性細胞傷害に対し、相対的な保護作用を示した。AD の予防と進行抑制のためには、異なる作用機序をもつ複数の成分の摂取が有効と思われる。

P236 アルツハイマー病におけるオリゴデンドロサイトの役割

戸田真太郎¹, 桑田 康宏¹, 馬場麻悠¹, 高山 直樹², 豊川 勝³, 安田 謙¹, 眞木 崇州¹, 高橋 良輔¹
¹京都大学医学部附属病院医学研究科臨床神経学, ²京都大学医学部附属病院医学研究科脳神経外科, ³京都大学医学部附属病院人間健康学科

[Objective] Neuron-centric view cannot explain all aspects of Alzheimer's disease (AD). Dysfunctional oligodendrocytes (OLGs) and demyelination are reported to be observed in AD model mice and AD patients. Given that oligodendrocyte precursor cells (OPCs) regulate neurovascular function by interacting with other cells, pathological OPCs/OLGs (OLs) could be involved in the onset and progression of AD. Therefore, the aim of this study is to examine the roles of OLs on the pathogenesis of AD. [Methods] We examined the effect of Abeta oligomers on the cellular damages and the phenotype alterations of OLs in primary culture. Moreover, we evaluated the membrane damage and the gene expression levels of cellular receptors in Abeta-treated OPCs. [Results] Abeta oligomers induced cytotoxicity on OPCs. In addition, Abeta oligomers adhered to OPC membranes, enhanced membrane lipid peroxidation, and increased the gene expression levels of alpha 4 and alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors in OPCs. [Conclusions] The present study suggest that Abeta oligomers induce the cytotoxicity on OPCs via plasma membrane damage and the phenotype changes of OPCs.

P238 ミトコンドリアの APP 蓄積における Tid1 の機能解析

鄭 且均, Chunyu Zhou, Mona Abdelhamid, Ferdous Taslima, Shaaban Esraa, 道川 誠
 名古屋大学医学部神経生化学

Amyloid precursor protein (APP) and amyloid β (A β) are accumulated in the mitochondria of Alzheimer's disease (AD) brain which contributes to the pathologies of AD. We previously showed that mitochondrial protein Tid1 level was increased in the brain tissues of patients with AD and AD mouse model and affected AD pathologies by inducing A β generation and neuronal death. However, it is unknown whether Tid1 is associated with the mitochondrial accumulation of APP. In this study, we aimed to clarify the effect of Tid1 on the mitochondrial accumulation of APP. The overexpression of Tid1 in HEK293-APP cells increased the mitochondrial APP level and, conversely, Tid1 knockdown in these cells decreased the mitochondrial APP level. Immunofluorescence staining showed that Tid1 and APP were colocalized in the mitochondria. Furthermore, the endogenous Tid1 interacted with the APP in the SH-SY5Y cells and Tid1 interacted with the cytoplasmic deletion constructs of APP determined by immunoprecipitation analysis, which indicated that Tid1 may interact with the N-terminal domain of APP. Our results suggest that Tid1 is involved in the mitochondrial accumulation of APP via its binding to APP.

P240 アルツハイマー病におけるアストロサイト由来 A β 分解酵素 KLK7 の発現制御機構の解明

宋 家禎, 須藤 優喜, 富田 泰輔
 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【背景】我々はアストロサイト由来新規 A β 分解酵素 KLK7 を同定し, KLK7 をノックアウトした AD モデルマウスにおいて A β 蓄積が亢進すること, またアルツハイマー病 (AD) 患者脳では KLK7 mRNA の発現が低下していることを明らかにした (Kidana et al., EMBO Mol Med 2018). しかし, KLK7 の発現制御機構は不明であった。【方法】KLK7 発現が A β 蓄積により制御されている可能性を検討するため, A β を添加した初代培養アストロサイトと, 月齢依存的に A β 蓄積が増加する AD モデルマウスについて KLK7 mRNA 発現量を解析した。また, 初代培養アストロサイトにおいてヒト KLK7 プロモーター領域を用いたルシフェラーゼアッセイを行った。【結果】初代培養アストロサイトに対して A β を添加し 24 時間 (急性刺激) 後に解析したところ, KLK7 mRNA の発現が上昇した。一方で, A β 添加を数日間継続 (慢性刺激) した場合には発現が低下した。加えてルシフェラーゼアッセイを行ったところ, A β 急性刺激の応答に KLK7 遺伝子上流の約 300 bp の領域が必須であることが明らかになった。また A β が蓄積し始めた若齢 AD モデルマウスでは KLK7 mRNA の発現が上昇した一方で, 十分 A β が蓄積している高齢 AD モデルマウスでは発現が低下した。【考察】初代培養アストロサイトにおける KLK7 の発現は A β 刺激時間によって変動すること, また, A β 急性刺激による KLK7 発現上昇は, 転写の活性化によって生じることが考えられた。

P237 γ セクレターゼによる切断感受性を変化させるアミロイド前駆体タンパク質の配列要因

鈴木 涼太, 高橋 春香, 日高 将文, 小川 智久, 二井 勇人
 東北大学大学院農学研究科分子酵素学分野

アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド β (A β) は, γ セクレターゼがアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の膜貫通領域を切断して生成される。家族性のアルツハイマー病 (FAD) で見つかる APP の変異により切断感受性に変化するが, その仕組みには未解明な部分が多い。本研究では, 切断感受性の低下した FAD 変異型 APP について, 切断感受性を回復させる変異を同定し, 感受性変化の要因を明らかにすることを目的とした。出芽酵母に, γ セクレターゼならびに APP-Gal4 (APP の膜内領域に転写因子 Gal4 を融合した基質) を共発現させた。APP の切断で遊離した Gal4 によりレポーター遺伝子が発現し, 切断感受性を定量できる。はじめに, APP に FAD 変異を 4 種類導入し活性測定した結果, T714I 変異で顕著に切断感受性が低下した。続いて, T714I 変異体の切断部位近傍₇₂₃VML₇₂₃にランダム変異を導入した結果, 感受性を回復させる 10 種類の変異を同定した。この 10 種類の変異を野生型 APP に導入したところ, いずれも切断感受性が上昇すること, プロリンとアスパラギン酸への変異が切断感受性を上昇させる要因であることが明らかになった。プロリン置換による APP の膜貫通ヘリックスの不安定化, アスパラギン酸置換による γ セクレターゼの基質結合ポケットとの相互作用強化により, 切断感受性が上昇したことが示唆された。

P239 Lipid flippase is a novel therapeutic candidate for endosome anomalies in AD

金城 那香¹, 橋本 唯史², 櫻井 隆³, 上原 孝¹, 高杉 展正¹
¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, ²東京大学大学院医学系研究科, ³順天堂大学大学院医学研究科

Amyloid beta (A β)-targeted therapies are suspended in Alzheimer's disease (AD), telling us to see another fundamental pathology. Endosome anomalies by vesicular traffic impairment is the earliest pathogenic event in AD. Recently, the accumulation of A β precursor protein (APP) metabolites, β -carboxyl-terminal fragment (β CTF) has been proposed to be the major trigger of endosome anomalies, but the mechanistic details are unclear. Here, we identified TMEM30A, a subcomponent of lipid flippase that translocates phospholipids from outer to inner side of lipid bilayers, as a candidate partner for β CTF. Moreover, stable overexpression of β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) in neuronal cells accumulates β CTF to increase the complex with TMEM30A. Intriguingly, elevated β CTF reduced lipid flippase formation and its activity, which was accompanied by endosome anomalies. We confirmed the complex formation of TMEM30A and β CTF, and lipid flippase dysfunction in AD model mice before A β deposition. Importantly, inhibiting the complex formation improved the lipid flippase activity and endosome anomalies. Our results shed light on lipid flippase as the novel therapeutic candidate for AD.

P241 家族性変異 PSEN にも効果のある γ セクレターゼモジュレーター探索

篠原 充¹, 福森 亮雄^{1,2}, 里 直行¹
¹国立長寿医療研究センター, ²大阪医科薬科大学

【目的】既存の γ セクレターゼモジュレーター (GSM) は, 野生型 PSEN での効果を基準に開発されてきたためか, 一部の家族性変異 PSEN には効きにくいと報告されており, 家族性アルツハイマー病の治療や予防を考える場合, 問題になる可能性がある。そこで, そのような家族性変異にも効果のある GSM を探索することにした。【方法】PSEN1/2 を欠損した HEK293 細胞に APPswedish 変異と GFP 蛍光蛋白ならびに野生型, L166P 変異, R278I 変異のいずれかの PSEN1 を恒常的に発現した 3 種類の細胞株を用いて, 約 6 万化合物のスクリーニングを行い, 分泌される A β 42 と A β 38 に影響する化合物を探索した。【結果】高濃度 (10 μ M) での 1 次スクリーニングにて A β 42 を低下させ, A β 38 を増加させる化合物を探索したところ, L166P 変異では 97 個, R278I 変異では 81 個の GSM 候補化合物を見出したのに対し, 野生型では 2 個と有意に少なかった。さらに濃度依存性試験を行い, 1 μ M 程度でも GFP 蛍光値に影響なく A β 42 を低下させ A β 38 を増加させる化合物として 3 個を同定した。いずれも L166P と R278I で効果はあるが, 野生型では効果はなかった。【結論】家族性変異 PSEN に効果のある GSM は比較的確見つかりやすい可能性が示唆された。今後, 化合物の詳細な作用機序や in vivo での効果を検討したい。

P242 機能性共役リノール酸による Aβ 産生減少効果

羽田沙緒里¹, 可野 邦行², 木下 祥一³, 齋藤 遥³, 青木 淳賢², 鈴木 利治³

¹産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門, ²東京大学大学院薬学系研究科, ³北海道大学大学院薬学研究院

【目的】アルツハイマー病 (AD) の治療法確立のためには, 中枢神経系のみならず, 末梢組織における AD 発症リスク低減および発症初期段階における予防的対処が効果的であると考えられる。ガン, 動脈硬化, 糖尿病等に効果があることが示されている共役リノール酸の AD に対する予防効果を検証した。【方法】初代培養神経細胞にリノール酸, 共役リノール酸 (c9, t11 CLA, t10, c12 CLA) を添加し, Aβ 産生に対する効果を解析した。また, APP 切断酵素の活性に対する効果を解析した。さらに, 添加した共役リノール酸が初代培養神経細胞の細胞膜に取り込まれるか検証した。【結果】共役リノール酸の一種である c9, t11 CLA にのみ神経細胞からの Aβ 産生を減少させる効果があることが明らかとなった。これは β セクレターゼの活性低下および神経細胞内の APP および切断酵素の局在変化に起因するものであることが示唆された。リノール酸, 共役リノール酸ともに神経細胞膜に取り込まれることが明らかとなり, 神経細胞の細胞膜再編成により c9, t11 CLA の Aβ 産生減少効果が引き起こされること示唆された。【結論】c9, t11 CLA は末梢組織への生理活性があるのみならず, 脳内における抗炎症作用を有することが明らかとなっており, 神経細胞に対する Aβ 産生減少効果もあることから, 複合的に抗 AD 作用を有する AD 治療シーズとして有望である。

P244 大脳と小脳における Aβ の凝集性の検討

富樫 珠里, Shahnur Alam, 舟本 聡

同志社大学生命医科学研究科医学生命システム専攻

【目的】アルツハイマー病 (AD) 脳では, Aβ の蓄積が大脳皮質に多く, 小脳では少ない。我々は両領域で Aβ 産生量に差はないが, 小脳に Aβ を注入すると, 大脳皮質の場合と比較し, 拡散速度が高くリンパ系を介して脳外に排出されることを見いだした (shahnur et al., BBRC (2021); 第 39 回本学術集会)。しかし, 大脳皮質と小脳での Aβ の凝集性についての差異は不明である。そこで, 本研究では大脳皮質と小脳での Aβ の凝集性の違いについて検討することを目的とした。

【方法】ラット (6 ヶ月齢) の大脳皮質と小脳をそれぞれ PBS でホモジナイズし, 10,000 × G 遠心上清 (オルガネラ, 細胞質基質, 脳間液等; 10k sup) と 100,000 × G 遠心上清 (細胞質基質と脳間液等; 100k sup) に分離した。これら上清に Aβ42 (終濃度 12.5 μg/ml) を添加し, 37°C で 7 日間と 14 日間保温した。これらを電気泳動で展開し, 高分子化 Aβ42 について検討した。

【結果】Aβ42 を 10k sup と混合させて保温した場合, 150 kDa 以上の高分子 Aβ42 の比率が大脳皮質に比べて小脳で約 1.5 倍充満していた。一方, 100k sup と混合の場合ではさらに 2.5 倍増加した。

【結論】ホモジナイズを用いた Aβ42 の凝集性の検討では, 小脳が高い凝集傾向を示した。これは実際の脳組織での蓄積と異なることから, AD 脳やモデルマウスで認められる大脳皮質と小脳間の Aβ 蓄積量の差は, 両組織内の凝集環境の差異というよりも, リンパ系排出効率の違いを反映していると考えられる。

P246 三叉神経中脳路核の神経変性によるアミロイド β オリゴマーの拡散について

園田 怜美^{1,2}, 倉本恵梨子², 松本 信英³, 原 博満³, 大八木保政⁴, 野口 和行¹, 後藤 哲哉²

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野, ²鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科機能形態学分野, ³鹿児島大学大学院医歯学総合研究科免疫学分野, ⁴愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学講座

【目的】アルツハイマー病 (AD) の初期病変では, 青斑核神経細胞の脱落が示唆されているが, その原因は不明である。我々は, 3×Tg-AD マウスにおいて青斑核に隣接する三叉神経中脳路核 (Vmes) 神経細胞が, 歯の喪失により神経細胞死を生じることを見出した。また, Vmes 神経細胞はアミロイド β (Aβ) はオートファジーに関わることが示唆されたが, 細胞死後の Aβ がどのように青斑核に影響するかはわかっていない。本研究では, Vmes 神経細胞死後, Aβ に加え細胞毒性の強い Aβ オリゴマーの分布を明らかにすることを目的とした。【方法】本研究は鹿児島大学動物実験委員会承認を得ている。3×Tg-AD マウスを用い, 両側上顎臼歯の抜歯によって一部の Vmes 神経細胞は細胞死を生じた。Aβ や Aβ オリゴマーの抜歯による分布の変化についてそれぞれ免疫染色を行い, 蛍光顕微鏡で観察を行った。【結果】Aβ オリゴマーは抜歯前の Vmes 神経細胞内に存在し, Aβ がオートファジー様膜に存在していたとは異なる部位に分布していた。抜歯により Vmes 細胞死が誘導された際には Aβ オリゴマーが細胞外に拡散されていた。【結論】これらの結果より Vmes 神経細胞においては, Aβ オリゴマーは正常時では細胞内で消化されるが, 細胞死などにより細胞外へ放出されて, これによって隣接する青斑核の神経変性・脱落が引き起こされている可能性が示唆された。

P243 糖代謝における末梢 Aβ の生理作用

重森 慶子, 梅田 知宙, 野村 幸子, 富山 貴美

大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学

【目的】Aβ は脳以外の末梢組織でも産生されるが, その意義は不明である。我々は以前, マウスに糖負荷を行うとインスリンとともに血中 Aβ が増加すること, APP KO マウスでは上昇後のインスリン低下はより穏やかで, 血糖はより早く低下することを明らかにした。これらの結果は Aβ が糖代謝に関わっている可能性を示唆するが, 今回はさらに APP Tg マウスも用いて検証を行った。

【方法】WT, APP KO, APP23 マウスに糖負荷を行い, 血糖, インスリン, 血中 Aβ の濃度変化を調べた。また, WT マウスへのインスリン投与後の Aβ と, APP KO マウスへの Aβ 投与後のインスリンについてもその変化を検討した。

【結果】WT, APP KO マウスに糖負荷を行い, 前回の結果を確認した。APP23 マウスでは, 糖負荷で上昇したインスリンは急速に低下し, 一方, 血糖と Aβ の低下は穏やかであった。WT マウスにインスリンを投与すると Aβ の一過性の上昇が観察された。また, APP KO マウスに Aβ を投与すると, 糖負荷後のインスリン上昇が抑制され, 血糖値は速やかに低下した。

【考察】我々の以前の結果とも合わせて考えると, Aβ はグルコース刺激に応じて膵 β 細胞からインスリンとともに分泌され, インスリン刺激によって末梢組織からも分泌される。分泌された Aβ は, 膵臓からのインスリン分泌を抑制し, これによって血糖の調節に関与していると考えられる。

P245 ニコチン性アセチルコリン受容体刺激が Aβ 産生に与える影響

中野 将希¹, 斉藤 貴志², 西道 隆臣³, 西村 正樹¹

¹滋賀医科大学・神経難病研究センター, ²名古屋市立大学・大学院医学研究科・脳神経科学研究科, ³理化学研究所・脳神経科学研究センター・神経老化制御研究チーム

【目的】喫煙習慣は Alzheimer 病のリスクを高めるとの疫学的見解がある一方で, ニコチンが脳 Aβ 蓄積を軽減させるとの報告もあり, ニコチンと本症との関連性やそのメカニズムは必ずしも明確ではない。そこで本課題では, ニコチンが Alzheimer 病リスクに与える影響に注目した。

【方法】脳 Aβ 代謝と病態発症に対するニコチンの影響をヒト化変異 App-KI マウスを用いて解析した。(1) 大脳皮質マイクロダイアリス系を用いて, ニコチン投与と分泌 Aβ との関連を経時的に測定した。(2) 脳内ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) サブユニット特異的な刺激と阻害による分泌 Aβ 変動を検討した。(3) ニコチンを慢性投与し, 可溶性の差により分離した脳 Aβ や Aβ オリゴマー, 脳 Aβ 沈着を ELISA や免疫染色により各々定量解析した。

【結果】マウス大脳皮質ダイアリス解析では, nAChR サブタイプに関わらず, 脳間液中 Aβ レベルが増加した。また, App-KI マウスへのニコチン慢性投与では, 各分画の Aβ 量は増加したが, Aβ オリゴマー量や免疫染色による Aβ 沈着に大きな変化はみられなかった。

【結論】ニコチン性 AChR 活性化はマウス脳間液中 Aβ レベルを増加させた。一方, ニコチンの慢性投与は脳 Aβ 総量を増加させたが, Aβ 凝集や沈着に対しては阻害的にはたらく可能性が示唆された。

P247 血中の Aβ およびその関連分子の由来

北爪しのぶ¹, 三浦 里織¹, 立田由里子², 武藤 優衣³, 川口 寧³,

富本 秀和⁴, 佐原 成彦⁵, 斎藤 貴史^{6,7}, 西道 隆臣⁶

¹福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科, ²理化学研究所疾患糖鎖研究チーム, ³東京大学医学研究科, ⁴三重大学脳神経内科, ⁵理化学研究所神経老化制御研究チーム, ⁶量子医学研究所脳機能イメージング研究部, ⁷名古屋市立大学医学系研究科

目的: ヒト血漿中の Aβ は認知症の診断薬になる可能性を秘めており, 実用化に向けた研究開発が加速化している。私達は血管内皮細胞や血小板が APP を高発現することを明らかにしたこと, これらの APP が血中 Aβ に貢献し得るか否か, 検証を試みた。方法: flox 化した hAPP770 遺伝子を挿入した遺伝子組換えマウス (EC-APP770) を作製し, 血管内皮特異的に Cre レコンビナーゼを発現する Tie2-Cre マウスと交配することで, 血管内皮特異的に hAPP770 を発現するマウス (EC-APP770+) を作出した。また, ヒト血小板を単離し, トロンピンで活性化させて放出される APP の代謝産物を解析した。結果: 作出した EC-APP770+ マウスは, 血管内皮特異的にヒト APP770 を発現していることが確認された。また, 血清中に有意量の sAPP770, sAPP770β, Aβ40 が認められた。一方で, 血小板には sAPP770 と膜結合型の APP770 が認められ, 活性化に伴って sAPP770α および β を放出することが確かめられたが, Aβ40/42 は全く検出されなかった。結論: 本研究で, 血管内皮型 APP770 発現マウスにおいて血中に Aβ40 を認めたことから, ヒトにおいても血管内皮型 APP770 由来の Aβ が血中に存在することが予想される。認知機能と血中 Aβ の相関性は既に明らかにされていることから, 認知症の進行の背景として, Aβ 産生が増加するような血管内皮障害が深く関与している可能性が考えられる。

P248 インスリン受容体基質2の欠損がAβ蓄積を抑制するメカニズムの解明

佐野 俊春¹, 若林 朋子², 落合 敏平³, 窪田 直人⁴, 門脇 孝⁵, 岩坪 威¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学, ³科研製薬株式会社新薬創生センター薬理部, ⁴東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科, ⁵国家公務員共済組合連合会虎の門病院

【目的】インスリン/IGF-1シグナル関連遺伝子の欠損が、アルツハイマー病(AD)モデルマウス脳のAミロイドβ(Aβ)蓄積を抑制することが示されているが、その分子機序は不明であった。本研究では、インスリン受容体基質2(IRS-2)の欠損に伴い生じる脳内シグナル・遺伝子発現の変化と、それらがAβ動態に与える影響を解析した。

【方法】RNA-Seq法を用いて、IRS-2欠損によりADモデルマウス(A7)の脳で発現変動する遺伝子を同定した。Aβに対する影響を、*in vitro*のチオフラビンTアッセイと可溶性Aβシード注入によるAβ蓄積誘発実験により解析した。TGF-β受容体阻害剤をA7マウスの皮下に持続投与し、Aβ蓄積への影響を組織学的に評価した。

【結果】IRS-2欠損A7マウスの脳では細胞外マトリックス(ECM)関連遺伝子の発現が上昇し、うち複数のECM分子が*in vitro*でAβ凝集阻害作用を示した。IRS-2欠損A7マウスの脳ではシード誘発性のAβ蓄積が抑制された。ECM遺伝子の発現調節を担うSmad2/3のリン酸化のIRS-2欠損A7マウスにおける亢進、TGF-β受容体の阻害による脳Aβ蓄積の促進から、IRS-2欠損の抗Aミロイド作用にTGF-β/Smadシグナルが関与することが示唆された。

【結論】インスリンシグナル阻害がAβ蓄積を抑制する機序の1つとして、TGF-β/Smadシグナルの活性化とECM分子の発現亢進による、Aβ凝集の抑制を見出した。

P250 Effect of *Bifidobacterium breve* MCC1274 on Alzheimer's disease pathogenesis

Mona Abdelhamid, Chunyu Zhou, Ferdous Taslima, Mohammad Abdullah, Cha-Gyun Jung, Makoto Michikawa
Department of Biochemistry, Graduate school of medical sciences, Nagoya City University

Probiotics supplementation reinstates microbiome diversity and improves brain function. However, the underlying molecular mechanism(s) by which the probiotic supplementation improves cognitive function is not fully elucidated. In the current study, we investigated the effects of orally supplemented *Bifidobacterium breve* (*B. breve*) MCC1274 on cognitive function and AD pathogenesis in *App^{NL.G.F}* mice. We found that oral supplementation of *B. breve* MCC1274 alleviated memory impairment, Aβ production, and Aβ deposition in the hippocampus of *App^{NL.G.F}* mice. These probiotics reduced both hippocampal Aβ plaques and Aβ levels via the enhancement of non-amyloidogenic processing of APP. More importantly, we showed for the first time that *B. breve* MCC1274 positively regulated ADAM10 protein level in the hippocampus by enhancing HIF-1α level, resulting from the activation of ERK. Moreover, *B. breve* MCC1274 supplementation attenuated microglial activation in the hippocampus, which in turn led to down-regulation of the neuroinflammatory cytokines levels. Therefore, our findings suggest that *B. breve* MCC1274 supplementation could be used as a potential therapy for preventing AD progression.

P252 ヒト剖検脳による神経疾患横断的なレアバリエント解析: APOE

宮下 哲典¹, 他田 真理², 原 範和¹, 長谷川舞衣¹, 月江 珠緒¹, Liu Lixin¹, Zhu Bin¹, Ady Fitrah Yusran¹, 春日 健作¹, 菊地 正隆³, 柿田 明美², 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²新潟大学脳研究所病理学分野, ³大阪大学ゲノム情報学共同研究講座

【背景】脂質代謝に関与し、アルツハイマー病(AD)の最大の感受性遺伝子でもあるAPOEについて、(1)機能喪失やアミノ酸置換を伴うレアバリエントは日本人にどの程度存在しているのか？(2)臨床・病理学的所見との関連はあるのか？(3)培養細胞やマウスなどの実験系でどのように挙動するのか？は全く明らかにされていない。

【目的】臨床・病理学的に精査されたヒト剖検脳を用いて、APOEの機能喪失型レアバリエントやアミノ酸置換型レアバリエントを神経疾患横断的に探索し、機能的意義付けを試みる。【方法】新潟大学脳研究所病理学分野から提供された118例のヒト剖検脳(AD、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などを含む)から、ゲノムDNAと全RNAを抽出し、濃度測定と品質管理(DIN, RINの測定)を行う。サンガーシーケンシングによりAPOEの全エクソン、並びにイントロンとの境界領域の配列を決定する。RNA-seq(バルクレベル)によって、網羅的な遺伝子発現解析を行い、同定されたバリエントとの関連を明らかにする。興味深いバリエントに関しては、培養細胞へ導入し、強制発現を行う。どのような遺伝子が変動するのかをRNA-seq(バルクレベル)で網羅的に探索する。【結果・考察】提供を受けた全症例の核酸抽出、濃度測定、品質管理は完了した。現在、APOEシーケンシング、RNA-seqが進行中である。本学会では得られた結果の一部を提示し、議論したい。

P249 加齢性脳機能障害における発達期要因の解明

田中 智子^{1,2}, 平井 志伸², 細川 雅人^{3,6}, 斉藤 貴志^{4,5}, 西道 隆臣⁵, 佐久間 啓⁶, 長谷川成人⁶, 岡戸 晴生²

¹東京都医学総合研究所基礎医学研究分野, ²東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野, ³福岡大学薬学部, ⁴名古屋市立大学大学院医学研究科, ⁵理化学研究所脳神経化学研究センター神経老化制御研究チーム, ⁶東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野

【目的】アルツハイマー病(AD)の発症において成人期以降の後天的要因が重要であると考えられてきたが、最近の知見では発達期の環境要因もADの重要な誘因であるということが示唆されている。我々はADと発達期の環境要因の関連性を解明することを目標とし、げっ歯類における発達期のストレスである母子分離ストレスがAD様症状に対してどのような影響を与えるかを検討した。【方法】動物はヒト変異Aミロイド前駆体タンパク質(APP)ノックインヘテロマウスと野生型マウスを用いた。仔マウスに対して母子分離ストレスを生後2日から15日まで1日3時間処置した。対照群は通常飼育を実施した。【結果】APP変異ヘテロマウスに母子分離ストレスを与えることで、脳毛細血管障害、老人斑、血液脳関門の破綻、ミクログリアの活性化、認知機能の低下が早期に出現することを見出した。これらの症状に先立ち、同マウスの思春期ではミクログリアの形態の変化やストレス応答の異常が認められた(Tanaka et al., 2020)。【考察】母子分離ストレスを経験すると、思春期には免疫機能に重要な脳内ミクログリアの異常な活性化が引き起こされ、成人期や老年期における脳内の毛細血管の障害や、それに引き続く老人斑や認知機能障害などのアルツハイマー病様症状の発現リスクを上昇させると考えられる。

P251 アルツハイマー病におけるAβオリゴマーに結合するケト型クルクミン化合物の可能性

加藤 智子¹, 柳沢大治郎¹, 田口 弘康¹, 白井 伸明², 平尾 浩一³, 曾我部孝行⁴, 富山 貴美⁵, 蒲生 恵三⁶, 平原 幸恵⁶, 北田 容章⁶, 遠山 育夫¹

¹滋賀医科大学神経難病研究センター, ²滋賀県工業技術総合センター, ³滋賀県東北部工業技術センター, ⁴徳島大学インターナショナルオフィス, ⁵大阪市立大学大学院医学研究科認知症病態学, ⁶関西医科大学医学部解剖学講座

【目的】アルツハイマー病(AD)で蓄積するベータアミロイド(Aβ)タンパク質には、繊維性Aβフィブリルと可溶性Aβオリゴマーが存在するが、神経毒性はAβオリゴマーに強いと報告されている。そのためAβオリゴマーの毒性の緩和や存在場所を調べるためにAβオリゴマーに結合する化合物が期待されている。我々はこれまでにクルクミン誘導体がAβに結合し、アミロイドイメージング試薬となることをADモデルマウスで報告してきた。その中でクルクミンはケト型異性体とエノール型異性体の平衡状態で存在し、Aβフィブリルには主にエノール型が結合し、ケト型のAβフィブリルへの結合能力は弱いことを明らかにした。【方法】ケト型のクルクミン誘導体はAβオリゴマーに結合すると仮説を立て、ケト型誘導体であるShiga-Y51について、水晶発振子マイクロバランス(QCM)法を用いた*in vitro*アッセイとADモデルマウスにおけるイメージング質量分析法を用いて検証した。【結果】QCM法ではShiga-Y51はAβフィブリルに比べて、Aβオリゴマーに強い結合活性を示した。イメージング質量分析法では、尾静脈から投与したShiga-Y51はマウスの血液脳関門を通過し、Aβオリゴマーが主に局在している大脳皮質および海馬に存在していた。【考察】ケト型のクルクミン誘導体は、Aβオリゴマーに強く結合し、Aβオリゴマーのイメージング試薬として有望な化合物であることがわかった。

P253 APOE ノックアウト細胞株におけるRNA-seq解析

Liu Lixin, 宮下 哲典, 朱 斌, 原 範和, 月江 珠緒, 長谷川舞衣, Yusran Ady Fitrah, 春日 健作, 池内 健
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【背景】APOEはアルツハイマー病の強力な感受性遺伝子である。APOEには主にe2, e3, e4の3つのアイソフォームが認められるが、APOEのアイソフォームに依存して様々な遺伝子の発現が変動すると報告されている。とりわけAPPとの関連で2017年に興味深い報告がなされた。【目的】APOEノックアウト(Knockout: KO)細胞株において、APPをはじめとする遺伝子の発現がAPOEと連動してどのように変化するのかを明らかにする。【方法】APOE産生細胞であるHepG2細胞(ヒト肝癌由来)に対して、Crispr-Cas9システムベースのAPOEKOを行い、APOEとAPPの遺伝子発現量を測定した。また、RNA-seqを行い、発現変動する遺伝子を網羅的に探索した。【結果・考察】HepG2細胞において、Crispr-Cas9システムは有効に機能し、APOEのKOがなされたことを確認した。APOEのKOによって、APPの発現量は有意に減少することが分かった。RNA-seqによって同定された発現変動遺伝子を対象に、エンリッチメント解析を行った。その結果、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(Mitogen-Activated Protein Kinase: MAPK)パスウェイに関与する遺伝子が発現変動することが分かった。本学術集会ではこれらの結果を提示し、議論したい。

P254 ApoE 分泌におけるプレセニリンの制御作用

Islam Sadequl¹, 孫 陽¹, 高原¹, 中村 知寿¹, 木村 成志², 松原 悦郎², 春日 健作³, 池内 健³, 富田 泰輔⁴, 鄒 鴨¹, 道川 誠¹

¹名古屋大学医学研究科神経生化学分野, ²大分大学医学部神経内科学講座, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ⁴東京大学薬学系研究科機能病態学教室

Mutations in presenilin (PS) lead to abnormal generation of amyloid- β -protein (A β), which is the major cause of familial Alzheimer's disease (FAD); however, whether PS is involved in the pathogenesis of sporadic AD (SAD) is largely unknown. We found that ApoE secretion was completely abolished in PS-deficient cells and markedly decreased by inhibition of γ -secretase activity. PS deficiency enhanced nuclear translocation of ApoE and binding of ApoE to importin α , a nuclear-transport receptor. Moreover, expression of PS mutants in PS-deficient cells suppressed the restoration effects on ApoE secretion compared with expression of wild-type PS. Plasma ApoE levels were lower in FAD patients carrying PS1 mutations compared with normal controls. Our findings suggest that PS contributes to the pathogenesis of SAD by regulating ApoE secretion.

P256 アルツハイマー病における ApoE 機能を解析するヒト多能性幹細胞モデルの作出

村上 玲¹, 渡部 博貴¹, 森本 悟¹, 孫 怡姫¹, 橋本 唯史², 岩坪 威², 岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学大学院医学研究科生理学教室, ²東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】アルツハイマー病 (AD) の患者数は増加傾向であるが, その発症機構は未解明であり, AD の根治療法を開発するために発症機構の解明が希求される。AD の大半を占める孤発性 AD は, Apolipoprotein E (APOE) 遺伝子のアリルである E2, E3, E4 のうち APOE4 保因者で発症リスクが高い。しかし孤発性 AD 発症において, APOE 遺伝子各アリルから転写翻訳される ApoE タンパク質のアイソフォームの生理機能の差や影響を与える細胞種などに関して不明点が多い。そこで本研究は ApoE アイソフォーム間の機能を解析しうるヒト細胞モデルを確立し, 孤発性 AD 発症における ApoE 機能を解析することを目的とした。【方法・結果】APOE3 型の健康人由来ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) からゲノム編集技術により APOE4 型の iPS 細胞を作製した。APOE3 及び APOE4 型の iPS 細胞をグリア細胞に分化誘導し, トランスクリプトーム解析を行った結果, APOE4 型のグリア細胞で発現が上昇する複数の遺伝子を同定した。さらに APOE3 及び APOE4 型のグリア細胞の脂質輸送に関する機能の評価を行ったところ, 各細胞から分泌された ApoE3 及び ApoE4 を含むリポタンパク質の分子量に差はなかったが, APOE4 型のグリア細胞では細胞内の脂質蓄積で APOE3 型のグリア細胞との差を認めた。【結論】本研究で作出したヒト多能性幹細胞モデルは, 従来の動物モデルでは得られなかった ApoE アイソフォームの違いによる病態を解明するツールとして期待される。

P003 hiPSC3D 培養モデルを用いた内在性タウタンパク質凝集誘導の解析

平峯 勇人¹, 前田 純宏², 石川 亮², 古家 育子³, 永島 峻甫¹, 塩澤 誠司⁴, 中村 真理⁵, 伊藤 学¹, 岡野 栄之²

¹JSR 株式会社 JSR・慶應義塾大学医学化学イノベーションセンター, ²慶應義塾大学医学部生理学教室, ³慶應義塾大学医学部総合医学科学研究センター, ⁴久留米大学医学部動物実験センター, ⁵Department of Pharmacology, University of California San Diego, School of Medicine

【目的】我々はヒト細胞を用いたタウ病理の *in vitro* 疾患モデリングに取り組んでおり, 本研究では, 様々な細胞腫を有する 3D 培養系を用いて内在性タウタンパク質を凝集させる系の開発を目的とした。【方法】ゲノム編集技術を用いて, *MAPT* 遺伝子に N279K, P301S, IVS10+16 変異を導入した hiPSC を作製した。その hiPSC 由来脳オルガノイドを作製した後に一度分散し, 低接着底に改めて播種することで, 様々な神経系細胞を一緒に含んだ細胞凝集塊を作製し, 3D 培養モデルを構築した。シングルセル解析によって, この 3D モデルにはどのような細胞腫が含まれるかを解析した。さらに, 細胞凝集塊にタウ凝集シードを添加した後, 内在性タウ特異的抗体及び凝集特異的抗体を用いて, その発現及び, 病的構造を評価した。【結果】シングルセル解析により, 興奮性/抑制性神経, アストロサイトなどが 3D モデルには含まれること, 変異により 4R タウが発現することが判明した。また, タウ凝集シードによって, MC1 陽性シグナルが検出されること, それらが内在性タウから構成されることが分かった。【結論】様々な神経系細胞を誘導する為に脳オルガノイドを作成し, その後一度分散させて一様な細胞塊を形成する手法は, タウ病理像の再現に有効であった。タウの凝集を標的とした創薬研究において, 本 3D モデルを *in vitro* 疾患モデルとして用いることが期待できる。

P255 The analysis of A β metabolism modulation via SphK2/S1P signaling

駒井 真人, 野田 祐佳, 上原 孝, 高杉 展正
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

Objective: There is no certain remedy for AD. Recently, much evidence indicates the importance of chronic inflammation by activated astrocytes. So, our goal is the identification of regulatory factors in astrocytes and elucidation of their function.

Methods: ApoE is induced by nuclear receptor LXR/RXR and exhibits an anti-inflammatory effect. Although ApoE expression in AD astrocytes is decreased, a detailed mechanism is not fully understood. We focus on pro-inflammatory lipid, Sphingosine-1-phosphate (S1P). S1P is produced by Sphingosine kinase 2 (SphK2) and facilitates A β production in AD. We analyzed the relationship between SphK2/S1P, ApoE, and A β using western blotting and ChIP analysis.

Results: ApoE induction by LXR/RXR agonists is suppressed by SphK2 overexpression, while SphK2 inhibitor enhances ApoE expression. Moreover, RXR binding to ApoE promoter is lowered by SphK2 activation. In addition, ApoE induced by SphK2 inhibitor binds A β and promotes A β uptake.

Conclusion: We uncovered a novel role of nuclear SphK2/S1P in ApoE expression, and suggested SphK2 inhibitor regulates astrocyte function and A β metabolism and will be a promising multi-target for AD therapy.

P257 ヒト apoE が A β の蓄積過程に与える影響の検討

田中麻衣子¹, 粉川明日香¹, 橋本 唯史^{1,2}, 岩坪 威¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防学講座

【目的】APOE の e4 アレルはアルツハイマー病 (AD) 発症の強力な遺伝的危険因子である。我々は apoE の AD 発症における役割を検討するため, APP トランスジェニック (tg) マウスをヒト APOE3 ノックイン (KI) マウスと交配したところ, 脳に出現する A β 斑が顕著に減少することを見出した。そこで本研究では, apoE の作用標的が A β の蓄積過程にあるのかを検討した。【方法】*In vivo* で A β の蓄積過程を評価するために, 脳内に A β 凝集核 (APP tg マウス脳可溶性 A β 画分) を接種する *in vivo* seeding 実験を行った。A β 蓄積開始前の 4 ヶ月齢の APP tg マウスあるいは APP tg/APOE3 KI 交配マウスの左海馬に A β 凝集核を, 右海馬にリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を注入し, 3 ヶ月後に左右海馬の A β 蓄積を免疫組織化学により評価した。【結果】A β 凝集核を接種した APP tg マウス脳海馬には, 歯状回分子層に沿って帯状の A β 蓄積が観察されたが, PBS 注入側には認められなかった。APP tg/APOE3 KI 交配マウス海馬では, A β 凝集核接種により誘発される A β 蓄積は著しく減少した。【結論】ヒト apoE3 は脳内で A β の蓄積過程を抑制する作用があるものと解釈した。ヒト apoE の A β に対する作用にアイソフォーム特異性があるかをさらに検討する。

P258 各種タウオパチーにおける線維形成タウの翻訳後修飾の解析

尾谷富由樹¹, 吉田 眞理², 松原 知康³, 村山 茂雄⁴, 齊藤 祐子³, 河上 緒⁵, 女屋 光基⁵, 田中 英智⁶, 柿田 明美⁶, 長谷川成人¹

¹公益財団法人東京都医学総合研究所, ²愛知医科大学加齢医学研究所, ³地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター, ⁴大阪大学連合小児発達学研究所附属子どものこころの分子制御機構研究センター, ⁵独立行政法人国立病院機構下総精神医療センター, ⁶新潟大学脳研究所

神経変性プロテオパチーの最も代表的なものにタウオパチーがある。これは微小管結合タンパク質のタウが不溶性線維を形成・蓄積し, 細胞内にタウ封入体と呼ばれる異常構造物を形成したことで発症すると考えられる疾患の総称で, タウ封入体の形成, 形態, 病変分布, および関連する細胞質内代謝変化は各種タウオパチーによって異なることが知られている。本研究では, 各種タウオパチーで線維化蓄積したタウにおける翻訳後修飾 (PTM) に違いがあるかどうかを解析し, クライオ電顕から明らかになったタウ線維構造との関連性について検討した。アルツハイマー病, びく病, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症, 球状グリアタウオパチー, 前頭側頭型認知症, パーキンソン症候群患者の脳から分画したサルコシル不溶性タウを酵素消化し, その消化物を液体クロマトグラフィー質量分析で分析し, 新しい PTM を含む約 170 個の PTM を同定した。それらの中で共通性の高い PTM は微小管結合リピード領域の N 末端側および C 末端側隣接領域に局在し, 疾患特異的であると考えられた PTM はタウ線維コア部を形成する微小管結合リピード領域で検出された。そして PTM の違いはそれぞれの疾患におけるタウ線維コア構造の違いを反映していると考えられた。

P259 生体脳の分子イメージングに向けた [18F] 標識タンパク質の検討

盛戸 貴裕¹, 原田 龍一¹, 岩田 謙², 岡村 信行³, 谷内 一彦^{2,4}

¹東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, ²東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター, ³東北医科薬科大学医学部薬理学教室

【背景】我々は、抗体同様の標的の特異性・親和性を持ちながらも分子量が小さく、血中半減期が短いタンパク質を用いた、新たな脳内 PET イメージング手法を研究してきた。近年、ラダグ科由来抗体の抗原認識部位から生み出されたナノボディ (14 kDa) の一種であり、リン酸化タウに結合する A2 が報告されていた。そこで我々は、A2 の結合性を調べ、脳透過性ペプチドを融合させる等の検討を行い、脳内 PET イメージングへの可能性を探ることとした。【目的】ナノボディ A2 の結合性評価を行う。また A2 の脳内イメージングに向け、脳透過性ペプチドを付加した分子設計を検討する。【方法】A2 や脳透過性ペプチドを融合した A2 をリコンビナントタンパク質として発現・精製し、モデルマウス rTg4510 やタウオパチーの標本において免疫染色を行い、結合性に関する検討を行なった。また、脳透過性ペプチドを付加する分子設計を検討した。【結果】A2 は rTg4510 のリン酸化タウのみならず、アルツハイマー病を含めたタウオパチー患者の標本におけるリン酸化タウに結合可能であった。また、脳透過性ペプチドを融合することで、タンパク質の発現量に影響があった。【結論】A2 はマウス・ヒトどちらにおいても沈着するリン酸化タウに結合可能なタンパク質であり、18F で標識することで PET イメージングへの応用が期待できる。また、脳透過性ペプチドによって発現量・結合性に影響が出ない分子設計を検討していく必要がある。

P261 尿検体を用いた、直接誘導神経の作出

前田 純宏¹, 伊東 大介¹, 武内 俊樹¹, 西村 直輝¹, 新井 恵史¹, 森本 悟^{1,3}, 今泉 研一¹, 小崎健次郎², 池内 健³, 岩田 淳¹, 金井 弥栄¹, 岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学医学部, ²新潟大学医学部, ³京都府健康長寿医療センター

近年、induced pluripotent stem cell (iPSC) の開発によって、ヒト神経細胞を用いた、ヒト神経疾患の研究が可能となった。しかし、iPSC 化の過程において年齢依存的な変化はキャンセルされてしまう。そこで、年齢依存的な変化を保存したヒト神経細胞を作出する為に、我々は iPSC 化を経ずに直接神経細胞を誘導する手法を、神経変性疾患患者由来細胞に適用することを目的とした。かつ、同一個人から複数回検体採取し、同一個人における年齢依存的な変化の観察が可能となれば、年齢依存的な変化を各個人の変化を識別可能となる。そこで、尿由来細胞からの直接誘導神経の作出を試みた。既に報告されていた線維芽細胞からの直接誘導神経作出法を応用しても、尿由来細胞から神経細胞様の細胞は誘導されなかったが、さらに改良を重ねた所、神経細胞のマーカーが 9 割以上の細胞で発現する、高効率での誘導が可能となった。さらに、多くの神経変性疾患で蓄積することが報告されているタウタンパク質の発現も確認出来た。本手法を、タウ線維が蓄積する神経変性疾患であることが知られている Nieman-Pick Type C 患者由来の細胞に適用した所、顕著な細胞数の減少が観察された。これは、本手法が、今後多くの神経変性疾患の研究に活用可能なこと、そして個別化老化神経細胞老化予測プラットフォームとして活用出来る可能性を示唆していた。

P263 アルツハイマー病におけるタウ病理のシード解明に向けて

笹栗 弘貴^{1,2}, 藤岡 亮¹, 関口みさき¹, 三平 尚美¹, 永田 健一³, 村山 繁雄⁴, 西道 隆臣¹

¹理学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム, ²東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, ³名古屋大学大学院機能組織学, ⁴東京都健康長寿医療センター研究所

【目的】アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) における重要な病理の一つであるタウ病理は、まず青斑核や嗅内野に出現し、ついで嗅内皮質や海馬をはじめとする側頭葉内側面、その後、広範に大脳皮質に広がっていくとされているが、シードとなる初期の病的タウは何かというところはほとんど分かっていない。近年、アミロイド病理がほとんどみられず、嗅内皮質や辺縁系にのみタウ病理がみられる原発性年齢関連タウオパチー (primary age-related tauopathy, PART) という病理学的概念が提唱されている。そこで、PART の脳でみられる病的タウが AD におけるタウ病理のシードとなり、アミロイド病理を背景に脳内に伝播することで AD を発症するという仮説を立てた。【方法】この仮説を検証するため、当研究室で作製した AD モデルマウスの脳に、AD 脳および PART 脳から抽出したタウを接種した。【結果】PART タウを接種したマウスでは、AD タウを接種したマウス同様、時間とともに脳内に広範にタウ病理が拡散することが判明し、各種リン酸化タウ抗体や異常構造を認識する抗体が陽性となった。Aβ との二重染色により、これらのタウ病理は主に dystrophic neurite であることが示された。【結論】これらの結果は、アミロイド病理とタウ病理の関連、更に AD 発症の機序の一端を示唆するものと考えられる。

P260 Syk がタウ蛋白リン酸化、重合に及ぼす影響の検討

山口 智久¹, 濱野 忠則¹, 定 清直², 白藤 法道¹, 榎本 崇一¹, 浅野 礼¹, 佐々木宏仁¹, 北崎 佑樹¹, 井川 正道¹, 山村 修¹, 村山 繁雄^{3,4}, 中本 安成¹

¹福井大学医学部第二内科, ²福井大学ゲノム科学・微生物学, ³京都府健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, ⁴大阪大学大学院連合小児発達学研究所ブレインバンク・バイオリソース部門

【目的】非受容体タイプのチロシンキナーゼ Syk (Spleen tyrosine kinase) がタウ蛋白リン酸化、重合に及ぼす影響について検討した。【方法】剖検脳を用い、リン酸化タウ、および Syk の局在につき検討した。TetOff 誘導系により野生型タウ (4RON) を発現する神経系細胞 (MIC 細胞) を用い、Syk 特異的阻害薬 BAY61-3606 がタウのリン酸化・重合に及ぼす影響につき検討した。【結果】AD 脳ではサルコシル不溶性画分にリン酸化タウとともに、syk が存在することが示された。また免疫組織学的検討では、AD 脳でリン酸化タウと Syk の共存が明白に示された。MIC 細胞を用いた検討では、BAY61-3606 により総タウ・リン酸化タウが減少した。主要なタウのリン酸化酵素 GSK3β の活性低下も認められた。タウ分解経路オートファジーの活性化も示された。サルコシル不溶性画分内の重合タウの減少が示された。さらに明らかな細胞死はなかった。以上より、BAY61-3606 はタウのリン酸化酵素の不活性化、オートファジー活性化により重合タウを減少させることが示された。【結論】剖検脳を用いた検討により Syk はリン酸化タウと共存することが示された。また神経系細胞に Syk 阻害薬を投与するとリン酸化タウ、およびオリゴマータウが減少することが示された。以上より Syk はタウ蛋白リン酸化、重合に大きくかわるることが示された。Syk 阻害薬は AD をはじめとするタウオパチーの治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。

P262 ミクログリアによるタウ線維の取込みと分泌の分子機構に関する研究

竹本 亮太, 高鳥 翔, 富田 泰輔
東京大学薬学系研究科機能病態学教室

アルツハイマー病の発症機序においては、線維化し蓄積したアミロイド β (Aβ) が神経細胞におけるタウの凝集・蓄積を促進することが示唆されている。近年、タウ病理形成にプリオン様凝集体伝播が関わる可能性が示唆されているが、Aβ 蓄積との関連については不明の点が多い。先行研究においてミクログリアは細胞外のタウを取込み、分泌することでタウ凝集体伝播を促進することが示唆されている。本研究では Aβ がミクログリアによるタウ取込みと分泌過程に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

ミクログリア初代培養細胞または株化細胞 MG6 に対し、タウ線維を投与した後、リポポリサッカライド・ATP で処理することにより、ミクログリアがタウを取込み、分泌することを見出した。また、蛍光標識したタウ線維の細胞内取込みを定量化する実験系を確立した。これを用いて、初代培養ミクログリアに対して Aβ 線維を 3 日間処理することにより、タウの細胞内取込み量が増加することを明らかにした。

ミクログリアによるタウ取込みが Aβ 線維の処理により増加することを明らかにした。取込みの増加はタウ分泌の増加につながることを想定され、ミクログリアによるタウ病理形成に寄与している可能性がある。今後は Aβ によるタウ分泌への影響を解析するとともに、取込み・分泌過程の詳細な分子機構を明らかにしていきたい。

P264 ノルアドレナリン/オクトパミン神経細胞タウ毒性モデル ショウジョウバエの作製と解析

近松 幸枝^{1,2}, 坪川 陽子², 西島 里咲², 糸 和彦³, 飯島 浩一^{1,2}, 関谷 倫子^{1,2}

¹名古屋大学大学院薬学研究科加齢病態制御学分野, ²国立長寿医療研究センター神経遺伝学研究所, ³名古屋大学大学院薬学研究科神経薬理学分野

【目的】アルツハイマー病 (AD) の特徴的病理の一つである神経原線維変化は過剰リン酸化タウタンパク質から構成される。タウタンパク質の蓄積は、通常の加齢でもノルアドレナリン作動性神経細胞からなる青斑核や、嗅内野で認められ、その蓄積は認知機能の低下と良く相関する。さらに AD では、青斑核で顕著な神経細胞死が起こり、大脳皮質全体へタウ病理が伝播する可能性が指摘されているが、それらの機序は不明である。そこで本研究では、ノルアドレナリン神経細胞におけるタウ蓄積と毒性発現メカニズムを解明するために、ショウジョウバエモデルを作製し解析した。【方法】ショウジョウバエにおいてノルアドレナリンは、機能的にオクトパミンに相当することが知られる。そこで、ヒトタウタンパク質をオクトパミン作動性神経細胞で発現するショウジョウバエを作製し、寿命・概日リズム・活動量・睡眠などの表現型ならびに、加齢依存的なタウタンパク質の蓄積や AD 関連リン酸化の有無を調べた。【結果】オクトパミン神経細胞にヒトタウタンパク質を発現したショウジョウバエでは、活動量の加齢依存的な変化が見られた。また、タウの蓄積に関わることが知られるリン酸化が生じていることも確認した。【結論】本研究で作製した新規モデルショウジョウバエは、ノルアドレナリン神経細胞におけるタウ蓄積と毒性発現メカニズムを解明する上で有用な遺伝学的ツールになると考えられる。

P265 App ノックインマウスにおける AD バイオマーカー関連リン酸化タウの脳内局在解析

廣田 湧^{1,2}, 植原 泰史¹, 茨木 京子¹, 竹井 喜美¹, 飯島 浩一^{1,3}, 関谷 倫子^{1,3}

¹国立長寿医療研究センター神経遺伝学研究所, ²日本学術振興会特別研究員PD, ³名古屋大学大学院薬学研究所加齢病態制御学分野

【目的】アルツハイマー病 (AD) で見られる Aβ 斑の周囲では、リン酸化タウの蓄積や神経変性が観察される。脳脊髄液や血液からも検出され、早期診断バイオマーカーとして期待されている。しかし、それらリン酸化タウの生理的機能や意義は明らかではない。本研究では、AD 関連タウ病理の検出に広く用いられている AT8 抗体、並びに最近、血液バイオマーカーリン酸化タウとして報告された抗体を用いて、AD 発症初期を模す *App* ノックイン (*App*^{NL-G.F}) マウス脳内での局在を調べた。

【結果】AT8 抗体を用いて、24 ヶ月齢野生型マウスと *App*^{NL-G.F} マウスにおける脳内局在を免疫組織染色法により調べたところ、*App*^{NL-G.F} マウス脳特異的に Aβ 斑周囲で点状のシグナルとして検出された。このシグナルは、グリア細胞内に取り込まれた様子はなく、シナプス後部マーカーの PSD95 と共局在することを見出した。一方、バイオマーカーリン酸化タウは、AT8 と同様の局在を示すものと、生理条件下で野生型マウス脳に存在し、*App*^{NL-G.F} マウス脳で減少するものの 2 種類あることを見出した。

【結論】Aβ 斑周囲にある AT8 陽性リン酸化タウのシグナルは、異所的にシナプス後部に局在しシナプス変性に関与していることが示された。一方、バイオマーカーリン酸化タウは、Aβ 蓄積が惹起するシナプス変性と、より広範な神経変性を反映している可能性が考えられる。

P267 嗅内皮質 Wolframin-1 錐体細胞からの早期アルツハイマー病タウ伝播メカニズムの解明

Seiko Ikezu¹, Jean-Christophe Delpech¹, Dhruva Pathak², Merina Varghese³, Patrick R. Hof³, Maria Medalla², Jennifer I. Luebke², Tsuneya Ikezu^{1,4}

¹Departments of Pharmacology Boston University School of Medicine, ²Anatomy & Neurobiology Boston University School of Medicine, ³Nash Family Department of Neuroscience Icahn School of Medicine at Mount Sinai, ⁴Mayo Clinic FL

Abnormally phosphorylated tau protein appears in the entorhinal cortex layer II (ECII) and spreads to CA1 in the hippocampus in early stage of Alzheimer's disease (AD). Here we report that Wfs1+ pyramidal neurons in human ECII were co-localized with abnormally phosphorylated tau in early stage AD cases. ECII-CA1 tau mouse model specifically expressing human P301L tau mutant in Wfs1+ cells in ECII propagates tau to CA1 pyramidal cells, recapitulating the spread of tau pathology as seen in early Braak stage. Confocal and electron microscopic imaging detects direct tau transfer from axonal terminals of Wfs1+ cells to radial dendrites of CA1 pyramidal cells and interneurons in the stratum lacunosum. Electrophysiological recordings or chemogenetic activation of CA1 pyramidal cells, and multi-electrode array recordings of optogenetically stimulated Wfs1+ axons show reduced excitability in CA1 neurons. Finally, ECII-CA1 tau propagation mice exhibit significant deficit in trace and contextual memory by fear conditioning test. These results demonstrate that ECII-CA1 tau mouse model is a novel paradigm for therapeutic intervention in early AD.

P269 糖尿病はタウのリン酸化パターンの変化を介して認知機能障害を増悪させる

伊藤 祐規¹, 武田 朱公¹, 中嶋 恒男², 竹下ひかり², 鷹見 洋一², 竹屋 泰^{2,3}, 樂木 宏実², 森下 竜一¹

¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²大阪大学大学院医学系研究科老年総合内科学, ³大阪大学大学院医学系研究科老年看護学

【目的】糖尿病によるアルツハイマー病 (AD) 発症リスク増加が疫学的に示唆されているが、両疾患を繋ぐ分子機序は未解明な点が多い。本研究は、糖尿病合併タウ Tg マウス脳内蛋白の網羅的解析によりタウのリン酸化修飾の変化とそれを介在する分子群を同定することを目的とした。【方法】タウ Tg マウス (PS19) に対して 1.5 ヶ月齢から高脂肪食 (n = 10) あるいは通常食 (n = 9) を摂取させ、8 ヶ月齢時点で糖尿病病態の評価 (血糖値・血中インスリン値測定) と行動解析 (Open-field test, 麻痺評価) を行った。9 ヶ月齢時に脳組織を採取し、組織学的及び生化学的 (WB, リン酸化プロテオーム) 手法により脳内病態を解析した。【結果】高脂肪食負荷によりタウ Tg マウスに著明な肥満・高インスリン血症と軽度の高血糖が惹起された (p < 0.01)。糖尿病合併タウ Tg マウスでは行動異常の早期発症がみられ、その脳内では神経細胞数が減少し、サルコシル不溶性画分のリン酸化タウ量が増加していた (p < 0.05)。リン酸化プロテオームでは、デタージェント可溶性タウのミッドドメインに位置する 5 ヶ所の修飾が通常食摂取群と比べて増加しており (p < 0.05)。この修飾を介在する可能性のある分子をバイオフィオマティクス解析により 7 つ見出した。【結論】糖尿病は早期の段階からタウのリン酸化パターンを特異的に変化させることによってその脳内蓄積を促進し、認知機能障害を増悪させることが示唆された。

P266 タウの欠損が微小管の安定性およびその他の微小管結合タンパク質に及ぼす影響

辰本 彩香^{1,2}, 宮坂 知宏^{1,2}

¹同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学研究室, ²同志社大学神経変性疾患研究センター

【目的】微小管結合タンパク質 (MAPs) タウは、微小管の安定化と重合促進に寄与すると考えられてきた。しかし、脳内におけるその生理機能の実体は明らかではない。本研究では、発生期 (生後 1, 7, 14, 28 日齢) および脳成熟後 (3 ヶ月齢) の野生型/タウ欠損マウスにおいて、微小管の安定性およびその他の MAPs (MAP1B, MAP2, MAP6, MAP7) の微小管結合を解析し、*in vivo* におけるタウの微小管に対する生理機能について解析した。

【方法】二段階の超遠心による微小管分画法を用いて、マウス脳のチューブリン及び MAPs を、可溶性チューブリン・動的微小管・安定型微小管画分に分け、各画分中のタンパク質を western blotting により定量した。

【結果】発生期のタウ欠損マウス脳では、野生型に比べ動的微小管を構成するチューブリンのアセチル化レベルが低下した。さらに、MAP1B, MAP2, MAP7 については、動的微小管結合型の割合が低下し、安定型微小管結合型の割合が増加傾向にあった。脳の成熟ともない、タウ欠損マウス脳の微小管安定性および、MAPs の微小管結合状態は野生型マウス脳のそれに近づいた。

【結論】タウの生理機能として、発生期の脳において動的微小管の安定性を制御している可能性が見出された。また、タウの機能欠損に対し、複数の MAPs が微小管の形成や維持について相補的に機能する可能性が示唆された。

P268 Effect of ATBF1 on tau phosphorylation

Chunyu Zhou, Cha-Gyun Jung, Mona Abdelhamid, Taslima Ferdous,

Esraa Shaaban I., Makoto Michikawa

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

Increasing evidence has suggested that insulin deficiency is one of the risk factors for Alzheimer's disease (AD). However, the molecular mechanisms by which insulin deficiency can affect AD pathology are poorly understood. Therefore, we performed 2-DE/LC-MASS analysis to identify the proteins that may affect AD pathology in the brains of Tg2576 mice with streptozotocine (STZ)-induced insulin deficiency. A total of 18 protein spots were found to be differentially expressed in the brains of STZ-treated mice. Among these proteins, we found for the first time that ATBF1 expression level is down-regulated in the brains of STZ-treated mice. Furthermore, our *in vitro* studies showed that insulin significantly increased the ATBF1 level via the activation of PI3K. Overexpression of ATBF1 decreased p-tau level through the activation of ERK and JNK. Conversely, the knockdown of ATBF1 significantly increased p-tau, although it didn't change the levels of p-Akt and p-GSK3α/β. Our results indicate that a lower level of ATBF1 caused by insulin deficiency observed in the brains of Tg2576 mice treated with STZ may increase tau phosphorylation through the activation of ERK and JNK.

P270 糖の摂取がアルツハイマー病モデルショウジョウバエでの神経細胞死に与える影響

山本 千尋, 安藤香奈絵

東京都立大学大学院理学研究科生命科学専攻

【目的】肥満や 2 型糖尿病はアルツハイマー病 (AD) の発症リスクを増加させる。この原因として、グルコース代謝やインスリンシグナリング異常の関与が示唆されているが、分子メカニズムには不明な点が多い。本研究では、糖の摂取量がタウの蓄積や毒性に与える影響について調べた。【方法】ヒトタウを視細胞に発現させたショウジョウバエを、通常濃度のグルコースを含む餌 (regular diet (RD)), グルコース濃度を減少させた餌 (low sugar diet (LSD)) またはグルコースを過剰に加えた餌 (high sugar diet (HSD)) で飼育した後、タウの蓄積とリン酸化、神経細胞死を調べた。【結果】HSD では RD よりもタウによる神経細胞死が悪化していた。タウの全量に有意な差はなかったが、疾患関連リン酸化部位 Ser262 でのリン酸化が増加していた。この部位をアラニン置換したタウでは、HSD でも神経細胞死が悪化しなかった。一方、LSD 飼育では、タウによる神経細胞死に有意な差は見られなかった。【結論】糖の過剰摂取は、タウの Ser262/356 リン酸化を促進することで、タウによる神経細胞死を増悪していることが示唆された。

P271 RNA グアニン四重鎖は α -シヌクレイン液-固相転移を誘起する

矢吹 梯¹, 朝光 世煌¹, 前田 康平¹, 松尾 和哉¹, 溝端 知宏², 河田 康志², 塩田 倫史¹

¹熊本大学発症医学研究所ゲノム神経学分野, ²鳥取大学学術研究院工学系部門蛋白質工学研究室

シヌクレインバチーは、 α -シヌクレイン (α -Syn) 凝集体の蓄積を特徴とした進行性の脳アミロイドーシスである。これまでの研究から、 α -Syn は凝集することで病原性を獲得し、さらに細胞間伝播により脳病態を進行させることが示唆されているが、そのメカニズムは未解明である。私達は、核酸高次構造体である RNA グアニン四重鎖 (RNA G-quadruplex; G4RNA) が液-液相分離 (LLPS: liquid-liquid phase separation) を介して α -Syn の液-固相転移を引き起こし、 α -Syn の凝集体形成を促進することを見出した。ランダム配列 RNA を用いた RNA Bind-n-seq 解析から、 α -Syn はグアニンの豊富な RNA 配列に強く結合することがわかった。ゲルシフトアッセイでは、 α -Syn は G4 構造を形成する RNA に結合し、G4 構造を形成しない RNA (ヘアピン構造や PolyA 鎖など) には結合しなかった。分子クラウディング条件下において精製 α -Syn タンパク質は LLPS により液滴を形成するが、G4RNA の添加により α -Syn の液-固相転移が誘導され、 α -Syn は凝集体を形成した。一方、G4 構造を形成しない RNA を添加しても α -Syn 相転移は見られなかった。 α -Syn 過剰発現細胞における細胞ストレス刺激により α -Syn は凝集体を形成するが、その凝集に先駆けて G4RNA foci が有意に増加した。以上の結果は、G4RNA が α -Syn の凝集による病原性獲得のキープクターであることを示唆している。

P273 LRRK2 とリソソームを介した α -シヌクレイン細胞外放出機構の解析

阿部 哲郎, 桑原 知樹, 櫻井まりあ, 岩坪 威
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】パーキンソン病における α -シヌクレイン (α S) の細胞間伝播において、 α S 分解に関わるリソソームと、パーキンソン病病因因子である LRRK2 の関与が指摘されている。我々はこれまでにリソソーム指向性化合物であるクロロキン (CQ) をマクロファージ系 RAW264.7 細胞に投与すると、LRRK2 依存的なリソソーム内容物の細胞外放出が生じる事を見出した。本研究では CQ によるリソソームストレス負荷時における α S 凝集体の細胞外放出と LRRK2 の関与について検討した。【方法】1) 組織化 α S 凝集体をあらかじめ細胞外から投与し内化させた RAW264.7 細胞に対して CQ を投与した後、細胞外に放出された不溶性 α S をイムノプロット法にて測定した。2) α S 凝集体の投与時における細胞内 LRRK2 活性の変化について、LRRK2 の基質である Rab10 のリン酸化を指標に測定した。【結果】1) CQ の細胞への投与により、内化した α S 凝集体の細胞外放出を認めた。さらに LRRK2 や Rab10 のノックダウンにより、 α S 凝集体の細胞外放出が抑制された。2) α S 凝集体の投与により、細胞内における LRRK2 依存的な Rab10 リン酸化が亢進した。【結論】リソソームストレス負荷により、LRRK2 依存的な α S 凝集体の細胞外放出が生じる可能性が示唆された。また α S 凝集体の細胞内存在化により LRRK2 が活性化される可能性が示唆された。以上より、LRRK2 と α S が相互に作用して α S 細胞間伝播を亢進させるポジティブフィードバック機構の存在が考えられた。

P275 ULK1 が TDP-43 の生理学的及び病的機能に与える役割の検討

宮崎 良太¹, 松川 浩二¹, 橋本 唯史², 岩坪 威¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学講座

【目的】TDP-43 は ALS および FTL D 患者の神経細胞に蓄積するユビキチン陽性封入体の構成成分として同定された RNA 結合タンパク質である。TDP-43 陽性封入体を呈する神経変性疾患は“TDP-43 プロテインバチー”と総称され、TDP-43 の異常が何らかの共通した分子機構により神経細胞死を引き起こすと考えられるが、その機序は未だ不明である。これまでに TDP-43 を複眼に過剰発現することにより進行性の複眼変性を呈する TDP-43 tg fly の複眼において、オートファジー関連遺伝子 *Atg1* の発現上昇を見出した。そこで *Atg1* の哺乳類ホモログ ULK1 が TDP-43 の生理学的及び病的機能に与える影響について検討した。【方法】マウス神経芽細胞腫 Neuro-2a 細胞において TDP-43 と *Ulk1* mRNA の相互作用を検討した。さらに遺伝子ノックダウンにより、TDP-43 が *Ulk1* タンパク質の発現量及びオートファジー活性に与える影響を検討した。【結果・考察】Neuro-2a 細胞において TDP-43 は *Ulk1* mRNA と RNA 認識領域を介して相互作用することを見出した。TDP-43 のノックダウンにより *Ulk1* タンパク質の発現量は低下し、オートファジー活性の指標である LC3-II 量が低下した。これらの結果は、TDP-43 が *Ulk1* の発現制御を介して、オートファジーに関与する可能性を示唆するものと考えられた。今後、TDP-43 を神経細胞に過剰発現し、進行性の運動機能障害を呈するマウスモデルを用い、*Ulk1* が TDP-43 による運動機能障害に与える影響を明らかにしたい。

P272 高次構造の異なる α -シヌクレインは異なる細胞内凝集パターンを形成する

鶴川 佑太¹, 間野 達雄², 栗原 正典², 戸田 達史², 岩田 淳³, 樽谷 愛理¹, 富田 泰輔¹

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²東京大学医学部附属病院脳神経内科, ³東京都健康長寿医療センター脳神経内科

脳内に異常型 α -シヌクレイン (α S) が蓄積する疾患はシヌクレインバチーと総称され、異常型 α S の細胞間伝播は α S 病理が脳内拡大するメカニズムと考えられる。また異なる高次構造を呈する異常型 α S の形成 (α S ストレイン) がシヌクレインバチーの臨床病理学的多様性を生み出すと考えられている。しかし異なる α S ストレインがどのように形成され、各疾患に特徴的な α S 蓄積病理がどのように惹起されるかについては不明である。よって本研究では、異なる α S ストレインの構造学的、生化学的性質を培養細胞のシード依存性凝集モデルを用いて調べた。野生型と A53T, G51D 変異型の合成 α S 線維、および多系統萎縮症患者脳由来のサルコシル不溶性画分を α S 恒常発現細胞に導入し、細胞内に蓄積する異常型 α S の経時変化を定量化した。またこれらの α S ストレインを導入した α S 恒常発現細胞から抽出したサルコシル不溶性画分をプロテアーゼ処理し、その耐性バンドパターンを解析した。それぞれ異なる α S ストレインにより細胞内に誘導された異常型 α S の保持時間はストレイン毎に異なっていること、また細胞内に蓄積した異常型 α S は異なるプロテアーゼ耐性バンドパターンを示すことが明らかになった。これらの結果は α S ストレインが培養細胞において多様な細胞内凝集パターンを誘導し、その多様性は α S ストレインの構造の違いによって生み出されることを示唆する。

P274 線維化 α -シヌクレイン脳内投与と誘発異常タンパク脳内伝播モデルでのゾニサミドの作用

井上 善文¹, 下沢 明希², 大谷 麗子², 川内 大助³, 長谷川成人²

¹大日本住友製薬株式会社メディカルアフェアーズ部, ²東京大学医学総合研究所脳・神経科学研究分野, ³日本チャールス・リバー株式会社ディスカバリーサービス

【目的】線維化 α -シヌクレイン (α S) のマウス脳実質内投与により誘発される α S 脳内伝播および運動機能障害に対するゾニサミド (ZNS) の作用を検討する。【方法】雄性 C57BL/6N マウス (20 週齢) の右線条体に線維化 α S を投与 (10 μ g/5 μ L) し、その 2 週間から 12 週間にわたって被験薬 (ZNS, L-dopa/Benserazide (以降、L-dopa) または ZNS + L-dopa) を投与した。被験薬投与終了 1 週後に運動機能を評価した。その後、イソフルラン麻酔下出血安楽死させ、全脳を採取し、定法により処理・保存した。後日、中脳黒質領域を含む薄切片を製作し、抗リン酸化 α S モノクローナル抗体にて免疫染色した。【倫理的配慮】本動物実験は、大日本住友製薬 (株)、動物実験委員会および日本チャールス・リバー (株)、実験動物福祉委員会による実験計画の審査・承認の後、実施した。【結果】Rota-rod 試験において、Sham 群に比較し線維化 α S 投与群では落下時間の短縮傾向が認められ、ZNS 群では短縮の延長傾向が、ZNS と L-dopa 併用群では、有意な延長が観察された。また、黒質のリン酸化 α S 陽性面積は、ZNS 群で縮小傾向が、ZNS と L-dopa 併用群では有意な縮小が認められた。【結論】In vivo モデルマウスにおいて ZNS が α S 脳内伝播および運動機能障害の進展を抑制する可能性が示唆された。さらに臨床使用時と同様の用法である ZNS と L-dopa の併用は α S 脳内伝播および運動機能障害の進展を抑制する観点からも意味があると考えられた。

P276 細胞内温度勾配による TDP-43 凝縮体形成機構の解析

山根 大典¹, 寶田 雅治², 岡部 弘基², 須藤 優喜¹, 船津 高志², 富田 泰輔¹

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²東京大学大学院薬学系研究科生体分析化学教室

【背景・目的】TAR DNA/RNA Binding protein 43 kDa (TDP-43) は、筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症に共通した原因タンパク質である。患者の神経細胞内では TDP-43 の線維を含む凝縮体が観察される。この凝縮体は、TDP-43 を含む多様なタンパク質と mRNA からなるストレス顆粒 (SG) に近いと想定される。一方で、液液相分離 (LLPS) による凝縮体内部での液相相分離 (LSPS) による線維形成も示唆されている。共同研究者の岡部らは、LLPS による SG 形成の際に細胞内温度勾配が重要であることを発見した。しかし、細胞内温度勾配と LLPS 及び、LSPS によって引き起こされる TDP-43 病変の関係は一切不明であり、解明が求められる。【方法・結果】COS7 細胞内の TDP-43 と SG マーカーである mRNA の可視化法を構築し、各種ストレスを用いて凝縮体の形成を誘導し、その形成過程を観察した。TDP-43 と mRNA の凝縮体は近接するが排他的に存在した。一方、細胞内温度勾配を緩和する吸熱分子を導入した細胞内では、TDP-43 と mRNA の凝縮体はどちらも形成が阻害されることを確認した。【結論】TDP-43 と mRNA の凝縮体は排他的に存在したことから TDP-43 は SG とは違う構造体を形成していることが考えられる。しかし、両者は近接したため何らかの相互作用がある可能性が高い。一方で、双方の凝縮体の形成過程で細胞内温度勾配が必要であった。以上より、細胞内温度勾配の異常が神経変性疾患に関連する可能性がある。

P277 TDP-43の相分離を制御する核酸医薬の開発

坂上 史佳¹, 三浦 元輝¹, 石黒 太郎¹, 原 倫太郎^{1,2}, 岩瀬 遼¹, 佐野 達彦¹, 和田 猛¹, 永田 哲也¹, 横田 隆徳¹
¹東京医科歯科大学脳神経病態学分野, ²東京理科大学薬学部生命創薬科学科

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭型認知症 (FTD) の患者神経細胞には TDP-43 の封入体が観察される。近年、TDP-43 を含む複数の RNA 結合タンパク質は、周囲の相よりも高濃度に分子が集合した液滴を形成する性質を持つことが明らかとなり、この相分離の制御異常が ALS や FTD における TDP-43 封入体形成の一因であるとの仮説が唱えられている。一方で、RNA 結合タンパク質の多くは、RNA と結合することにより、その相分離が抑制され、液滴形成が阻害されることも明らかになってきた。これらの知見から、我々は TDP-43 の相分離を制御する人工核酸が ALS や FTD の治療薬になり得ると考えた。まず、人工核酸の TDP-43 相分離抑制効果を検証する *in vitro* のスクリーニング系を構築し、複数の候補配列の効果を比較した。さらに、最も効果の高かった配列の人工核酸を *in vivo* に適用するため、この配列を導入する化学修飾を探索し、相分離抑制効果を増強する化学修飾を見出した。次に、ALS 様の表現型が観察されるモデルマウスを用いて、この人工核酸を脳室内投与し、その効果を検証した。人工核酸投与群ではコントロール群に比較して体重減少の抑制と寿命の延長が確認された。さらに、人工核酸投与群のマウス運動野では、TDP-43 病理のひとつであるリン酸化が大幅に減少していた。これらの結果から、本研究で開発した人工核酸は TDP-43 の相分離を制御する ALS 治療薬となる可能性があることが示された。

P279 C9orf72 リピード RNA 結合物質による RAN 翻訳の阻害のメカニズム

森 康治¹, 後藤 志帆¹, 山下 智子¹, 魚住 亮太¹, 河邊 有哉¹, 田上 真次¹, Dieter Edbauer^{2,3,4}, Christian Haass^{2,3,4}, 永井 義隆⁵, 池田 学¹

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学, ²Biomedical Center, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Germany, ³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany, ⁴Munich Cluster for System Neurology (SyNergy), Munich, Germany, ⁵近畿大学医学部脳神経内科

C9orf72 遺伝子のイントロン領域に存在する GGGGCC リピードの異常伸長は FTL D や ALS を引き起こす。この GGGGCC リピードが転写された後、リピード関連開始コドン非依存性 (RAN) 翻訳と呼ばれる特殊な翻訳によって、ジペプチドリピードタンパク質 (DPR) とよばれるジペプチドモチーフを持つタンパク質が翻訳フレームごとに産生される。グリシン-アラニンリピードをもつ DPR はその疎水性から高い凝集性を示し、細胞内に特徴的な形態の凝集体を形成する一方、グリシン-アルギニンリピードなどのアルギニン残基を含有する DPR は、凝集性は低いもののアルギニン残基の正電荷等により液液相分離を攪乱し、核小体やストレス顆粒、RNA 顆粒などのメンブレンレスオルガネラの形態や機能の障害を引き起こす。このような機序による細胞毒性を有するため、DPR は C9orf72-FTLD/ALS における神経変性のドライバーであるとも考えられている。したがって RAN 翻訳を選択的に阻害し、DPR の産生を阻止することができれば、C9orf72-FTLD/ALS を治療できる可能性がある。今回我々は、C9orf72 リピード RNA に結合する化合物が、RAN 翻訳を阻害することを見出し、その阻害機序の詳細を病態モデル細胞での解析、*in vitro* 翻訳系による解析、ポリソームプロファイリングアッセイ、ゲルシフトアッセイなどにより明らかにしたので報告する。

P281 プログラニュリンはオートリソソーム形成を制御する

田中 良法¹, 松原 叶実¹, 日野 浩嗣², 竹谷 浩介¹, 江藤 真澄¹
¹岡山理科大学獣医学部獣医学科, ²日本大学医学部機能形態学系生体構造医学分野

【目的】 プログラニュリン (PGRN) 遺伝子のハプロ不全は核タンパク質 TDP-43 の細胞質内蓄積を特徴とする前頭側頭型変性症の原因となる。オートファゴソームは TDP-43 蓄積抑制のために不可欠な機構である。我々はこれまで PGRN がリソソーム機能を制御することを明らかにしてきた背景から、オートファゴソームとリソソームの融合によって生じるオートリソソーム形成における PGRN の役割を解析した。

【方法・結果】 まず、PGRN の発現抑制によって、オートリソソーム形成が抑制されることを確認した。次に、オートリソソーム形成を評価するために、リソソームマーカー陽性の空胞形成を誘導する薬物 (Abemaciclib, Vacuolin-1) に着目した。薬物はオートリソソーム形成を促進し、オートファゴソーム依存的にオートファゴソームとリソソームマーカー陽性の空胞を形成した。よって、空胞はオートファゴソームとリソソームが過度に融合したオートリソソームであることが考えられた。薬物はまた、空胞形成に伴いオートファゴソームを蓄積した。PGRN の発現抑制は薬物による空胞形成、オートファゴソームの蓄積を抑制した。それどころか、PGRN 発現抑制下で Vacuolin-1 を添加すると、オートリソソーム形成が回復した。PGRN 発現抑制細胞に PGRN を補充すると、薬物による空胞形成、オートファゴソーム蓄積が回復した。

【結論】 PGRN はオートリソソーム形成を促進し、TDP-43 の細胞質内蓄積を抑制する可能性が示唆された。

P278 C9orf72 FTL D/ALS の新規 RAN 翻訳調整メカニズム

後藤 志帆¹, 森 康治¹, 山下 智子¹, 近江 義¹, 河邊 有哉¹, 宮本 哲愼¹, 魚住 亮太¹, 近藤志都子¹, 永井 義隆², 池田 学¹
¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学, ²近畿大学医学部脳神経内科

C9orf72 遺伝子において異常に伸長した GGGGCC リピード配列は家族性前頭側頭型認知症および ALS の主要な原因の 1 つである。このヘキサヌクレオチドリピードはリピード関連 ATG コドン非依存性翻訳 (RAN 翻訳) によってジペプチドリピードタンパク (DPR) に翻訳される。DPR は C9-FTLD/ALS 患者の脳内に蓄積しており、神経細胞毒性を介してその病態に深く関与していると考えられている。毒性 DPR の発現を低下させることが出来れば C9-FTLD/ALS の新規治療法開発に繋がる可能性がある。本研究で我々は RAN 翻訳を調整する因子 TR1 を同定した。GGGGCC リピード発現細胞モデルにおいて、siRNA により TR1 の発現を低下させると DPR の 1 種である Poly-GA (Gly-Ala) の発現が減弱した。また、TR1 を過剰発現すると Poly-GA の発現が増加することを明らかにした。さらに、TR1 に変異を加え、その活性を低下させると Poly-GA の発現増加は見られなかった。これにより TR1 に内在する活性が RAN 翻訳を調整していることを明らかにした。これらの結果から我々が同定した TR1 は、その活性を通じて RAN 翻訳を調整する因子であることが示唆された。TR1 の発現を調整することにより DPR の発現を減少させることが出来れば、新規治療標的となる可能性がある。

P280 C9orf72 リピード RNA 分解促進因子 hnRNP A3 に相互作用する分子の網羅的同定

魚住 亮太, 森 康治, 山下 智子, 後藤 志帆, 宮本 哲愼, 池田 学
 大阪大学大学院医学系研究科精神医学

C9orf72 遺伝子の非翻訳領域における GGGGCC リピードの異常伸長は、家族性 FTL D/ALS に最も高頻度に見られる原因遺伝子変異である。転写されたリピード RNA 自体やその repeat associated non-AUG (RAN) 翻訳産物である dipeptide repeat protein (DPR) の毒性により神経変性を生じることが想定されている。リピード RNA 結合因子として同定された hnRNP A3 は、液-液相分離 (LLPS) により膜のない構造体を形成する核内不均一リボタンパク質 (hnRNP) ファミリーに属し、FTL D/ALS に深く関与していると考えられている。hnRNP A3 自体は RNA 分解能をもたないと考えられるにも関わらず、hnRNP A3 の発現によりリピード RNA および DPR 発現量が低下する。我々は、hnRNP A3 がリピード RNA 分解の関連因子と物理的に相互作用している可能性があると考えた。そこで本研究では hnRNP A3 に介在されたリピード RNA 分解経路の解明を目的とし、hnRNP A3 の近傍タンパク質を網羅的に同定した。方法として、hnRNP A3 との物理的な相互作用が比較的弱い近傍因子を含めて標識・捕捉可能な APEX2 法を利用した。HeLa 細胞に hnRNP A3-APEX2 コントラクトを発現させ、APEX2 の作用によりビオチン標識された hnRNP A3 の近傍因子を選択的に抽出し、LC-MS/MS 解析をおこなった。その結果、複数の有望な候補分子が得られた。本研究は FTL D/ALS を引き起こす病原性リピード RNA 分解経路を明らかにする試みであり、将来の FTL D/ALS 治療法への応用が期待される。

P282 神経細胞が生合成するトランスフェリンはアルツハイマー病マーカーとなる

橋本 康弘¹, 星 京香¹, 菅野真由美¹, 村上 友太¹, 阿部 十也¹, 村上 丈伸¹, 吉原 章王¹, 宇川 義一¹, 齋藤 貴志², 西道 隆臣², 松本 加奈², 山口 芳樹², 古川 勝敏³, 荒井 啓行³, 宮嶋 雅一⁴, 小川 倫弘⁵, 赤津 裕康⁵, 橋詰 良夫⁵, 本多たかし¹, 伊藤 浩美¹
¹福島県立医科大学, ²理化学研究所, ³東北大学, ⁴順天堂大学, ⁵福祉村病院

【目的】 神経細胞に由来するトランスフェリン (Tf) はユニークな糖鎖修飾を受けており (脳型 Tf)、髄液中に分泌される。脳型 Tf がアルツハイマー病のバイオマーカーとなるかを検討した。

【方法】 脳型 Tf はユニークな糖鎖を持つ。この検出のために、脳型糖鎖に特異的な糖鎖結合分子 (レクチン) および抗 Tf 抗体を使ったサンドイッチ ELISA 法を開発した。【結果】 特異性正常圧水頭症 (iNPH) をコントロールとして、各種神経変性疾患の髄液中の脳型 Tf を定量した。MCI および AD では、脳型 Tf が有意に増加していた。脳型 Tf と AD コアマーカーの相関を調べたところ、p-tau と高い相関を示した (MCI: $r=0.653$ および AD: $r=0.837$)。両者の相関を反映して、AD の海馬神経細胞では p-tau と Tf シグナルがマージしていた。そこで、AD で増加する p-tau と脳型 Tf の積 (p-tau × 脳型 Tf) の診断能を調べたところ、iNPH と MCI を感度 84%・特異度 90% で、AD を感度 94%・特異度 89% で鑑別した。即ち、両者の積は新しい診断マーカーとなりうる。

【結論】 神経細胞が髄液中に分泌する脳型 Tf は AD 病態における p-tau の増加と相関し、p-tau × 脳型 Tf は良い診断マーカーとなる。

P283 精神科認知症コホートにおける神経核内封入体病 NOTCH2NLC 遺伝子リポート長の解析

宮本 哲慎¹, 森 康治¹, 近藤志都子¹, 魚住 亮太¹, 後藤 志帆¹, 山下 智子¹, 佐竹 祐人¹, 佐藤 俊介¹, 鐘本 英輝¹, 吉山 顕次¹, 山本美都子¹, 赤嶺 祥真², 工藤 喬², 森原 剛史¹, 池田 学¹
¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学, ²大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学

神経核内封入体病 (Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: NIID) は神経細胞の核内に封入体病理を認め、認知機能低下や四肢筋力低下など多彩な症状を呈する。白質脳症やニューロパチーの鑑別疾患に挙げられるものの、多彩な症状を有し発症年齢も小児から高齢者まで幅広くことから臨床症状のみによる診断は困難である。一部の症例において脳 MRI で特徴的な所見を呈するほか、皮膚生検が生前診断に有効であると報告され、2019 年にはヒト特異的遺伝子である NOTCH2NLC 遺伝子における CGG リポートの異常伸長が原因であると同定されたこともあり、報告される患者数も近年増大しつつある。健常人における NOTCH2NLC の CGG リポート数は 3 から 30 程度であるのに対して皮膚生検や死後剖検で NIID と診断された患者のリポート数は 70 以上であると報告されている。NIID の一部の病型では主に認知機能障害をきたすとされることから、NIID は我々が日常的に診療を行なっている認知症関連疾患の患者の一部における背景疾患となっている可能性がある。今回我々は、認知症患者を中心として大阪大学精神医学教室に長年蓄積してきたゲノム検体を用いて、リポートプライム PCR 法により NOTCH2NLC における CGG リポート数を解析した。本発表では現在までに得られた結果について、文献的考察とともに報告する。

P285 アルツハイマー病患者死後脳組織の大規模タンパク質共発現解析

津曲 和哉¹, 佐藤 義明², 高橋健太郎², 青柳 浩史², 岡野 栄之³, 黒光 淳郎²

¹慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター, ²ユーザイ株式会社慶應・ユーザイ認知症イノベーションラボ, ³慶應義塾大学医学部生理学教室

アルツハイマー病治療を目的とした分子標的薬開発のためには、病態分子基盤の理解が不可欠である。本研究では、アルツハイマー病患者死後脳組織の大規模なプロテオームプロファイリングとシステム生物学的解析を組み合わせたアプローチにより、アルツハイマー病病態分子基盤の理解を目指した。安定同位体標識を用いた定量的液体クロマトグラフィー-質量分析法 (LC/MS/MS) により、非アルツハイマー病患者 (コントロール) を含む計 102 コホートの死後脳を測定し、計 8,000 以上のタンパク質発現プロファイルを取得した。得られたデータセットを基に、遺伝子共発現ネットワーク解析 (Weighted-gene correlation network analysis) により共発現タンパク質ネットワークを構築し、複数のモジュール (共発現タンパク質のクラスター) を同定した。同定されたモジュールには、Braak stage およびアミロイド β 由来ペプチド量と強い相関を示す AD 病態関連モジュールが含まれ、本データセットの更なる解析によりアルツハイマー病病態に関連する重要な因子の同定が可能であると期待される。

P287 RVCL-associated mutant TREX1 upregulates the innate immune response

安藤昭一郎¹, 加藤 泰介², 野崎 洋明³, 笠原 杏子², 小野寺 理^{1,2}

¹新潟大学脳研究所脳神経内科, ²新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野, ³新潟市民病院脳神経内科

[Objective] The importance of innate immunity has been emerging in small vessel diseases (SVDs). Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL) is one of the hereditary SVDs and TREX1, the disease-causing gene, functions to prevent aberrant innate immune response by eliminating redundant cytosolic DNA. Then, we asked if RVCL-associated mutant TREX1 induced the immune response. [Methods] We established IMR-90 cells with doxycycline-inducible expression by Retro-X Tet-On 3G Inducible Expression System (TaKaRa BIO). The analyzed TREX1 mutation includes wild type (WT), p.Val235fsGlyfsTer6: RVCL mutation (V235fs). Total RNA was extracted with Direct-zol RNA Kit (ZYMO Research) followed by cDNA production with SuperScript IV VIL0 Master Mix (Invitrogen). We applied QX200 Droplet Digital PCR system (BIO-RAD) for measurement of the inflammatory cytokines. [Results] Interleukin-6 (IL-6), IL-1α, IL-8, interferon 1α and CXCL1 were significantly elevated in cells with V235fs compared to that of WT. [Conclusions] We demonstrated RVCL-related mutant TREX1 evoked the immune response. This further supports the role of innate immunity in SVDs and is expected to be the novel therapeutic target.

P284 Semi-quantitative assay for Neurogranin peptides using IP-MALDI-MS

金子 直樹, 高橋 亮太, 伊永 章史, 依田里都子, 関谷 禎規, 岩本 慎一, 田中 耕一
 株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所

Background: Neurogranin (Ng) is a cerebrospinal fluid (CSF) biomarker for synaptic dysfunction at Alzheimer's disease (AD). It has been reported that a variety of truncated peptides from Ng is increased in AD brain tissue. However, the clinical significance of Ng peptides in plasma has remained unclear. In this study, we developed an immunoprecipitation combined with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (IP-MALDI-MS) for Ng peptides. **Method:** Commercially available human plasma or standard samples were spiked by stable isotope-labeled Ng50-78, which is used as an internal standard. The spiked samples were measured by IP-MALDI-MS. **Result:** Some peaks corresponding to a variety of Ng peptides and proteins were detected in a plasma sample. The accuracy in linear regression model showed within 80-120% over a range of 5-160 pM in Ng48-75 and 10-160 pM in Ng50-78 and Ng33-75. Intra assay precision of Ng peptides in plasma was less than 20%CV. **Conclusion:** IP-MALDI-MS enable the highly sensitive and simultaneous semi-quantitative measurement of multiple Ng peptides levels. It could be helpful in the analysis of plasma Ng peptides for AD biomarker.

P286 ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析

赤羽 寅彦, 佐藤 克也
 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻

【目的】 プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの有効性を明らかにすることを研究の課題とする。**【方法】** 2011 年 4 月 1 日から 2020 年 8 月 31 日までの当施設に依頼された検体数は 5,920 症例であった。**【結果】** 髄液検査に依頼された中で平成 18-令和 2 年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、2,227 症例でプリオン病は 1,927 症例、孤発性プリオン病は 1,493 症例、遺伝性プリオン病は 423 症例、獲得性プリオン病は 11 症例であった。非プリオン病は 300 症例であり、非プリオン病の症例では症候性でんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー (14-3-3 蛋白 WB, 14-3-3 蛋白 ELISA・WB 法, 総タウ蛋白, RT, QUIC 法) では感度は 79.7%, 72.1%, 75.7%, 70.1% 特異度は 82.9%, 89.9%, 79.8%, 98.9% であった。RT-QUIC 法は 100% ではなく、擬陽性症例は 13 例であった。**【結論】** 早期における QUIC 法の検出は低いが、PSD が出現される時期は QUIC 法の検出率は高くなる。又現在まで擬陽性が 22 例あったが、1 例は剖検にて CJD と判断され、又経過中 1 例 CJD と診断された。

P288 アルツハイマー病治療標的としてのミクログリア生存性回復因子の探索

加藤 由真, 高鳥 翔, 富田 泰輔
 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【目的】 アルツハイマー病 (AD) 患者脳では、神経傷害性を持つアミロイド β (Aβ) の凝集・蓄積が認められる。AD モデルマウスを用いた解析から、Aβ 斑周囲にミクログリアが集積し、神経保護的作用を示すこと、また AD リスク因子である受容体分子 TREM2 が Aβ 斑周囲のミクログリアの生存性維持に重要であることが明らかとなっている。本研究では、TREM2 機能低下によるミクログリアの細胞生存性低下を代償しうる因子を網羅的に探索し新規創薬標的としての応用を目指す。**【方法】** ゲノムワイド CRISPR/Cas9 ノックアウトスクリーニングにより Trem2 欠損により低下した細胞生存性を代償する因子を探索する。**【結果】** ミクログリア培養細胞株 MG6 において、Trem2 遺伝子を欠損し Cas9 を恒常発現する細胞株を樹立した。この細胞では、細胞増殖因子の非存在下に AD モデルマウスにおけるミクログリアと同様に生存性低下が見られた。また候補分子のノックアウトを行い、GSK3β 発現抑制によって Trem2 欠損による細胞死を抑制できることを見出した。**【結論】** ミクログリアの細胞生存性維持に TREM2, GSK3β が重要であることを見出した。今後、本細胞系を用いて細胞生存性を回復する因子のゲノムワイド探索を行う。同定した因子 (群) は AD モデルマウスを用いて *in vivo* でさらに検証し、ミクログリアによる神経保護作用に関与する分子基盤の全容を解明したい。

P289 アルツハイマー病危険因子 TREM2 の解析

城谷 圭朗, 渡辺かおり, 脇田 直樹, 奥田 泰生, 米須 拓也, 池水 文香, 岩田 修永
長崎大学大学院医歯薬学ゲノム創薬学

脳の免疫細胞ミクログリアは、老化や神経変性疾患の進行にともない特定の遺伝子群の発現を変化させ脳内環境を維持している。その遺伝子発現制御の中心的役割を果たすのが受容体 TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) である。また TREM2 のアミノ酸置換によりアルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の発症頻度が高まることも知られている。これらのことから TREM2 のアミノ酸置換によりミクログリアの遺伝子発現制御が攪乱され、老化や神経変性疾患の進行が加速されると考えた。我々はこれまでにその仮説を検証するため、レポーター細胞、マウス初代培養ミクログリア、およびモデルマウスで TREM2 の機能を解析する系を構築している。本演題はこれら実験ツールを用いた TREM2 の機能解析について最近の研究成果を発表する。

P291 リソソームストレス下における LRRK2 依存的なリソソーム分泌経路の同定

櫻井まりあ, 桑原 知樹, 岩坪 威
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) は優性遺伝性パーキンソン病 (PD) における主要な原因遺伝子産物であり、Rab10 などの複数の Rab GTPase を細胞内でリン酸化するキナーゼである。我々はこれまでに、リソソームストレス負荷を受けた細胞において LRRK2 が Rab10 リン酸化依存的にリソソーム内容物を細胞外に放出させることを明らかにしたが、その詳細な分子メカニズムは不明であった。そこで本研究ではリソソームストレス下での LRRK2 依存的な細胞外放出機構の全容解明を目的とし、培養細胞を用いて既知のエンドソーム-リソソーム分泌経路における LRRK2 の関与を解析した。その結果、(1) オートファジー関連分子 ATG5, ATG16L1 が LRRK2 依存的な細胞外放出を抑制すること、(2) Ca^{2+} イオノフォアであるイオノマイシンの処理によって生じるリソソームエキソサイトーシスには LRRK2 は関与しないこと、(3) LRRK2 はリソソームストレスにより惹起されるエクソソーム分泌も抑制すること、(4) また、リソソームストレス下において観察される LRRK2 のリソソーム膜上への局在化は ATG5, ATG16L1 によって制御されるが、ULK など上流のオートファジー分子によっては制御されないことを見出した。以上より、リソソームストレス下で LRRK2 により制御されるリソソーム内容物の細胞外放出は ATG 結合系分子による非オートファジー機能という新たな機構に依存している可能性が示唆された。

P293 神経細胞内ミトコンドリア局在異常は分解機能低下によるタンパク質の蓄積を引き起こす

真野 叶子¹, 鈴木えみ子^{1,3,4}, 三浦 ゆり⁵, 飯島 浩一^{6,7}, 安藤香奈^{1,2}
¹都立大理工, ²都立大理工, ³遺伝研, ⁴総研大院生命, ⁵都健康長寿医セ, ⁶国長寿研, ⁷名市院薬

【目的】アルツハイマー病などタンパク質の異常蓄積を伴う老年性神経変性疾患の脳では、神経細胞でミトコンドリアの局在異常が見られる。そこで、ミトコンドリアの局在とタンパク質代謝の関係を調べた。

【方法】軸索のミトコンドリアを遺伝学的に減少させたショウジョウバエの脳における加齢による変化を、異常タンパク質蓄積に注目して解析した。

【結果】ミトコンドリア局在異常ショウジョウバエの脳では、加齢依存的に神経細胞死が起きるが、それ以前に、ユビキチン化タンパク質が蓄積していた。電子顕微鏡解析から、視細胞の軸索でタンパク質蓄積を示唆する dense material が検出された。さらに脳内のオートファジーとプロテオソーム活性の低下が見られた。変異によりミトコンドリアの ATP 産生能を低下させた場合この現象はみられないことから、原因は単純な ATP の減少ではないことが示唆された。プロテオソーム解析から、ミトコンドリアの局在異常により脂質代謝と RNA 代謝に関わる経路が変化することを見出した。これらとタンパク質分解系との関係を現在調べている。

【結論】神経細胞内でのミトコンドリアの局在異常は、タンパク質分解機能を低下させ不良タンパク質の蓄積を引き起こすことを明らかにした。タンパク質の蓄積を伴う老年性神経変性疾患の発症機序について、ミトコンドリアの新たな役割が明らかになった。

P290 パーキンソン病リスク遺伝子 Rab29 の生化学的解析

長井 ゆき¹, 伊藤 弦太², 富田 泰輔^{1,2}
¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²東京大学大学院薬学系研究科脳神経疾患治療学社会連携講座

パーキンソン病 (PD) は中脳黒質における神経脱落を主徴とする進行性の神経変性疾患である。細胞内小胞輸送を制御する Rab タンパク質のひとつである Rab29 は、孤発性 PD のリスク遺伝子として同定された。しかし、Rab29 の性質や生理機能については不明な点が多い。そこで本研究では Rab29 の生化学的性質の解明を目的として研究を行った。

まず、培養細胞に Rab29 および比較対象として Rab10 を過剰発現し、Rab の膜からの引き抜きを担う GDI (GDP-dissociation inhibitor) との相互作用を免疫沈降により検討した。Rab10 では GDI が共沈降されたが、Rab29 ではされなかった。次に、精製 GDI タンパク質を用いてこれらの Rab を膜から引き抜く活性を解析したところ、Rab10 に比べ Rab29 を引き抜く活性が有意に低いことが明らかになった。さらに、超遠心による分画法を用いて細胞質画分と膜画分における Rab の存在比を調べたところ、Rab29 は他の Rab とは異なり大部分が膜画分に存在し、これは GDI ノックアウト細胞でも変化しなかった。

以上より、Rab29 が他の Rab とは異なり、GDI による制御を受けず恒常的に膜に局在することが示唆された。今後はこの性質の生物学的意義を解明することで Rab29 の生理機能や PD との関連を明らかにしていきたい。

P292 iPS 細胞由来ミクログリアの誘導法と疾患モデリング

孫 怡姫¹, 渡部 博貴¹, 森本 悟¹, 岡野 栄之²
¹慶應義塾大学医学研究科, ²慶應義塾大学医学部

【目的】中枢神経疾患の多くでは、脳内の常在免疫細胞 (ミクログリア) の異常な活性化により過剰な炎症反応を引き起こし、病態進行に負の影響をもたらすと考えられている。そのため、脳内免疫細胞の活性化あるいは機能破綻メカニズムは、中枢神経疾患治療における重要なターゲットである。

【方法】転写因子である Pu.1 を一時的に過剰発現による、iPS 細胞からミクログリアの分化誘導法を開発する。

【成績】Tet on システムを利用し、PU.1 を一時的に過剰発現させることで、約 3 週間で大数量ミクログリア (iMGL) を分化誘導することに成功した。得られた iMGL を FACS や免疫染色などにより解析し、ミクログリアの特異的マーカーである P2RY12, TMEM119, DAPI2, TREM2 などの発現率は 90% 以上であることを証明した。

また、iMGL が Latex Beads および Aβ を貪食する様子も確認した。Aβ の処理により、インフラマソームの構成因子である NLRP3 の形成も確認できた。さらに、LPS の処理により、iMGL の炎症性サイトカインが著しく上昇した。ニューロンとの共培養実験を行い、ニューロンの成熟や活動について、評価を行いました。

【結論】PU.1 の過剰発現により、短期間でかつ大量なミクログリアを誘導することができて、マウスモデルでは見られ難い病態の再現が期待できる。その成果により、ミクログリア障害を端緒とした神経疾患での脳内免疫破綻の網羅的理解、および治療法開発の役にたつと考えられる。

P294 Tau 発現 ショウジョウバエ における Metformin, Pioglitazone の治療効果の検討

坂田 望^{1,2}, 木村 真梨^{1,3}, 大場 柁樹^{1,2}, 福井 浩二^{2,3}, 三五 一憲¹, 鈴木 マリ¹

¹東京都医学総合研究所糖尿病性神経障害プロジェクト, ²芝浦工業大学大学院理工学研究所, ³芝浦工業大学システム理工学部生命科学科

【目的】近年、インスリン抵抗性が Tau 病理に関与していることが示唆されている。我々はインスリン抵抗性改善薬に着目し、Tau の細胞毒性に対する Pioglitazone と Metformin の効果について、ショウジョウバエモデルを用いて検討した。【方法】GALA-UAS システムを用いて、ショウジョウバエの複眼にヒト野生型 Tau (2N4R) を発現させた。DMSO (Control), Metformin, Pioglitazone を添加した餌で飼育した幼虫を羽化後に回収し、複眼観察を行った。複眼サイズと necrotic patch の出現率を指標に、薬剤の効果を検討した。【結果】EGFP を発現させたハエと比較して、Tau 発現ハエの複眼はサイズが縮小した。さらに、Tau 発現ハエの複眼には necrotic patch が出現した。Metformin は複眼サイズの縮小を抑制し、necrotic patch 出現率を低下させた。一方、Pioglitazone は複眼サイズの縮小を抑制したが、necrotic patch の出現率に対する影響は示さなかった。【結論】ショウジョウバエモデルにおいて、Tau の細胞毒性に対する Metformin の効果が示された。今後は Tau のリン酸化および凝集に対する Metformin の影響などを検討し、治療効果の分子メカニズム解明を進めていく予定である。

P295 TREX1 遺伝子変異を基盤とした RVCL ショウジョウバエモデルの作製

加藤 怜¹, 新田 陽平², 安藤昭一郎¹, 杉江 淳², 加藤 泰介³, 小野寺 理^{1,3}

¹新潟大学脳研究所脳神経内科, ²新潟大学脳研究所脳病態解析分野杉江研究室, ³新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野

【目的】RVCLは、認知機能障害、片頭痛等を認める優性遺伝性の脳小血管病である。エキソヌクレアーゼであるTREX1遺伝子変異によって発症するが、RVCL変異TREX1による病態機序は不明である。我々の研究から、RVCL変異TREX1の導入によって、不死化細胞で顕著な細胞死、正常ヒト線維芽細胞では増殖停止が誘導されることが明らかとなった。これらから、RVCLの病態機序としてTREX1の毒性機能獲得を疑った。これまでにRVCLモデルマウスの作製が試みられているが確立していない。そこで、我々はショウジョウバエを用いた生体モデルの作製、表現型の評価を実施した。【方法】組織特異的に遺伝子発現を行えるGal4-UASシステムを用い、RVCL変異ヒトTREX1 (V235fs) をショウジョウバエに発現させた。このモデルを用いてTREX1の成体内細胞局在、V235fsの獲得細胞毒性に対して脆弱性を示す組織の探索を行った。【結果】V235fsを成体内細胞(神経細胞)で発現させたところ、in vitroモデルの報告と一致し、野生型では主に細胞質に局在するのに対してV235fsでは核内に局在した。血管様構造組織(トリアキア)に両遺伝子を発現させると、V235fsで有意に羽化率とトリアキア体積が減少した。【結論】ヒトと同様に血管様構造への毒性を示すショウジョウバエRVCLモデルを作製できた。

P297 TUDCAによる末梢の小胞体ストレスの軽減が脳のアミロイド病態を改善する

落合 敏平^{1,2}, 長山 建¹, 松井健太郎¹, 天野 康一¹, 佐野 俊春¹, 若林 朋子^{1,3}, 岩坪 威¹

¹東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野, ²科研製薬株式会社新薬創生センター薬理部, ³東京大学大学院医学系研究科認知症先進予防治療学

【目的】小胞体(ER)ストレスの亢進はアルツハイマー病(AD)及びそのリスク因子である肥満や2型糖尿病のいずれにおいても報告されているが、AD病態形成への影響は明らかでない。本研究では、化学シャペロンであるタウロウソデオキシコール酸(TUDCA)を用い、肥満・2型糖尿病や加齢に伴うERストレスがアミロイドβ(Aβ)の蓄積に及ぼす影響を解析した。【方法】高脂肪食(HFD)負荷により肥満・2型糖尿病様の代謝異常を引き起こした8ヶ月齢のADモデルマウス(A7-Tg)の腹腔内または脳室内にTUDCAを1ヶ月間投与した。また、通常食で飼育した11ヶ月齢A7-Tgマウスに対してTUDCAの末梢投与を4ヶ月間行った。【結果】HFD負荷による末梢のERストレス亢進、代謝異常、脳のアβ量の増加はいずれもTUDCAの腹腔内投与により抑制された。この時、大脳皮質のERストレスはHFD負荷、TUDCA投与いずれによっても変化しなかった。一方、TUDCAの中核投与は末梢のERストレスに影響せず、アβ量も低下させなかった。さらに、TUDCAの末梢投与は加齢による末梢のERストレス亢進や代謝異常も抑制し、それに伴い脳のアミロイド蓄積も顕著に低下した。【結論】肥満・2型糖尿病や加齢による代謝異常に関連したアβの増加や蓄積に対し、末梢のERストレスの軽減は有望な予防・治療戦略になり得ると考えられる。

P299 アルツハイマー病の病態進行に伴いミクログリアの生理機能が低下する

祖父江 顕^{1,2}, 小峯 起¹, 原 雄一郎³, 遠藤 史人¹, 溝口 博之⁴, 渡邊 征爾¹, 村山 繁雄⁵, 齊藤 貴志^{1,6}, 西道 隆臣⁷, 佐原 成彦⁸, 樋口 真人⁸, 荻 朋男³, 山中 宏¹

¹名大環域脳病態神経科学, ²名大環域研MIRAIC, ³名大環域研発生遺伝, ⁴名大医医療薬学, ⁵都長寿研高齢者ブレインバンク, ⁶名大脳研, ⁷理研CBS, ⁸量子研脳機能イメージング研究部

アルツハイマー病(AD)脳の老人斑に集簇するミクログリアはAβ除去や神経炎症へ寄与していることが示されてきているが、神経変性の進行とミクログリアの反応性の相関については不明な点が多い。そこで、本研究では認知症におけるアミロイド・タウ病理の相違、神経変性の相違によるミクログリアの反応性を比較検討するため、*App*^{NL.G.F/NL.G.F}(*App-KI*)および*rTg4510*マウスの大脳皮質から単離したミクログリアにおける遺伝子網羅的発現解析を次世代シーケンスにより行った。また、早期AD病理を呈するヒトAD病理脳の楔前部についても同様に遺伝子解析を行った。その結果、*App-KI*と比較して神経変性の程度が強い*rTg4510*では恒常性ミクログリア遺伝子の有意な発現低下が確認された。一方、疾患ミクログリアに共通する新概念であるDAM遺伝子は*App-KI*および*rTg4510*において発現上昇しており、神経変性との相関は見られなかった。さらに、AD病理脳においてもミクログリア特異的遺伝子の発現低下が確認された。これらのことから、ミクログリアは、アミロイド病理からタウ病理への病態進行に沿って、その生理機能の低下を来し、病態の進行に寄与する可能性が示唆された。

P296 APPトランスジェニックマウス尿のiTRAQ法を用いたタンパク分析

周 曉静¹, Abdullah Md. Sheikh², Abul Kalam Azad¹, Abu Zaffar Shibly¹, Garu A¹, Yuchi Zhang¹, Shozo Yano², Atsushi Nagai¹

¹高根大学医学部脳神経内科, ²Department of Laboratory Medicine, Shimane University School of Medicine

Objective : To analyze differentially expressed proteins in amyloid precursor protein transgenic (APP-Tg) mouse urine exosome. Methods : Urine exosome was isolated from 3-month-old APP-Tg and wild-type mice, then brain-derived exosome was separated by immunoprecipitation. iTRAQ-based MALDI TOF MS/MS was used for proteomic analysis. Proteomic data were analyzed using bioinformatics tools. Following criteria was used to determine APP-Tg specific proteins: 1. Related to amyloidβ (Aβ) process; 2. Fold change ≥ 1.2; 3. Detected in both exosomes; 4. Interact with APP; 5. Smallest p in protein interaction enrichment. Results : 79 (74 upregulated and 5 downregulated) and 117 (111 upregulated and 6 downregulated) proteins were differentially expressed in urine and brain-derived exosomes, respectively. Among them, 18 of urine and 25 of brain-derived exosome proteins interacted with APP and detected proteins enriched in Aβ clearance and metabolic process; and neprilysin, GAS6, clusterin, ApoE and ACE were considered as APP-Tg specific proteins. Conclusion : 5 urine exosome proteins are specific for APP pathological processes and could be used as markers for APP-related pathology.

P298 グリアインスリンシグナルを介した認知機能障害発症機序の解明

田口 明子, 王 蔚, 田之頭大輔, 柴山 雄大, 丸山めぐみ, 黒岩智恵美
国立長寿医療研究センター統合神経科学研究部

【背景・目的】糖尿病は認知機能障害を誘発する危険因子として認識されており、認知機能と糖代謝調節経路インスリンシグナルの脳での役割との関係に関心が高まっている。我々はこれまでに、2型糖尿病が認知機能の低下を誘導する時、インスリンシグナルの主要調節因子であるインスリン受容体基質1 (IRS1)の脳での特異的変化と関連する栄養代謝因子の変容が連動することを明らかにしているが、詳細な機序は不明である。本研究では、脳内の栄養調節細胞であるアストロサイトのIRS1と認知機能および全身の栄養エネルギー代謝との関係を明らかにすることを目的とする。【方法】6週齢の時期特異的アストロサイト特異的IRS1欠損(GFAP-IRS1KO)マウスを作製した。当該マウスの代謝パラメーター、認知機能、海馬における糖代謝関連因子の変化について、耐糖能検査、認知機能検査を行い、分子生物学・生化学・免疫組織学を用いて解析した。【結果】GFAP-IRS1KOマウスでは対照群に比べ、全身の糖代謝異常や認知機能にも有意な変化が観察された。次に、認知機能を司る海馬の糖代謝関連因子の変化について検討したところ、当該マウスでは、グルコーストランスポーターの発現変化に加え、ミトコンドリア関連タンパク質の変化が惹起されていることを突き止めた。【結論】今回の結果から、アストロサイトのIRS1は、全身および中枢神経系の栄養代謝制御と認知機能調節に重要な役割を果たすことが示唆された。

P300 次世代型タウオパチーモデルマウスの開発

綿村 直人¹, Martha Foiani², 橋本 翔子¹, 笹栗 弘貴¹, Karen Duff², 西道 隆臣¹

¹理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム, ²Dementia Research Institute, University College London, UK

Background : Tauopathy is characterized by the accumulation of pathological tau in brain. To clarify the disease mechanisms, we aimed to develop mouse models that reproducibly display specific tau pathology without artifacts because the current tauopathy models depend on the overexpression paradigm. Methods : Previously we generated human *MAPT* knock-in (hTau-KI) mice, in which the entire *Mapt* gene was humanized. The hTau-KI mice express all six isoforms. In this study, several tauopathy-causing mutations were introduced into hTau-KI mice by Base Editor. Results : We obtained several tauopathy mouse models. Immunohistochemical analysis showed phospho-tau positive signals in the entorhinal cortex in some of these lines. In addition, Biochemical analysis demonstrated that the Intronic mutation altered the expression patterns of 3- and 4-repeat tau. Conclusion : We successfully introduced tauopathy-causing mutations into hTau-KI mice. In addition, we detected the effect of mutations on *MAPT* gene. We expect these models to contribute to elucidating the mechanism of tauopathies and plan to make them available to the research community.

P301 加齢性海馬硬化症関連遺伝子 ABC9 のヘテロ欠損マウスにおける認知機能と脳病理の解析

榎原 泰史¹, 廣田 湧¹, 近松 幸枝¹, 茨木 京子¹, 竹井 喜美¹, 周 明², 阿部 寛³, 関谷 倫子^{1,4}, 飯島 浩^{1,4}

¹国立長寿医療研究センター神経遺伝学研究所, ²秋田大学大学院医学系研究科形態解剖学・器官構造学講座, ³秋田大学, ⁴名古屋国立大学大学院薬学系研究科加齢病態御学分野

【目的】加齢性海馬硬化症は、海馬神経細胞の脱落とグリオシスを特徴とする老年性認知症である。TDP-43 病理と血管病変が発症に関わると考えられるが、その機序は不明である。ATP 感受性 K⁺チャネルの活性調節サブユニットとして働くスルホニル尿素受容体をコードし、その変異が心血管障害の原因となる ABC9 遺伝子との関連が示唆されているが、その意義は明らかではない。本研究では ABC9 のヘテロ欠損マウスを用い、加齢に伴う認知機能変化と脳病理形成について検討した。

【方法】老齢 (24 ヶ月齢) Abcc9 ヘテロ欠損マウスにおける空間記憶学習能力、ならびに脳病変 (神経細胞脱落, グリオシス, TDP-43 病理, 血管病変など) について評価した。さらに, Abcc9 ヘテロ欠損マウスの海馬と大脳皮質での遺伝子発現解析を行った。

【結果】老齢 Abcc9 ヘテロ欠損マウスにおいて、記憶学習能力の低下や顕著な脳病変は認められなかった。一方、遺伝子発現解析の結果から Abcc9 ヘテロ欠損により、海馬においてはオートファジーや DNA 損傷応答、大脳皮質においてはシナプス機能に関連する遺伝子群の発現変動が認められた。

【結論】本研究から、老齢 Abcc9 ヘテロ欠損マウスにおいて顕著な脳病変は認められないが、分子レベルでは神経変性への脆弱性が高まっている可能性が示された。

P303 アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた P301L 変異ヒトタウ過剰発現によるタウ蓄積モデル構築

下沢 明希^{1,2}, 田井 健二², 照光 実加^{1,2}, 青柳 浩史², 岡野 栄之³, 黒光 淳郎²

¹慶應義塾大学医学部大学院医学研究科付属総合医科学研究センター, ²エーザイ・慶應義塾大学認知症イノベーションラボ, ³慶應義塾大学医学部生化学

【目的】アルツハイマー病などの神経変性疾患では神経細胞内へのタウタンパク質の蓄積が病理学的特徴として観察され、タウの異常病変の分布や広がりには臨床症状の進行と密接な関係があることが明らかになっている。これらのことから、タウの異常化や蓄積に関与する因子の探索が行われており、タウの蓄積を再現するモデル動物が様々な開発されている。私たちは、タウの蓄積を短期間で再現するモデル動物の構築を AAV によるタウの過剰発現系を用いて検討した。【方法】P301L 変異の入った human 1N4R tau を組み込んだ AAV2 ベクターを野生型マウスの海馬に注入した。注入から 4 週間後に免疫組織化学解析 (IHC), 生化学解析のため脳を採材し、解析を行った。【結果】IHC 解析から、注入部位である海馬にタウが広く発現し、抗リン酸化タウ抗体陽性タウが神経細胞内に蓄積していた。さらに、蓄積したタウはβシートリガンドで染色された。次に、注入側海馬からサルコシル不溶性画分を抽出し WB を行ったところ、抗ヒトタウ抗体、抗リン酸化タウ抗体によってバンドが検出された。【結論】AAV-Tau 注入によるタウの過剰発現により、4 週間という短期間でヒト疾患に蓄積するタウの特徴を有する異常タウの蓄積が認められた。本モデルはタウの凝集核形成と伸長反応を模倣し、病理の形成までの時間が短いという利点がある。疾患修飾薬の開発や凝集過程メカニズムの解明などのツールのひとつとなることが期待される。

P305 腸内細菌由来 LPS による神経炎症と認知機能および白質病変との関連

山城 一雄¹, 稲葉 俊東², 栗田 尚英¹, 上野 祐司³, 宮元 伸和³, 平 健一郎², 中島 翔¹, 木島 千景², 服部 信孝³, 卜部 貴夫¹

¹順天堂大学浦安病院脳神経内科, ²順天堂大学医学部多発性硬化症および神経難病治療講座, ³順天堂大学医学部脳神経内科

【目的】神経炎症は認知症の病態において重要な役割を果たしている。肥満は認知症のリスクであり、また炎症を介して白質病変にも関与する。近年、肥満における炎症の原因として、腸内細菌由来の LPS が注目されている。本研究では、肥満において、LPS が認知機能と白質病変に及ぼす影響について検討した。【方法】C57/BL6 マウスに高脂肪食を授与した肥満群と低脂肪食を授与した正常体重群を用いて両側頰動脈狭窄 (BCAS) による慢性脳低灌流モデルを作製し、行動試験と脳の組織学的及び生化学的解析をおこない、両群を比較した。【成績】BCAS 後 14 日目と 28 日目において、肥満群では認知機能が有意に低下し、より高度の白質病変を認めた。また腸管透過性が亢進するとともに血中 LPS 濃度が有意に高値を示し、脳内の LPS 濃度と TLR4, 炎症性サイトカインの発現が上昇していた。またアストロサイトおよびマイクログリアの数が有意に多く、血液脳関門の破綻が高度であった。TLR4 ノックアウトマウスを用いた BCAS モデルでは、両群において認知機能や白質病変、脳内の炎症性サイトカインの発現に差はみられなかった。【結論】LPS による神経炎症は、白質病変の進展と認知機能低下に関与することが示唆された。LPS の制御は、認知症の発症予防及び進展抑制の有効な治療法となる可能性がある。

P302 The APP669-711/Aβ1-40 as a biomarker for the Aβ deposition in APP/PS1 mouse

金子 直樹¹, 松崎 将也², 横山雅シヤラ², 伊永 章史¹, 関谷 禎規¹, 岩本 慎一¹, 田中 耕一¹, 富田 泰輔²

¹株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所, ²東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【Background】We have previously identified APP669-711 in plasma using immunoprecipitation combined with MALDI-TOF MS (IP-MALDI-MS). Our assay has revealed that APP669-711/Aβ1-42 and Aβ1-40/Aβ1-42 ratios in human plasma correlate with amyloid PET status. In this study, we investigated the significance of the Aβ peptide ratios in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. 【Method】We prepared plasma samples from young (2 months) and old (23-25 months) APP/PS1 mice expressing both APP bearing the Swedish mutation and PSEN1 harboring ΔE9 mutation. The samples were measured by IP-MALDI-MS using anti-mouse Aβ antibody. 【Result】We focused on mouse endogenous murine Aβ peptides in the evaluation of plasma biomarker for the Aβ deposition in the brains of APP/PS1 mice. The analysis showed that murine APP669-711/Aβ1-42 and APP669-711/Aβ1-40 ratios were increased in old mice with plaques compared to young mice without them. 【Conclusion】These results suggested that the APP669-711/Aβ1-40 ratio is a biomarker specific for the brain Aβ deposition in APP/PS1 mice. The biomarker can be useful tool to study drug development for the prevention of amyloid deposition using the model mouse.

P304 グルタミン低下を介した酸化ストレスによる、アルツハイマー病病理形成促進

橋本 翔子, 松葉由紀夫, 高橋 美華, 釜野 直子, 西道 隆臣
理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

【目的】アルツハイマー病 (AD) 等の神経変性疾患において、酸化ストレスが病態加速因子であることが考えられている。一方、抗酸化物質であるグルタミンの量は老化や疾患の進行に伴って減少することが報告されている。本研究では、脳におけるグルタミンの減少がアミロイド病理及びタウ病理形成に及ぼす影響を解析した。【方法・結果】生体内におけるグルタミンの合成は、Glutamyl-Cysteine ligase (GCL) によって律速される。グルタミン減少の脳への影響を解析するため、GCL の catalytic subunit である GCLC の脳特異的コンディショナルノックアウトマウス (GCLC^{loxP/loxP} X CamKII-Cre 以下 GCLC-cKO) におけるアミロイド及びタウ病理の解析を行った。その結果、4, 10 ヶ月齢の GCLC-cKO 及び、8 ヶ月齢の GCLC-cKO X App^{NL-G-F} マウスの脳、グアニジン塩酸画分において Aβ42 量、及び Aβ 42/40 比の上昇がみとめられた。さらに、10 ヶ月齢の GCLC-cKO マウス脳における、サルコシル不溶性タウの上昇がみとめられた。【結論】以上の結果から、グルタミン低下を介した酸化ストレスは、Aβ42 増加を介したアミロイド病理の促進、及びタウの凝集促進に寄与しているといえる。酸化ストレス・AD 病理形成の負の連鎖が、AD 病理を加速させると考えられる。

P306 DNAH14 改変マウスの遅発性水頭症モデルとしての妥当性の検討

川村 海渡¹, 宮嶋 雅一², 中島 円¹, 多田 昇弘³, 秋葉ひろ², 徐 寒冰¹, 蒲原ちひろ¹, 荻野 郁子¹, 山田 晋也⁴, 近藤 聡英¹

¹順天堂大学脳神経外科, ²順天堂大学東高齢者医療センター, ³順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター, ⁴久我山病院脳神経外科

【目的】過去の研究において、家族性 NPH の責任遺伝子である DNAH14 が欠損したマウスを作成した。今回このモデルマウスにおける認知行動機能を評価し、遅発性水頭症モデルとしての妥当性を検証した。【方法】試験は 24 および 48 週齢のマウスを用い、野生型と比較した。歩行能力を open field test (OFT) および高架十字テスト (EPM) により、バランス機能を 5 日間の Rotarod test (RR) により、不安反応を明暗選択箱テスト (LDB) により評価した。48 週齢のマウス海馬の免疫染色により病理学的変化を評価した。【結果】OFT および EPM では 24 週齢のモデルマウスにおける探索距離の短縮を認め、歩行能力の低下を示す結果と考えられた (各 p=0.024)。RR では 24 週齢のモデルマウスにおいて運動時間の短縮を認め (Day 2, 3, 4 各 p=0.047, 0.043, 0.033), バランス障害を示す結果と考えられた。LDB では 48 週齢のモデルマウスにおける明暗滞在時間が延長し (p=0.023), 不安反応の低下を示す結果と考えられた。海馬の GFAP 染色ではモデルマウスにおける GFAP 陽性細胞数の増加を認めた (p=0.009)。【考察】モデルマウスは 24 週齢時点において歩行能力低下、バランス障害を認め、48 週齢で不安反応の低下を認めた。病理学的検討においても認知行動試験と矛盾しない結果を得、遅発性水頭症のモデルマウスとして妥当と考えられた。

P307 藻類である Fucoidan によるアミロイドβ誘発性神経毒性に対する保護作用について

永田 未希^{1,2}, 辻 まゆみ², 小口 達敬^{2,3}, 門馬佑太郎^{2,3}, 野原 哲人^{2,3}, 大橋 英朗^{2,3}, 井藤 尚人^{2,3}, 山本 謙^{2,3}, 宇高 結子^{2,3}, 佐々木晶子^{2,3}, 木内 祐二^{2,3}, 沼澤 聡²

¹昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物学部門, ²昭和大学薬理学研究センター, ³昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門

【目的】我が国では高齢化の進展に伴い、認知症患者はさらに増加すると予想されている。アルツハイマー型認知症 (AD) の原因として様々な要因が考えられているが、中でもアミロイドβ (Aβ) が蓄積することがADの病因とするアミロイド仮説が最も有効とされている。Fucoidan (FD) は褐藻類に含まれる細胞間粘多糖成分で、近年FDが認知機能障害進行抑制効果を有する可能性が報告されたが詳細な機序は判明していない。そこで本研究では、Aβ誘発性細胞障害作用に対する、FD及びFDの主構成糖であるFucose (fs) の作用について検討することとした。

【方法】5 μMのAβ (1-42) を用いてヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞に傷害を誘発した。1 μM, 10 μMのFD及びfsをAβと同時に処置し、活性酸素種、細胞生存率、細胞膜の脂質過酸化反応を測定しFD, fsの作用を評価した。

【結果】Aβ暴露により生存率の減少、酸化ストレスの増加がみられたがFDおよびfs処置によりこれらの作用は抑制された。FDとfsの比較では分解産物であるfsの方が酸化ストレスをより有効に抑制した。またAβ暴露に伴う酸化ストレスによって引き起こされる細胞膜の傷害は、FD, fsの処置によって抑制された。

【結論】FD, fsは酸化ストレス及び細胞膜傷害を抑制することにより神経保護作用を示した。FDはADの進行抑制効果を生じる可能性が期待される。

P309 ナノミセル内包型抗Aβオリゴマー抗体によるアルツハイマー病態改善効果

天野 晶子¹, 三條 伸夫¹, 安楽 泰孝^{2,5}, 中木戸 誠^{2,3}, 松原 悦朗⁴, 永田 哲也¹, 西田陽一郎¹, 荒木 亘¹, 津本 浩平^{2,3,6}, 片岡 一則⁵, 横田 隆徳¹

¹東京医科歯科大学脳神経病態学, ²東京大学バイオエンジニアリング, ³東京大学化学系生命工学, ⁴大分大学神経内科学, ⁵川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター, ⁶東京大学医科学研究所

【目的】両親水性ポリマーより形成されるナノミセルは、血液脳関門 (BBB) 通過効率を亢進させる [Anraku, 2017]。ナノミセルに内包した抗Aβオリゴマー (AβO) フラグメント抗体 (Fab) による、アルツハイマー病 (AD) モデルマウスに対するAD病態改善効果を生化学および行動解析で検討した。

【方法】Tg [APP^{swe}, PSEN1^{dE9}] マウスは約6ヶ月齢より老人斑が、約10ヶ月齢以降に行動異常が出現するため、9ヶ月齢で抗AβO抗体内包ミセル (AβOミセル)、抗Aβ抗体内包ミセル (Aβミセル)、抗AβO抗体 (AβO単体)、PBS投与の4群に分け、週1回、10週間尾静脈投与した。投与終了時に水迷路とY字迷路試験を実施し、脳内の不溶性と可溶性Aβ (40, 42) 量をELISAで、AβO量をドットプロットで測定した。

【結果】脳内AβO量はAβOミセル投与群でのみ有意に低下した。水迷路試験ではAβOミセル群が最も早い泳着時間を示した。不溶性Aβ42は、AβO単体群では低下が見られなかったが、AβミセルとAβOミセル群で低下した。

【結論】ナノミセルに内包された抗AβOフラグメント抗体は、BBB通過後にpHとグルタチオン依存性にミセルが分解され、抗AβOフラグメント抗体が抗原認識能やオプソニン効果を発揮し、脳内の不溶性Aβ42とAβOを減少させ、AD病態を改善させる効果があると考えられる。

P311 Translation of RG6102, amyloid target therapy with superior brain penetration

Luka Kulic¹, Carsten Hofmann¹, Niels Janssen¹, Hans Peter Grimm¹, Joao Abrantes¹, Vanessa Schumacher¹, Maddalena Marchesi², Jens Niewohner², Hanno Svoboda¹

¹Roche Innovation Center Basel, Pharmaceutical Sciences-Clinical Pharmacology, ²F. Hoffmann-La Roche Ltd, Product Development Neuroscience

We describe the development of RG6102, a bispecific mAb construct combining the aβ Ab gantenerumab (gante) with a "Brain Shuttle" module, specifically binds to TfR1. Active TfR1-mediated transcytosis across the BBB may allow superior target engagement and aβ clearance through faster and more widespread brain penetration. RG6102 was characterized in vitro and in vivo including a single-dose PK study. PK/PD model was developed combining data from this PK study with aβ plaque removal information from the clinically established PK/PD profile of gante, and used to inform dose selection for SAD study. Upon iv administration, 6- to 17-fold increase in the steady-state brain area under the curve or >30-fold Cmax, compared with gante, was observed across different brain tissues. Preliminary SAD data incorporated in the PK/PD model predicted faster systemic clearance than the allometric projection. A human CSF/plasma ratio of ~0.8% was measured. In preclinical studies, RG6102 showed improved exposure and widespread distribution in the brain, compared with gante. Preliminary data revealed a markedly increased CSF/plasma ratio for RG6102 compared with typical mAbs (~0.8% vs. 0.1~0.2%).

P308 Aβ高分子 oligomer 誘発性細胞傷害に対する新規治療薬 GT863の保護作用

門馬佑太郎^{1,2}, 辻 まゆみ², 小口 達敬^{1,3}, 野原 哲人^{1,2}, 大橋 英朗^{1,2}, 井藤 尚人^{1,2}, 山本 謙^{1,2}, 永田 未希^{1,4}, 中村 史朗⁵, 小野賢二郎², 木内 祐二^{1,3}

¹昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門, ²昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門, ³昭和大学薬理学研究センター, ⁴昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物学部門, ⁵昭和大学歯学部口腔生理生理学講座

【目的】Alzheimer病 (AD) において、アミロイドβ蛋白 (Aβ) の蓄積は、神経細胞死を引き起こす主な機構の一つと考えられている。近年、クルクミン誘導体であるGT863はin vitroにおいてAβおよびtau凝集抑制作用を有し、in vivoにおいてもADモデルマウスで認知機能障害を改善させることが報告された。しかし、Aβ誘発性神経細胞傷害に対する作用についての報告はまだない。そこで、Aβの中でも毒性が強いとされるAβ1-42高分子 oligomer (HMW-AβO) 誘発による神経細胞傷害に対するGT863作用機序を明白にすることを目的とした。

【方法】All-trans retinoic acidで分化させたヒト神経芽細胞 (SH-SY5Y細胞) に、生成したHMW-AβO (5 μM) を処置し、細胞傷害作用を誘発した。GT863のAβO誘発性細胞傷害に対する作用は、細胞生存率 (MTT)、酸化ストレス (活性酸素種 (ROS) の生成、細胞膜リン脂質過酸化、ミトコンドリア内ROS生成)、細胞膜流動性、細胞内Ca²⁺イオンの変動を測定し評価した。

【結果】HMW-AβOにより神経細胞生存率の低下、酸化ストレスの増加、細胞膜傷害作用が認められた。しかし、GT863処置でHMW-AβOによる酸化ストレスおよび傷害作用は有意に抑制された。

【結論】GT863は、HMW-AβO誘発性神経細胞傷害に対して、酸化ストレスを抑制することにより神経細胞保護作用を示した。GT863は、ADの進行を防ぐ可能性が期待される。

P310 C99結合ペプチドによるAβ特異的産生抑制とADモデルマウスへの投与の検討

内山 陽菜¹, Shahnur Alam¹, 石原 聖子¹, 高見 真子¹, 斉藤 貴志², 西道 隆臣³, 舟本 聡¹

¹同志社大学大学院生命医科学研究科医生命システム専攻神経病理学研究室, ²名古屋市立大学大学院医学研究科認知症科学分野, ³理研 CBS 神経老化制御研究チーム

【目的】Aβ産生酵素のβセクレターゼとγセクレターゼには、多くの種類の基質タンパク質が存在する。このため、単なる酵素阻害は様々な副作用を引き起こす。我々は、酵素ではなく基質を標的とした副作用のない新規のAβ産生抑制法の開発を目指している。C99結合ペプチド (S4RR) はC99のN末端領域に特異的に結合し、Notch切断には干渉することなくAPPのγ切断を抑制しAβ産生を抑える (第38回学術集会発表)。本研究は、S4RRのβ切断抑制のAPP特異性の検討と、モデルマウスへの経鼻投与による効果の検証を目的としている。

【方法】S4RR (特願 2018-154788) を、APP, ΔE Notch, St6gal1を過剰発現するCHO細胞に添加し、48時間後の分泌Aβ量やsAPPβ量, St6gal1切断量等を検討した。また、APP^{NL-G-F}マウスにS4RRを経鼻投与し (8.8 mg/kg/day), 10週後の脳内Aβ量を測定した。

【結果】S4RRは、C99 (IC₅₀=9.1+/-5.5 μM), Aβ (IC₅₀=4.7+/-1.3 μM), sAPPβ (IC₅₀=3.1+/-0.7 μM) の産生を抑制したが、NotchとSt6gal1の切断に影響することはない。さらに、S4RRの経鼻投与実験では、Vehicle投与群の脳内Aβ量が234.4+/-40.2 pg/mg brain なのに対して、S4RR投与群の脳内Aβ量は175.1+/-10.3 pg/mg brain となり、対照の約7割にまで有意に低下させた。

【結論】S4RRは、APP選択的にβ切断とγ切断を抑制し、副作用の無いAβ産生抑制が期待できる。

P312 多層オミックスと機械学習による軽度認知障害の予測モデルの構築

多田羅洋太¹, 中村 智洋², 千葉 満³, 三枝 大輔², 山崎 博未¹, 勝岡 史城², 葛西 秋宅¹, 川瀬 倫子⁴, 本間 リナ⁴, 松田 りり⁴, 藤本 哲太⁴, 荘司 美穂⁴, 元池 育子², 玉田 嘉紀⁵, 橋爪 克仁⁴, 東海林幹夫^{6,7,8}, 木下 賢吾², 伊東 健¹

¹弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座, ²東北大学東北メディカル・メガバンク機構, ³弘前大学大学院保健学研究科生体検査科学領域, ⁴ヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社, ⁵弘前大学大学院医学研究科附属健康未来イノベーションセンター, ⁶群馬大学大学院医学研究科神経薬理学分野, ⁷老年病研究所附属病院認知症センター, ⁸弘前大学大学院医学研究科社会医学講座

【目的】認知症の早期発見・介入のための軽度認知障害 (MCI) バイオマーカーを探索しリスク予測モデルを構築することを目的とする。【方法】岩木健康増進プロジェクトの症例25名と対照25名を対象として、末梢血細胞中のmRNA、血漿中のmiRNA、プロテオーム、メタボロームの分子パターンを系統的に解析し、人工知能を用いてリスク予測モデルを構築した。このモデルを検証サンプルセット (JPSC-AD 弘前コホートの症例12名と対照12名) を用いて検証した。【結果】多層オミックス解析の結果、MCIのリスク因子が各階層のオミックスデータに反映されることが示された。リスク予測モデルではmiRNAの重要度が最も高く、このmiRNAによる診断指標を用いることでMCIの診断精度は97%となった。【結論】MCIのリスク因子を反映する分子パターンを末梢血中に見だし、それがmiRNAに集約されることが明らかとなった。

索引 Index by Authors

※筆頭演者のみ

会：会長講演
SL：特別講演
PL：プレナリーレクチャー
EL：学術教育講演
S：シンポジウム

学：学会賞受賞講演
DS：ディベート・セッション
市民：市民公開講座
MS：モーニングセミナー
LS：ランチョンセミナー

AS：アフタヌーンセミナー
OS：オンラインシンポジウム
SE：専門医試験対策講座
P：一般演題

あ		
四十竹 美千代	P170	
青山 雄一	P118	
赤木 明生	P116	
赤坂 博	P127	
赤羽 寅彦	P286	
秋岡 直樹	S20-2	
秋葉 ちひろ	P221	
旭 俊臣	P169	
安部 力	OS3-1	
阿部 哲郎	P273	
阿部 真貴子	P167	
天野 晶子	P309	
新井 哲明	EL10	
荒川 晶	P110	
有本 博一	OS1-3	
栗田 主一	EL2, DS1-6	
安藤 研介	P168	
安藤 昭一郎	P287	

い		
飯嶋 睦	S12-3	
五十嵐 中	DS1-7	
生田 美友	P234	
池内 健	S11-3, S21-1, LS3	
池田 将樹	P039	
池田 学	S9-1	
池津 庸哉	EL7	
石井 一成	AS6-2	
石井 賢二	S1-2, DS1-4	
石浦 浩之	S13-2	
石川 愛	P112	
石川 稔	OS1-4	
石崎 賢一	P070	
石田 和久	P001	
石田 学	P066	
石田 真弓美	P173	
石田 康	LS8	
石塚 直樹	P123	
泉澤 恵	P132	
伊関 千書	P026	
伊丹 久美	P154	
伊藤 弦太	S3-4	
伊東 民雄	P031	
伊東 秀文	LS10	

伊藤 ひとみ	P142	
伊藤 康男	P215	
伊藤 祐規	P269	
稲川 雄太	P085	
井上 浄	S6-4	
井上 治久	S16-5, OS2-3, AS2	
井上 雄一	AS1	
井上 善文	P274	
井原 涼子	S9-2, S16-4, S21-2	
今井 淳太	OS3-4	
今林 悦子	P041	
岩田 淳	S9-4, DS1-1, LS11	
岩田 香織	P042, P045	
岩坪 威	会	

う		
上野 亜佐子	P134	
上野 将紀	OS3-2	
上原 和也	P183	
上山 盛夫	S13-3	
魚住 亮太	P280	
鶉飼 克行	P090	
鶉川 佑太	P272	
内門 大丈	OS8-5	
内山 陽菜	P310	
宇土 仁木	P086	
梅田 寿美代	P159	
宇和 典子	S14-2	

え		
遠藤 浩信	P020	
遠藤 雄司	P219	

お		
追分 千春	P210	
扇澤 史子	P157	
大釜 典子	P032	
大上 哲也	P190	
大隅 典子	S11-2	
大竹 史明	OS1-2	
大竹 誠	P124	
大塚 礼	LS5	
大友 岳	P005	
大西 新	S6-3	
大橋 高志	AS8	

大橋 英朗	P235	
大森 智織	P024	
大八木 保政	AS7	
岡野 栄之	OS2-4	
岡村 信行	P047	
尾 壽遠見	P139	
小田原 俊成	S2-4	
落合 敏平	P297	
小野 賢二郎	LS1	
小野 麻衣子	P002	
小野 正博	OS1-6	
小野 玲	P027, P214	
大日方 千春	P182	
織 茂智之	AS4	

か		
角田 伸人	P232	
笠井 高士	P030	
加澤 佳奈	P199	
梶本 賀義	P213	
數井 裕光	EL6	
春日 健作	S4-1, LS7	
片山 隆行	P107	
片山 博幸	S3-5	
片山 由理	P099	
勝野 雅央	S12-2	
加藤 隆司	S19-3	
加藤 忠相	OS9-3	
加藤 智子	P251	
加藤 昌人	S10-3	
加藤 由真	P288	
加藤 怜	P295	
金子 直樹	P284, P302	
金城 那香	P239	
金高 秀和	P074	
金丸 和富	P077	
株田 智弘	S3-1	
亀谷 富由樹	P258	
亀山 裕美	LS14	
川勝 忍	OS4-5	
河上 緒	OS4-3, P113	
河杉 陽子	P184	
川田 治良	S6-1	
川畑 信也	AS5	
川村 海渡	P306	

河本恭裕 P075
 瓦林毅 P224
 神崎寛志 P188
 神田麻優香 P056

き

菊地克久 P212
 菊地正隆 S16-3
 北爪しのぶ P247
 木築裕彦 P028
 城戸常雄 S6-2
 鬼頭史樹 OS7-4
 木下徹 P163
 木村成志 OS6-2, P131
 木山博資 S17-2

く

工藤與亮 S8-1
 工藤千秋 P204
 久徳弓子 P149
 窪田真人 P051
 熊谷諒子 P178
 栗原正典 P007
 黒川清 SL2
 黒田岳志 P217
 黒田陽子 P174
 黒羽泰子 P080
 桑原知樹 S3-3

こ

小池佑佳 P011
 小久保奈緒美 P088
 児玉英也 P160
 後藤和也 P083
 後藤志帆 P278
 小林信周 P063
 駒井真人 P255
 駒村康平 OS7-2
 古和久朋 S2-3, OS8-2, MS1-2
 近藤孝之 P014
 近藤恭史 P117

さ

斉藤貴志 S17-4
 斉藤正典 P150
 斉藤祐子 OS4-1
 斉藤勇二 P103
 西道隆臣 PL3
 坂上史佳 P277
 榊原泰史 P301
 坂口秀哉 OS2-1
 坂田望 P294
 酒谷薫 P137
 櫻井圭太 OS4-4
 櫻井孝 S2-2

櫻井まりあ P291
 櫻田直了 P115
 笹栗弘貴 P263
 佐竹祐人 P102
 里直行 DS2-5
 佐藤謙一郎 S19-2, P064
 佐藤恒太 P186
 佐藤正 P038
 佐藤千尋 S4-3
 佐藤正之 P141
 佐藤和佳 P009
 佐野俊春 P248
 佐原成彦 S17-3
 鮫島直之 P222
 澤田秀幸 P089

し

椎野顯彦 P015
 繁田雅弘 PL5, S14-4
 重松礼子 P065
 重森慶子 P243
 篠原充 P241
 篠原もえ子 P017
 柴田美恵子 P171
 島田斉 S1-1, 市民
 嶋田弘子 P008
 清水重臣 S3-2
 下坂桃代 P155
 下沢明希 P303
 下濱俊 PL11
 下山進 PL9
 周曉静 P296
 朱 Zhu P012
 鄭且均 P238
 城谷圭朗 P289
 新堂晃大 DS2-2
 真野叶子 P293

す

杉原浩 P046
 杉本あずさ P037
 鈴木一博 OS3-5
 鈴木祥生 P109
 鈴木利治 S11-1
 鈴木倫保 S20-4
 鈴木康裕 P140
 鈴木涼太 P237
 須藤優喜 P010
 寸村純哉 P185

せ

清家理 P194

そ

宋家禎 P240

相馬洋平 OS1-5
 曾根淳学
 曾根大地 P205
 園田怜美 P246
 祖父江顕 P299
 曾山直宏 P036
 孫怡姫 P292

た

高倉朋和 P218
 高倉祐樹 P158
 高田和幸 OS2-2
 高鳥翔 DS2-4
 高橋祐二 S12-1
 瀧靖之 S8-3
 田口明子 P298
 田口博明 P231
 田桑弘之 S18-3
 竹下真一郎 P208
 武田景敏 P082
 武田朱公 P052, P053
 武地一 S5-2
 竹之下慎太郎 P130
 武久康 P108
 竹本亮太 P262
 多田羅洋太 P312
 辰本彩香 P266
 蓼沼豊 P164
 田中稔久 EL8
 田中智子 P249
 田中麻衣子 P257
 田中志子 OS9-1
 田中良法 P281
 谷口豪 LS13
 田部井賢一 P165
 玉井秀直 OS6-3
 玉岡晃 EL9

ち

近松幸枝 P264

つ

塚本忠 P191
 筒井孝子 OS8-3
 坪井義夫 P078
 津曲和哉 P285
 津本学 P206

て

手塚俊樹 P018
 手塚敏之 P177
 寺谷俊昭 OS3-3

と

融衆太 P076

富 櫻 珠 里 P244
 德 田 隆 彦 S4-4
 德 武 孝 允 P104
 戸 田 真太郎 P236
 戸 田 康 夫 P067, P068, P069
 鳥 羽 研 二 EL1
 富 田 聡 P114
 富 田 泰 輔 PL8
 富 本 秀 和 PL4, DS1-5
 外 山 友美子 P229

な

内 藤 幹 彦 OS1-1
 長 井 ゆ き P290
 永 井 義 隆 S10-1
 中 里 祐 毅 S7-2
 中 澤 栄 輔 S21-3
 中 嶋 恒 男 P048, P054, P147
 中 島 円 P223
 中 瀬 泰 然 P034, P071
 永 田 美 樹 P209
 永 田 未 希 P307
 中 谷 和 彦 S13-4
 中 西 亜 紀 S5-3
 中 西 康 祐 P192
 中 西 三 春 MS1-1
 長 沼 博 文 P033
 中 野 将 希 P245
 長 野 清 一 DS2-3
 永 野 富美子 P181
 中 村 昭 範 S4-2, AS6-1
 中 村 早 苗 OS7-3
 中 村 陽 子 P203
 中 元 ふみ子 P095
 中 森 正 博 P120
 中 森 雅 之 S13-1
 苗 代 弘 P216

に

新 美 芳 樹 S5-4, 市民
 西 本 祥 仁 P152
 新 田 惇 一 OS6-4
 二 宮 利 治 S2-1
 二 橋 尚 志 P043
 二本松 尚 美 P226
 丹 羽 潤 P044

ぬ

貫 名 信 行 S18-2

ね

根 本 侑 P004

の

野 中 隆 S10-2

は

箱 崎 眞 結 P225
 羽 柴 哲 夫 P220
 橋 本 翔 子 P304
 橋 本 唯 史 S10-4
 橋 本 衛 P072, LS15
 橋 本 康 弘 P282
 長谷川 成 人 S18-1, LS6
 羽 田 沙緒里 P242
 初 田 裕 幸 DS2-1
 服 部 頼 都 学
 花 俣 ふみ代 DS1-2
 羽 生 春 夫 PL7
 馬 場 徹 AS3
 土 生 栄 二 SL6
 浜 口 毅 P098
 林 静 香 P172
 林 徹 生 P146
 原 範 和 P228
 原 田 寛 之 P151
 原 田 龍 一 P111
 針 谷 康 夫 P101

ひ

東 篤 宏 P081
 東 晋 二 P161
 樋 口 真 人 S1-4, LS2
 樋 口 祐莉香 P207
 樋 口 陽 P021
 菱 谷 文 彦 OS7-1, OS8-1
 肥 塚 直 美 S14-1
 平 尾 健太郎 P040
 平 田 浩 聖 P022
 平 田 容 子 P138
 平 田 佳 寛 P119
 平 峯 勇 人 P003
 廣 田 湧 P265

ふ

笛 田 蓮 P059
 福 井 香代子 P175
 福 井 俊 哉 OS8-4
 藤 田 慶 大 P006
 藤 生 大 我 P148
 武 内 智 康 P087
 古 川 勝 敏 S5-1
 古 田 光 EL4
 文 鐘 玉 P133

へ

別 宮 豪 一 P049

ほ

彭 舟 媛 P193
 堀 田 聰 子 OS7-5

堀 由起子 S17-5
 堀 部 賢太郎 S21-4
 堀 本 真 以 P125
 本 城 靖 之 P061
 本 田 麻由美 S21-5
 本 田 美和子 OS9-2

ま

舞 草 伯 秀 P023
 前 川 華 澄 P013
 前 田 純 宏 P261
 牧 陽 子 OS9-5
 牧 岡 幸 樹 P050
 馬 島 恭 子 P091
 榊 田 道 人 P092
 松 井 敏 史 P195, P196
 松 尾 宏 俊 P105
 松 下 幸 生 P198
 松 蘭 構 佑 P106
 松 田 博 史 S8-2, P122, LS4
 松 原 知 康 P016
 松 本 奈々恵 P211
 眞 鍋 雄 太 P073, P084, LS12
 丸 田 純 平 P180

み

三 浦 公 嗣 PL2
 三 木 知 子 P094
 三 國 信 啓 S20-3
 水 上 勝 義 P144
 水 谷 泰 彰 P079
 三 村 将 EL3, LS9
 宮 崎 直 人 OS9-4
 宮 崎 良 太 P275
 宮 下 哲 典 S16-1, P252
 宮 田 真 里 P100
 宮 本 哲 愼 P283

む

村 上 一 馬 P230
 村 上 玲 P256
 村 山 繁 雄 S7-1, P055

も

森 彩 香 P126
 森 悦 朗 S9-3
 森 康 治 P279
 森 友紀子 P058
 森 川 文 淑 P136
 盛 戸 貴 裕 P259
 森 本 耕 平 P129
 門 馬 佑太郎 P308

や

柳 沢 大治郎 S8-5

柳本寛子 P145
 矢吹知之 P179
 矢吹悌 P271
 矢部真弓 P153
 山門穂高 S12-4
 山口智晴 P197
 山口智久 P260
 山口晴保 EL5
 山城一雄 P305
 山田薫 S18-4
 山田智 P200
 山田茂樹 S20-1
 山田正仁 PL6
 山田洋介 P189
 山中宏二 S17-1
 山根大典 P276
 山本浩一 P135
 山本千尋 P270

φ

柚木颯偲 P128

よ

横田修 OS4-2
 横山俊一 P062
 横山裕香 P093
 吉井康裕 P166
 吉川友紀子 P156
 吉崎崇仁 P121
 吉野祐太 P060
 吉山谷正 DS1-3
 米澤恵子 P202

わ

若井香織 P187
 若杉茂俊 P029
 若林朋子 S11-4
 鷺田和夫 P162
 鷺山和雄 P057, P201
 和田健二 市民, MS2
 渡邊一久 P143
 渡部俊介 P025
 渡邊直希 P227
 渡部博貴 P233
 渡辺宏久 S8-4
 渡辺亮平 P019
 渡部文子 S14-3
 綿村直人 P300

A

Abdelhamid, Mona P250
 Ady Fitrah, Yusran P096
 Aisen, Paul S. SL5

B

Bittner, Tobias S4-5

C

Collinson, Simon L. OS6-1

D

Dage, Jeffrey L. PL1

F

Futamura, Akinori P035

H

Haeberlein, Samantha Budd S15-3

Holtzman, David M. SL1

I

Ikezu, Seiko P267

Irizarry, Michael C. S15-2

K

Kerchner, Geoffrey A. S15-1

Kulic, Luka P311

L

Lam, Alice D. OS5-3

Liu, Yingxu P176

Lixin, Liu P253

M

Maruyama, Tetsuyuki PL10

Mintun, Mark A. S15-4

O

Ozaki, Kouichi S16-2

P

Pontecorvo, Michael J. S1-3

S

Sadequl, Islam P254

Sakai, Kenji P097

T

Tanaka, Tomotaka OS5-4

U

Ueda, Sakiho OS5-2

V

Vellas, Bruno SL3

W

Weiner, Michael SL4

Y

Yamada, Kaoru OS5-1

Z

Zhou, Chunyu P268

協賛・共催・出展企業団体一覧

第40回日本認知症学会学術集会を開催するにあたり、下記の皆様よりご協力を賜りました。
ここに深甚なる感謝の意を表します。

第40回日本認知症学会学術集会 会長 岩坪 威

IQVIA サービスーズ ジャパン株式会社	株式会社島津製作所
味の素株式会社	大日本住友製薬株式会社
株式会社アトックス	武田薬品工業株式会社
アボットジャパン合同会社	中外製薬株式会社
株式会社医学書院	株式会社ツムラ
Integra Japan 株式会社	東和薬品株式会社
栄研化学株式会社	日本イーライリリー株式会社
エーザイ株式会社	一般社団法人日本セルフケア研究会
MSD 株式会社	日本メジフィジックス株式会社
大塚製薬株式会社	ノックオンザドア株式会社
小野薬品工業株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
株式会社ガリバー	富士フイルム富山化学株式会社
キャノンメディカルシステムズ株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
協和キリン株式会社	富士レビオ株式会社
クラシエ薬品株式会社	株式会社 FRONTEO
株式会社 CogSmart	マクセル株式会社
小林製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
サントリーウエルネス株式会社	EUROIMMUN Japan 株式会社
サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
GEヘルスケア・ジャパン株式会社	

(50音順, 10月5日現在)

日本認知症学会 2021年賛助会員 (50音順)

エーザイ株式会社	製品戦略本部
小野薬品工業株式会社	総務部 総務一課
ジョージ・アンド・ショーン株式会社	
第一三共株式会社	スペシャルティ第二研究所
武田薬品工業株式会社	リサーチ ニューロサイエンス創薬ユニット
帝國製薬株式会社	臨床開発部
株式会社トータルブレインケア	
日本ケミファ株式会社	医薬営業部 研究会企画担当
日本メジフィジックス株式会社	営業本部マーケティング部(中枢グループ)
ノバルティスファーマ株式会社	メディカル本部中枢神経メディカルフランチャイズ部

— 編集委員 —

秋山治彦, 朝田 隆, 荒井啓行, ○池田 学, 岩坪 威, 浦上克哉, 小野賢二郎
西道隆臣, 島田 斉, 高島明彦, 武地 一, 長田 乾, 橋本 衛, 羽生春夫, 樋口真人
前田 潔, 本井ゆみ子, 森島真帆

(五十音順, ○委員長)

Dementia Japan Vol 35 No 4 (October)

日本認知症学会誌

発行日：2021年10月15日発行（年4回15日発行）

発行人：岩坪 威

編 集：日本認知症学会誌編集委員会

発 行：一般社団法人日本認知症学会

学会事務局：〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号

新宿ラムダックスビル

(株)春恒社 内

Tel：03-5291-6231（代） Fax：03-5291-2176

e-mail：jsdr-office01@shunkosha.com

一般社団法人日本認知症学会ホームページ

<https://square.umin.ac.jp/dementia/>

印 刷：笹氣出版印刷株式会社



This printed matter is the environmental consideration goods which used the printing materials which suited the green standard and the green printing authorization factory printed.
Ink is using environment-friendly vegetable oil ink.