

Dementia Japan

日本認知症学会誌

VOL. 34 NO. 4 OCTOBER 2020

第 39 回日本認知症学会学術集会 プログラム・抄録集

◇第 39 回日本認知症学会学術集会

プログラム	22
抄録	71
会長講演	73
特別講演	74
プレナリーレクチャー	79
学術教育講演	83
緊急シンポジウム	86
シンポジウム	88
学会賞受賞講演	123
ダイバート・セッション	124
認知症 CPC	126
一般演題	127
索引	188
協賛・共催・出展企業団体一覧	192

◇賛助会員リスト

第 39 回日本認知症学会学術集会

テーマ：認知症のひとと家族を支えるアートとサイエンス

会 期：2020 年 11 月 26 日（木）・27 日（金）・28 日（土）

LIVE 配信期間：2020 年 11 月 26 日（木）～11 月 28 日（土）

オンデマンド配信期間：2020 年 12 月 7 日（月）（15:00）～12 月 21 日（月）（正午まで）

会 場：名古屋国際会議場

〒 456-0036 愛知県名古屋市熱田区熱田西町 1 番 1 号
TEL: 052-683-7711

会 長：富本 秀和

三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学 教授

副会長：遠山 育夫

滋賀医科大学・神経難病研究センター センター長／神経診断治療学部門 教授

第 39 回日本認知症学会学術集会 事務局

三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学
〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

第 39 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: jsdr39@sunpla-mcv.com

ご 挨拶

謹啓、貴下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます

この度、2020年11月26日（木）～28日（土）、愛知県名古屋国際会議場において「認知症のひとと家族を支えるアートとサイエンス」をテーマに第39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。昨年6月に制定された認知症施策推進大綱は2015年の新オレンジプランの後継にあたるものであり、「認知症の予防と共生」を理想に謳っています。並行して、まったく同じ理念を共有する認知症基本法が国会で継続審議されている状況もございます。今後、人口減少社会の進行が予測されるなかで、このような理念のもと、認知症の基礎病態の解明と予防、トランスレーショナルリサーチの推進による疾患修飾薬の開発と並んで、認知症の予防施策、認知症地域包括ケアの構築、認知症専門医制度の改革など、認知症の人と家族を支える共生社会の実現もテーマに掲げました。

今年は想定外の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により、認知症の診療や介護環境がとても大きな影響を受けることになりました。認知症学会が専門医を対象に実施したアンケート調査でも、認知症患者の医療介護の利用控えや、認知症の中核症状やBPSDの増悪傾向が鮮明になっています。この困難な状況に鑑みて、第39回日本認知症学会はWEB開催を基本としたハイブリッド方式（対面およびWEB開催の併用）で、有意義な情報交換の場を維持することを目指すことにしました。ポスター演題は座長無しのオンデマンド配信（会期中および12月7日（月）～12月21日（月）の間）、指定演題セッションの一部は対面＋ライブ配信（会期中および12月7日（月）～12月21日（月）の間のオンデマンド配信を併用）、そのほかのセッションは役割者による質疑応答付きでオンデマンド配信します。

名古屋国際会議場は広大な敷地に広々とした講演会場が多数散在しており、万全の感染予防対策が可能な環境です。ハイブリッド方式での学会開催は日本認知症学会として初めての試みでして、皆様には大変なご不便をおかけいたしますが、ぜひ皆様の力をお借りしてこの難局を乗り越え、実り多き学術集会になるよう、教室員一同で最善を尽くす所存でございます。認知症には、予防と共生を具体化するための関連多職種、患者やその介護者まで多くの人たちが関わっております。多くの皆様方にご参加いただきますよう心からお願い申し上げますとともに、皆様のご健勝を祈念して、会長の挨拶とさせていただきます。

第39回日本認知症学会学術集会

会 長 富本 秀和

三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学 教授

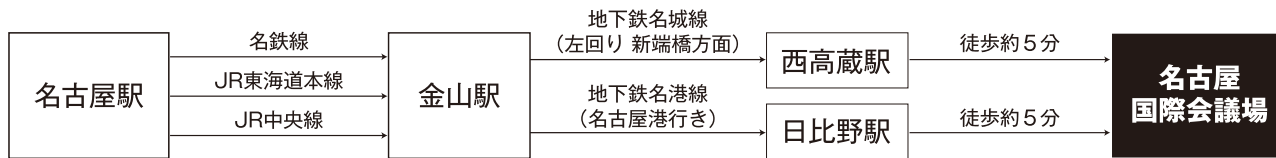
交通案内

交通案内



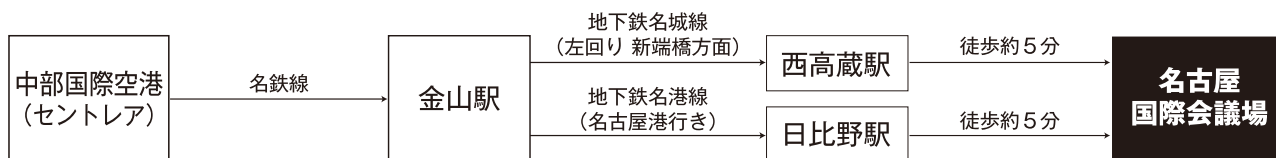
●名古屋駅から会場まで

「名古屋駅」から名鉄線・JR 東海道本線・JR 中央線「金山駅」で乗り換え、地下鉄名城線「西高蔵駅」(2番出口)もしくは地下鉄名港線「日比野駅」(1番出口)下車、駅から徒歩5分。



●中部国際空港（セントレア）から会場まで

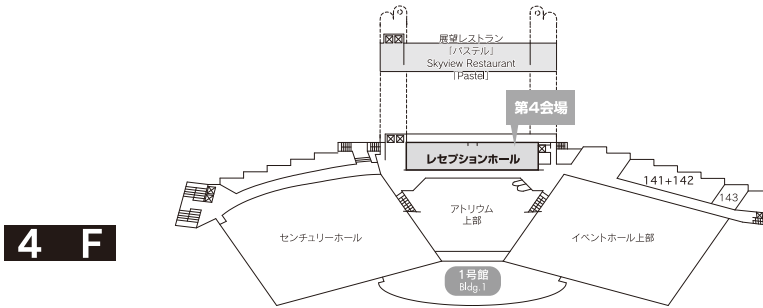
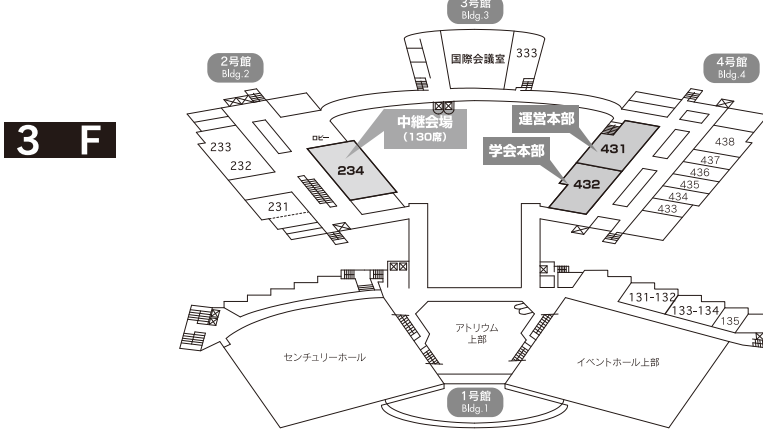
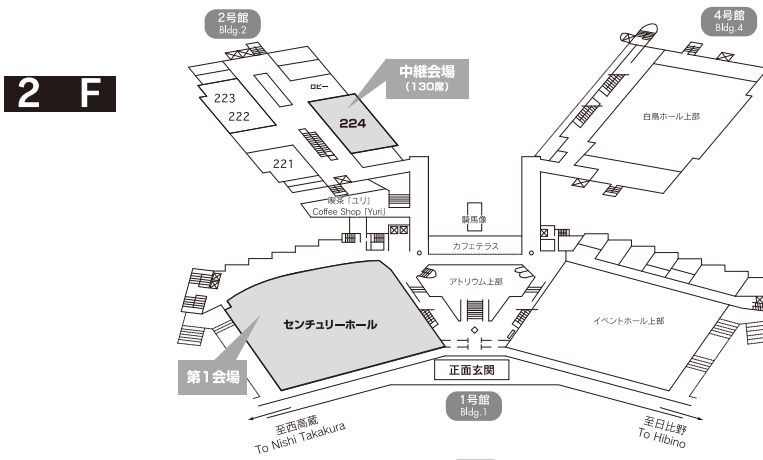
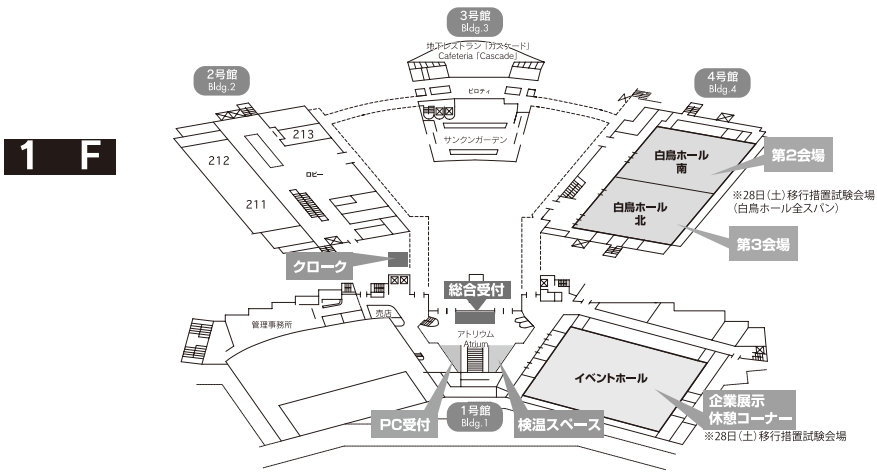
中部国際空港から名鉄線「金山駅」で乗り換え、地下鉄名城線「西高蔵駅」もしくは地下鉄名港線「日比野駅」下車、駅から徒歩5分。



会場案内図 [11月26日(木)・27日(金)]

■名古屋国際会議場

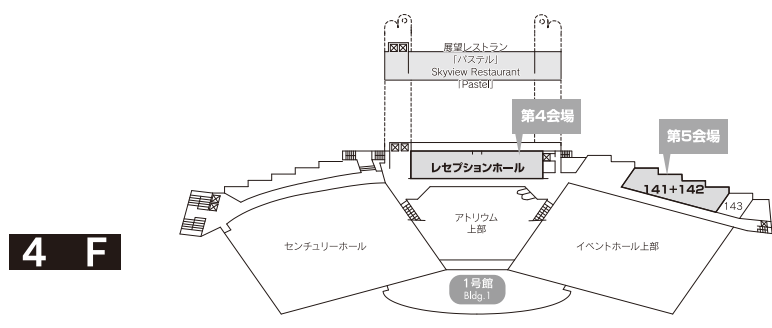
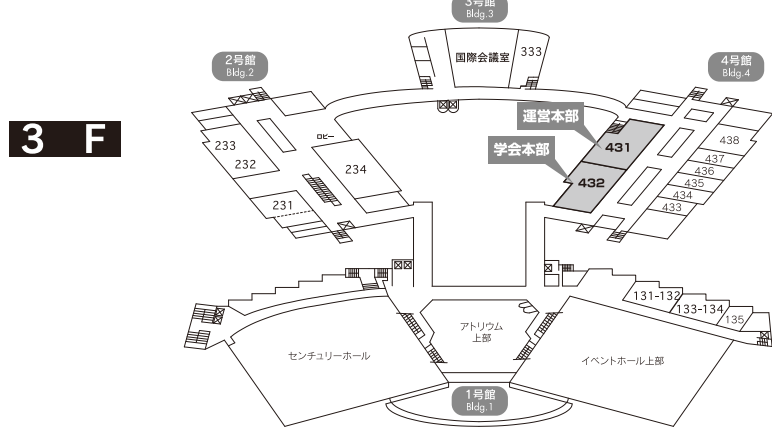
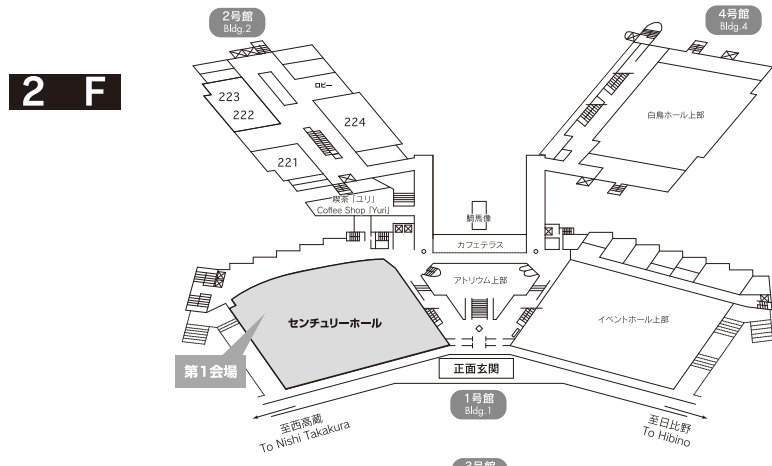
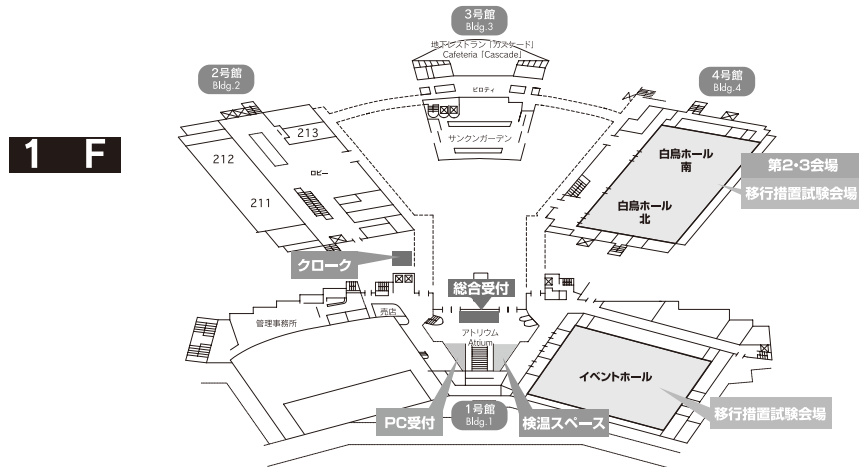
会場案内図



会場案内図 [11月28日(土)]

■名古屋国際会議場

会場案内図



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、一部のセッションにつきましては対面開催として、ライブ配信とオンデマンド配信を併用する方式とさせていただきます。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。オンライン参加登録およびWEB視聴の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。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. 名古屋国際会議場「新型コロナウイルス感染拡大予防ガイドライン」に準拠した運営
2. 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
3. 講演会場座席数の削減（収容定員の50%を遵守）
4. 講演会場入室時のチェックインシステム導入による、参加人数の管理
5. ポスターセッションの発表中止（オンデマンド配信）
6. 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
7. 会場入り口にサーマルカメラを設置し、来場者体温の確認
8. 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
9. 参加者が触れる機会の多い箇所の定期消毒の実施
10. 会場各所にアルコール消毒液の設置
11. 講演会場、展示会場の定期的な換気
12. 懇親会、交流会の中止
13. 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°C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13.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. 新型コロナウイルス接触確認アプリ（COCOA）ダウンロードのご協力をお願いいたします。
6. 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。
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（木）・27日（金）・28日（土））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：2020年10月7日（水）～12月18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39回日本認知症学会学術集会ホームページ

<http://jsdr39.umin.jp/>



※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必ずご提出ください。（学術集会ホームページ「参加者へのご案内」よりダウンロード可能です。）

2. 参加費

参加区分	参加費	受付方法	
		現地参加	WEB 視聴
会員	10,000 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	10,000 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」のカテゴリーとなります。
- ・消費税の取扱については「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。
- ・抄録集は会員宛に事前に郵送いたします。

■ WEB 視聴のご案内

1. LIVE 配信

配信日時：11月26日（木）・27日（金）・28日（土）

2. オンデマンド配信

配信日時：2020年12月7日（月）15時～21日（月）正午まで（予定）

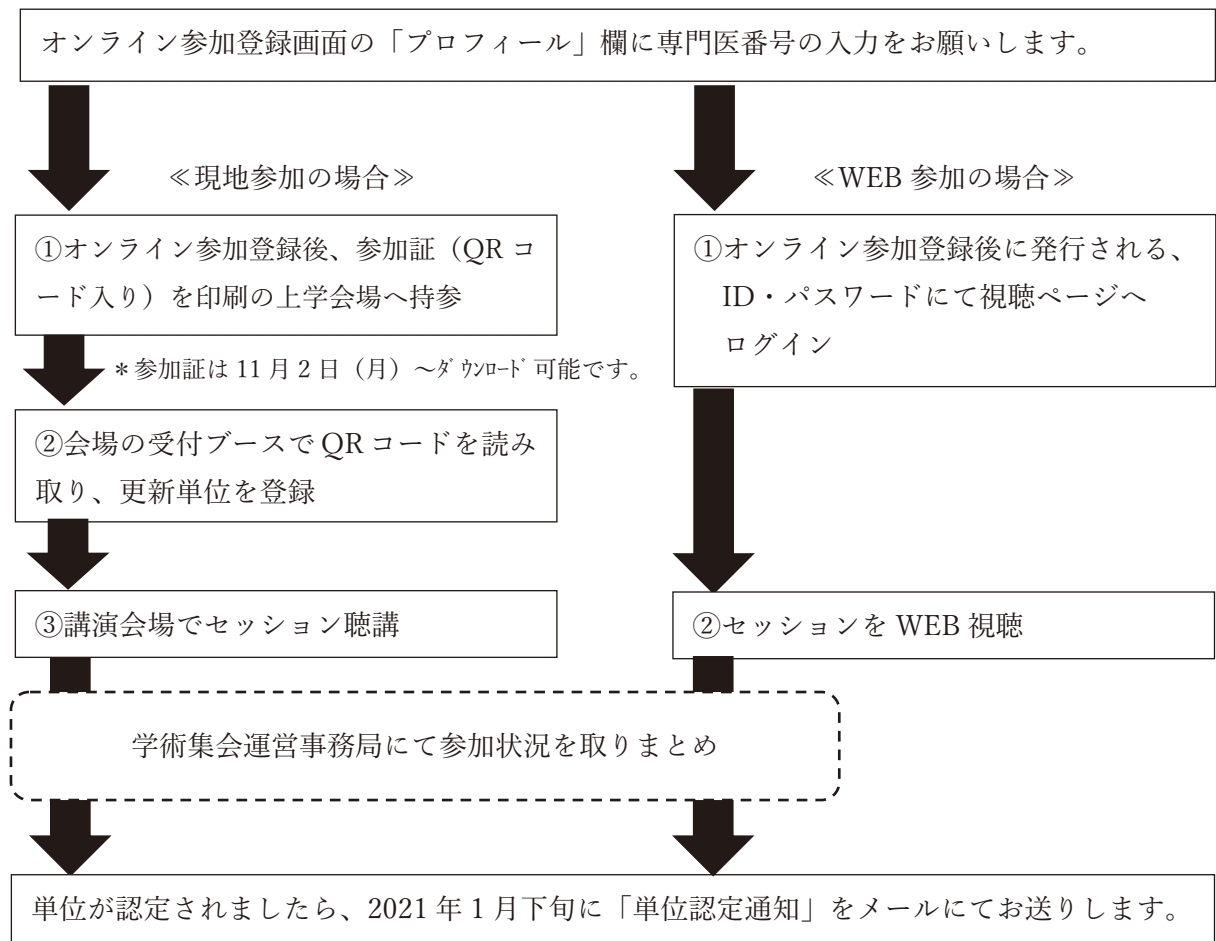
3. 配信対象セッション

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」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

・3日目に開催される教育セミナーに、学術集会会場でご参加の場合は、別途、教育セミナー参加証（複写式）の提出が必要です。参加証は教育セミナー受付（第1会場・センチュリーホール）にて当日お渡しします。

・Webでご参加の場合は、視聴可能期間に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（12月末予定）いたします。

※11月27日（金）に開催される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：10単位	本学会参加証の写しにより、ご本人で申請	
日本老年精神医学会	学会参加：4単位	本学会参加証の写しにより、ご本人で申請	

〈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	本学会参加証に、「神経内科専門医番号」を記入し、ご本人で提出	
日本リハビリテーション医学会	学会参加：10単位	本学会参加証の写しにより、ご本人で申請	
日本老年精神医学会	学会参加：4単位	本学会参加証の写しにより、ご本人で申請	

〈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

「特別講演1～5」, 「シンポジウム1～30」, 「緊急シンポジウム」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。

■スポンサードセミナーのご案内

一部セミナーにて飲食提供を予定しております。対象セミナーの詳細につきましては学術集会ホームページをご参照ください。

〈セミナー整理券配布所〉

開設場所：名古屋国際会議場1号館1階アトリウム

開設時間：11月26日（木）8:00～11:30

11月27日（金）7:45～11:30

11月28日（土）7:45～11:30

■クローク

開設場所：名古屋国際会議場1号館2号館通路1階 連絡通路

開設時間：11月26日（木）8:00～19:00

11月27日（金）7:45～19:00

11月28日（土）7:45～16:00

※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

名古屋国際会議場1号館 1階アトリウムの日本認知症学会事務局カウンターにて、入会手続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

開催場所：名古屋国際会議場 1号館 1階イベントホール

開催時間：11月26日（木）9:00～17:00

11月27日（金）9:00～16:00

■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

会場施設フリー Wi-Fi

名古屋国際会議場

SSID：ncc

※ PASSWORD は不要です。

■ドリンクコーナー

開催場所：名古屋国際会議場 1号館 1階イベントホール

開催時間：11月26日（木）9:00～17:00

11月27日（金）9:00～16:00

■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（<http://jsdr39.umin.jp/accommodation.html>）の宿泊案内ページから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。

■関連企画のご案内

- ・第39回日本認知症学会研究者交流プログラム

中止となりました。

- ・音楽療法ワークショップ

開催場所：名古屋国際会議場 1号館 1階イベントホール

開催時間：11月27日（金）14:00～15:00

佐藤 正之（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（国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 地域・司法精神医療研究部

東京都立産業技術大学院大学 認知症・神経心理学講座）

*概要につきましては、プログラムページをご参照ください。

- ・臨床美術作品展～「今」触れる、「今」生きる。

[企画] 京都<臨床美術>をすすめるネットワーク

[協力] 京都府立医科大学医学研究科神経内科学

医療法人社団信悠会木村クリニック

特定非営利活動法人日本臨床美術協会

開催場所：名古屋国際会議場 1号館 1階イベントホール

開催時間：11月26日（木）9:00～17:00

11月27日（金）9:00～16:00

■代議員会、会員総会・授賞式について

代議員会 11月27日（金）7:45～8:45

（名古屋国際会議場 1号館 4階 レセプションホール）

会員総会・授賞式 11月27日（金）15:40～16:40

（名古屋国際会議場 1号館 4階 レセプションホール）

理事会 11月25日（水）16:00～18:30

（名古屋国際会議場 2号館 1階 211+212）

■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。

■座長・演者へのご案内

1. 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1時間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. 演者（講師・シンポジスト）の方へ

【現地参加の場合】

《データ受付》

- ・発表データの受付、PC持込の場合の出力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。
- ・演者は、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。終了時間の厳守にご協力ください。

《PC受付時間・場所》

下記時間帯、名古屋国際会議場 1号館 1階アトリウムにて受け付けております。

11月26日（木）	7:50～17:30
11月27日（金）	7:20～17:50
11月28日（土）	7:20～14:20

《発表方法》

口演は、PCによるプレゼンテーションとなります。発表データは、CD-RもしくはUSBフラッシュメモリ（MO、ZIP、メモ리카ード等は不可）でデータをお持ち込みください。ノートPC本体の持ち込みでもご発表いただくことが可能ですが、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。

《PC の仕様について》

会場には下記仕様のノート PC をご用意します。

OS : Windows10

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

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 PC 本体をお持ちください。

《Power Point スライド作成時の注意点》

- 1) 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, MSP ゴシック, MS 明朝, MSP 明朝)
英語 (Century, Century Gothic, Times New Roman, Arial)

《データでお持ち込みの場合》

- 1) 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。
- 2) データ持ち込みの場合は、オペレーターがデータを受け取り、サーバーにコピーします。コピーされたデータは終了後、主催者側で責任を持って消去いたします。

《PC 本体でお持ち込みの場合》

- 1) PC 本体を持ち込みになる場合、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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 講演終了後に、PC オペレーター席にてノート PC 本体を返却いたします。
- 5) 動画を使用される場合は、ご自身のノート PC をご持参ください。なお、動画等の参照ファイルは必ず Power Point 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》

講演は事前に提出していただいた動画を当日の会場及び WEB 上で配信をさせていただきます。質疑討論の時間帯で Zoom を利用し質疑・討論の対応をお願いいたします。

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。全てオンデマンド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・ご登録をお願いいたします。

【学会奨励賞候補演題】

学会奨励賞候補演題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。

事前にお伺いさせていただきました参加形式に準じてご発表の準備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数選出いたします。表彰は11月27日（金）15:40～の会員総会（第4会場）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、2019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://jsdr39.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：jsdr39@sunpla-mcv.com

第39回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月26日(木) 1日目】

※現地開催 + LIVE 配信……現地会場での聴講およびWEB 配信特設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 2階 センチュリーホール	第2会場 1階 白鳥ホール(南)	第3会場 1階 白鳥ホール(北)	第4会場 4階 レセプションホール
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 「リプログラミング技術を用いた認知症の研究」 座長: 岡澤 均 演者: 井上 治久	9:00~9:50 プレナリーレクチャー2 「タウの病態に介入する認知症治療戦略」 座長: 貫名 信行 演者: 長谷川成人	9:00~9:50 プレナリーレクチャー3 「アミロイド・タウ PET の臨床応用への展望」 座長: 佐原 成彦 演者: 樋口 真人	9:00~9:50 プレナリーレクチャー4 「認知症の神経病理」 座長: 下畑 享良 演者: 吉田 眞理
10:00	10:00~11:00 特別講演1 「World-Wide FINGERS Network and the next generation of clinical trials to prevent dementia」 座長: 遠山 育夫 演者: Miia Kivipelto	10:00~12:00 シンポジウム1 「アルツハイマー病疾患修飾薬の開発状況 update」 座長: 小野賢二郎 演者: Samantha Budd Haerberlein, Martin Traber, Hong Sun, Ana Graf, 岩坪 威, Michael C. Irizarry, Tuomas Knowles	10:00~12:00 シンポジウム2 「血液バイオマーカーの進歩」 座長: 徳田 隆彦 演者: 原 英夫, 岩田 淳, 中村 昭範, 徳田 隆彦, 新飯田俊平, 工藤 喬	10:00~12:00 シンポジウム3 「神経炎症を見る、制御する〜グリアテクノロジー」 座長: 斉藤 貴志 演者: 野中 隆, 宮下 知之, 小山 隆太, 金丸 和典, 立川 正憲, 松井 広
11:00	11:00~12:00 特別講演2 「認知症施策推進大綱」 座長: 葛原 茂樹 演者: 菱谷 文彦			
12:00				
13:00	12:20~13:10 スポンサードセミナー1 「認知症診療に潜む高齢者てんかん」 共催: エーザイ株式会社 座長: 塩崎 一昌 演者: 鶴飼 克行	12:20~13:10 スポンサードセミナー2 「高齢発症てんかんの診断と治療: tips and pitfall」 共催: 第一三共株式会社 座長: 長田 乾 演者: 松本 理器	12:20~13:10 スポンサードセミナー3 「認知症発症」リスクの把握と発症前介入: 実臨床での意義と可能性」 共催: エーザイ株式会社 座長: 繁田 雅弘 演者: 新井 平伊	12:20~13:10 スポンサードセミナー4 「BPSD 解決のキーポイント〜臨床現場で求められる対応とは?〜」 共催: 小野薬品工業株式会社 座長: 小野賢二郎 演者: 小林 直人
14:00	13:20~14:10 スポンサードセミナー5 「炎症疾患としてのアルツハイマー病」 共催: 中外製薬株式会社 座長: 岩坪 威 演者: 富田 泰輔	13:20~14:10 スポンサードセミナー6 「認知症診療における核医学診断の有用性〜認知症を形態と機能で診る〜」 共催: 日本メジフィジックス株式会社 座長: 武地 一 演者: 和田 健二	13:20~14:10 スポンサードセミナー7 「多発性硬化症における認知機能障害」 共催: バイオジェン・ジャパン株式会社 / エーザイ株式会社 座長: 松川 則之 演者: 中原 仁	13:20~14:10 スポンサードセミナー8 「新たに発見された「自浄」と「自傷」の脳内不要物排出メカニズムと認知症病態」 共催: ノバルティスファーマ株式会社 メディカル本部 座長: 石井 賢二 演者: 田桑 弘之
15:00	14:20~15:00 会長講演 「血管性認知症とアルツハイマー病の共通病態と鑑別診断」 座長: 柳原 武彦 演者: 富本 秀和			
16:00	15:20~17:20 シンポジウム7 「認知症の分子イメージング」 座長: 島田 斉 演者: 古川 勝敏, 清水聡一郎, 織茂 智之, 互 健二, 岡村 信行, 遠山 育夫	15:20~17:20 シンポジウム8 「認知症とてんかん一診療と研究の最前線」 座長: 赤松 直樹 演者: 兼本 浩祐, 松本 理器, 三國 信啓, 伊藤ますみ, 上原 平, 葛谷 聡	15:20~17:20 緊急シンポジウム 「With corona の時代の認知症のひとの暮らしと介護・医療を考える」 座長: 山口 晴保 演者: 藤本 直規, 下坂 厚, 越野 稔, 中村 考一, 石井 伸弥, 新美 芳樹	15:20~17:20 シンポジウム10 「社会から求められる認知症専門医の在り方について」 座長: 富本 秀和 演者: 新井 哲明, 富本 秀和, 田中 稔久, 鎌田 松代, 渡辺 憲, 釜菟 敏
17:00				
18:00		17:30~18:50 奨励賞発表(基礎) 座長: 遠山 育夫 演者: 富田 泰輔	17:30~18:50 奨励賞発表(臨床) 座長: 神崎 恒一	
19:00	LIVE 配信の後、2020年12月7日(月)~21日(月)まで オンデマンド配信 (一部を除く)			
20:00				

第39回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月27日（金） 2日目】

※現地開催 + LIVE 配信……現地会場での聴講およびWEB 配信特設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 2階 センチュリーホール	第2会場 1階 白鳥ホール(南)	第3会場 1階 白鳥ホール(北)	第4会場 4階 レセプションホール
8:00		8:00~8:50 スポンサードセミナー 9 「特発性正常圧水頭症を見落とさないための最新EBMを知る～ガイドライン改定のポイントとStroop Testアプリアケーションの有用性～」 共催：ヤンセンファーマ株式会社/Integra Japan 株式会社 座長：徳田 隆彦 演者：中島 円		7:45~8:45 LIVE 配信なし 代議員会
9:00	9:00~10:00 特別講演 3 「Post-Stroke Dementia」 座長：冨本 秀和 演者：Raj N Kalaria	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 7 「認知症とフレイル」 座長：荒井 啓行 演者：荒井 秀典	9:00~12:00 専門医試験対策講座 「1. 認知症ケアに必要な社会制度・資源・倫理的理解」 座長：櫻 篤 演者：吉丸 公子 「2. 認知症の評価スケール」 座長：川畑 信也 演者：福井 俊哉 「3. 認知症の画像診断」 座長：松田 博史 演者：前田 正幸 「4. 症例報告書に必要な神経心理学的所見の記載法」 座長：長田 乾 演者：松田 実 「5. 症例報告書に必要な神経学的所見の記載」 座長：飯嶋 睦 演者：松川 則之 「6. BPSDの薬物・非薬物療法」 座長：川勝 忍 演者：安野 史彦	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 8 「認知症の症候学」 座長：天野 直二 演者：池田 学
10:00	10:00~11:00 特別講演 4 「アルツハイマー病の原点にあるAB重合」 座長：鳥羽 研二 演者：柳澤 勝彦	10:00~12:00 シンポジウム 13 「臨床疫学的見地からみた認知症予防の可能性」 座長：二宮 利治 武田 雅俊 演者：Hiroko Dodge 小原 知之 山田 正仁 大塚 礼 栗田 圭一		10:00~12:00 シンポジウム 14 「脳ドック学会との合同シンポジウム：脳検診による認知症予防・早期発見の可能性を探る」 座長：佐々木真理 鈴木 倫保 演者：山内 浩 伊井裕一郎 井川 房夫 猪原 匡史
11:00	11:00~12:00 特別講演 5 「Kinetics of protein aggregation」 座長：秋山 治彦 演者：Tuomas Knowles			
12:00				
13:00	12:20~13:10 スポンサードセミナー 10 「パーキンソン病治療の実態と展望」 共催：エーザイ株式会社 座長：織茂 智之 演者：鈴木 正彦	12:20~13:10 スポンサードセミナー 11 「認知症診療に関連する諸問題～医師としてこれだけは知っておきたい法律の知識～」 共催：第一三共株式会社 座長：新井 平伊 演者：川畑 信也	12:20~13:10 スポンサードセミナー 12 「レビー小体型認知症(DLB)と prodromal DLBの多様性を考える～精神症状発症型 DLBを中心に～」 共催：大日本住友製薬株式会社 座長：朝田 隆 演者：小林 良太	12:20~13:10 スポンサードセミナー 13 「超高齢社会におけるパーキンソン病治療～認知機能を考慮した治療アプローチ～」 共催：大塚製薬株式会社 座長：戸田 達史 演者：和田 健二
14:00	13:30~15:30 シンポジウム 17 「SNAPの背景疾患：PART, AGD, LATEの臨床病理」 座長：山田 正仁 東海林 幹夫 演者：山田 正仁 横田 修 村山 繁雄 石井 賢二 池内 健	13:30~15:30 シンポジウム 18 「炎症からみたアルツハイマー病」 座長：遠山 育夫 山中 宏二 演者：橋岡 禎征 城谷 圭朗 佐原 成彦 Robert P. Friedland	13:30~15:30 専門医試験対策講座 「7. 試験に必要な神経病理の基礎知識」 座長：西村 正樹 演者：三室 マヤ 「8. 認知症の治療」 座長：大八木保政 演者：葛谷 聡 「9. 症例報告書審査のポイント」 座長：鈴木 正彦 演者：脇田 英明 「10. 認知症専門医の将来像」 座長：池田 学 演者：新井 哲明	13:30~15:30 シンポジウム 20 「a シンスクレイノバチーと認知症」 座長：高橋 良輔 織茂 智之 演者：松浦 慶太 高橋 牧郎 織茂 智之 馬場 徹
15:00				
16:00				15:40~16:40 LIVE 配信なし 会員総会・授賞式
17:00	16:50~17:40 スポンサードセミナー 14 「Living well with dementia」 共催：ノバルティスファーマ株式会社 座長：池田 学 演者：栗田 圭一	16:50~17:40 スポンサードセミナー 15 「専門医とかりつけ医の連携～継続的で有効な診断・治療・ケアのために～」 共催：東和薬品株式会社 座長：柴山 漢人 演者：鷺見 幸彦	16:50~17:40 スポンサードセミナー 16 「認知機能およびアミロイドPET・FDG-PET画像と関連する生活習慣因子～リストバンドセンサを用いた疫学研究～」 共催：ヤンセンファーマ株式会社/武田薬品工業株式会社 座長：下濱 俊 演者：木村 成志	16:50~17:40 スポンサードセミナー 17 「認知症予防のためのフレイル対策」 共催：株式会社ツムラ 座長：秋下 雅弘 演者：荒井 秀典
18:00		17:50~18:40 スポンサードセミナー 18 「ガイドラインからみたパーキンソン病認知症とレビー小体型認知症」 共催：協和キリン株式会社 座長：下畑 享良 演者：武田 篤	17:50~18:40 スポンサードセミナー 19 「認知症診断を目指した高性能頭部PET装置の性能評価」 共催：株式会社島津製作所 座長：伊藤 健吾 演者：石井 一成	
19:00				
20:00	LIVE 配信の後、2020年12月7日(月)～21日(月)まで オンデマンド配信 (一部を除く)			

※オンデマンド配信……WEB 配信特設サイトからの視聴のみが可能なセッションです

現地開催 + LIVE 配信		現地開催
中継会場 2階 224	中継会場 3階 234	展示会場・休憩スペース 1階 イベントホール
第3会場 中継		8:00
		9:00
第3会場 中継		10:00
		11:00
昼食会場		12:00
第3会場 中継		13:00
		14:00
第3会場 中継		15:00
		16:00
第3会場 中継		17:00
		18:00
第3会場 中継		19:00
		20:00

9:00~16:00
企業展示
臨床美術展示
休憩スペース

14:00~15:00
音楽療法
ワークショップ

オンデマンド配信 11月26日(木)~28日(土)の随時 12月7日(月)~21日(月)の随時		
8:00	プレナリーレクチャー 5 遺伝性脳小血管病の 鑑別診断と分子病態 座長: 服部 信孝 演者: 小野寺 理	プレナリーレクチャー 9 血管性認知障害 (VCI) 座長: 上野 正樹 演者: 猪原 匡史
9:00	プレナリーレクチャー 6 糖尿病と認知症 座長: 秋下 雅弘 演者: 羽生 春夫	プレナリーレクチャー 10 聴覚に依存しない 新規認知機能評価尺度の開発 座長: 浦上 克哉 演者: 大森 孝一
10:00	学術教育講演 1 認知症サポートチーム (DST) 座長: 勝野 雅央 演者: 宮尾 真一	学術教育講演 5 災害時における認知症患者の サポート 座長: 小田原俊成 演者: 田子 久夫
11:00	学術教育講演 2 高齢者てんかんと認知症 座長: 宇高不可思 演者: 溝渕 雅広	学術教育講演 6 脳アミロイド血管症の診断と治療 座長: 玉岡 晃 演者: 新堂 晃大
12:00	学術教育講演 3 アルツハイマー病の 血液バイオマーカー 座長: 高島 明彦 演者: 道川 誠	学術教育講演 7 PSP/CBD の診断と治療 座長: 阿部 康二 演者: 池田 佳生
13:00	学術教育講演 4 プリオン病の分類と臨床診断 座長: 岩崎 靖 演者: 濱口 毅	学術教育講演 8 頭部外傷による遅発性脳障害と 慢性期の脳画像所見 座長: 赤津 裕康 演者: 高畑 圭輔
14:00	シンポジウム 4 認知症診療の未来を照らす MRI テクニック 座長: 花川 隆、福山 秀直 演者: 渡辺 宏久、澤本 伸克 大石 直也、麻生 俊彦	シンポジウム 15 睡眠障害と認知症 座長: 平田 幸一、朝田 隆 演者: 内山 真、谷口 充孝 平田 幸一、宮本 和夫 三島
15:00	シンポジウム 5 前頭側頭型認知症と その関連疾患の最先端 座長: 村山 繁雄、新井 哲明 演者: 山下 賢、森 康治 細川 雅人、河上 康緒	シンポジウム 16 認知症と自動車運転 座長: 三村 将、上村 直人 演者: 脇田 英明、堀川 悦夫 岡本 努、島田 裕之 上村 直人
16:00	シンポジウム 6 認知症の在宅医療 座長: 森川 将行、藤本 直規 演者: 山川 伸隆、真鈴川 聡 大澤 誠、藤本 直規	シンポジウム 19 血管性認知症のニューフロンティア 座長: 水野 敏樹、北川 一夫 演者: 小泉 崇、櫻井 孝 石川 英洋、齊藤 聡
17:00	シンポジウム 9 Aβ 仮説再考: Aβ は AD 治療の メインターゲットとなり得るか 座長: 池内 健、里 直行 演者: 富田 泰輔、小野賢二郎 飯島 浩一、篠原 充 宮下 哲典	シンポジウム 21 原発性進行性失語の症候と病態 座長: 鈴木 匡子、武田 篤 演者: 成田 涉、長濱 康弘 松田 実、小林 良太
18:00	シンポジウム 11 BPSD の早期診断と介入 座長: 水上 勝義、橋本 衛 演者: 橋本 衛、繁信 和恵 津野田尚子、岸 泰宏	シンポジウム 22 認知症患者の権利擁護—医療上の 意思決定支援のあるべき姿— 座長: 齋藤 正彦、内海久美子 演者: 井藤 佳恵、齋藤 正彦 成木 迅、小賀野晶一
19:00	シンポジウム 12 認知症初期集中支援チームの現状と課題 座長: 栗田 圭一、松原 悦朗 演者: 武田 章敬、湊 理恵 石黒富美子、田中 志子 西田 伸一	シンポジウム 25 神経変性疾患に対する核酸医薬開発 座長: 木下 彩栄、富田 泰輔 演者: 井上 貴雄、青木 吉嗣 関島 良樹、横田 隆徳
20:00		プレナリーレクチャー 12 アルツハイマー病の動物モデル: マウスから非ヒト霊長類へ 座長: 鈴木 利治 演者: 西道 隆臣
		プレナリーレクチャー 13 DIAN-J 研究の総括と今後の展開 座長: 大内 尉義 演者: 森 啓
		学術教育講演 9 高次脳機能障害の評価と リハビリテーション 座長: 石合 純夫 演者: 佐藤 正之
		学術教育講演 10 白質病変の部分と全体に病理から追る —より良い診断と治療をめざして— 座長: 卜部 貴夫 演者: 内原 俊記
		シンポジウム 26 精神疾患の病理病態解析 —認知症との関係を探る 座長: 齊藤 祐子、岡村 信行 演者: 高橋 琢哉、岩本 和也 横田 修、入谷 修司 齊藤 祐子
		シンポジウム 27 多職種による女性の特性を 生かした認知症支援 座長: 内海久美子、中西 亜紀 演者: 六角 僚子、大沢 愛子 柏木 一恵、原 祐子 松村美由起
		シンポジウム 28 治る認知症 treatable dementia への アプローチ 座長: 岩田 健二、前田 哲也 演者: 米田 誠、數井 裕光 寺田 整司、足立 正
		シンポジウム 29 光技術の認知症研究への 応用の可能性 座長: 岩田 淳、永井 義隆 演者: 荒木 克哉、吉川 雅英 小関 泰之、飯田 琢也
		シンポジウム 30 認知症に優しい共生の街づくり 座長: 繁田 雅弘、武地 一 演者: 古和 久朋、武地 一 宮尾 真一、内門 大丈 成木 迅

第39回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月28日(土) 3日目】

★専門医教育セミナー……WEB視聴の際は、専門医教育セミナー専用の視聴サイトにてご視聴ください。※別途事前参加登録必要
※現地開催+LIVE配信……現地会場での聴講およびWEB配信特設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 2階 センチュリーホール	第2・3会場 1階 白鳥ホール	第4会場 4階 レセプションホール	第5会場 4階 141+142
8:00		8:00~8:50 スポンサードセミナー 20 「認知症の人と家族へのケアをとりま(国際情勢:認知症施策、医療介護にかかる社会費用、心理社会的なアプローチの動向)」 共催: 日本イーライリリー株式会社 座長: 三村 将 演者: 中西 三春	8:00~8:50 スポンサードセミナー 21 「高齢者のうつの器質的背景」 共催: 武田薬品工業株式会社 座長: 岡田 元宏 演者: 入谷 修司	
9:00	9:00~10:30 ★専門医教育セミナー 座長: 玉岡 晃 演者: 山崎 峰雄	9:00~9:50 プレナリーレクチャー 11 「抗認知症薬、認知症疾患修飾薬の医療経済的考察」 座長: 祖父江 元 演者: 中村 祐	9:00~9:50 ディベート・セッション 1 「認知症診療に脳イメージング検査は必須か? Yes or No」 座長: 丸山 博文 演者: 井門ゆかり、川畑 信也	9:00~9:50 スポンサードセミナー 22 「高齢者認知症の課題と対応」 共催: 東和薬品株式会社 座長: 神崎 恒一 演者: 羽生 春夫
10:00		10:00~12:00 シンポジウム 23 「疾患修飾薬開発の基盤構築: TRC (Trial-ready cohort) と国際連携」 座長: 岩坪 威二 中島 健二 演者: 岩坪 威二 鳥羽 研二 池内 石井 伸弥	10:00~11:00 学会賞受賞講演 座長: 遠山 育夫 神崎 恒一 演者: 武田 朱公 中村 昭範	10:00~12:00 シンポジウム 24 「認知症対策基本法はどうあるべきか: 共生社会の実現に向けて」 座長: 今井 幸充 山口 晴保 公造 和子 演者: 藤田 徳田 徳田 秋山 秋山 治彦 鈴木 森夫
10:30~12:00	★専門医教育セミナー 座長: 玉岡 晃 演者: 猪原 匡史		11:10~12:00 ディベート・セッション 2 「レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は同じ病気か? Yes or No」 座長: 森 悦朗 演者: 西尾 慶之、渡辺 宏久	
12:00				
12:20~13:10	12:20~13:10 スポンサードセミナー 23 「アルツハイマー病の超早期診断時代を見据えたバイオマーカーの最新知見」 共催: エーザイ株式会社 座長: 岩田 淳 演者: 春日 健作	12:20~13:10 スポンサードセミナー 24 「高齢者の不眠症とその治療」 共催: MSD 株式会社 座長: 山田 尚登 演者: 内山 真	12:20~13:10 スポンサードセミナー 25 「認知症診療における機能画像検査」 共催: 富士フイルム富山化学株式会社 / 日本脳神経核医学研究会 / 日本核医学会 座長: 渡辺 宏久 演者: 木村 成志、尾内 康臣	12:20~13:10 スポンサードセミナー 26 「認知症と睡眠障害」 共催: 帝人ヘルスケア株式会社 座長: 伊東 秀文 演者: 岡 靖哲
13:00				
13:20~14:50	★専門医教育セミナー 座長: 玉岡 晃 演者: 神崎 恒一	13:20~14:10 スポンサードセミナー 27 「西洋薬・漢方薬による不眠症治療 -特に認知症高齢者を中心に-」 共催: クラシエ薬品株式会社 座長: 長井 篤 演者: 宮澤 仁朗	13:20~15:20 認知症 CPC 座長: 高尾 昌樹 齊藤 祐子 臨床: 金田 大太 下野 享良 病理: 松原 知康 座長: 松尾 知彦 輝典 真志 臨床: 佐野 輝典 病理: 水谷 真志	13:20~14:10 ディベート・セッション 3 「認知症ケアに advance care planning (ACP) は必要か? Yes or No」 座長: 本間 昭 演者: 篠原 真咲、山川 伸隆
14:00				14:20~15:10 スポンサードセミナー 28 「レビー小体型の病態生理に応じた治療とは? QOLと運動症状と精神症状、認知機能障害のバランスを考える」 共催: 大日本住友製薬株式会社 座長: 坪井 義夫 演者: 高橋 牧郎
15:00			15:20~ 閉会式	
16:00		16:00~17:00 移行措置試験会場		
17:00				
18:00				
19:00	LIVE 配信の後、2020年12月7日(月)~21日(月)まで オンデマンド配信 (一部を除く)			
20:00				

※オンデマンド配信……WEB 配信特設サイトからの視聴のみが可能なセッションです

現地開催 + LIVE 配信		現地開催	オンデマンド配信			
中継会場 2階 224	中継会場 3階 234	移行措置試験会場 1階 イベントホール	11月26日(木)~28日(土)の随時 12月7日(月)~21日(月)の随時			
			8:00	<p>プレナリーレクチャー 5 遺伝性脳小血管病の鑑別診断と分子病態 座長：服部 信孝 演者：小野寺 理</p>	<p>プレナリーレクチャー 9 血管性認知障害 (VCI) 座長：上野 正樹 演者：猪原 匡史</p>	<p>プレナリーレクチャー 12 アルツハイマー病の動物モデル：マウスから非ヒト霊長類へ 座長：鈴木 利治 演者：西道 隆臣</p>
			9:00	<p>プレナリーレクチャー 6 糖尿病と認知症 座長：秋下 雅弘 演者：羽生 春夫</p>	<p>プレナリーレクチャー 10 聴覚に依存しない新規認知機能評価尺度の開発 座長：浦上 克哉 演者：大森 孝一</p>	<p>プレナリーレクチャー 13 DIAN-J 研究の総括と今後の展開 座長：大内 尉義 演者：森 啓</p>
第2・3 会場中継	第5会場 中継		10:00	<p>学術教育講演 1 認知症サポートチーム (DST) 座長：勝野 雅央 演者：宮尾 真一</p>	<p>学術教育講演 5 災害時における認知症患者のサポート 座長：小田原俊成 演者：田子 久夫</p>	<p>学術教育講演 9 高次脳機能障害の評価とリハビリテーション 座長：石合 純夫 演者：佐藤 正之</p>
			11:00	<p>学術教育講演 2 高齢者てんかんと認知症 座長：宇高不可思 演者：溝渕 雅広</p>	<p>学術教育講演 6 脳アミロイド血管症の診断と治療 座長：玉岡 晃 演者：新堂 晃大</p>	<p>学術教育講演 10 白質病変の部分と全体に病理から追る一より良い診断と治療をめざして 座長：卜部 貴夫 演者：内原 俊記</p>
昼食会場			12:00	<p>学術教育講演 3 アルツハイマー病の血液バイオマーカー 座長：高島 明彦 演者：道川 誠</p>	<p>学術教育講演 7 PSP/CBD の診断と治療 座長：阿部 康二 演者：池田 佳生</p>	
			13:00	<p>学術教育講演 4 プリオン病の分類と臨床診断 座長：岩崎 靖 演者：濱口 毅</p>	<p>学術教育講演 8 頭部外傷による遅発性脳障害と慢性期の脳画像所見 座長：赤津 裕康 演者：高畑 圭輔</p>	
第4会場 中継	第5会場 中継		14:00	<p>シンポジウム 4 認知症診療の未来を照らすMRI テクニック 座長：花川 隆、福山 秀直 演者：渡辺 宏久、澤本 大石、直也、麻生 俊彦</p>	<p>シンポジウム 15 睡眠障害と認知症 座長：平田 幸一、朝田 隆 演者：内山 真、谷口 充孝、平田 幸一、宮本 三島、和夫</p>	<p>シンポジウム 26 精神疾患の病理病態解析～認知症との関係を探る 座長：齊藤 祐子、岡村 信行 演者：高橋 琢哉、岩本 和也、横田 修、入谷 修司、齊藤 祐子</p>
			15:00	<p>シンポジウム 5 前頭側頭型認知症とその関連疾患の最先端 座長：村山 繁雄、新井 哲明 演者：山下 賢、森 康治、細川 雅人、河上 緒</p>	<p>シンポジウム 16 認知症と自動車運転 座長：三村 将、上村 直人 演者：脇田 英明、堀川 悦夫、岡本 努、島田 裕之、上村 直人</p>	<p>シンポジウム 27 多職種による女性の特性を生かした認知症支援 座長：内海久美子、中西 亜紀 演者：六角 僚子、大沢 愛子、柏木 一恵、原 祐子、松村美由起</p>
		16:00~17:00 移行措置試験会場	16:00	<p>シンポジウム 6 認知症の在宅医療 座長：森川 将行、藤本 直規 演者：山川 伸隆、真鈴川 聡、大澤 誠、藤本 直規</p>	<p>シンポジウム 19 血管性認知症のニューフロンティア 座長：水野 敏樹、北川 一夫 演者：小泉 崇、櫻井 孝、石川 英洋、齊藤 聡</p>	<p>シンポジウム 28 治る認知症 treatable dementia へのアプローチ 座長：和田 健二、前田 哲也 演者：米田 誠、数井 裕光、寺田 整司、足立 正</p>
			17:00	<p>シンポジウム 9 Aβ 仮説再考：Aβ は AD 治療のメインターゲットとなり得るか 座長：池内 健、里 直行 演者：富田 泰輔、小野賢二郎、飯島 浩一、篠原 充、宮下 哲典</p>	<p>シンポジウム 21 原発性進行性失語の症候と病態 座長：鈴木 匡子、武田 篤 演者：成田 涉、長濱 康弘、松田 実、小林 良太</p>	<p>シンポジウム 29 光技術の認知症研究への応用の可能性 座長：岩田 淳、永井 義隆 演者：荒木 克哉、吉川 雅英、小関 泰之、飯田 琢也</p>
			18:00	<p>シンポジウム 11 BPSD の早期診断と介入 座長：水上 勝義、橋本 衛 演者：橋本 衛、繁信 和恵、津野田尚子、岸 泰宏</p>	<p>シンポジウム 22 認知症患者の権利擁護—医療上の意思決定支援のあるべき姿— 座長：齋藤 正彦、内海久美子 演者：井藤 佳恵、齋藤 正彦、成木 迅、小賀野晶一</p>	<p>シンポジウム 30 認知症に優しい共生の街づくり 座長：繁田 雅弘、武地 一 演者：古和 久朋、武地 一、宮尾 真一、内門 大丈、成木 迅</p>
			19:00	<p>シンポジウム 12 認知症初期集中支援チームの現状と課題 座長：粟田 圭一、松原 悦朗 演者：武田 章敬、湊 理恵、石黒富美子、田中 志子、西田 伸一</p>	<p>シンポジウム 25 神経変性疾患に対する核酸医薬開発 座長：木下 彩栄、富田 泰輔 演者：井上 貴雄、青木 吉嗣、関島 良樹、横田 隆徳</p>	
			20:00			

プログラム

【会長講演】

PL

11月26日(木) 14時20分～15時00分 (第1会場 2階 センチュリーホール)
座長: 柳原 武彦 (Mayo Clinic Medical School, Emeritus professor of Neurology
/大阪大学名誉教授)

血管性認知症とアルツハイマー病の共通病態と鑑別診断

冨本 秀和

三重大学大学院医学系研究科

【特別講演】

SL1 特別講演 1

11月26日(木) 10時00分～11時00分 (第1会場 2階 センチュリーホール)
座長: 遠山 育夫 (滋賀医科大学神経難病研究センター)

World-Wide FINGERS Network and the next generation of clinical trials to prevent dementia

Miia Kivipelto

Research and Development Karolinska Institutet, Department of Clinical Geriatrics, Center for Alzheimer Research
and Theme Aging, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

SL2 特別講演 2

11月26日(木) 11時00分～12時00分 (第1会場 2階 センチュリーホール)
座長: 葛原 茂樹 (鈴鹿医療科学大学大学院医療科学研究科, 看護学部)

認知症施策推進大綱

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

SL3 特別講演 3

11月27日(金) 9時00分～10時00分 (第1会場 2階 センチュリーホール)
座長: 冨本 秀和 (三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学)

Post-Stroke Dementia

Raj N Kalaria

Translational and Clinical Research Institute, NIHR Biomedical Research Centre, Newcastle University,
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

SL4 特別講演 4

11月27日(金) 10時00分～11時00分 (第1会場 2階 センチュリーホール)
座長: 鳥羽 研二 (地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター)

アルツハイマー病の原点にある AB 重合

柳澤 勝彦

国立長寿医療研究センター/筑波大学プレジジョン・メディスン開発研究センター

SL5 特別講演 5

11月27日（金） 11時00分～12時00分（第1会場 2階 センチュリーホール）
座長：秋山 治彦（横浜市立脳卒中・神経脊椎センター）

Kinetics of protein aggregation

Tuomas Knowles

University of Cambridge, Department of Chemistry

【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（木） 9時00分～9時50分（第1会場 2階 センチュリーホール）
座長：岡澤 均（東京医科歯科大学）

リプログラミング技術を用いた認知症の研究

井上 治久

京都大学 iPS 細胞研究所

PL2 プレナリーレクチャー 2

11月26日（木） 9時00分～9時50分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））
座長：貫名 信行（同志社大学大学院脳科学研究科）

タウの病態に介入する認知症治療戦略

長谷川成人

東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野認知症プロジェクト

PL3 プレナリーレクチャー 3

11月26日（木） 9時00分～9時50分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））
座長：佐原 成彦（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）

アミロイド・タウ PET の臨床応用への展望

樋口 真人

量子科学技術研究開発機構

PL4 プレナリーレクチャー 4

11月26日（木） 9時00分～9時50分（第4会場 4階 レセプションホール）
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）

認知症の神経病理

吉田 眞理

愛知医科大学加齢医学研究所

PL5 プレナリーレクチャー 5

オンデマンド配信

座長：服部 信孝（順天堂大学医学部神経学講座）

遺伝性脳小血管病の鑑別診断と分子病態

小野寺 理

新潟大学脳研究所神経内科

PL6 プレナリーレクチャー 6

オンデマンド配信

座長：秋下 雅弘（東京大学大学院医学系研究科老年病学）

糖尿病と認知症

羽生 春夫

東京医科大学医学部高齢総合医学分野

PL7 プレナリーレクチャー 7

11月27日（金） 9時00分～9時50分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

座長：荒井 啓行（東北大学加齢医学研究所）

認知症とフレイル

荒井 秀典

国立長寿医療研究センター

PL8 プレナリーレクチャー 8

11月27日（金） 9時00分～9時50分（第4会場 4階 レセプションホール）

座長：天野 直二（岡谷市民病院）

認知症の症候学

池田 学

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

PL9 プレナリーレクチャー 9

オンデマンド配信

座長：上野 正樹（香川大学医学部・病理病態生体防御医学講座・炎症病理学）

血管性認知障害（VCI）

猪原 匡史

国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科

PL10 プレナリーレクチャー 10

オンデマンド配信

座長：浦上 克哉（鳥取大学医学部保健学科生体制御学）

聴覚に依存しない新規認知機能評価尺度の開発

大森 孝一

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

PL11 プレナリーレクチャー 11

11月28日(土) 9時00分~9時50分 (第2・3会場 1階 白鳥ホール)

座長: 祖父江 元 (愛知医科大学/名古屋大学大学院医学系研究科)

抗認知症薬, 認知症疾患修飾薬の医療経済的考察

中村 祐

香川大学医学部精神神経医学講座

PL12 プレナリーレクチャー 12

オンデマンド配信

座長: 鈴木 利治 (北海道大学大学院薬学研究院)

アルツハイマー病の動物モデル: マウスから非ヒト霊長類へ

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

PL13 プレナリーレクチャー 13

オンデマンド配信

座長: 大内 尉義 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院)

DIAN-J 研究の総括と今後の展開

森 啓

長岡崇徳大学大阪市立大学医学研究科

【学術教育講演】

EL1 学術教育講演 1

オンデマンド配信

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)

認知症サポートチーム (DST)

宮尾 眞一

名鉄病院名古屋市認知症疾患医療センター

EL2 学術教育講演 2

オンデマンド配信

座長: 宇高不可思 (一般財団法人住友病院)

高齢者てんかんと認知症

溝渕 雅広

南一条脳内科/中村記念病院てんかんセンター

EL3 学術教育講演 3

オンデマンド配信

座長：高島 明彦（学習院大学理学部生命科学科）

アルツハイマー病の血液バイオマーカー

道川 誠

名古屋市立大学医学研究科神経生化学

EL4 学術教育講演 4

オンデマンド配信

座長：岩崎 靖（愛知医科大学加齢医科学研究所）

プリオン病の分類と臨床診断

濱口 毅

金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

EL5 学術教育講演 5

オンデマンド配信

座長：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）

災害時における認知症患者のサポート

田子 久夫

公益財団法人磐城済世会舞子浜病院

EL6 学術教育講演 6

オンデマンド配信

座長：玉岡 晃（筑波大学医学医療系神経内科学）

脳アミロイド血管症の診断と治療

新堂 晃大

三重大学医学部脳神経内科

EL7 学術教育講演 7

オンデマンド配信

座長：阿部 康二（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経病態内科学（神経内科））

PSP/CBD の診断と治療

池田 佳生

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

EL8 学術教育講演 8

オンデマンド配信

座長：赤津 裕康（名古屋市立大学病院総合内科）

頭部外傷による遅発性脳障害と慢性期の脳画像所見

高畑 圭輔

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医学・医療部門放射線医学総合研究所
慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

EL9 学術教育講演 9

オンデマンド配信

座長：石合 純夫（札幌医科大学医学部リハビリテーション医学講座）

高次脳機能障害の評価とリハビリテーション

佐藤 正之

三重大学大学院医学系研究科認知症医療学

EL10 学術教育講演 10

オンデマンド配信

座長：卜部 貴夫（順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科）

白質病変の部分と全体に病理から迫る—より良い診断と治療をめざして—

内原 俊記

新渡戸記念中野総合病院脳神経内科／新渡戸記念中野総合病院脳神経研究室（新渡戸脳研）／
東京医科歯科大学脳神経病態学

【緊急シンポジウム】

With corona の時代の認知症のひとの暮らしと介護・医療を考える

11月26日（木） 15時20分～17時20分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

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）

藤本 直規（連携型認知症疾患医療センター藤本クリニック）

緊急 S1-1 私と私のまわりで起こっているコロナ禍の生活

公益社団法人認知症の人と家族の会／社会福祉法人京都福祉サービス協会高齢者福祉施設西院 下坂 厚

緊急 S1-2 コロナ禍における認知症介護家族の思い

公益社団法人認知症の人と家族の会京都府支部 越野 稔

緊急 S1-3 認知症介護指導者を対象とした緊急アンケートとコロナウイルス感染後の対応について

社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター 中村 考一

緊急 S1-4 高齢者施設、ケアマネ、認知症疾患医療センターを対象としたアンケート調査結果

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

緊急 S1-5 日本認知症学会専門医を対象にした、新型コロナウイルスによる認知症の診療等に対する影響に関するアンケート調査結果報告

藤田医科大学脳神経内科学／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 新美 芳樹

【シンポジウム】

シンポジウム 1 アルツハイマー病疾患修飾薬の開発状況 update

11月26日（木） 10時00分～12時00分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

座長：小野賢二郎（昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門）

下濱 俊（札幌医科大学医学部神経内科学講座）

S1-1 Topline Results of Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease

Biogen, Cambridge, MA, USA Samantha Budd Haerberlein

S1-2 Gantenerumab in sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease

F. Hoffmann-La Roche AG Martin Traber

S1-3 Phase 1 Single and Multiple Ascending Dose Study Results and Phase 2 Study Design of the Anti-phosphorylated-tau Antibody JNJ-63733657

Janssen Research & Development Hong Sun

S1-4 Umibecestat in the Generation Program

Novartis Pharma AG Ana Graf

S1-5 The A4 Study 2020

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 岩坪 威

S1-6 BAN2401 in Preclinical Alzheimer's Disease

Clinical Research, Neurology Business Unit, Eisai, Inc. Michael C. Irizarry

S1-7 Understanding the mechanism of amyloid-fibril formation in vitro and in vivo

University of Cambridge Tuomas Knowles

シンポジウム 2 血液バイオマーカーの進歩

11月26日(木) 10時00分～12時00分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

座長: 徳田 隆彦 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所)

原 英夫 (佐賀大学医学部脳神経内科)

S2-1 認知症の血液バイオマーカー総論

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 岩田 淳

S2-2 血液バイオマーカー: 実用化への課題と展望

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

S2-3 認知症の多項目血液バイオマーカー

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 徳田 隆彦

S2-4 miRNAを標的にした認知症の予測バイオマーカー

国立長寿医療研究センター 新飯田俊平

S2-5 血液中脳由来エクソソームの認知症バイオマーカーとしての可能性

大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学 工藤 喬

シンポジウム 3 神経炎症を見る, 制御する～グリアテクノロジー

11月26日(木) 10時00分～12時00分 (第4会場 4階 レセプションホール)

座長: 斉藤 貴志 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

野中 隆 (東京都医学総合研究所・認知症プロジェクト)

S3-1 連合学習に必要な感覚情報のグリア細胞による伝達機構

東京都医学総合研究所学習記憶プロジェクト 宮下 知之

S3-2 最新のミクログリア培養技術からその応用展開について

東京大学大学院薬学系研究科 小山 隆太

S3-3 アストロサイト Ca^{2+} シグナルに制御される神経保護因子の探索

日本大学医学部細胞分子薬理学部門 金丸 和典

S3-4 定量プロテオミクスで解き明かす血液脳関門・血液くも膜関門

徳島大学大学院医歯薬学研究部(薬学域) 立川 正憲

S3-5 グリア・オプトジェネティクスで解き明かす学習記憶の成立条件

東北大学大学院生命科学系研究科超回路脳機能分野 松井 広

シンポジウム 4 認知症診療の未来を照らす MRI テクニック

オンデマンド配信

座長: 花川 隆 (京都大学医学部研究科高次脳科学講座脳統合イメージング)

福山 秀直 (京都大学健康長寿社会の総合医療開発ユニット)

S4-1 認知症 MRI のトポロジー解析

藤田医科大学脳神経内科 渡辺 宏久

S4-2 7 tesla MRI の神経変性疾患と認知症への臨床応用

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 澤本 伸克

S4-3 MRI の機械学習による認知症の鑑別診断

京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター 大石 直也

S4-4 MRI による新しい加齢バイオマーカーと脳萎縮

理化学研究所生命機能科学研究センター 麻生 俊彦

シンポジウム 5 前頭側頭型認知症とその関連疾患の最先端

オンデマンド配信

座長：村山 繁雄（大阪大学大学院連合小児発達学研究所／東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク）

新井 哲明（筑波大学医学医療系）

S5-1 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学 山下 賢

S5-2 C9orf72 変異を伴う前頭側頭型認知症の病態

大阪大学大学院医学系研究科精神医学 森 康治

S5-3 タウのプリオン様伝播の病態—モデルマウスの解析から

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 細川 雅人

S5-4 前頭側頭型認知症の prodromal symptom

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 河上 緒

シンポジウム 6 認知症の在宅医療

オンデマンド配信

座長：森川 将行（三重県立こころの医療センター）

藤本 直規（医療法人藤本クリニック）

S6-1 連携型認知症疾患医療センターの日常活動報告

医療法人いせ山川クリニック 山川 伸隆

S6-2 神経内科専門医が担当する認知症疾患医療センター～レビー小体型認知症を中心に～

ますずがわ神経内科クリニック 真鈴川 聡

S6-3 認知症のひとの在宅医療と看取り

医療法人あづま会大井戸診療所 大澤 誠

S6-4 若年認知症への支援—本人、かかりつけ医、地域がつながる—

医療法人藤本クリニック 藤本 直規

シンポジウム 7 認知症の分子イメージング

11月26日（木） 15時20分～17時20分（第1会場 2階 センチュリーホール）

座長：島田 齊（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）

古川 勝敏（東北医科薬科大学医学部地域医療学）

S7-1 認知症診療における SPECT イメージング

東京医科大学高齢総合医学分野 清水聰一郎

S7-2 The usefulness of MIBG myocardial scintigraphy in dementia medical treatment

関東中央病院脳神経内科 織茂 智之

S7-3 神経病理イメージングの最前線

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部／

東京慈恵会医科大学精神医学講座 互 健二

S7-4 反応性アストロサイトの PET イメージング

東北医科薬科大学医学部薬理学 岡村 信行

S7-5 MRI を用いた認知症の分子イメージング

滋賀医科大学神経難病研究センター 遠山 育夫

シンポジウム 8 認知症とてんかん—診療と研究の最前線—

11月26日(木) 15時20分～17時20分 (第2会場 1階 白鳥ホール(南))

座長: 赤松 直樹 (国際医療福祉大学医学部脳神経内科/福岡山王病院脳神経内科)

兼本 浩祐 (愛知医科大学精神科学講座)

S8-1 認知症とてんかん Overview

神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野 松本 理器

S8-2 脳神経外科からみたてんかんと認知症

札幌医科大学医学部脳神経外科 三國 信啓

S8-3 認知症と誤認されやすいてんかん

上善神経医院 伊藤ますみ

S8-4 てんかんと記憶障害: 機能的ネットワークとの関連

国際医療福祉大学成田病院脳神経内科 上原 平

S8-5 アルツハイマー病の病態におけるてんかん併存の意義

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 葛谷 聡

シンポジウム 9 A β 仮説再考: A β は AD 治療のメインターゲットとなり得るか

オンデマンド配信

座長: 池内 健 (新潟大学脳研究所)

里 直行 (国立長寿医療研究センター分子基盤研究部)

S9-1 アルツハイマー病・治療標的としてのA β の可能性と限界

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 富田 泰輔

S9-2 A β オリゴマーに焦点を当てたアルツハイマー病の疾患修飾へのアプローチ

昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 小野賢二郎

S9-3 ネットワーク解析から解き明かすA β 病態

国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部 飯島 浩一

S9-4 原因因子や危険因子に着目した病態解明, 治療薬開発

国立長寿医療研究センター 篠原 充

S9-5 アミロイドカスケード仮説: アルツハイマー病の原因遺伝子, 感受性遺伝子からの考察

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 宮下 哲典

シンポジウム 10 社会から求められる認知症専門医の在り方について

11月26日(木) 15時20分～17時20分 (第4会場 4階 レセプションホール)

座長: 富本 秀和 (三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学)

新井 哲明 (筑波大学医学医療系)

S10-1 社会から求められる認知症専門医の在り方について

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学 富本 秀和

S10-2 認知症専門医の在り方について—厚生労働省の立場から

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課認知症対策専門官 田中 稔久

S10-3 認知症専門医の伴走で, 本人や家族は認知症とともによりよく生きる

認知症の人と家族の会 鎌田 松代

S10-4 地域医療の立場から見た『認知症専門医』の在り方

公益社団法人鳥取県医師会/社会医療法人明和会医療福祉センター渡辺病院 渡辺 憲

S10-5 社会から求められる認知症専門医の在り方について ~医師会の立場から~

公益社団法人日本医師会 釜菴 敏

シンポジウム 11 BPSD の早期診断と介入

オンデマンド配信

座長：水上 勝義（筑波大学人間総合科学学術院）
橋本 衛（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室）

- S11-1 外来における BPSD の早期診断と介入について
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 橋本 衛
- S11-2 認知症初期集中支援チームにおける BPSD の早期診断と介入について
公益財団法人浅香山病院精神科 繁信 和恵
- S11-3 初期認知症者に対する患者単独面接を用いた BPSD への早期介入の試み
（医）医誠会みつぐまち診療所／NPO 法人認知症予防・生き方支援センター HARUKAZE 津野田尚子
- S11-4 早期 BPSD の薬物療法について
日本医科大学武蔵小杉病院精神科 岸 泰宏

シンポジウム 12 認知症初期集中支援チームの現状と課題

オンデマンド配信

座長：粟田 主一（東京都健康長寿医療センター研究所）
松原 悦朗（大分大学医学部 神経内科学講座）

- S12-1 わが国の認知症初期集中支援推進事業の現状と課題
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 武田 章敬
- S12-2 認知症初期集中支援チームと自治体の役割
東京都板橋区役所 湊 理恵
- S12-3 地域包括支援センターと認知症初期集中支援チーム
社会福祉法人豊田市社会福祉協議会基幹包括支援センター 石黒富美子
- S12-4 地方での認知症疾患医療センターと認知症初期集中支援チーム～診断後支援の取り組み～
医療法人大誠会／社会福祉法人久仁会 田中 志子
- S12-5 認知症サポート医と認知症初期集中支援チーム
医療法人社団梶社会西田医院／東京都医師会理事 西田 伸一

シンポジウム 13 臨床疫学的見地からみた認知症予防の可能性

11月27日（金）10時00分～12時00分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

座長：二宮 利治（九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野）
武田 雅俊（大阪河崎リハビリテーション大学）

- S13-1 Can Social Interaction Improve Cognitive Functions? : the I-CONNECT Project
University of Michigan and Oregon Health & Science University Hiroko Dodge
- S13-2 久山町研究の知見からみた認知症予防の可能性
九州大学大学院医学研究院精神病態医学／九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学 小原 知之
- S13-3 Prevention of dementia from a population-based cohort study in Nakajima, Japan
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） 山田 正仁
- S13-4 老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）からみた認知症予防
国立長寿医療研究センター 大塚 礼
- S13-5 都市に暮らす認知機能低下高齢者の生活実態と社会的孤立の解消に向けた地域づくり
東京都健康長寿医療センター研究所 粟田 主一

シンポジウム 14 脳ドック学会との合同シンポジウム；脳検診による認知症予防・早期発見の可能性を探る

11月27日（金） 10時00分～12時00分（第4会場 4階 レセプションホール）

座長：佐々木真理（岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門）
鈴木 倫保（山口大学医学部先進温度神経生物学講座）

S14-1 脳循環障害の早期発見と認知症予防

滋賀県立総合病院研究所 山内 浩

S14-2 脳小血管病

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学 伊井裕一郎

S14-3 脳ドックにおける認知症予防の取り組み

島根県立中央病院脳神経外科 井川 房夫

S14-4 脳アミロイドクリアランス機構

国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科 猪原 匡史

シンポジウム 15 睡眠障害と認知症

オンデマンド配信

座長：平田 幸一（獨協医科大学）
朝田 隆（東京医科歯科大学）

S15-1 加齢に伴う睡眠の変化

東京足立病院／日本大学医学部精神医学系 内山 真

S15-2 睡眠薬と転倒

大阪回生病院睡眠医療センター 谷口 充孝

S15-3 認知症患者と睡眠障害

獨協医科大学医学部 平田 幸一

S15-4 レム睡眠行動異常症

獨協医科大学看護学部看護医科学（病態治療）領域／獨協医科大学病院睡眠医療センター 宮本 雅之

S15-5 不眠症治療薬は認知症のリスクとなるか？ その益と害

秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座 三島 和夫

シンポジウム 16 認知症と自動車運転

オンデマンド配信

座長：三村 將（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）
上村 直人（高知大学精神科）

S16-1 ドライビングシミュレータを用いた認知症患者の自動車運転能力の解析と中止指導

藤田医科大学七栗記念病院内科 脇田 英明

S16-2 認知症及び認知機能低下を有する方の自動車運転能力評価手法の開発

福岡国際医療福祉大学医療学部／佐賀大学医学部脳神経内科／
（公財）交通事故総合分析センター 堀川 悦夫

S16-3 認知症と高齢運転者対策～警察による取り組みと医療の連携

警察大学校交通教養部 岡本 努

S16-4 高齢者の運転能力向上の可能性

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 島田 裕之

S16-5 認知症の背景疾患別運転行動と事故危険性

高知大学医学部神経精神科 上村 直人

シンポジウム 17 SNAP の背景疾患：PART, AGD, LATE の臨床病理

11月27日（金） 13時30分～15時30分（第1会場 2階 センチュリーホール）

座長：山田 正仁（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））
東海林幹夫（公益財団法人老年病研究所附属病院）

- S17-1 Primary age-related tauopathy (PART) の臨床病理
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） 山田 正仁
- S17-2 Argyrophilic grain disease (AGD) の臨床病理
きのこエスポアル病院精神科／岡山大学大学院精神神経病態学 横田 修
- S17-3 老化に伴う TDP43 蛋白異常症の臨床病理
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／
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
- S17-4 画像からみた SNAP の背景疾患
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
- S17-5 生化学マーカーからみた SNAP の背景病理
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

シンポジウム 18 炎症からみたアルツハイマー病

11月27日（金） 13時30分～15時30分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

座長：遠山 育夫（滋賀医科大学神経難病研究センター）
山中 宏二（名古屋大学環境医学研究所）

- S18-1 神経炎症におけるグリア細胞の神経毒性的活性化
島根大学医学部精神医学講座 橋岡 禎征
- S18-2 ミクログリアに発現する神経変性疾患危険因子 TREM2 の機能解析
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 城谷 圭朗
- S18-3 Microglial contributions to neurodegeneration in tauopathy
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 佐原 成彦
- S18-4 The contribution of the microbiota to inflammation in the neurodegenerative disorders
University of Louisville School of Medicine Robert P. Friedland

シンポジウム 19 血管性認知症のニューフロンティア

オンデマンド配信

座長：水野 敏樹（京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学）
北川 一夫（東京女子医科大学脳神経内科）

- S19-1 高血圧，ミクログリアからみた白質病変
京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科／京都府立医科大学神経内科学 小泉 崇
- S19-2 大脳白質病の臨床的意義とリスク
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 櫻井 孝
- S19-3 脳小血管病の画像—病理比較研究の新しい手法
三重大学脳神経内科 石川 英洋
- S19-4 アルツハイマー病と脳アミロイド血管症と白質病変
国立循環器病研究センター脳神経内科／Faculty of Medicine, University of Southampton 齊藤 聡

シンポジウム 20 α シヌクレイノパチーと認知症

11月27日(金) 13時30分～15時30分 (第4会場 4階 レセプションホール)

座長: 高橋 良輔 (京都大学大学院医学研究科臨床神経学)

織茂 智之 (関東中央病院脳神経内科)

S20-1 パーキンソン病の幻視発症機構

三重大学脳神経内科 松浦 慶太

S20-2 α シヌクレイノパチーの分子病態アップデート2020: 治療ターゲットは何か?

日本赤十字社大阪赤十字病院脳神経内科 高橋 牧郎

S20-3 パーキンソン病・レヴィ小体型認知症の自律神経障害

関東中央病院脳神経内科 織茂 智之

S20-4 パーキンソン病における認知機能障害

国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科/東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 馬場 徹

シンポジウム 21 原発性進行性失語の症候と病態

オンデマンド配信

座長: 鈴木 匡子 (東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学)

武田 篤 (国立病院機構仙台西多賀病院)

S21-1 原発性進行性失語の言語症状の特徴

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 成田 涉

S21-2 PPAの原因疾患の認知機能障害/神経症状の特徴

医療法人花咲会かわさき記念病院 長濱 康弘

S21-3 変性性認知症における言語症状とPPAの関係

清山会医療福祉グループいずみの杜診療所 松田 実

S21-4 原発性進行性失語(PPA)の背景病理と神経放射線学的特徴

山形大学医学部精神医学講座 小林 良太

シンポジウム 22 認知症患者の権利擁護—医療上の意思決定支援のあるべき姿—

オンデマンド配信

座長: 齋藤 正彦 (東京都立松沢病院)

内海久美子 (砂川市立病院認知症疾患医療センター)

S22-1 臨床の場の意思決定支援とは

東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター 井藤 佳恵

S22-2 成年後見法の歴史と意思決定『支援』

東京都立松沢病院 齋藤 正彦

S22-3 医療同意能力評価と意思決定支援

京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学 成本 迅

S22-4 身上監護と意思決定支援

中央大学法学部 小賀野晶一

シンポジウム 23 疾患修飾薬開発の基盤構築: TRC (Trial-ready cohort) と国際連携

11月28日(土) 10時00分～12時00分 (第2・3会場 1階 白鳥ホール)

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)

中島 健二 (国立病院機構松江医療センター)

S23-1 J-ADNI研究からJ-TRCへ

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 岩坪 威

S23-2 時間軸を念頭に認知症の人等の全国的な情報登録システム (オレンジレジストリ)

東京都健康長寿医療センター 鳥羽 研二

- S23-3 DIAN-Japan：観察研究からゲノム医療への展開
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
- S23-4 行政からみた治験推進と治験即応コホートの役割
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

シンポジウム 24 認知症対策基本法はどうあるべきか；共生社会の実現に向けて

11月28日（土） 10時00分～12時00分（第5会場 4階 141+142）

座長：今井 幸充（医療法人社団翠会和光病院）

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）

- S24-1 認知症基本法案の策定について
公明党認知症対策推進本部副本部長・参議院議員 秋野 公造
- S24-2 人権を根幹に、希望のある社会を本人と創る
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
- S24-3 基本法の役割と期待
NPO 法人認知症フレンドシップクラブ 徳田 雄人
- S24-4 日本認知症学会の立場から認知症基本法に期待すること
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部 秋山 治彦
- S24-5 家族・支援者の立場から、基本法制定への期待と要望
公益社団法人認知症の人と家族の会 鈴木 森夫

シンポジウム 25 神経変性疾患に対する核酸医薬開発

オンデマンド配信

座長：木下 彩栄（京都大学）

富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科）

- S25-1 核酸医薬開発の現状と今後の展望
国立医薬品食品衛生研究所 井上 貴雄
- S25-2 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法
国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部 青木 吉嗣
- S25-3 核酸医薬を用いたトランスサイレチン型アミロイドーシス治療
信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科 関島 良樹
- S25-4 中枢神経疾患に対する核酸医薬
東京医科歯科大学脳神経病態学分野脳神経内科 横田 隆徳

シンポジウム 26 精神疾患の病理病態解析～認知症との関係を探る

オンデマンド配信

座長：齊藤 祐子（東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム神経病理学／高齢者バイオリソースセンター）

岡村 信行（東北医科薬科大学医学部薬理学）

- S26-1 シナプス可塑性のトランスレーショナルリサーチ
横浜市立大学大学院医学研究科生理学教室 高橋 琢哉
- S26-2 セロトニントランスポーターのエピゲノム解析による精神疾患と認知症の病態解析
熊本大学大学院生命科学研究部分子脳科学講座 岩本 和也
- S26-3 精神疾患の病理：蛋白蓄積症の観点から
きのこエスポアール病院精神科 横田 修
- S26-4 精神神経疾患の脳病理—かつて Dementia Praecox とよばれた病理から—
名古屋大学医学系研究科精神医療学講座 入谷 修司
- S26-5 神経変性疾患における精神症状と病理
東京都健康長寿医療センター神経病理 齊藤 祐子

シンポジウム 27 多職種による女性の特性を生かした認知症支援

オンデマンド配信

座長：内海久美子（砂川市立病院認知症疾患医療センター）

中西 亜紀（大阪市立弘済院附属病院）

S27-1 認知症看護認定看護師の役割と育成

三重県立看護大学 六角 僚子

S27-2 リハビリテーションスタッフの役割と育成

国立長寿医療研究センターリハビリテーション科 大沢 愛子

S27-3 認知症領域における精神保健福祉士の役割と育成の課題

公益財団法人浅香山病院医療福祉相談室 柏木 一恵

S27-4 特有のジェンダー課題とはどのようなものか—臨床心理士による介護者支援

西熊谷病院埼玉県認知症疾患医療センター／国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター
原 祐子

S27-5 男女共同参画推進委員会によるアンケート調査結果報告

東京女子医科大学附属成人医学センター 松村美由起

シンポジウム 28 治る認知症 treatable dementia へのアプローチ

オンデマンド配信

座長：和田 健二（川崎医科大学認知症学）

前田 哲也（岩手医科大学内科学講座脳神経内科・老年科分野）

S28-1 甲状腺疾患・橋本脳症と認知症

福井県立大学看護福祉学部・研究科 米田 誠

S28-2 特発性正常圧水頭症の診断と治療

高知大学医学部神経精神科学講座 數井 裕光

S28-3 うつ病・双極性障害～認知症との鑑別ではなく、両者の併存を前提として～

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 寺田 整司

S28-4 薬剤性認知機能障害

鳥取大学医学部附属病院脳神経内科 足立 正

シンポジウム 29 光技術の認知症研究への応用の可能性

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）

永井 義隆（大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄附講座）

S29-1 放射光を用いたレビー小体の微細構造解析

市立豊中病院神経内科 荒木 克哉

S29-2 クライオ電子顕微鏡による生体分子・細胞構造の現状

東京大学医学部生体構造学分野 吉川 雅英

S29-3 誘導ラマン散乱イメージングの医学・生物学応用

東京大学大学院工学系研究科電気系工学専攻 小関 泰之

S29-4 光濃縮型超高感度バイオセンサーによる認知症研究への展開

大阪府立大学大学院理学系研究科物理科学専攻／大阪府立大学研究推進機構 LAC-SYS 研究所 飯田 琢也

シンポジウム 30 認知症に優しい共生の街づくり

オンデマンド配信

座長：繁田 雅弘（東京慈恵会医科大学）

武地 一（藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科）

- S30-1 神戸市の目指す認知症の人にやさしいまちづくり
神戸大学大学院保健学研究科 古和 久朋
- S30-2 企業サポーターと共にめざすオレンジタウン
藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科 武地 一
- S30-3 認知症の人の身体合併症での入院へのサポートシステム
名鉄病院名古屋市認知症疾患医療センター 宮尾 眞一
- S30-4 認知症を地域で支える～SHIGETA ハウスプロジェクトから地域ネットワークを構築する～
湘南いなほクリニック 内門 大丈
- S30-5 認知症の人の意思決定支援
京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学 成本 迅

【学会賞受賞講演】

- 11月28日（土） 10時00分～11時00分（第4会場 4階 レセプションホール）
座長：遠山 育夫（滋賀医科大学神経難病研究センター）
神崎 恒一（杏林大学医学部高齢医学）
- 基礎 認知症の進行を規定する因子の解析と診断・治療法への応用
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学／
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 武田 朱公
- 臨床 アルツハイマー病の早期診断に資するバイオマーカーの探索
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

【ディベート・セッション】

- ディベート・セッション1
- 認知症診療に脳イメージング検査は必須か？ Yes or No
11月28日（土） 9時00分～9時50分（第4会場 4階 レセプションホール）
座長：丸山 博文（広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学）
- DS1-1 認知症診療に脳イメージング検査は必須か？「Yes」の立場から
井門ゆかり脳神経内科クリニック 井門ゆかり
- DS1-2 認知症診療では脳イメージング検査の役割を重視すべきではない
八千代病院愛知県認知症疾患医療センター 川畑 信也

- ディベート・セッション2
- レビイ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は同じ病気か？ Yes or No
11月28日（土） 11時10分～12時00分（第4会場 4階 レセプションホール）
座長：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）
- DS2-1 レビイ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は同じ病気か？「Yes」の立場から
東京都立松沢病院精神科・神経内科 西尾 慶之
- DS2-2 レビイ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は同じ病気か？「No」の立場から
藤田医科大学脳神経内科 渡辺 宏久

- ディベート・セッション3
- 認知症ケアに advance care planning（ACP）は必要か？ Yes or No
11月28日（土） 13時20分～14時10分（第5会場 4階 141+142）
座長：本間 昭（お多福もの忘れクリニック）
- DS3-1 認知症ケアに advance care planning（ACP）は必要か？「Yes」の立場から
三重県立看護大学在宅・公衆衛生看護学 篠原 真咲

DS3-2 認知症ケアに advance care planning (ACP) は必要か? 「No」の立場から

医療法人いせ山川クリニック 山川 伸隆

【認知症 CPC】

認知症にかかわる医師のための臨床神経病理カンファレンス

11月28日(土) 13時20分~15時20分 (第4会場 4階 レセプションホール)

座長: 高尾 昌樹 (国立精神・神経医療研究センター臨床検査部)

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))

DC1 急速に運動・認知機能障害が進行し、もの忘れ外来受診後経過3年で死亡した83歳女性剖検例

臨床: 医療法人さわらび会福祉村病院 金田 大太

Discussant: 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 下畑 享良

病理: 高齢者バイオソースセンター 松原 知康

DC2 独居生活で意識障害を主訴に救急外来に搬送された75歳男性の剖検例

臨床: 横浜旭中央総合病院 松尾 知彦

Discussant: 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

病理: 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部 水谷 真志

【専門医試験対策講座】

専門医試験対策講座 1

11月27日(金) 9時00分~9時30分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

座長: 櫻 篤 (高槻病院リハビリテーションセンター)

SE1 認知症ケアに必要な社会制度・資源・倫理の理解

三重大学医学部附属病院認知症センター (脳神経内科) 吉丸 公子

専門医試験対策講座 2

11月27日(金) 9時30分~10時00分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

座長: 川畑 信也 (八千代病院神経内科愛知県認知症疾患医療センター)

SE2 認知症の評価スケール

花咲会かわさき記念病院 福井 俊哉

専門医試験対策講座 3

11月27日(金) 10時00分~10時30分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

座長: 松田 博史 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター)

SE3 認知症の画像診断

三重大学医学部地域支援神経放射線診断学講座 前田 正幸

専門医試験対策講座 4

11月27日(金) 10時30分~11時00分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

座長: 長田 乾 (横浜総合病院臨床研究センター)

SE4 症例報告書に必要な神経心理学的所見の記載法

清山会医療福祉グループいずみの杜診療所 松田 実

専門医試験対策講座 5

11月27日(金) 11時00分~11時30分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

座長: 飯嶋 睦 (東京女子医科大学脳神経内科)

SE5 症例報告書に必要な神経学的所見の記載

名古屋市立大学神経内科 松川 則之

専門医試験対策講座 6

11月27日（金） 11時30分～12時00分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

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）

SE6 BPSDの薬物・非薬物療法

国立長寿医療研究センター精神科 安野 史彦

専門医試験対策講座 7

11月27日（金） 13時30分～14時00分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

座長：西村 正樹（滋賀医科大学神経難病研究センター）

SE7 試験に必要な神経病理の基礎知識

三重大学医学部附属病院病理診断科／愛知医科大学加齢医科学研究所 三室 マヤ

専門医試験対策講座 8

11月27日（金） 14時00分～14時30分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

座長：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）

SE8 認知症の治療

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 葛谷 聡

専門医試験対策講座 9

11月27日（金） 14時30分～15時00分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

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）

SE9 症例報告書審査のポイント

藤田医科大学七栗記念病院内科 脇田 英明

専門医試験対策講座 10

11月27日（金） 15時00分～15時30分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

座長：池田 学（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室）

SE10 認知症専門医の将来像

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学 新井 哲明

【音楽療法ワークショップ】

11月27日（金）14時～15時（展示会場 名古屋国際会議場イベントホール）

佐藤 正之（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（国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 地域・司法精神医療研究部
東京都立産業技術大学院大学 認知症・神経心理学講座）

（概要）認知症への音楽療法の効果について、この10年間で多くの報告がなされるようになった。特に、BPSDに対しては「認知症疾患診療ガイドライン2017」で初めて記載がなされ、推奨グレード2C（弱いエビデンス・弱い推奨）を与えられている。さらに、コストパフォーマンスに関しても、非薬物療法の中で音楽療法がもっとも優れているとの報告が海外からなされている。患者数の激増が予想される中、認知症への音楽療法の理論と実技を概観することは、時宜を得ている。本ワークショップでは、認知症に対する音楽療法について、理論と実践の両面を講義形式で紹介する。前半は、音楽療法の基本原理と、現時点での認知症への音楽療法のエビデンスについて解説する。後半は、認知症に対する音楽療法の具体的手法について、楽器による実演などを用いながら紹介する。

【臨床美術作品展～「今」触れる、「今」生きる。】

〔企画〕京都＜臨床美術＞をすすめるネットワーク

〔協力〕京都府立医科大学医学研究科神経内科学

医療法人社団信悠会 木村クリニック

特定非営利活動法人 日本臨床美術協会

開催場所：名古屋国際会議場1号館 1階イベントホール

開催時間：11月26日（木）9:00～17:00

11月27日（金）9:00～16:00

臨床美術とは、絵やオブジェなどの作品を楽しみながら作る事によって脳を活性化させ、高齢者の介護予防や認知症の予防・症状改善、働く人のストレス緩和、子どもの感性教育などに効果が期待できる芸術療法（アートセラピー）のひとつです。1996年に金子健二を中心として芸術家と医師と家族ケアアドバイザーの協力のもと開発されました。《五感への刺激》《リラックスできるコミュニケーション》《誰でも楽しめるアートプログラム》等が特徴です。京都府立医科大学神経内科では認知症患者とその家族を対象とした講座を12年間試みています。本展では木村クリニック併設の「アールブリュ」で創作された作品紹介とワークショップで臨床美術をご紹介します。

【市民公開講座】

識る、観る、防ぐ認知症

11月29日（日）13時30分～15時30分（三重県総合文化センター中ホール）

座長：和泉 唯信（徳島大学病院神経内科）

1. わかりやすい認知症のはなし；認知症を疑ったら。

札幌医科大学医学部神経内科学講座 下濱 俊

2. わかりやすい認知症のはなし；認知症はどうしたらよくなりますか？

東京医科大学高齢総合医学分野 櫻井 博文

座長：前島伸一郎（金城大学）

3. 認知症にまつわる法律のはなし

楠井法律事務所、三重大学 楠井 嘉行

【スポンサードセミナー】

スポンサードセミナー 1 認知症診療に潜む高齢者てんかん

11月26日(木) 12時20分～13時10分 (第1会場 2階 センチュリーホール)

共催：エーザイ株式会社

座長：塩崎 一昌 (横浜市総合保健医療センター)

演者：鶴飼 克行 (総合上飯田第一病院)

(概要) 高齢化が進行する我が国において、もの忘れ外来に従事するなかで、慢性的脳疾患であるてんかんは必ず鑑別診断しなければならない疾患の一つである。高齢者てんかんは、非定型的な症状を呈するため、認知症と誤診されやすいことが知られている。今後の超高齢化や高齢者人口の増加に伴って、高齢初発てんかんの発症数が増加することに加え、幼少時以降てんかんに罹患する患者が累積していくことで、高齢者におけるてんかん有病率は高くなり、その1%強が罹患するといわれている。

本講演では、高齢者てんかんと他疾患との鑑別を目的としたスクリーニング問診票の収集結果に触れるとともに、高齢者てんかんの薬物治療のポイントについて解説する。

スポンサードセミナー 2 高齢発症てんかんの診断と治療：tips and pitfall

11月26日(木) 12時20分～13時10分 (第2会場 1階 白鳥ホール(南))

共催：第一三共株式会社

座長：長田 乾 (横浜総合病院臨床研究センター)

演者：松本 理器 (神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野)

(概要) 本邦では世界に先駆けて超高齢社会が到来し、てんかん患者の年間発症率はUカーブ(小児と高齢者で発症率が高い)へと変化した。高齢で発症するてんかんは、大半が症候性部分てんかんであり、原因としては、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、次いで認知症が多い。近年、認知症の進行期のみならずMCIから発症前後にてんかんが出現することや、自己免疫介在性脳炎がくすぶり、慢性の経過で認知機能障害やてんかんを引き起こすことが明らかになってきた。高齢発症てんかんの発作の特徴と治療について概説し、特に認知症の症状との鑑別からtips and pitfallを紹介したい。

スポンサードセミナー 3 認知症発症リスクの把握と発症前介入：実臨床での意義と可能性

11月26日(木) 12時20分～13時10分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

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：新井 平伊 (アルツククリニック東京)

(概要) 2025年には日本の認知症患者数が約700万人になると推計されているが、近年FINGER Studyを始めとする多くの研究から危険因子への介入により認知症発症・進行を遅らせる可能が示唆されている。2019年にはWHOにより「認知機能低下および認知症のリスク低減」ガイドラインが発行され、多面的介入による認知症予防がますます現実味を帯びてきた。そこで、これまでのアルツハイマー病研究の成果をふまえながら、健常者、主観的認知機能低下(SCD)、軽度認知機能障害(MCI)といった発症前における認知症発症リスクの把握や非薬物的介入の意義と可能性について、実臨床の観点から自験例も含めて紹介し話題提供としたい。

スポンサーセミナー 4 BPSD 解決のキーポイント～臨床現場で求められる対応とは？～

11月26日（木） 12時20分～13時10分（第4会場 4階 レセプションホール）

共催：小野薬品工業株式会社

座長：小野賢二郎（昭和大学医学部 内科学講座脳神経内科学部門）

演者：小林 直人（医療法人湖山荘あずま通りクリニック）

（概要）認知症診療を円滑に行っていくためには、BPSD 対策が大きな鍵となる。近年では、BPSD に対応するためのガイドラインが整備され、臨床現場でも広く利用されつつある。BPSD の起こり方は患者の元来からの性格、疾患由来の感情障害、環境的問題、介護者の精神状態、対応法など、多面的な因子に左右されるために、その一つ一つを紐解きながら関わっていくことは極めて難しい。多忙な臨床現場では、即時に状況を判断し、病状に合わせて適切にアプローチすることが求められるが、今日明日に何とかして欲しいといった「待てない BPSD」に対して、専門医はどのようにアプローチすべきであろうか。講演では実臨床に基づいた視点から、その対応法について論じたい。

スポンサーセミナー 5 炎症疾患としてのアルツハイマー病

11月26日（木） 13時20分～14時10分（第1会場 2階 センチュリーホール）

共催：中外製薬株式会社

座長：岩坪 威（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）

演者：富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室）

（概要）アルツハイマー病（AD）患者脳においては、凝集したアミロイドβを主な成分とする老人斑が蓄積し、変性突起の出現、更なるその周囲に活性化ミクログリアの集簇や、アストロサイトの活性化が認められます（Heneka et al., *Lancet Neurol* 2015）。近年のゲノムワイド関連解析において多数の遺伝学的 AD リスク因子が同定され、その遺伝子の多くがグリア細胞に特異的、選択的に発現していることが確認されました（Takatori et al., *Adv Exp Med Biol*. 2019）。そこで AD を炎症疾患として捉え、脳内炎症を担っているグリア細胞を標的細胞とした治療法開発が注目されています。その最新の知見と、我々が最近進めているグリア細胞病態に関する研究について紹介したいと思います。

スポンサーセミナー 6 認知症診療における核医学診断の有用性～認知症を形態と機能で診る～

11月26日（木） 13時20分～14時10分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

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：武地 一（藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科）

演者：和田 健二（川崎医科大学認知症学）

（概要）認知症の診断は認知症診療の第一歩である。認知症には様々な認知症疾患があり、特に高齢期において複数の病態が合併した場合や典型的な症状を示さない非典型例がある。認知症疾患の鑑別診断には、既往症を含めた病歴、身体診察や神経心理学的な評価は重要であるが、画像検査も重要となる。形態学画像に加え核医学検査を用いて背景にある病態を明らかにすることは、診断後の治療やケアの充実につながる。本セミナーでは、症例提示をしながら認知症診療における核医学診断の有用性について解説する。

スポンサードセミナー 7 多発性硬化症における認知機能障害

11月26日(木) 13時20分～14時10分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

共催: バイオジェン・ジャパン株式会社/エーザイ株式会社

座長: 松川 則之 (名古屋市立大学病院脳神経内科)

演者: 中原 仁 (慶應義塾大学医学部神経内科)

(概要) 多発性硬化症 (MS) は主に若年成人を侵す中枢神経系脱髄疾患である。約3割の患者にはMS診断以前より認知機能障害が生じており、その割合は、再発寛解型MSで約5割、二次性進行型MSでは約8割以上と病歴と共に増加の一途を辿る。MSの認知機能障害は脱髄量よりも脳萎縮に相関が強いが、他方でcognitive reserveが働くことも示されている。MS患者の失業理由としても認知機能障害は重要であり、若年に発症し根治的治療のないMSにおいては喫緊の課題である。顕在化した認知機能障害に対する有効な薬物療法は乏しく、発症早期からの病態修飾薬導入が重要である。本講演ではMSの病態と治療戦略について、認知機能障害に焦点を当てながら概説する。

スポンサードセミナー 8 新たに発見された「自浄」と「自傷」の脳内不要物排出メカニズムと認知症病態

11月26日(木) 13時20分～14時10分 (第4会場 4階 レセプションホール)

共催: ノバルティス ファーマ株式会社 メディカル本部

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: 田桑 弘之 (国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所)

(概要) 認知症発症の引き金となる病原性タンパクを脳内から除去することは、重要な治療戦略の1つとなりうる。近年、この老廃物の脳外排出系として、脳内の水の流れを利用したグリアリンパ系などが注目されているが、メカニズムとして未解明な部分は多い。

我々はこれまでに、二光子顕微鏡を用いて認知症マウス生体脳内の細胞動態を観察し、これまで全く知られていなかった「自浄」と「自傷」の2つの脳外排出メカニズムを発見した。そこでは、ミクログリアとアストロサイトとマクロファージが連携をして脳実質内の病原性タンパクを脳外へと排出する。本講演では、この新たな脳外排出メカニズムを中心に紹介し、さらに将来的な治療応用について議論する。

スポンサードセミナー 9 特発性正常圧水頭症を見落とさない為の最新 EBM を知る

～ガイドライン改定のポイントと Stroop Test アプリケーションの有用性～

11月27日(金) 8時00分～8時50分 (第2会場 1階 白鳥ホール(南))

共催: ヤンセンファーマ株式会社/Integra Japan 株式会社

座長: 徳田 隆彦 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所)

演者: 中島 円 (順天堂大学大学院医学研究科脳神経外科学)

(概要) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、高齢者に認知症、歩行障害、尿失禁をもたらす疾患で、脳脊髄液が吸収されにくくなり、脳内に貯留する病態です。余剰な脳脊髄液を体内で吸収できるようにデバイス留置する脳脊髄液シャント術で症状が改善することが知られています。わが国では世界に先駆け、2004年に本疾患に関する診断・治療のガイドライン初版、2011年には第2版が刊行されました。ガイドラインの出版により、本疾患は少しずつ認知されるようになったものの、2012年全国疫学調査の結果では、治療の恩恵を受ける患者は予想される対象患者の1割にも満たないことが明らかになりました。また的確に診断されたiNPHに対するシャント治療は介護レベルを改善させることから、手術費を含む医療費と介護費を対比すると、トータルのコストは術後2年では黒字に転じることが示されました。医療経済効果も期待できる治療をより多くの患者さんが受けられるように、認知症診療に携わる方に具体的なポイントを解説いたします。

スポンサードセミナー 10 パーキンソン病治療の実態と展望

11月27日（金） 12時20分～13時10分（第1会場 2階 センチュリーホール）

共催：エーザイ株式会社

座長：織茂 智之（関東中央病院脳神経内科）

演者：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）

（概要）パーキンソン病（PD）治療は、その症状が複雑で投薬パターンも多岐にわたっており、薬物治療が実臨床でどのように行われているかは十分に明らかになっていない。そこで本セミナーでは、全国のDPC導入医療機関から収集した2008年～2016年までのビッグデータによる処方の実態と、これらの縦断的解析結果について紹介する。また2018年にPD診療ガイドラインが刷新されたが、その後も新規薬剤がいくつか登場し、PD治療の選択肢も増えてきた。我々はこうした流れを踏まえた上で、日常診療に臨む必要があると思われる。

スポンサードセミナー 11 認知症診療に関連する諸問題～医師としてこれだけは知っておきたい法律の知識～

11月27日（金） 12時20分～13時10分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

共催：第一三共株式会社

座長：新井 平伊（アルツククリニック東京）

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）一般的に認知症診療は、病歴聴取と問診・診察、神経心理検査、脳画像検査の4つが重要な要因である。認知症と診断後に妄想や幻覚、暴力行為などの活発な行動・心理症状が出現する際に対応に苦慮することも少なくない。非薬物療法が奏功しないこともしばしば経験する。拒薬を示す場合に患者本人に黙って向精神薬などを使用せざるを得ないことも経験する。このような手段は果たして許されるのか。判断能力が喪失した認知症患者に対する病名告知は適切なのか。身体拘束に違法性はないのか。認知症診療は法的な問題と絡みあった場面が多々みられる。本講演では認知症診療に関連する諸問題のなかでこれらの問題について考えてみたい。

スポンサードセミナー 12 レビー小体型認知症（DLB）と prodromal DLB の多様性を考える —精神症状発症型 DLB を中心に—

11月27日（金） 12時20分～13時10分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

共催：大日本住友製薬株式会社

座長：朝田 隆（筑波大学名誉教授）

演者：小林 良太（山形大学医学部 精神医学講座）

（概要）レビー小体型認知症（DLB）は、パーキンソン症状、レム睡眠行動障害、認知機能の変動、幻視を中核の特徴とする疾患である。しかし、必ずしも中核の特徴が全て揃うわけではなく、幾つかの症状の組み合わせで発症し症状に“多様性”がある為、診断に苦慮することもある。また、レビー小体の蓄積はDLBと診断される数年前には既に始まっており、その蓄積・進展のバリエーションを反映して、初期症状にも“多様性”をもたらすと想定されている。近年、DLBの前駆期が注目され3つの subtype に分類された。本講演では、前駆期DLBの中でも psychiatric onset DLB を中心に、症状や画像バイオマーカーについて、自験例を交えながら“多様性”をテーマに議論する予定である。

スポンサードセミナー 13 超高齢社会におけるパーキンソン病治療 ～認知機能を考慮した治療アプローチ～

11月27日（金） 12時20分～13時10分（第4会場 4階 レセプションホール）

共催：大塚製薬株式会社

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：和田 健二（川崎医科大学認知症学）

（概要）パーキンソン病（PD）は、黒質線条体ドパミン神経細胞の変性により静止時振戦、筋強剛、無動および姿勢反射障害の運動症状を呈する神経変性疾患であるが、本邦では超高齢社会に伴いPDの高齢化も進行している。PDは運動症状のほか種々の非運動症状を呈し、多様な臨床経過を辿る。なかにはMCI（軽度認知機能障害）や認知症を伴うパーキンソン病（PDD）、精神症状等が併発することが認識されるようになった。

また、PDDにおいては易転倒や嚥下機能障害等の運動症状にも注意を要する。

本講演ではPDDの病理学的機序・疫学に加え、治療上の留意点について解説する。

スポンサードセミナー 14 Living well with dementia

11月27日（金） 16時50分～17時40分（第1会場 2階 センチュリーホール）

共催：ノバルティス ファーマ株式会社

座長：池田 学（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室）

演者：栗田 圭一（東京都健康長寿医療センター研究所／認知症未来社会創造センター）

（概要）Living well with dementiaは、2009年に発表された英国の認知症国家戦略のスローガンであるが、今ではWHOをはじめとするグローバルな認知症施策のキーワードとなっている。直訳すれば、「認知症とともによく生きる」ということになるが、その主語は、認知症とともに生きる本人であり、家族であり、すべての人々であり、社会全体であろう。2019年に閣議決定された認知症施策推進大綱では、「共生」と「予防」を車の両輪として、5つの行動領域の認知症施策を推進するとされている。Living well with dementiaというビジョンの下で、わが国の認知症施策をどのように進め、どのようにしてその進捗を評価すべきか。演者が研究代表者を務めた厚労科研及びAMEDの研究成果を踏まえて解説する。

スポンサードセミナー 15 専門医とかかりつけ医の連携—継続的で有効な診断・治療・ケアのために—

11月27日（金） 16時50分～17時40分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

共催：東和薬品株式会社

座長：柴山 漠人（特定医療法人晴和会あさひが丘ホスピタル）

演者：鷺見 幸彦（国立長寿医療研究センター）

（概要）認知症の診断ことに病型診断は我々専門医にとっても容易なことではない。紹介後の初診時につけた診断が、1年後には別の診断となることも起こりうる。しかしながら病型により進行速度、行動・心理症状の出現状況、合併症、治療薬の効果が異なりそれともなって、ケアの心構えが異なるため、可能な限り正確な病型診断を心がける必要がある。現実的にはすべての患者さんを専門外来でフォローすることは難しく、かかりつけ医の先生との連携が重要となる。本セミナーではかかりつけ医の先生と共有すべき診断、治療上の工夫、ケアの情報、専門医の役割について示す。

スポンサードセミナー 16 認知機能およびアミロイド PET・FDG-PET 画像と関連する生活習慣因子 ～リストバンドセンサを用いた疫学研究～

11月27日(金) 16時50分～17時40分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

共催: ヤンセンファーマ株式会社/武田薬品工業株式会社

座長: 下濱 俊 (札幌医科大学医学部神経内科学講座)

演者: 木村 成志 (大分大学医学部 脳神経内科)

(概要) 2015年から大分県臼杵市において睡眠、会話に関する認知症予防のための具体的な目標値は明らかにするためウェアラブル生体センサを用いた産官学共同研究を行ってきました。855例(平均年齢73.8±5.8歳)に対して活動量・会話量・睡眠因子などの生活習慣データ収集および認知機能検査を施行し、軽度認知障害に対してはアミロイドPET、FDG-PETを追加しました。横断的解析から3276歩以上の歩行、353～434分の睡眠、39分以内の昼寝、80～321分の会話が認知機能を維持するために重要であることを報告しました。さらに、睡眠因子、特に睡眠時間は、脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝と関連していました。

スポンサードセミナー 17 認知症予防のためのフレイル対策

11月27日(金) 16時50分～17時40分 (第4会場 4階 レセプションホール)

共催: 株式会社ツムラ

座長: 秋下 雅弘 (東京大学大学院医学系研究科老年病学)

演者: 荒井 秀典 (国立長寿医療研究センター)

我が国においては高齢者の増加とともにフレイル、認知症などの頻度が増加し、健康長寿の大きな障壁となっている。加齢に伴う認知機能及び身体機能の低下の間には関連が認められることから、認知的フレイルという概念が提唱された。当初、認知的フレイルは、軽度認知機能障害(MCI)と身体的フレイルが合併した可逆性のある病態として提案されたが、十分に定義が定まっているとはいえない。今後は認知機能低下と身体的フレイルの相互関係に関する病態解明とともに、我々がやっている薬剤を用いない多因子介入研究であるJ-MINT研究や漢方薬などによる薬物治療の介入へのエビデンスの構築が求められる。

スポンサードセミナー 18 ガイドラインから見たパーキンソン病認知症とレビー小体型認知症

11月27日(金) 17時50分～18時40分 (第2会場 1階 白鳥ホール(南))

共催: 協和キリン株式会社

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: 武田 篤 (独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院)

(概要) パーキンソン病は運動障害を主とする神経変性疾患であるが、経過の中で8～9割以上の例で認知症を来すことが知られている。

レボドパを中心とする治療法の進歩と予後の改善、患者年齢の高齢化を背景として近年特に認知症の合併が増加している。

その認知機能障害は注意障害、実行機能障害、視空間認知障害が中心でレビー小体型認知症と類似している。

剖検脳でパーキンソン病認知症とレビー小体型認知症を鑑別することは不可能であることも知られ、両者は同じレビー小体病としての臨床経過の中で相対的に区別されている。

パーキンソン病と認知症疾患の診療ガイドラインを比較しつつ、両者の臨床像、診断、治療法について概説したい。

スポンサードセミナー 19 認知症診断を目指した高性能頭部用 PET 装置の性能評価

11月27日(金) 17時50分～18時40分 (第3会場 1階 白鳥ホール(北))

共催: 株式会社島津製作所

座長: 伊藤 健吾 (国立研究開発法人国立長寿医療研究センター)

演者: 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) 厚生労働省が令和元年6月にまとめた「認知症施策推進大綱」の基本的な考え方は、認知症の予防と、万一、認知症となってもそれを遅らせ、希望をもって社会の中で日常生活を送ることができる施策を推進する、というものである。この達成には早期の正確な鑑別診断と介入が必要となる。ここでPET画像のバイオマーカーとしての役割が注目されている。今回、島津製作所が新たに開発した高感度・高分解能PET装置は、最新の検出器技術を頭部検査に特化させて搭載しており、従来型の全身PET/CTよりも鋭敏に脳内病態を捉えることができる可能性を秘めている。当施設ではこの最新の頭部PET装置の初期臨床評価を行う機会を得たので報告する。

スポンサードセミナー 20 認知症の人と家族へのケアをとりまく国際情勢: 認知症施策, 医療介護にかかる社会費用, 心理社会的なアプローチの動向

11月28日(土) 8時00分～8時50分 (第2・3会場 1階 白鳥ホール)

共催: 日本イーライリリー株式会社

座長: 三村 将 (慶應義塾大学医学部精神神経科学教室)

演者: 中西 三春 (公益財団法人東京都医学総合研究所社会健康医学研究センター心の健康ユニット)

(概要) 世界的に認知症の人の大幅な増加が予測される中、認知症対策は公衆衛生政策における優先課題となっている。認知症は進行性であり、根治的な治療が確立されておらず、しばしば認知症の人と家族は十年単位の長い経過を辿る。そのため認知症はケアコストの面でも社会に大きな影響を及ぼす。認知症の医療介護にかかわる社会費用を算出する目的で、異なる国間で同一の手法を用いた観察研究(GERAS研究)が行われている。本発表では日本のGERAS研究の結果を紹介するとともに、他国の結果との比較検証を行う。また、認知症ケアにおける心理社会的なアプローチについて、世界的な推奨とアプローチの開発動向についても紹介する。

スポンサードセミナー 21 高齢者のうつの器質的背景

11月28日(土) 8時00分～8時50分 (第4会場 4階 レセプションホール)

共催: 武田薬品工業株式会社

座長: 岡田 元宏 (三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座精神神経科学分野)

演者: 入谷 修司 (名古屋大学大学院医学系研究科精神医療学講座)

(概要) 高齢者のうつは、症状が定型的でなく、見逃されやすくまた、不定愁訴などの身体症状に隠れていることも多い。また治療においては、一般に難治性で、薬剤の副作用もでやすく注意を要する。そのような病態の背景要因のひとつには、脳の加齢現象がある。また、うつにおける精神機能が停滞する精神運動静止症状は、認知症の症状と峻別が困難なことが多い。うつ症状が認知症に合併する場合や、うつから認知症に移行することもしばしば経験する。今回は、「器質性のうつ」をきたしやすい、パーキンソン病、アルツハイマー病、脳血管性障害について、それらの脳病理と伝達物質との関係を考え、病態からどのように治療を展開すべきかを提案したい。

スポンサードセミナー 22 高齢者認知症の課題と対応

11月28日(土) 9時00分～9時50分 (第5会場 4階 141+142)

共催：東和薬品株式会社

座長：神崎 恒一 (杏林大学医学部高齢医学)

演者：羽生 春夫 (東京医科大学高齢総合医学分野)

(概要) アルツハイマー病 (AD) は加齢とともに増加するが、高齢者では純粋な AD 病理よりも AD+CVD や AD+LBD などの混合病理を示すことが多く、一定の割合で AD に類似したタウオパチーも含まれるため、その早期診断と鑑別は容易ではない。また、多病であり、高血圧や糖尿病などの生活習慣病を合併することが多く、これらが臨床像を修飾し、進行にも影響を与える。さらに、フレイルや種々の身体機能障害を伴い生活機能を悪化させる。このような多くの課題を有するが、予防可能な心血管系危険因子や可逆的なフレイルをコントロールすることによって、発症予防や進行抑制が期待できる可能性があり、今後現実的な対応として期待される。

スポンサードセミナー 23 アルツハイマー病の超早期診断時代を見据えたバイオマーカーの最新知見

11月28日(土) 12時20分～13時10分 (第1会場 2階 センチュリーホール)

共催：エーザイ株式会社

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：春日 健作 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター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をもちいて評価し、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てみたい。

スポンサードセミナー 24 高齢者の不眠症とその治療

11月28日(土) 12時20分～13時10分 (第2・3会場 1階 白鳥ホール)

共催：MSD 株式会社

座長：山田 尚登 (社会医療法人杏嶺会上林記念病院)

演者：内山 真 (東京足立病院/日本大学医学部精神医学系)

(概要) 高齢者の不眠症では、特有の睡眠習慣の変化が病態を引き起こしていることが多い。全身が休息態勢に入るより前の、不適切に早い時間からの就床は、入眠困難を引き起こす。生理的睡眠時間を超えた長い臥床時間は、中途覚醒を増加させ、睡眠維持困難を起こす。現在、GABA 神経系を増強するベンゾジアゼピン受容体作動薬、体内時計を介し睡眠準備を促すメラトニン受容体作動薬、覚醒維持機構を低下させることにより睡眠移行を促進するオレキシン受容体拮抗薬の3種類の睡眠薬が使用可能である。副作用をよく理解して薬剤選択を行い、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ことが重要である。

スポンサードセミナー 25 認知症診療における機能画像検査

11月28日(土) 12時20分～13時10分 (第4会場 4階 レセプションホール)

共催: 富士フイルム富山化学株式会社/日本脳神経核医学研究会/日本核医学会

座長: 渡辺 宏久 (藤田医科大学医学部脳神経内科学)

1. 認知症の診断・予防研究における脳機能画像の有用性

木村 成志 (大分大学医学部神経内科学講座)

(概要) SPECT や PET は、脳機能異常を可視化できるため認知症の鑑別診断だけでなく、臨床研究においても活用されています。本講演では、脳機能画像を用いた認知症の診断および予防に関する研究として① SPECT 画像診断における注意点、②無症候性白質病変の臨床的意義、③生活習慣と PET 画像との関連を紹介します。

2. 認知症診療に繋げる分子イメージングの成果と展望

尾内 康臣 (国立大学法人浜松医科大学光先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室)

(概要) 現在、認知症の診断・鑑別では症状観察が主体であるが、今後は異常蓄積蛋白などへの血液・画像バイオマーカーによる客観的所見に置き換わる時代が来る。中でも分子画像は認知症の脳内に繰り広げられる渾沌を可視化できる技術として首座に位置する。本講演ではアルツハイマー病を中心にこれら渾沌の画像化をお話したい。

スポンサードセミナー 26 認知症と睡眠障害

11月28日(土) 12時20分～13時10分 (第5会場 4階 141+142)

共催: 帝人ヘルスケア株式会社

座長: 伊東 秀文 (和歌山県立医科大学脳神経内科学講座)

演者: 岡 靖哲 (愛媛大学医学部附属病院睡眠医療センター)

(概要) 認知症疾患では、不眠や睡眠呼吸障害、レム睡眠行動異常症、概日リズム障害など様々な睡眠障害を生じる。睡眠の障害と認知症リスクについては、睡眠薬と認知症発症リスクの関連についての議論や、睡眠時のアミロイドβクリアランスが認知機能障害とどのように関連するかについて注目が集まっている。閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は加齢とともに増加する頻度の高い疾患で、認知症にも高頻度に合併する。OSA による睡眠の分断化や低酸素血症が認知症発症に影響を及ぼすことや、経鼻持続陽圧呼吸療法 (CPAP) による OSA 治療が認知機能の改善につながる事が報告されている。睡眠呼吸障害を含む睡眠障害への介入は、認知症予防の観点からも重要である。

スポンサードセミナー 27 西洋薬・漢方薬による不眠症治療—特に認知症高齢者を中心に—

11月28日(土) 13時20分～14時10分 (第2・3会場 1階 白鳥ホール)

共催: クラシエ薬品株式会社

座長: 長井 篤 (島根大学医学部内科学講座内科学第三)

演者: 宮澤 仁朗 (医療法人亀田病院分院亀田北病院)

(概要) 不眠症の治療において先ずもって大切ことは原因を把握して根本治療を試みることに、根本治療と共に必要に応じて睡眠衛生指導などの非薬物療法、更に薬物療法を導入することである。

本邦では不眠症薬物療法において数多くの睡眠薬があるものの、①入眠困難・睡眠維持困難に効果がある②翌日への持ち越し作用がない③耐性・依存性・離脱症状がない④日中の機能を改善する等、全ての要件を満たし患者ニーズに応える理想的な睡眠薬は存在しない。

最近、西洋薬と共に新たな切り口として比較的副作用の少ない漢方薬が不眠症治療に導入されてきている。今回は認知症高齢者を中心に考慮した不眠症治療、漢方薬の特性を活かした補完療法について言及したい。

スポンサードセミナー 28 レビー小体病の病態生理に応じた治療とは？：

QOLと運動症状と精神症状、認知機能障害のバランスを考える

11月28日(土) 14時20分～15時10分 (第5会場 4階 141+142)

共催: 大日本住友製薬株式会社

座長: 坪井 義夫 (福岡大学医学部脳神経内科学)

演者: 高橋 牧郎 (日本赤十字社大阪赤十字病院脳神経内科)

(概要) 2014年の厚生労働省調査によれば我が国のパーキンソン病(PD)患者は高齢化が進行しており、80代以上が約半数である。PDの病態が長期化、高齢化するにつれ認知機能障害は顕在化するが、病理学的にはレビー小体病(LBD)の進行とともに α -synuclein優位のPD、PDDから高度にAD病理を合併するDLBまで一つの疾患スペクトラムと捉えることができる。臨床的にはLBD特にDLBはパーキンソニズムと認知機能障害のバランスを鑑み、患者のQOLを向上させる治療を考える必要がある。本講演ではLBDの病態生理、ガイドラインに基づく治療の実際を概説し、ドパミン製剤の光と影、いかに精神症状を悪化させずに運動症状を改善すべきか、非ドパミン薬のLBD治療への可能性につき自験例を交えて考察する。

【ポスター演題】

＜学会奨励賞候補演題（基礎）＞

11月26日（木） 17時30分～18時50分（第2会場 1階 白鳥ホール（南））

座長：遠山 育夫（滋賀医科大学・神経難病研究センター）

富田 泰輔（東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室）

- P001 アルツハイマー脳におけるラフトの脂質変化と γ セクレターゼの局在・機能変化
北海道大学薬学研究院 羽田沙緒里
- P002 マイクログリアによる光酸化 $A\beta$ 代謝促進機構の解明
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学 小澤 柊太
- P003 新規光酸化触媒による非侵襲的光酸化反応の確立
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学 堀 由起子
- P004 ミクログリアによるアミロイド β 線維貪食機構の解明
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 王 文博
- P005 YAP 依存的ネクローシスは超早期アルツハイマー病態を制御する
東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 田中ひかり
- P006 なぜ $A\beta$ 沈着は脳で多く小脳で少ないのか？—小脳からの盛んな $A\beta$ 排出—
同志社大学生命医科学部 Shahnur Alam
- P007 アルギニンメチル化がFUSの細胞間伝播に与える影響の解析
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 渡邊 成晃
- P008 ADにおけるミクログリアの cannabinoid 受容体2型を介した神経炎症調節について
名古屋大学環境医学研究所病態神経科学 祖父江 顕
- P009 DNAH14 改変マウスにおける脳室上衣線毛機能障害と遅発性慢性水頭症の発現
順天堂大学医学部脳神経外科 川村 海渡
- P010 認知症に対するタウ点鼻ワクチンの開発
京都大学 iPS 細胞研究所 今村 恵子

＜学会奨励賞候補演題（臨床）＞

11月26日（木） 17時30分～18時50分（第3会場 1階 白鳥ホール（北））

座長：神崎 恒一（杏林大学医学部高齢医学）

- P011 アルツハイマー病 continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連
国立長寿医療研究センター 岩田 香織
- P012 アルツハイマー病、軽度認知障害、認知機能正常高齢者の THK-5351 PET 集積
国立長寿医療研究センター放射線科 二橋 尚志
- P013 Association of PGRN and PSAP with tangle pathology in Alzheimer's disease
滋賀医科大学神経難病研究センター Mendsaikhan Anarmaa
- P014 Mitochondrial and glycolytic impairment in Alzheimer's disease : PET study
浜松医科大学光先端医学教育研究センターフォトンクス医学研究部生体機能イメージング研究室 寺田 達弘
- P015 レビー小体型認知症における脳内ミクログリア活性化とタウ沈着の検討
浜松医科大学生体機能イメージング研究室 武内 智康
- P016 本邦のラクナ梗塞患者における NOTCH3 遺伝子変異の保有率と臨床的特徴
国立循環器病研究センター脳神経内科 鷲田 和夫

- P017 心房細動アブレーション治療における脳画像所見と認知機能の変化
三重大学神経病態内科学 加藤奈津子
- P018 地域一般住民における海馬容積の加齢変化と APOEε4 の影響：10 年間の追跡
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 西田裕紀子
- P019 Synthetic MRI を用いた脳梁のミエリン減少と認知機能の評価
産業医科大学放射線科 宮田 真里
- P020 腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 佐治 直樹

【ポスター発表】

オンデマンド配信

<アルツハイマー病；臨床>

- P021 Cognitive features in early AD w/wo CSF p-tau evidence in J-ADNI population
ヤンセンファーマ株式会社 高橋 昌義
- P022 地域住民コホートにおける認知機能障害と身体的フレイルに関する検討
岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野 佐藤 光信
- P023 アルツハイマー病における髄液オレキシン濃度と認知機能の関連
東京医科大学卒後臨床研修センター 平 直子
- P024 認知症高齢者における脳小血管病と歩容変化
国立長寿医療研究センター老年内科部 大釜 典子
- P025 アルツハイマー病の腸内細菌叢構造と認知機能重症度
介護老人保健施設けんちの苑・水海道 若杉 茂俊
- P026 The utility of simple questions to evaluate cognitive impairment
慶應義塾大学医学部神経内科 伊達 悠岳
- P027 髄液バイオマーカー診断された軽症アルツハイマー病の自発書字における漢字能力の検討
京都大学医学研究科臨床神経学 水谷 薫
- P028 髄液バイオマーカーを用いた軽症アルツハイマー病における漢字想起障害の臨床的意義
京都大学医学研究科臨床神経学 葛谷 聡

<アルツハイマー病；画像>

- P029 演題取り下げ
- P030 アルツハイマー病患者の主観的・客観的睡眠障害
岡山大学脳神経内科 田所 功
- 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の 1 例
中村記念南病院脳神経外科 伊東 民雄
- P032 Calibration of a Practical ARIA-E Severity Scale Suitable for Clinical Practice
F. Hoffmann-La Roche Ltd., Pharma Research and Early Development Klein Gregory
- P033 アルツハイマー病による MCI の診断における optic flow タスクを用いた脳磁計測の有用性
金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学） 篠原もえ子
- P034 アルツハイマー病の診断における optic flow タスクを用いた脳磁測定の有効性
株式会社リコー HC 事業本部 小池 暢人
- P035 アルツハイマー病において言語タスク時に右脳の Broca 野相当領域に観測される強い活動
株式会社リコー HC 事業本部 小池 暢人

- P036 軽度認知障害における局所大脳白質病変容積と認知機能との関連
東京医科大学高齢総合医学分野 櫻井 周
- P037 安静時機能的 MRI を用いたアルツハイマー病治療薬による脳機能的結合変化の研究
九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学 山下謙一郎
- P038 アルツハイマー病患者における, PiB PET 所見と MRI 上脳虚血性変化との定量的解析
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 笠原 浩生
- P039 AI による MRI の画像診断
滋賀医科大学神経難病研究センター MR 医学研究部門 椎野 顯彦
- P040 脳神経ネットワークと言語障害の関連について
筑波大学医学医療系臨床医学域精神神経科 太田 深秀
- P041 可逆性扁桃体腫大を認めたアルツハイマー型認知症に伴う高齢発症側頭葉てんかんの一例
国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経内科 松平 敬史
- P042 アルツハイマー型認知症における脳血流低下と心の理論の関係
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 竹之下慎太郎
- P043 認知症重症度評価における, 脳磁図検査の役割
熊谷総合病院脳神経外科 古川 博規
- P044 演題取り下げ
- P045 認知症における脳磁図の有用性とその特性
東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科 平田 容子
- P046 アルツハイマー病において嗅覚障害と関連する脳領域の検討
千葉労災病院認知症疾患医療センター 小島 一步
- P047 アルツハイマー病における神経心理評価尺度と関連する灰白質容積と脳血流部位
千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 平野 成樹
- <アルツハイマー病; 生化学・遺伝子>
- P048 アルツハイマー型認知症の診断において嗅覚能は髄液 A β 42 低下の代用になり得る
国家公務員共済組合連合会虎の門病院認知症疾患センター認知症科 井桁 之総
- P049 血中 miRNA 測定による海馬萎縮の評価
東レ株式会社 大森 智織
- P050 脳脊髄液バイオマーカーの縦断的变化から考察するアルツハイマー病態の進展
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 春日 健作
- P051 神経変性疾患の血漿・脳脊髄液バイオマーカー解析と新規タウ ELISA の開発
老年病研究所附属病院 瓦林 毅
- P052 成人ダウン症候群患者の血漿 NfL 上昇と ApoE フェノタイプの関係
京都府立医科大学医学部神経内科学 笠井 高士
- P053 血漿中アミノ酸プロファイルを用いた軽度認知障害の簡易スクリーニング検査
新潟大学 池内 健
- P054 p3-AIc β 機能部位遺伝子変異の評価
北海道大学大学院薬学研究院 林 理沙
- P055 アルツハイマー病における CAA と血中ホモシステインとの関連
東京都健康長寿医療センター神経内科 金丸 和富
- P056 アルツハイマー病遺伝学的リスク因子 BIN1 がタウ取り込みに及ぼす効果の解析
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学 鴫巢 正樹

- P057 認知症研究におけるブレインバンクの役割—日本ブレインバンクネットの構築とその意義
国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 森島 真帆
- P058 Zooming into CPC 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」WebCPC の試み
新渡戸記念中野総合病院脳神経内科 内原 俊記

<アルツハイマー病；予防と治療>

- P059 デーサービスによるアルツハイマー型認知症への介入効果
京都民医連あすかい病院脳神経内科 本城 靖之
- P060 演題取り下げ
- P061 アルツハイマー型認知症のBPSD（拒薬，妄想，興奮）に対し Blonanserin tape が著効した1例
医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院 鈴木 匠
- P062 高齢者アルツハイマー病における凝固活性化及び血管障害マーカーの検討
社会医療法人財団松原愛育会松原病院 齊藤 正典
- P063 若年性アルツハイマー型認知症の臨床病態の検討
国立病院機構甲府病院脳神経外科 長沼 博文
- P064 家族と同居している女性の地震被災後のMCIリスク上昇及びC3値低下について
医療法人田中会武蔵ヶ丘病院 佐藤 正
- P065 アルツハイマー型認知症患者における食行動とグレリンとの関係
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学専攻） 佐藤 克也
- P066 生活習慣病と運動習慣が Alzheimer 型認知症患者の12ヵ月後の認知／身体機能に及ぼす影響
東京医科大学高齢総合医学分野 都河 明人
- P067 Plasma biomarkers measured on a fully automated system predict amyloid status
シスメックス株式会社 山下 和人
- P068 アルツハイマー病関連バイオマーカーの国際クオリティコントロールプログラム
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 月江 珠緒
- P069 Deep learning を用いた顔写真 Face AI score からのアルツハイマー病弁別能
東京大学医学部附属病院老年病科 亀山 祐美
- P070 アルツハイマー病と軽度認知障害患者におけるバランス能力の検討
筑波大学人間総合科学研究学術院医学学位プログラム精神医学分野 井出亮太郎
- P071 座位で行うマルチタスクプログラムの通所介護利用者に対する効果
日本ホームヘルスコーチ協会 鈴木 麻理

<レビー小体型認知症；臨床症状>

- P072 レビー小体型認知症の診断でレム睡眠行動障害スクリーニング質問票を用いる際の課題
神奈川歯科大学附属病院認知症・高齢者総合内科 眞鍋 雄太
- P073 MCI-DLB と DLB における視覚認知障害と RBD 様症状および幻視の関連
国立病院機構北陸病院 小林 信周
- P074 長期経過で多様な精神症状を示す psychiatric-onset prodromal DLB の1例
聖マリアンナ医科大学神経精神学教室 水村 莉瑛
- P075 PDD と DLB の認知機能，情動機能，脳血流画像の比較
岡山大学病院脳神経内科 武本 麻美
- P076 レビー小体型認知症患者における末梢血好中球—リンパ球比（NLR）の意味
青葉病院リハビリテーション科 石崎 賢一

- P077 演題取り下げ
- P078 A machine learning classification algorithm of EEG discriminating DLB from AD
Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, Osaka Univ. Yukiko Suzuki
- P079 AD と DLB の脳血流 SPECT の有用性
昭和大学内科学講座脳神経内科学部門 二村 明德
- P080 Striatal magnetic susceptibility links with dopaminergic deficits and cognition
名古屋市立大学脳神経内科 打田 佑人
- P081 演題取り下げ
- P082 Spatial metabolic profiles to discriminate DLB from AD
複十字病院認知症疾患医療センター 飯塚 友道
- P083 深層学習を用いた形態 MRI 画像に基づく認知症原因疾患鑑別の診断補助技術の開発
筑波大学医学医療系精神医学 根本 清貴
- P084 幻聴で発症した Lewy 小体型認知症に対して修正型電気痙攣療法が奏功した 1 例
大阪大学医学部附属病院神経科精神科 宮本 哲愼
- P085 Delusions in a patient with PDD showing severe involvement of Meynert nucleus
Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences
Kenji Sakai
- P086 パーキンソン病に伴う軽度認知障害 (PD-MCI) と脳血流 SPECT 所見の検討
国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科 黒羽 泰子
- P087 認知症の無いパーキンソン病における視覚機能の個別変化: 1 年の追跡研究
名古屋大学脳とこころの研究センター 大嶽れい子
- P088 パーキンソン病脳深部刺激術後の MRI による浮腫・血管障害の検討
三重大学医学部附属病院 西口 大和
- P089 脳深部刺激療法における定量的磁化率マッピング画像の有用性
三重大学脳神経内科 松浦 慶太
- P090 パーキンソン病の小脳—大脳基底核ネットワークと高次脳機能との関連
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 川畑 和也
- P091 早期パーキンソン病での前頭葉機能低下と脳内 GABA 系の PET による評価
国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経内科 高嶋 浩嗣
- P092 パーキンソン病患者における MRI ニューロメラニン画像と認知機能との関係性について
三重大学医学部脳神経内科 宇都宮貴哉

<その他の変性疾患>

- P093 もの忘れ外来患者における MDS-PSP criteria を用いた臨床診断の難しさ
川崎医科大学神経内科学 久徳 弓子
- P094 脳脊髄液中総タウ高値を示す進行性核上性麻痺症例の臨床的特徴の検討
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学) 野崎 一朗
- P095 Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies
Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University Yusran Adyfitrah
- P096 嗅覚低下を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床放射線学的特徴
名古屋大学脳神経内科 榊田 道人
- P097 残存する認知機能を活用し就労継続に効果が得られた意味性認知症の 1 例
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 荒木 亜希

- P098 左利き者の意味性認知症の1例
東京都立松沢病院精神科 加藤 英生
- P099 意味性認知症における TDP-43 の進展様式
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 河上 緒
- P100 行動異常型前頭側頭型認知症によるディオゲネス症候群の一例
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 埴本 大喜
- P101 小脳変性疾患における認知機能障害の検討
東京通信病院神経内科 中元ふみ子
- P102 脊髄小脳変性症 31 型における認知機能
新渡戸記念中野総合病院脳神経内科 融 衆太
- P103 レビー小体病を心配して当科を受診した多系統萎縮症疑いの1例 — T2* 画像の有用性—
総合上飯田第一病院老年精神科 鶴飼 克行
- P104 多系統萎縮症における脳脊髄液中 NG2 と認知機能の検討
新潟大学脳研究所脳神経内科 徳武 孝允
- P105 多系統萎縮症におけるグリア内顆粒空胞変性様構造物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
- P106 嗜銀顆粒病と双極性障害：扁桃核におけるタウ病理の検討
岡山大学大学院精神神経病態学 三木 知子
- P107 クロイツフェルト・ヤコブ病の拡散尖度画像
徳島大学病院脳神経内科 藤田 浩司
- P108 Sporadic Creutzfeldt Jakob disease complicated by intracerebral hemorrhage
愛知医科大学加齢医科学研究所 赤木 明生
- P109 MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : new diagnostic criteria
Kanazawa University Tsuyoshi Hamaguchi
- P110 MV2K 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の1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
- P111 PART と思われる症例の臨床的検討：AD との比較
順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学 田平 武
- P112 人格変化を伴ったハンチントン病症例の神経病理学的考察
桶狭間病院藤田こころケアセンター 関口 裕孝
- P113 非アルツハイマー型認知症の神経画像の特徴 —病型診断困難例を中心とした画像提示—
国立長寿医療研究センター放射線科 櫻井 圭太
- <血管性認知症>
- P114 本邦における CADASIL の全国調査と多施設データベースの構築
三重大学医学部脳神経内科 新堂 晃大
- P115 CADASIL における腸内細菌叢の解析
京都府立医科大学医学研究科神経内科学 水野 敏樹
- P116 In-vivo MRI で脳微小出血と診断された病変の病理所見
三重大学脳神経内科 石川 英洋
- P117 心房細動アブレーション治療後に出現する embolic microbleeds の検討
三重大学大学院神経病態内科学 平田 佳寛

- P118 心房細動のアブレーション治療による認知機能改善効果と局所脳血流の変化に関する検討
東北大学加齢研機能画像医学分野 榎 亮
- P119 脳アミロイド血管症における皮質微小梗塞と脳小血管病スコア
三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学 伊井裕一郎
- P120 物忘れ外来受診時に偶然検出される微小脳梗塞と脳アミロイド血管症関連 VCI
京都認知症総合センタークリニック 川崎 照晃
- P121 実は見逃されている血管性認知症の危険因子
岡山大学大学院脳神経内科学 山下 徹
- P122 RNF213 関連血管症と脳小血管病変の関連性
独立研究開発法人国立循環器病研究センター脳神経内科 千葉 哲矢
- P123 脳微小出血と認知機能障害
国立循環器病研究センター脳神経内科 服部 頼都
- P124 多発脳微小出血での認知スクリーニング検査による神経心理学的特徴の検討
日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野 村賀香名子
- P125 軽度認知機能障害 (MCI)・軽度認知症患者の脳小血管病 MRI スコアと認知機能との関連
三重大学医学部附属病院リハビリテーション部 松田 佳奈
- P126 抗凝固薬中止により症状が改善した脳表ヘモジデリン沈着症の 1 例
国立病院機構熊本医療センター脳神経内科 小阪 崇幸
- P127 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (CAA-ri) に対する治療の後方視的検討
脳神経センター大田記念病院脳神経内科 佐藤 恒太
- P128 Clinical and CSF analyses in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation
埼玉医科大学保健医療学部共通教育部門 池田 将樹
- P129 脳生検で診断した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 5 例の長期経過
名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 守吉 秀行
- P130 重度脳血管障害の手術後、社交ダンスを始め、25 年経過した 80 歳男性の現状報告
全心会伊勢慶友病院脳神経外科 堂本 洋一
- <その他の認知症>
- P131 認知機能低下と高齢発症てんかんを合併した 2 例の神経心理学的特徴
神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学 森本 耕平
- P132 Posterior Cortical Atrophy の視覚症状と FDG-PET を用いた機能画像との関連
大阪市立大学医学部脳神経内科 武田 景敏
- P133 Neuropsychological tests are useful for predicting comorbidities of iNPH
順天堂大学医学部脳神経外科 中島 円
- P134 アルツハイマー病と正常圧水頭症の鑑別における脳脊髄液バイオマーカーの有用性
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 黒田 岳志
- P135 演題取り下げ
- P136 アルツハイマー型認知症合併 iNPH 患者の術後経過の検討
平成記念病院脳神経外科 青山 雄一
- P137 若年性アルツハイマー型認知症の経過中に正常圧水頭症を合併した二例
信州大学医学部地域精神医療学講座 荻原 朋美
- P138 髄液中 microRNA を用いた特発性正常圧水頭症と進行性核上性麻痺の鑑別マーカーの探索
順天堂東京江東高齢者医療センター脳神経外科 秋葉ちひろ

- P139 演題取り下げ
- P140 若年性認知症で当科受診された，脳髄黄色腫症の兄弟例
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 松野 淳洋
- P141 高齢てんかん患者の認知機能障害の特徴と経年変化
兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科もの忘れ外来 松本 圭司
- P142 発病当初認知症が疑われた自己免疫性脳炎患者の臨床像の検討
岐阜大学医学部脳神経内科 木村 暁夫
- P143 早期神経梅毒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
- P144 11年の長期観察中のLissauer型進行麻痺の1例
三重大学医学部脳神経内科 谷口 彰
- P145 薬剤性認知症と薬剤性パーキンソニズムが同時に存在していた1例
守口生野記念病院脳神経内科 片山 由理
- P146 非痙攣性てんかん重積の早期診断にMRI-ASL灌流画像が有用であった症例
東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野 山本 修三

<認知症全般：疫学，リスクなど>

- P147 矢巾コホート962名における脂質と認知症の横断的検討
岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野 石塚 直樹
- P148 高齢者における認知機能障害と生活習慣因子
大分大学医学部神経内科学講座 木村 成志
- P149 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：中島町研究
金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学） 柚木 颯憇
- P150 高齢者の昼寝と抑うつに関連する認知機能の縦断的検討：中島町研究
金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学） 阿部智絵美
- P151 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
- P152 知的障害者における認知症の疫学研究，全国調査
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学 竹之下慎太郎
- P153 APOE多型と糖尿病の認知機能や寿命への交互作用の検討
国立長寿医療研究センター 篠原 充
- P154 大規模認知症コホート研究：荒尾サイトMRIを用いた地域高齢者の脳小血管病変の検討
医療法人医誠会みつぐまち診療所 津野田尚子
- P155 大規模認知症コホート研究：荒尾サイト頭部MRIを用いた地域高齢者のiNPHの検討
熊本大学病院神経精神科 日高 洋介

<COVID-19と認知症>

- P156 COVID-19流行端境期中規模病院もの忘れ外来の実情
JCHO東京高輪病院脳神経内科 津本 学
- P157 新型コロナウイルス感染症による認知症者に対する影響に関する調査
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

- P158 日本認知症学会専門医を対象にした、新型コロナウイルスによる認知症の診療等に対する影響に関するアンケート調査結果報告
藤田医科大学脳神経内科学 新美 芳樹
- P159 演題取り下げ
- P160 認知症患者・家族の災害の備えに対する意識調査（第1報）
国立病院機構柳井医療センター地域医療連携室 藤本 雅子
- <認知症全般：早期診断，MCI>
- P161 Effects of matrix metalloproteinase on disease progression in MCI due to AD
横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門 阿部 紀絵
- P162 認知症の早期発見のためのL-ストループテストの考案と有効性の検討
イークリニック 李 雲柱
- P163 高齢男性における認知機能低下・サルコペニアと皮膚終末糖化産物蓄積
愛媛大学医学部脳神経内科・老年医学 大八木保政
- P164 Plasma A β 42/40 and A β clearance proteins as blood biomarkers for MCI and AD
MCBI Inc. Hitomi Ito
- P165 MCI due to AD の早期検出における IADL 乖離現象の有用性
岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野 赤坂 博
- P166 血液中 COASY DNA メチル化量の上昇はアルツハイマー病の初期バイオマーカーとなる
東京慈恵会医科大学ウイルス学講座 小林 伸行
- P167 注意機能検査と長谷川式簡易知能評価スケールとの関連—うつ傾向の有無による違い—
常磐大学人間科学部心理学科 渡辺めぐみ
- P168 認知症最初期に起こる嗅内野機能低下を検出する VR-ゴーグルの開発
学習院大学理学部生命科学科高島研究室 添田 義行
- P169 軽度認知障害および認知症診断における ACE-III, Mini-ACE, MMSE, MoCA, HDS-R の有用性
岡山大学病院医療技術部検査部門 今井 奈緒
- P170 精神神経科・脳神経内科で協力して行う認知症検査入院の試み
横浜栄共済病院脳神経内科 仲野 達
- P171 外来受診した非認知症患者の CDT スコアと認知症進展リスクの検討
名古屋大学医学部附属病院老年内科 山田 洋介
- P172 文字入力型 Brain-Computer Interface による認知症スクリーニング，心理検査との関連性
東京医科大学高齢総合医学分野 深澤 雷太
- P173 データドリブンな軽度認知障害のサブタイピングおよびアルツハイマー病発症予測
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
- P174 項目反応理論によるタッチパネル式簡易認知機能検査の有用性
社会医療法人北斗北斗病院臨床心理科 山田 啓太
- P175 嗅覚識別テスト（UPSIT-J）を用いた認知症の早期診断の試み
久留米大学高次脳疾患研究所 小路 純央
- P176 老年期における安静時 DMN 皮質活動量の特徴～認知症リスク早期発見の可能性を探る～
大分大学福祉健康科学部福祉健康科学学科 浅海 靖恵
- P177 日本版ポケット嗅覚識別テスト（UPSIT-J）の初回と1年後との比較検討
久留米大学高次脳疾患研究所 森田喜一郎

P178 音楽性幻聴を認めた1例

岐阜県総合医療センター脳神経内科 西田 浩

P179 軽度認知障害と認知症における遂行機能障害の検討

金城大学大学院総合リハビリテーション学研究科 前島伸一郎

学術集会 2 日目 11 月 27 日 (金) 16 時 50 分～17 時 50 分

<認知症全般：臨床症候, BPSD>

- P180 認知症患者の脳卒中急性期におけるせん妄とその対処法についての検討
秋田大学医学部脳神経外科脳卒中包括医療センター 中瀬 泰然
- P181 ABC 認知症スケールの妥当性について～タイプ別, 重症度別に分け相関を求めて～
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 下田 航
- P182 認知機能障害患者におけるバウムテストとレーヴン色彩マトリックス検査の相関性の検討
東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科 越部 裕子
- P183 H2 ブロッカーによりせん妄を生じ, 脳梗塞を疑われ救急搬送された認知症患者の一例
辰星会栢記念病院脳神経外科 遠藤 雄司
- P184 活動・睡眠日誌の使用経験の報告
医療法人財団健和会みさと健和病院 青木 稔枝
- P185 循環器専門病院入院患者における認知症の臨床的特徴
国立循環器病研究センター脳神経内科 長澤 陽子
- P186 2 年間の認知症ケアサポートチームの回診が病棟看護師の業務に与える影響について
日本鋼管病院神経内科 吉井 康裕
- P187 外来診療場面において妄想行動化へ多職種協働で対処した 1 例～亡母の存在を紐解く～
川崎医科大学総合医療センター患者診療支援センター 吉武 亜紀
- P188 認知症ケアチーム介入による睡眠薬の処方動向と転倒患者における睡眠薬との関連
信州上田医療センター脳神経内科 江澤 直樹
- P189 当院倫理サポートチームが治療方針決定に関わった血管性認知症の一例
NHO 北海道医療センター 森永 千尋
- P190 急性期病院である当院における認知症ケアチームへの相談内容～BPSD だけではない～
川崎市立川崎病院神経内科 北園 久雄
- P191 認知症初期集中支援チームの現状と課題
医療法人河崎会水間病院認知症疾患医療センター 岡 秀雄
- P192 当院における認知症サポートチームの関わりを振り返る～園芸療法の関わりから～
東苗穂病院リハビリテーション部 坂田 綾子
- P193 認知症ケアチーム活動におけるデータベース作成の意義
市立吹田市民病院脳神経内科 中野 美佐
- P194 認知機能低下高齢者における難聴および補聴器使用の実態
杏林大学医学部高齢医学 永井久美子

<認知症全般：治療, 予防>

- P195 認知症の行動心理症状に対するプレクスピプラゾールの有効性および安全性の検討
医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院 森川 文淑
- P196 認知機能低下を自覚する健常中高齢者に対する GABA 摂取の認知機能改善効果
株式会社ファーマフーズ 中村 唱乃
- P197 MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の進捗状況の報告
国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター 辻本 昌史
- P198 認知機能低下と Clock Reading Test (CRT) の関連
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 下坂 桃代

- P199 認知症領域の神経心理検査評価者支援チェックリストの信頼性の検討
国立長寿医療研究センター 倉坪 和泉
- P200 新旧リバスチグミン貼布剤の比較
脳神経内科はつたクリニック 初田 裕幸
- P201 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
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 富田 泰輔
- P202 文字入力型 BCI による認知症タイプ分類モデルの提案
工学院大学大学院工学研究科 福島 暁洋
- P203 ビタミン B12 欠乏を伴う認知機能障害に対するビタミン補充療法の効果判定
福井大学第二内科（脳神経内科） 上野亜佐子
- P204 MCI へのリハビリテーションの取り組み～要介護を防ぐために～
公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院群馬県認知症疾患医療センター 神澤 孝夫
- P205 原発性進行性失語に対する Melodic Intonation Therapy 日本語版 (MIT-J) の効果の検討
三重大学医学部附属病院基幹型認知症疾患医療センター 志賀真理子
- P206 当院認知症外来における ABC 認知症評価スケールの有用性
社会医療法人北斗北斗病院臨床心理科 松田 彩
- P207 軽度認知障害の方におけるピフィズス菌摂取による認知機能改善作用
森永乳業株式会社研究本部基礎研究所 大野 和也
- P208 回復期病棟入院患者に対して、コグニバイクトレーニングが認知機能に与える効果
浜松医科大学附属病院リハビリテーション科 山内 克哉
- P209 健常高齢者ボランティアにおける嗅覚機能低下と認知機能障害の関連
大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学 野木 怜
- P210 健常高齢者の睡眠動態の検討第 2 報～適度な仮眠と睡眠効率の関係～
日本大学薬学部 泉澤 恵
- P211 大学病院における継続的な個人回想法の実施
杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター 庄司 真美
- P212 バウムテストでみられたしあわせプログラム参加前後の軽度認知症患者の心理的变化
NTT 東日本関東病院精神神経科 田口由貴子
- P213 認知機能障害をもつ高齢者に対する個別回想形式と認知機能の関連
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 富成 麻帆
- P214 必須アミノ酸摂取による認知・心理・社会機能への介入効果—属性に着目した追加解析—
東京都健康長寿医療センター研究所 鈴木 宏幸
- P215 認知症の入院および入所患者の ABC 認知症スケールによる 1 年後の評価
医療法人社団葛野会木野崎病院木野崎介護医療院 北尾 淑恵

<認知症全般：介護，地域連携，社会医学（1）>

- P216 大分県における多職種連携ネットワークの現状
医療法人明和会佐藤病院 萩原 聡
- P217 CDR0.5-1 の患者におけるサルコペニアと QOL の関連の検討
名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学老年医学 梅垣 宏行
- P218 高齢患者が遺言能力の適正な評価を受けるために主治医が知っておくべきこと
医療法人社団青葉会牧野リハビリテーション病院脳神経外科 中嶋 浩二

- P219 アルツハイマー病発症が医療・介護費用に及ぼす効果：LIFE Study
九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座 福田 治久
- P220 演題取り下げ
- P221 介護施設入居者における QoL, 日常生活動作, 医療費, 介護費への認知症重症度の影響
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学教室 芦澤 匠
- P222 演題取り下げ
- P223 認知症患者の陽性感情と介護負担度との関係
岡山大学大学院医歯薬総合研究科精神神経病態学 河野 禎子
- P224 認知症グループホーム入居者の ADL 経年変化と薬剤（抗精神病薬）・認知症重症度の関連
社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター 藤生 大我
- P225 認知症患者家族における介護負担の増大および軽減の要因を探る
京都認知症総合センタークリニック 福井香代子
- P226 地域在住高齢者における軽度認知障害リスクの包括的検討
昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター実践薬学部門 神林 弾
- P227 身体拘束ゼロの認知症医療・ケアマニュアルの多施設共同での効果検証
医療法人大誠会内田病院 小池 京子
- P228 2019 年介護・認知症なんでも無料電話相談会を行って
中野共立病院リハビリテーション科 山田 智
- P229 当院における高齢自動車運転免許更新者の認知機能検査の現状と問題点
小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科 大日方千春
- P230 認知症疾患医療センター外来初診患者における生活トラブル
慈圭病院精神科 住友 佳代
- P231 高齢者運転免許更新に対する認知症疾患医療センターとしての取り組み
公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院認知症疾患医療センター 金井 光康
- P232 Neural basis of unsafe driving in healthy elderly people
慶應義塾大学医学部精神・神経科 山本 保天
- P233 血管性認知症患者の自動車運転評価
鳳永病院脳神経外科 浅野 務
- P234 2017 年 3 月 12 日の道路交通法改正後に当院を臨時適性検査で受検する高齢者の特徴
大阪市立弘済院附属病院認知症疾患医療センター 河原田洋次郎
- P235 認知障害のある高齢ドライバーのスピードメーター値の認識：アナログとデジタルの比較
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 彭 舟媛
- <認知症全般：介護，地域連携，社会医学（2）>
- P236 リバスタチミン製剤の ADL に及ぼす効果の検証～服薬管理を中心に～
医療法人愛生館小林記念病院薬剤科 加藤 豊範
- P237 生活様式の側面からみた認知症の一考察
神戸市立医療センター西市民病院認知症疾患医療センター 岩路かをり
- P238 75 歳以上膀胱がん患者の GA による化学療法選択における認知機能変化の検討
名古屋大学医学部附属病院地域在宅医療学老年科学 柳川まどか
- P239 認知症初期集中支援事業における認知症カフェ利用の有用性
国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科 清塚 鉄人

- P240 京都府宇治市における認知症初期集中支援を経由し、当院受診に至った症例の検討
京都府立洛南病院 中村 陽子
- P241 外ヶ浜町「認知症初期集中支援チーム」認知症スクリーニング：脳活バランスの活用
日本薬科大学薬学部薬学科 大上 哲也
- P242 アルツハイマー病患者における advance care planning の意識調査
和歌山ろうさい病院脳神経内科 梶本 賀義
- P243 CANDy を用いた認知症評価における患者家族と臨床心理士の評価者間の関連の検討
社会医療法人ベガサス馬場記念病院 山根 健嗣
- P244 地域在住高齢者におけるライフスタイルの男女差と認知機能の関連—KOCOA 研究より—
琉球大学病院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学 長山あゆみ
- P245 言語を失った重度アルツハイマー病者の行動を理解する視点
高知県立大学大学院人間生活学研究科 李 傑
- P246 世田谷区認知症在宅生活サポートセンター開設への取組と果たすべき役割（第1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
- P247 高齢者の痛みの認識過程に関する検討—認知機能と不安が痛みの認識に及ぼす影響—
国立長寿医療研究センター在宅医療・地域医療連携推進部 篠崎 未生
- P248 岡山県認知症臨床倫理研究会、5年間の歩みを振り返る
岡山大学大学院医歯薬総合研究科精神神経病態学 寺田 整司
- P249 認知症「神戸モデル」は高齢者のセーフティーネットとして活用できるか？
藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科 芳野 弘
- P250 認知症 IT スクリーニング（DITS）における日常生活情報の重要性
三重大学医学部附属病院基幹型認知症疾患医療センター 川北 澄枝
- P251 認知機能低下者の日常生活動作に介護者の対応が影響したと考えられた3例
伊勢総合病院 有川 茂雄
- P252 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）：進捗報告
国立長寿医療研究センター 岸野 義信
- P253 認知症の重症度並びに介護負担感と日常生活活動との関係—地域包括ケア病棟での検討—
小林記念病院リハビリ部 寸村 純哉
- P254 70歳以上の入院加療が必要な整形外科患者における認知機能について
岡山赤十字病院リハビリテーション科 安藤 研介
- P255 認知症介護者のためのインターネットを用いた自己学習プログラム iSupport 日本版の開発
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 大町 佳永
- P256 演題取り下げ
- P257 東京都認知症疾患医療センターとして当院の認知症支援推進に果たした事業の考察
杏林大学医学部附属病院患者支援センター 名古屋恵美子
- P258 認知機能低下が発声発語機能に与える影響
国立病院機構三重中央医療センターリハビリテーション科 梅原 健
- P259 演題取り下げ
- P260 中山間地の高齢者における井戸端会議的交流と意欲低下の関係
島根大学医学部内科学講座内科学第三 黒田 陽子
- P261 レセプトデータを利用した、介護サービス利用歴のない認知症患者の把握と介入の取組み
三重大学医学部神経病態内科学 水谷あかね

- P262 日本認知症学会男女共同参画推進委員会による会員対象のアンケート調査結果
東京医科大学高齢総合医学分野 櫻井 博文
- <基礎系：A β , Apo E 関連>
- P263 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精神行動研究分野 田中 智子
- P264 高分子 A β オリゴマーは細胞膜完全性を崩壊し細胞毒性を発揮する
昭和大学薬理科学研究センター 安本 太郎
- P265 The analysis for APP- β CTF mediated traffic impairment
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 金城 那香
- P266 分子内ジスルフィド結合形成によるアミロイド β 42 毒性配座固定モデルの合成と活性評価
京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻 松島 由佳
- P267 The combined effects of pathogenic mutations in the *App* and *Psen1* genes *in vivo*
Department of Life Science and Medical Bioscience, Waseda University Kaori Sato
- P268 Molecular Mechanism of A β production regulated by Hsp90 at high temperature
名古屋市立大学大学院医学研究科神経生化学分野 鄒 鶴
- P269 アミロイド β のパースルフィド化に関する化学研究
京都大学農学研究科食品生物科学専攻 村上 一馬
- P270 演題取り下げ
- P271 Higher core body temperature exacerbates the pathologies of Alzheimer's disease
名古屋市立大学医学部神経生化学 鄭 且均
- P272 神経保護ペプチド p3-A1c β の前駆体 Alcadein β 遺伝子のプロモーター解析
北海道大学大学院薬学研究院神経科学 鈴木 利治
- P273 Effect of Bifidobacterium breve strain MCC1274 on Alzheimer's disease
Dept of Biochemistry, Nagoya City Univ Gradu Sch of Med Sci Mona Abdelhamid
- P274 血液脳関門におけるアミロイド β の病的意義の検討
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 豊川 勝
- P275 アミロイド β による安定した細胞死モデルの構築と凝集体と細胞毒性との関連性の解析
京都薬科大学統合薬科学 福田 愛菜
- P276 Long-term multi-photon in vivo imaging of synaptic loss in Alzheimer's disease
神戸大学大学院医学研究科 郭 中天
- P277 AD モデルマウスにおける抗アミロイド β オリゴマー抗体陽性像の経時変化
東京医科歯科大学脳神経病態学分野 天野 晶子
- P278 アルツハイマー病血液バイオマーカーの免疫沈降質量分析法の分析バリデーション
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
- P279 脳間質液流動を想定した非平衡流動下でのアミロイド β ペプチドの単分子観察
山形大学大学院理工学研究科理学専攻化学分野 飯田 茜
- P280 3xTg-AD マウスにおける神経細胞内アミロイド β の加齢変化について
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
- P281 チャネル電流計測法を用いた脂質膜上における A β のポア構造形成過程の解析
東京農工大学大学院工学府生命工学専攻 塚越かおり
- P282 新規の CAA モデルマウス：血管内皮細胞由来の APP は脳内血管に A β を沈着させる
理化学研究所疾患糖鎖研究チーム 立田由里子

- P283 Plexin-B3 オリゴデンドロサイト前駆細胞は脳損傷にตอบสนองし A β を産生する
東京都医学総合研究所うつ病プロジェクト 二本松尚美
- P284 γ セクレターゼ複合体構成因子 Aph1 による活性調節機構の解析
東北大学大学院農学研究科分子酵素学分野 渡辺ひかり
- P285 Synaptic vesicle protein 2B is a novel interaction partner of BACE1
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 宮本 将和
- P286 アルツハイマー病における神経変性誘導メカニズム解析
国立長寿医療研究センター創薬モデル 林 永美
- P287 Abeta 排出機構としてのエクソソームの重要性
国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部病因遺伝子研究室 木村 展之
- P288 演題取り下げ
- P289 SphK2/S1P シグナルによる ApoE 発現調節機構の解明
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 駒井 真人
- P290 演題取り下げ
- P291 ヒト死後脳, ヒト培養細胞における APOE の遺伝子発現解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 Liu Lixin
- P292 日本人コホート JGSCAD, J-ADNI, NCGG, ToMMo におけるバリエーション解析: APOE
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 宮下 哲典
- P293 本邦の孤発性 ALS における APOE2 の認知症への影響の検討
新潟大学脳研究所脳神経内科 畠野 雄也
- P294 イメージング質量分析法とショットガンプロテオーム解析を用いた脳病理解析
同志社大学生命医科学研究科 外山友美子
- <基礎系: tau, a-syn, TDP-43 関連>
- P295 タウオパチーにおける BRCA1 と tau の共凝集の検討
東京大学大学院医学系研究科神経内科学 栗原 正典
- P296 Sirt2 increases tau phosphorylation via ERK activation
Dept of Biochemistry, Nagoya City Univ Gradu Sch of Med Sci, Nagoya, Japan Zhou Chunyu
- P297 APP 依存的な新規タウ分泌現象の発見
東京大学薬学系研究科機能病態学教室 佐藤 玄謙
- P298 Syk 阻害薬がタウ蛋白リン酸化・オリゴマー化に及ぼす影響
福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (2) 山口 智久
- P299 咬合不正により誘導される Tau 発現依存性の認知能の低下作用
福岡歯科大学咬合修復学講座 前芝 宗尚
- P300 バイオメタルキレート剤クリオキノールによるタウオリゴマー形成抑制機構
福井大学医学部内科学 (2) 濱野 忠則
- P301 マウス腎臓における微小管結合タンパク質タウの発現
同志社大学生命医科学部神経病理学研究室 宮坂 知宏
- P302 タウ ELISA の剖検脳での検討
国立長寿医療研究センター分子基盤研究部 篠原 充
- P303 In vivo におけるタウのリン酸化と微小管結合能への影響
同志社大学大学院生命医科学研究科 萩田 彩香

- P304 Strain-Specific Autophagic Clearance of Seed-Dependent Tau aggregates by Lithium
順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座 Uddin Mohammad Nasir
- P305 Toxic effects of α -synuclein oligomers on endothelium involved in DLB pathology
大阪大学大学院医学系研究科 王 誠
- P306 Characterization of propagation patterns of distinctive alpha-synuclein strains
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学 Liu Yanchen
- P307 多系統萎縮症患者脳内に蓄積した α シヌクレインの翻訳後修飾の解析
東京都医学総合研究所 亀谷富由樹
- P308 PGK1によるリソソームを通じたTDP-43凝集抑制作用
岡山理科大学獣医学部獣医学科 田中 良法
- P309 演題取り下げ
- P310 Intracortical and corticospinal spreading of TDP-43 in mouse FTL/ALS models
新潟大学脳研究所神経内科 坪口晋太郎
- P311 Neurodegeneration of Vmes-Vmo due to PDL damage by tooth extraction
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 Dhar Ashis
- <基礎系：その他の認知症関連蛋白質・遺伝子>
- P312 百寿者・超高齢者対象大規模研究にみる究極の老化過程での認知機能特性と遺伝学的特徴
慶應義塾大学医学部神経内科 西本 祥仁
- P313 ヒト死後脳に由来するDNA, RNAの品質管理
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 長谷川舞衣
- P314 A β 産生を抑制するFAM3C/ILEIは線虫において記憶学習に関連する
滋賀医科大学神経難病研究センター分子神経病理学部門 中野 将希
- P315 酸化ストレス下における神経炎症を介した神経変性メカニズムの解析
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
- P316 神経細胞特異的な転写制御機構から見える孤発性アルツハイマー病の病態
虎の門病院脳神経内科 間野かがり
- P317 C9orf72 遺伝子関連FTLD/ALSにおけるRAN翻訳の調整機構の解明
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 後藤 志帆
- P318 A β 産生を抑制するILEI/FAM3Cの転写制御メカニズム解析
滋賀医科大学神経難病研究センター 渡邊 直希
- P319 ABCA7, SORL1, TREM2におけるアルツハイマー病関連レアバリエーションの探索
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 原 範和
- P320 C9orf72 関連FTLD/ALSにおける異常リピートRNAの蓄積機序
医療法人清風会茨木病院 河邊 有哉
- P321 Btg2 遺伝子欠損マウスにおける慢性脳低灌流の影響
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療研究センター分子基盤研究部 鈴木 香
- P322 CSF1RバリエーションのキナーゼアッセイによるCSF1R関連脳症の発症機序解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 朱 斌
- P323 C9orf72 遺伝子産物 poly-PR の構造機能連関と毒性獲得機構の解明
東京医科大学分子病理学分野 金蔵 孝介
- P324 Aberrant FUS-SFPQ interaction in a wide-range of FTL spectrum diseases
名古屋大学大学院医学系研究科神経変性認知症制御研究部 石垣 診祐

- P325 HCNP 前駆体蛋白ノックアウトマウス海馬ではアセチルコリン量が低下している。
名古屋市立大学医学部脳神経内科 近藤 裕子
- P326 Roles of mitochondrial ferritin (FtMt) in neuroinflammation and angiogenesis
滋賀医科大学神経難病研究センター Buyandelger Undral
- P327 Exosomal microRNAs associated with Alzheimer's disease in an AD mouse model
国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科 今村 友裕
- P328 発達障害原因遺伝子 PQBP1 はアルツハイマー病態を制御する
東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 田中ひかり
- P329 認知症と精神疾患の鑑別における血液バイオマーカーの有用性の検討
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 樋口 陽
- P330 アルツハイマー病における ATP 感受性 K⁺ チャネル機能の役割
国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部 関谷 倫子
- <基礎系：病態モデル動物>
- P331 慢性脳低灌流状態が AIM2・NLRP3 インフラマソームを活性化させる
三重大学医学部附属病院脳神経内科 松山 裕文
- P332 タウ遺伝子改変マウスの遺伝的背景によるタウ蓄積量の変化
滋賀医科大学神経難病研究センター 柳沢大治郎
- P333 認知機能障害発症におけるセリンリン酸化を介した海馬 IRS1 シグナルの変化
国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部 王 蔚
- P334 Effect of Dimethyl Fumarate on the neuroinflammation in App Knock-in mouse
Department of Neuroscience and Pathobiology, RIEM, Nagoya University Wang Ting
- P335 アルツハイマー病モデルにおける神経炎症に対する全身炎症が与える影響の検討
名古屋大学環境医学研究所病態神経科学 下川梨津子
- P336 超高齢チンパンジーにおける脳の病理組織学的検索
東京農工大学獣医毒性学研究室 岩出 進
- P337 マウスにおけるアルツハイマー病血漿バイオマーカー分子 APP669-711 の解析
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 松崎 将也
- P338 α シヌクレイン凝集体接種モデルマウスにおける睡眠・覚醒リズムの解析
京都大学大学院医学研究科 江川 斉宏
- P339 胃粘膜ピロリ菌感染によるアルツハイマー病モデルマウスの脳内グリア細胞活性化
近畿大学医学部微生物学 朴 雅美
- P340 肥満・糖尿病合併 APP トランスジェニックマウス脳における遺伝子発現解析
国立長寿医療研究センター 篠原 充
- P341 ラット慢性脳低灌流モデルの白質病変における IL-18 産生の検討
藤田医科大学七栗記念病院内科 高橋 雄
- P342 Fish oil は抗肥満作用を介して AD 病態を予防する
日本大学大学院生物資源科学研究科応用生命科学専攻 奥江紗知子
- P343 中枢神経系薬効評価のための覚醒自由行動下におけるマウス髄腔投与法の開発
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 中嶋 恒男
- P344 アミロイド β によるシナプス機能低下の誘導メカニズム解析
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創薬モデル動物開発室 南 竜之介

- P345 Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease
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
- P346 *App* ノックインマウスにおける青斑核神経投射と neurovascular coupling の変化の解析
国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部 榊原 泰史
- P347 神経細胞への糖取り込みの促進は食餌制限による寿命の延伸を促進する
東京都立大学理学研究科生命科学 岡 未来子
- <基礎系：治療薬等開発研究（前臨床）>
- P348 タウオパチーモデルマウスにおけるアミノ酸組成物摂取による神経変性抑止効果
量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 高堂 裕平
- P349 認知症の細胞治療戦略開発に向けた幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析とその制御
京都薬科大学統合薬科学系 末吉 真梨
- P350 Carboxylated Zn-phthalocyanine attenuates brain A β pathology in AD model mouse
島根大学医学部内科学第三 Azad Abul Kalam
- P351 ゲノム編集による遺伝子サイレンシングを用いた DRPLA 治療戦略
新潟大学脳研究所脳神経内科 安藤昭一郎
- P352 ビタミン B12 は、アミロイド β オリゴマーによる神経毒性を抗酸化作用により抑制する
昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門 木村 篤史
- P353 Effect of fingolimod on oligodendrocyte maturation under cerebral hypoperfusion
京都大学医学研究科臨床神経学 眞木 崇州
- P354 Alzheimer's model mouse を用いた 9 残基酵素ペプチド JAL-TA9 脳内投与の効果
高知大学医学部薬理学講座 中村 里菜

指定演題 抄録

会 長 講 演
特 別 講 演 1～5
プレナリーレクチャー 1～13
学 術 教 育 講 演 1～10
緊 急 シ ン ポ ジ ウ ム
シ ン ポ ジ ウ ム 1～30
学 会 賞 受 賞 講 演
デ ィ ベ ー ト ・ セ ッ シ ョ ン 1～3
認 知 症 C P C

会長講演 President Lecture



血管性認知症とアルツハイマー病の 共通病態と鑑別診断

富本 秀和

三重大学大学院医学系研究科

血管性認知症とアルツハイマー病（AD）は認知症の2大原因であるが、その発症にはいずれも血管因子が関係している。両疾患の鑑別はしばしば困難であり、近年では治療優先の立場から、血管性認知症、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。血管性認知症にともなう白質病変が比較的重症で前角優位であるのに対して、ADでは中程度まで後角優位、脳室周囲病変が優位である。これはADでは脳アミロイド血管症（CAA）がほぼ必発し、その病変分布が後頭葉優位であることと関連がある。微小出血も、高血圧性脳小血管病では深部型が多いのに対して、CAAでは後頭葉を中心に脳葉型が多い。微小梗塞は心房細動、大血管プラークからの微小栓子によって大脳前方領域に境界領域に生じやすいが、ADではCAAが原因となり大脳後方領域に多い。すなわち、脳小血管病変は血管性認知症のみならずADでも高率であるが、その分布の相違は基盤となる脳小血管病の違いを反映している。海馬萎縮はADに特異的と考えられているが、病理学的検討では純粋な認知症でも中程度までの海馬萎縮を認める。

中年期の血管因子はADの危険因子であるが、その機序は定かでない。両側頸動脈狭窄による慢性脳低灌流モデル（BCASマウス）の検討では、BCAS負荷は白質病変、認知機能障害をきたすのみならず、BACE活性を亢進させてアミロイド沈着を促進すること、CAAモデルマウスで微小梗塞を誘発することが示されており、AD病理の増悪に作用する。また、心房細動では心拍出量が低下し、カテーテルアブレーションで洞調律に復すると認知機能が改善すること等も報告されている。本講演では認知症疾患の共通病態の理解から、その鑑別診断と最善の治療法について検証を試みる。

◆略歴

- | | | | |
|-------|-------------------------|-------|--|
| 1981年 | 京都大学医学部卒業 | 2010年 | 三重大学大学院医学研究科・認知症医療学講座・教授（兼任～H29.12.31まで） |
| 1988年 | 京都大学大学院医学系研究科 終了(医学博士) | 2019年 | 三重大学 副学長（危機管理担当）（兼任） |
| 1987年 | 米国メイヨー・クリニック留学 | 現在に至る | |
| 2000年 | 京都大学大学院医学研究科・臨床神経学・助手 | | |
| 2007年 | 京都大学大学院医学研究科・臨床神経学・講師 | | |
| 2008年 | 三重大学大学院医学研究科・神経病態内科学・教授 | | |

特別講演 1 Special Lecture 1



World-Wide FINGERS Network and the next generation of clinical trials to prevent dementia

Miia Kivipelto

Research and Development Karolinska Institutet, Department of Clinical Geriatrics,
Center for Alzheimer Research and Theme Aging, Karolinska University Hospital,
Stockholm, Sweden

Background : Preventing or delaying cognitive decline and dementia onset has become the main aim of the latest generation of clinical trials. Given the multifactorial etiology of dementia and late-onset Alzheimer's disease (AD), multidomain interventions targeting several risk factors and disease mechanisms simultaneously may be most likely to accomplish this goal. Successful preventive strategies should be cost-effective, feasible, and sustainable for populations with different geographical, economic and cultural settings.

Aims : This presentation gives an overview of recent multi-domain interventions and new trial results and discusses future directions in the field including possibilities to implement the results in clinical practice.

Findings : The landmark FINGER trial (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) has shown that a multidomain lifestyle-based intervention, combining nutritional advice, exercise, cognitive training, social activities and cardiovascular risk monitoring, can prevent cognitive and functional impairment among at risk elderly persons. In 2017, we launched World-Wide FINGERS (WW-FINGERS, the first global network of multidomain intervention trials for cognitive health and dementia. Through the WW-FINGERS, the FINGER model is currently being tested, adapted and optimized in 30+ countries across all continents (including Japan). A harmonization guidelines are being developed to support trial and biorepository development and data harmonization and sharing. Additionally, the FINGER model is further updated (FINGER 2.0) to include more tailored interventions, combination of non-pharma and pharma approached (first combination trial MET-FINGER starting soon) and usage of e-health tools (E-FINGERS) to facilitate personalized, effective and feasible interventions and implementation. We have also developed WW-FINGERS Covid-19 survey linked to WHO Covid-19 activities to access the outbreak effects on seniors.

Conclusions : There is increasing evidence that it is possible to prevent or postpone late-life cognitive impairment and dementia with multi-domain lifestyle interventions. WW-FINGERS will facilitate synergistic use of data from several countries, creating a unique opportunity for rapid implementation of knowledge and definition of effective and feasible prevention programs for diverse populations. This large-scale multidomain precision prevention approach is completely new in the dementia/AD field.

◆略歴

Miia Kivipelto, MD, PhD, is Professor in Clinical Geriatrics at Karolinska Institutet (KI), Center for Alzheimer Research and senior geriatrician and Director for Research & Development of Theme Aging at Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. Part of her *Nordic Brain Network* multidisciplinary research team (around 100 researchers and clinical staff) is located at University of Eastern Finland and Imperial College London, UK, where she has part time position as Professor. Her frontline research findings have been published in leading journals (330+ publications, H-index 73) and she has received numerous prestigious awards.

Dr. Kivipelto's translational research focuses on the prevention, early diagnosis and treatment of cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease (AD). Through epidemiological studies, Prof. Kivipelto has identified various lifestyle and vascular risk factors for dementia and interactions with genetic factors and clarified underlying mechanisms. She is the PI of the landmark FINGER trial and founder and scientific leader of World-Wide FINGERS network. Professor Kivipelto is often invited to leading global dementia conferences and task forces.

特別講演 2 Special Lecture 2



認知症施策推進大綱

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

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、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。

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。

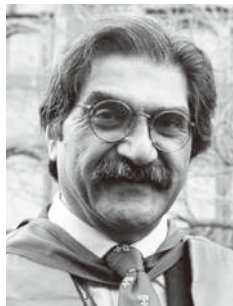
ここでは、こうした認知症施策推進大綱を解説し、国の施策がどのような方向性で進められているのかについて解説したい。

◆略歴

H12. 4 厚生労働省入省
以来、衛生行政、児童福祉行政などを担当したほか、経済産業省、内閣府に出向。
H23. 7 厚生労働省政策統括官付社会保障担当参事官室室長補佐
H24. 8 愛媛県経済労働部労政雇用課長
H26. 9 厚生労働省職業安定局派遣・有期労働対策部企画課長補佐
H27.10 医薬・生活衛生局総務課長補佐

H28. 4 大阪府福祉部介護支援課長
H30. 7 厚生労働省人材開発統括官付若年者・キャリア形成支援担当参事官室企画官、訓練企画室長
R 1. 7 厚生労働省政策統括官（統計・情報政策、政策評価担当）付統計・情報総務室企画官
R 2. 2 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部
R 2. 8 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

特別講演 3 Special Lecture 3



Post-Stroke Dementia

Raj N Kalaria

Translational and Clinical Research Institute,
NIHR Biomedical Research Centre,
Newcastle University, Newcastle upon Tyne,
United Kingdom

Current evidence suggests that cerebrovascular disease and vascular risk factors increase risk of cognitive impairment, which is common in the elderly. High burdens of diffuse white matter changes (WMHs on MRI), small vessel disease (SVD), amyloid angiopathy, cortical infarction and hippocampal sclerosis have been independently associated with cognitive dysfunction and dementia. Dementia develops in 30% of elderly people who survive after stroke. Various brain structure changes associated with neurodegenerative dementias such as total cerebral volume, medial temporal lobe atrophy and cortical thinning, also relate to cognitive dysfunction in cerebrovascular disease. However, pathological substrates associated with cognitive impairment or dementia in cerebrovascular disease remain poorly defined. I will provide selected updates on the clinicopathological aspects of the primarily MRC funded Cognitive Function after Stroke (CogFAST) study, which began some 20 years ago. Elderly stroke survivors were prospectively recruited from stroke registers and comprehensively assessed at 3 months post their first stroke and subsequently annually thereafter. Neuroimaging and post-mortem studies were undertaken as part of a multidisciplinary study. WMHs as seen on brain T2 weighted magnetic resonance imaging are associated with varying degrees of cognitive dysfunction in stroke, cerebral SVD and dementia. In accord with the slightly increased white matter volumes in post-stroke dementia patients, several markers including astrocytic end-feet, pericytes and fibrinogen leakage are altered to indicate loss of control of the microcirculation within the deep white matter in cerebral SVD and development of dementia after stroke. Parallel studies indicate that during ageing systemic and cerebrovascular factors modify the brain to increase development of Alzheimer disease (AD)-type pathology and cause dementia. Medial temporal lobe atrophy (MTA) is frequently associated with AD but there is also evidence from our post-stroke dementia studies that there is a vascular basis for MTA and neurodegeneration. I will also discuss the impact of coronary artery disease (CAD) on stroke injury and cognitive function in post-stroke survivors. In this largest study of its kind, we demonstrate the association of coronary artery stenosis with stroke injury and suggest that CAD also enhances SVD type of pathology contributing to development of dementia in post-stroke survivors. Use of animal models has allowed us to simulate pathophysiological mechanisms found in human disease. Our findings have implications for other types of dementias.

Our work is supported by the Medical Research Council (UK), the Dunhill Medical Trust (UK), Alzheimer's Research UK (ARUK) and Alzheimer's Society (AS), UK.

◆略歴

Professor Dr Raj Kalaria is Director of the Neurovascular Research Group in the Institute of Neuroscience, Campus for Ageing Vitality, at the old Newcastle General Hospital site and a Professor of Pathology (Cerebrovascular Diseases) and a neuroepidemiologist at Newcastle University. He qualified from King's College, University of London and the Royal College of Pathologists. His interests include the interface between Alzheimer disease (AD) and vascular dementia (VaD), Post-Stroke Dementia and Small Vessel Diseases of the Brain. He has also worked on the prevalence and risk factors of AD and VaD in indigenous populations of developing countries particularly sub-Saharan Africa, India and other Low and Middle Income countries. He has contributed to consensus criteria for Vascular Cognitive Impairment. Prof Kalaria serves as section/associate editor on the editorial boards of Neuropathology and Applied Neurobiology, Current Alzheimer Research, European Journal of Neurology, European Neurology, Clinical Neurology, Brain and Behaviour Function and NeuroReport. He has served on the Executive and Scientific Boards of the British Neuroscience Association, Alzheimer's Research (UK), International Brain Research Organisation (IBRO, Paris), Fogarty International Centre (NIH), Academy of Finland Research Council for Health, Canadian Chairs of Excellence in Science and the International Society of Neuropathology. He is a member of the Africa Task Force of the European Academy of Neurology. He is currently the liaison officer for IBRO-WFN and Chairman/Secretary-General of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VasCog).

特別講演 4 Special Lecture 4



アルツハイマー病の原点にある A β 重合

柳澤 勝彦

国立長寿医療研究センター

筑波大学プレジジョン・メディスン開発研究センター

ベビーブーマー世代がアルツハイマー病好発年齢の 75 歳以上となる 2025 年が近づくなか、疾患修飾薬開発は未だ成功していない。失敗が相次ぐ真の理由は不明だが、標的設定の誤りや介入時期の遅れが考えられる。これまでの予防薬・治療薬（抗体を含め）開発の多くが依拠してきたアミロイド仮説の正当性には疑いの目が向けられ、アミロイド β 蛋白 (A β) やアミロイド (A β 重合体) を対象とする創薬開発からは撤退する製薬企業も出てきた。研究者の間では、アルツハイマー病の責任病理をアミロイドやタウばかりでなく、これまで必ずしも注目されなかった脳内事象に求める動きがあり、神経科学の新しい領域が生まれている。しかしながら、アルツハイマー病「問題」の解決、それも一日も早い根本的な解決を社会が求めていることには変わりはなく、まずはアルツハイマー病を止めなければならない。そのために、今一度、アルツハイマー病成立の原点にある A β 重合の本質を考えてみたい。ただそれは、試験管内での物理現象としての A β 重合にとどまることなく、ヒト脳内で時空間的特性をもって生じる病的現象としての A β 重合にも重きを置いてである。最近の Cryo-EM に代表されるアミロイド構造解析技術の進歩は、A β やタウ、シヌクレインなどのアミロイド原性蛋白のヒト脳内での重合形態は一様ではなく、むしろ多様であることを明らかにした。興味深いことに、この形態上の多様性こそがアミロイド毒性にも反映され、疾患特有の臨床像、病理像の基盤となっている可能性がある。脳の病気の「解」は、やはり脳の中にあるのかも知れない。本講演では、以上の背景を紹介しつつ、A β 重合とはそもそもどのような分子過程なのか、A β 重合体はアルツハイマー病における神経細胞傷害にどのような生物学的な役割を果たしているのかを論じ、A β 重合を標的とするアルツハイマー病予防薬・治療薬開発の可能性にも触れてみたい。

◆略歴

- 1980 年 新潟大学医学部医学科卒業
米国国立衛生研究所研究員、新潟大学脳研究所神経内科助手、東京医科歯科大学医学部神経内科助手、東京大学医学部脳研究施設病理学部門助手、国立長寿医療センター研究所部長を経て
- 2005 年 国立長寿医療研究センター研究所 副所長
- 2010 年 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 センター長（併任）
- 2015 年 国立長寿医療研究センター研究所 所長
- 2020 年 国立長寿医療研究センター研究所 名誉所長、筑波大学プレジジョン・メディスン開発研究センター 客員教授
- (学会役職等) 日本認知症学会理事 (2019 年定年退任)、第 29 回日本認知症学会大会長 (2010 年)
(受賞歴) 第 48 回ベルツ賞受賞 (2011 年)

特別講演 5 Special Lecture 5

Kinetics of protein aggregation

Tuomas Knowles

University of Cambridge, Department of Chemistry

The aggregation of proteins into amyloid fibrils and oligomers is a key molecular level event associated with the onset and development of dementias. This talk describes studies of the kinetics of this phenomenon and highlights how kinetic analysis can provide a window into the mechanisms which underly protein aggregation. We will also describe our efforts to understand the natural protective mechanisms in place in nature to curtail and prevent aberrant protein misfolding and aggregation, and how understanding of these mechanisms can inspire new therapeutic strategies.

◆略歴

Tuomas Knowles studied Biology at the University of Geneva, and Physics at ETH Zurich and obtained his PhD working at the Cavendish Laboratory and the Nanoscience Centre in Cambridge. In 2008 he was elected to a Research Fellowship at St John's College, Cambridge, and was then appointed to a University Lectureship in Physical Chemistry in 2010, joining the faculty at the Department of Chemistry at Cambridge University. He then successively held a University Readership between 2013 and 2015 and a Professorship since 2015 in the Department of Chemistry. Since 2016 he is Professor of Physical Chemistry and Biophysics in the Department of Chemistry and at the Cavendish Laboratory, and is co-director of the Cambridge Centre for Protein Misfolding Diseases.

プレナリー・レクチャー 1

PL1 リプログラミング技術を用いた認知症の研究井上 治久^{1,2,3}¹京都大学 iPS 細胞研究所, ²理化学研究所バイオリソースセンター, ³理化学研究所革新知能統合研究センター

分化した細胞から iPS 細胞を作製する過程はリプログラミングと呼ばれます。iPS 細胞は 10 年以上前に誕生し、それとともに、リプログラミング技術を用いた認知症の研究は飛躍的に進歩を遂げて参りました。iPS 細胞の最も大きな特徴の一つは、採血サンプルから誰からでも作製できることです。中でも、中枢神経系の細胞は、基本的にはバイオペシーで取り出すことができませんので、リプログラミング技術により作製した生きている神経系の細胞は、過去には入手出来ませんでした。現在、リプログラミング技術により作製された神経系の細胞は、細胞移植のためのリソース、病態解明のための疾患モデルなどの用途に用いられています。認知症の創薬研究においても、現在すでに iPS 細胞を用いたスクリーニングに由来する新薬候補については臨床試験がなされています。さらには、新たなテクノロジーとの融合により、iPS 細胞を用いた研究から、多くの情報もたらされています。本プレナリー・レクチャーでは、リプログラミング技術を用いた認知症の研究に関するこれまでの進捗とハードルを議論し、この分野における課題と新たな機会について考察いたします。

プレナリー・レクチャー 3

PL3 アミロイド・タウ PET の臨床応用への展望

樋口 真人

量子科学技術研究開発機構

アミロイド β ペプチド (A β) とタウタンパクの異常な凝集体形成が、アルツハイマー病をはじめとする神経変性型認知症の発症や進行をもたらすと考えられている。従って、A β およびタウ病変を生体脳で画像化することにより、(1) 疾患の超早期診断、(2) 発症の予測、(3) 重症度の評価、(4) 重症化速度の予測、(5) 薬効評価、(6) 薬効の予測、(7) 疾患の鑑別診断が実現する可能性がある。近年、我が国では A β 病変を可視化する複数のポジトロン断層撮影 (PET) イメージング剤が、脳内アミロイド沈着の診断薬として医薬品承認されている。さらに本年、タウ病変の PET イメージング剤も米国でアルツハイマー病評価薬として医薬品承認されるに至っている。しかしながら、上記の (1)~(7) がどの程度の精度や信頼性で可能になるのかは、引き続き検討の余地がある。加えて、イメージング剤の改良、撮像法や画像解析法の工夫、標的となる凝集体の特性の理解、画像病理相関による検証など、様々な側面から画像バイオマーカーとしての有用性を高める取り組みが必要になる。さらに A β およびタウ病変モデル動物の病態への介入と経時的 PET イメージングにより、病態修飾のメカニズムを明らかにし、ヒトで有効性を示しうる治療薬候補物質の選定を促進できる。PET は病変の量や分布を知る手段となるが、検査のコストは高くスループットは高くはないことより、高齢者を対象としたマスキングには血液バイオマーカーの方が適しており、PET 画像を「答え合わせ」として参照しながら血液マーカーの開発を進めることが求められる。一方、血液マーカーでは上記 (1)~(7) の全てを高い精度で実現することは難しく、スクリーニング後の精密検査で PET が中心的役割を担うことが見込まれる。

プレナリー・レクチャー 2

PL2 タウの病態に介入する認知症治療戦略

長谷川成人

東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野認知症プロジェクト

認知症は、その原因や病態から脳血管性認知症と変性性認知症に大別され、変性性にはアルツハイマー病 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB)、前頭側頭葉変性症 (FTLD) などが含まれる。変性原因は以前不明な点が多いが、患者脳に認められる線維化したタウ、 α シヌクレイン、TDP-43 などの細胞内の異常型タンパク質病変の広がりや病態進行が相関する。近年、これらの異常型タンパク質がプリオンと同じような機構で細胞間を伝播し、疾患ごとに特徴的、系統的に広がることで、様々な症状を引き起こす実験的証拠が示され注目されている。タウは本来、微小管結合タンパク質として、神経細胞に多く発現し、軸索に局在して微小管を安定化する役割を果たすが、疾患脳では神経細胞体、神経突起内あるいは、疾患によってはグリア細胞やその突起内に線維化し、リン酸化やユビキチン化を受けた凝集体として蓄積する。その蓄積形態や蓄積部位、その超微形態、生化学は、疾患ごとに異なっており、疾患の定義づけに使われるほど特徴的である。最近、AD、ピック病、大脳皮質基底核変性症などの患者剖検脳から単離したタウ線維のクライオ電顕解析により、その構造も明らかとなり、疾患の多様性やプリオン様伝播の考えを支持するものとなっている。タウを介した神経変性機構は未だ未解明の点が多いが、多くの認知症の病態進行に関わるタウの伝播を標的とし、低分子化合物や免疫療法、あるいは遺伝子治療によって、タウの凝集や蓄積の抑制、除去などを行っていく治療戦略が考えられる。

プレナリー・レクチャー 4

PL4 認知症の神経病理

吉田 眞理

愛知医科大学加齢医学研究所

認知症の確定診断は、現在においても神経病理学的診断がゴールドスタンダードである。病理学的診断は顕微鏡を通して行われ、封入体の組織像とその構成蛋白を基本とする。生理的に可溶性である蛋白が、病的機序により不溶化、線維化して凝集体を形成する蛋白変性症 (proteinopathy) が、認知症の神経病理学的基本的背景である。タウ、アミロイド β (A β)、 α シヌクレイン、TDP-43 などが認知症をきたす疾患の主要な変性蛋白である。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は、タウ蛋白から構成される神経原線維変化 (neurofibrillary tangle, NFT) と A β 蛋白から構成される老人斑が主として大脳皮質に形成される。NFT は神経細胞内に、SP はニューロピル (神経線維網) に形成される。タウの出現量と分布が臨床症状と関連すると考えられている。レビー小体型認知症では、 α シヌクレインから構成されるレビー小体 (Lewy body, LB)、レビー神経突起 (Lewy neurite, LN) が、迷走神経背側核、青斑核、黒質、さらに Meynert 核や嗅球、扁桃核、側頭葉内側面や帯状回などの辺縁系、進行すると連合野に出現する。また中枢と末梢の自律神経系にも LB、LN が出現する点で全身疾患である。前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) の背景病理はタウと TDP-43 が大きな比重を占めている。進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒性認知症などはタウオプターと総称され、神経細胞やグリア細胞に 4 リピードタウから構成される封入体構を形成する。TDP-43 は前頭側頭葉皮質や運動ニューロン系の神経細胞に封入体を形成する。各疾患の脳の肉眼的所見は病変分布と関連し、画像所見や臨床症候とも結びついて重要である。

プレナリーレクチャー 5

PL5 遺伝性脳小血管病の鑑別診断と分子病態

小野寺 理
新潟大学脳研究所神経内科

成人発症の広汎な白質病変をきたす疾患は、比較的急速に進行する認知症をきたす疾患である。脳の白質病変は、従来、大血管の狭窄性病変による末梢の循環不全として考えられてきた。しかし、小血管のみを侵す、遺伝性脳小血管病の発見により、小血管そのものが病変の首座となりうることを示された。また、本疾患と画像上鑑別を必要とする疾患も解明され、アストロサイト、ミクログリア、脳小血管構造に関わる疾患群に大別される。いままで、神経にのみ関心の主座であった神経疾患において、神経以外の脳内の構成細胞による疾患群が、これらの疾患と言える。これらの疾患の遺伝子の同定は、遺伝子診断を可能とし、これらの疾患の非侵襲的な生前診断を可能とした。さらに、同定された遺伝子からその分子病態も少しずつ解明されつつある。本講演では、本邦において、成人発症白質脳症を認めた場合、その鑑別診断のポイントと、臨床面での留意点について、自験例と、文献的考察を加えて概説する。本講演にて、成人発症白質脳症の中での遺伝性脳小血管病の立ち位置を理解できるように概説する。さらに脳小血管病について、脳小血管の多様性、組織学的特性と、各、遺伝性脳小血管病との関連について、理解できるようにしたい。その中でも最も遭遇することの多い、CADASIL と CARASIL の臨床症状、分子病態、その根本的相異と我々が考えるところについて最新の知見をふまえて講演する。

プレナリーレクチャー 7

PL7 認知症とフレイル

荒井 秀典
国立長寿医療研究センター

超高齢社会となった我が国においては高齢者の増加とともにフレイル、認知症などの老年症候群の頻度が増加し、健康寿命に大きな影響を与えている。加齢に伴う認知機能及び身体機能の低下については関連が認められること、またいずれも運動を中心とした介入効果が示されている。その関連性から、認知的フレイルという概念が提唱された。当初、認知的フレイルは、軽度認知機能障害 (MCI) と身体的フレイルが合併した可逆性のある病態として提案されたが、定義の見直しが複数の研究者により提唱された。我々は、身体的フレイルの中で握力低下と歩行速度低下を選び、そのいずれかが低下を示すとともに認知機能低下については NCGG-FAT により 1 ドメイン以上の領域で認知機能の低下が認められた場合に、認知的フレイルと定義し、疫学的な調査を行った。合計 4,570 人の高齢者 (2,326 人の女性; 平均年齢は 71.9±5.5 歳) において、認知的フレイルは、身体的フレイル (握力または歩行速度低下) と認知機能障害の併存として定義された。その結果、身体的フレイル、認知機能障害、および認知的フレイルの罹患率は、それぞれ 17.5%, 15.3%, および 9.8% であり、認知機能障害 (ハザード比; 2.06, 95% 信頼区間; 1.41-3.02) および認知的フレイル (ハザード比; 3.43, 95% 信頼区間; 2.37-4.97) が認知症の危険因子であることが判明した。一方、NILS-LSA の前向きコホートの結果を用いて、握力や歩行速度の低下が将来の認知機能低下を予測することを見いだした。このように身体的フレイルと認知機能障害は相互に影響を及ぼし合いながら、認知症のリスクを高める可能性がある。今後は認知機能低下と身体的フレイルの相互関係に関する基礎的な研究とともに、我々が認知症予防を目指して行っている多因子介入研究である J-MINT 研究を通して、病態解明が進むことが期待される。

プレナリーレクチャー 6

PL6 糖尿病と認知症

羽生 春夫
東京医科大学医学部高齢総合医学分野

多くの疫学研究で 2 型糖尿病 (DM) は血管性認知症 (VaD) ばかりではなくアルツハイマー病 (AD) の発症リスクも高めることが明らかとなつていく。基礎研究でも、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 の沈着やリン酸化タウの発現を促進する機序が推定されている。しかし、多くの病理学的研究では、DM によってアミロイド斑や神経原線維変化の出現は必ずしも増加しておらず、むしろ DM のみられない場合よりも少ないという報告が多い。これは、DM を伴う認知症では、前述したインスリン代謝異常が AD 病理を促進する機序の他に、動脈硬化や脳梗塞などの血管性病変、さらに糖毒性や酸化ストレス、終末糖化産物などによる代謝性病変などが加わり“合わせ技”として神経細胞障害を引き起こし、認知症を発症するためと推察される。しかし、個々の患者で、これらのメカニズムや背景病理は異なり、それぞれ臨床症候や経過、画像所見も異なってくる。この中で、AD 病理や血管障害よりも糖代謝異常が認知症の発症に深く関与している病型があり、我々はこれを“糖尿病性認知症”と呼んでいる。本症は血糖コントロールが不良で、適切な血糖管理によって注意や遂行などの認知機能は一時的に改善されることも多い。DM を合併した認知症の究極の臨床病型と考えられ、約 10% を占めると推定される。最近の PET 研究によれば、アミロイド集積量は少なく、多くは「タウオパシー+非特異的神経細胞障害」が背景病理として推測されている。また、DM に伴う認知症ではフレイルやサルコペニアを合併することが多く、これらが生活機能や身体機能の悪化につながることも多い。DM と認知症の間には密接な病態学的関連がみられるが、適切な治療やケアを考える際には、背景病理や病態を考慮した治療やケアが必要である。

プレナリーレクチャー 8

PL8 認知症の症候学

池田 学
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

多くの認知症は、数年間の軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) の時期を経て、認知症に進展していくと考えられており、MCI が早期介入の主要なターゲットになりつつある。ただし、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 以外の認知症の前駆状態は、認知機能の低下に限ったものではなく、精神症状や神経症状もあるはずで、MCI というよりは、なんらかの症状を有する前駆期、prodromal 期と表現すべきかもしれない。本講演では、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) と前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) の Prodromal 期の症候学的特徴をまとめてみたい。早期診断に関しては、バイオマーカーを用いた超早期診断も可能になりつつある。例えば、AD であれば、アミロイド病変を検出する検査として、アミロイド PET や髄液検査の開発が進んでいる。しかし、アミロイド PET はいまだに保険適応になっておらず、非常に高価な早期診断ツールであり、また、髄液バイオマーカーについては、被験者への負担が大きく、いずれも日常診療では実施困難である。DLB に関しては、認知症疾患で初めて臨床診断基準に中核症状とほぼ同等の重みでバイオマーカーが位置づけられた。しかし、指標的バイオマーカーとなった 2 つの神経画像検査の所見と 1 つの神経生理学的検査の所見は、感度、特異度ともに優れた補助診断ツールであるが、いずれも数時間ないし一晩かかり、保険適応ではあるものの費用面でも負担の大きい検査である。症候学に基づくスクリーニングのための安価で比較的簡便な検査の開発についても論じてみたい。

プレナリーレクチャー 9

PL9 血管性認知障害 (VCI)

猪原 匡史

国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科

血管性認知症 (VaD) の診断基準のうち一般に最も使用されているのは NINDS-AIREN 基準であり、1. 認知症があり、2. MRI や CT 画像上脳血管障害がみられ、3. 両者の因果関係がある、という 3 点を満たすことがその診断の要諦である。しかし、NINDS-AIREN の診断基準は、感度が十分ではない。その理由として、認知機能障害の評価がアルツハイマー型認知症 (AD) の記憶障害を基準に行われることが多く、VaD で障害される遂行機能障害や注意障害が確実に評価されにくいことが挙げられる。しかし、記憶障害を認知症の必須条件とする考え方は、DSM-5 では修正され、VaD (DSM-5 では major vascular neurocognitive disorder と称される) の適格な診断・分類への大きな前進が見られた。また、高齢者の VaD には AD が合併する頻度が高いこと、脳血管障害に軽度認知障害 (MCI) を伴う症例、すなわち血管性 MCI (VaMCI) が存在することも問題となる。すなわち、従来の VaD の枠組みに収まり切らない症例が数多く存在することから、脳血管障害に起因する軽度認知障害 (VaMCI) から VaD までを包括した概念として、血管性認知障害 (VCI) という疾患概念が提唱された。例えば、AD や Parkinson 病などの神経変性疾患の合併が確認されても、認知障害があり、画像検査で脳血管疾患を示す証拠が得られれば、「VaD あるいは VaMCI の可能性がある認知障害」という診断を付けることが特徴である。こうした新たな潮流は、予防可能な脳血管障害を軸に据えた、認知症診断におけるパラダイムシフトと言える。超高齢社会を迎え、喫緊の国家的課題である認知症治療法の開発には、「ヒトは血管と共に老いる」という主要命題を踏まえ、VaD/VCI 病態への十分な理解が不可欠である。

プレナリーレクチャー 11

PL11 抗認知症薬、認知症疾患修飾薬の医療経済的考察

中村 祐

香川大学医学部精神神経医学講座

認知症治療における薬剤の費用対効果に関して検討することは実際には非常に難しい。その理由は、実際薬剤により、どのような症状が改善するのか、また、軽減するのかを定量的に判断することが難しいからである。また、進行抑制効果に関しては、進行が遅れることにより、罹病期間が延びることから、トータルのコストとして検討するのが非常に難しい。しかし、認知症の様々な症状や進行抑制に関して、ニーズが非常に高いことが一方存在する。現在、販売されている主な抗認知症薬は、世界で 4 剤しかなく、その標準的な薬価は、ほぼ全世界で共通している。しかし、ジェネリックの有無、介護保険制度、平均寿命など様々な要因があることから、コストに関しては国によって大きく異なる。本講演では、抗認知症薬、認知症疾患修飾薬について日本に限った考察を行う。認知症疾患修飾薬については、開発コスト、製造コストが高額であり、実際の効果面からとコスト面から考察を行いたい。

プレナリーレクチャー 10

PL10 聴覚に依存しない新規認知機能評価尺度の開発

大森 孝一, 岡野 高之

京都大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科

超高齢社会を迎えた日本では介護予防プログラムとして認知症予防があげられており、介入方法の探索や有効性の検証が社会的急務となっている。難聴と認知症の関連は以前から調査が行われており、中年期の難聴は認知症のリスク因子としてあげられている。今後難聴に対する早期介入による認知症の予防効果の評価が待望されている。高齢者では認知症と難聴の両者が合併する頻度は高く、また 2 つの疾病の表現型が類似するため、認知症だと思われていたが実は加齢性難聴のために社会性が失われていた患者や、難聴のために発語が乏しいと思われていたが実は認知症であった患者が少なくないと考えられる。また、日本では認知機能の評価のための神経心理学的検査には MMSE や改訂長谷川式認知機能評価スケールが用いられることが多いが、これらの検査には音声による課題が含まれるため、難聴を有する被験者では認知機能が実際よりも低く評価される可能性があり、難聴と認知症に関わる重要な点として以前から指摘されている。そこで、演者らは難聴者にも使用可能な聴覚に依存しない新しい認知機能評価尺度 (Reading Cognitive Test Kyoto: ReaCT Kyoto) を開発した。時間と場所の見当識、即時記憶、近時記憶、遂行機能、視空間認識の各項目を含むように立案し、簡便にかつ他の検査に抵触しないように設計した。65 歳以上の男女を対象に MMSE-J および ReaCT Kyoto の両者を用いて認知機能評価を行い、ReaCT Kyoto の妥当性と信頼性を検討した。ReaCT Kyoto は音声を用いず定まった様式で行われることから、検者の熟練度に左右されず、また臨床的診断のついた認知症の検出において高い感度と特異度を示すという特徴を持つため、今後難聴者の認知機能評価に活用されることが期待される。

プレナリーレクチャー 12

PL12 アルツハイマー病の動物モデル; マウスから非ヒト霊長類へ

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

これまで作製されたアルツハイマー病病理を再現する動物モデルの多くは、変異型原因遺伝子産物を過剰発現することによって神経病理を再現するものであった。過剰発現系にはいくつかの問題があり、トランスジーン挿入によるホストゲノムの破壊等による疾患とは本来無関係の表現型の発現が報告されている。また、アミロイド前駆体タンパク質については、アミロイドβペプチド以外の断片が大量に蓄積することが問題であり、9 回膜貫通タンパク質であるプレセニリンについては、異常な小胞体ストレスが指摘されているこのような蓋然性に関するモデルを用いた創薬は、戦略的に破綻するリスクをはらんでいる。そこで、我々は、アミロイド前駆体タンパク質を過剰発現せずに遺伝子変異を導入したノックインマウスを作製し (Saito, Nat Neurosci, 2014)、このラインは世界中で利用され、新しい発見を生んできた。タウタンパク質についても、マウス遺伝子を完全ヒト化し (Hashimoto, Nat Comm, 2019)、共同研究に供してきた。我々の基本方針は、「協調と競争」である。また、実験動物中央研究所佐々木えりか部長らと広島大学山本卓教授らとの共同研究で、非ヒト霊長類 (マーモセット) モデルの作製を行っている。マーモセットのアミロイドβペプチド配列はヒトと同一であるので、γセクレターゼ活性に病原性を惹起するプレセニリン変異導入を基本戦略とした。すでに、マウスにおける予備実験において、ゲノム編集によって病原性点突然変異の導入に成功しており (Sasaguri, Nat Comm, 2018)、同様のアプローチを試みつつ、プレセニリン遺伝子のエクソン 9 を欠失する個体を獲得することに成功した。マーモセットは、マウスと比較して繁殖の時間や費用を要するという課題はあるが、前頭前野が発達しているため、認知能力がヒトに近く、免疫系もヒトに近いという長所がある。準臨床研究に貢献すると期待される。

プレナリーレクチャー 13

PL13 DIAN-J 研究の総括と今後の展開

森 啓

長岡崇徳大学大阪市立大学医学研究科

本研究は、アルツハイマー病の中でも希有な存在である若年性優性遺伝性アルツハイマー病 (DIAD; dominantly inherited Alzheimer's disease と略称) コホートを対象とした脳病態変化の観察研究であり、米国ワシントン大学を中心としたグローバル研究の日本国内の活動である。研究参加者数を 20 名以上にする研究目標を定め、20 症例データ収集をすることができた。完全同一プロトコルの下で実施された全世界の DIAD コホートデータの共有化による効率的な最初期脳病態変化の解明が実施された結果、脳脊髄液中アミロイド濃度変化、脳内アミロイド異常沈着に引続いて、新しい有用な分子診断マーカーとして神経フィラメント変化、そして臨床所見としててんかん症状が同定された。とりわけ神経フィラメント変化は発症より 10 年前から検出されることから、初期診断の精度向上に大きく貢献すると考えている。続く脳病態変化は、皮質内側面の MRI 脳画像の変化が顕著であり、臨床検査として神経心理テスト値の低下が出現する。この臨床症状の客観的な脳画像指標としてリン酸化タウ PET 検査が確立しているが、今回の研究解析から、脳脊髄液中の異常リン酸化タウ上昇が、アミロイド濃度変化に匹敵する初期指標としての有用性が証明された。とりわけ、pT217 pT181 pT205 全 Tau の順に異常リンの酸化の経時変化が発見され脳病態学の基礎解明に留まらず、臨床診断と薬剤評価検査で比類無い応用性が期待される。今後、新薬を用いた介入研究である DIAN-TU、研究参加者を登録する DIAN-Registration、さらに家族支援のための家族会議を連携しつつ総合的な臨床研究を展開することになる。

学術教育講演 1

EL1 認知症サポートチーム (DST)

宮尾 眞一¹, 高橋 美江², 高田 陵子³, 佐野 道真³, 岩田 梨沙³, 小野 裕輝³, 氣田利エ子³, 菊田 実希⁴, 鹿海 絃子⁵, 富田 優子⁵, 木村こず恵⁶

¹名鉄病院名古屋市認知症疾患医療センター, ²名鉄病院脳神経内科, ³名鉄病院看護部, ⁴名鉄病院ハビリテーション科, ⁵名鉄病院薬剤部, ⁶名鉄病院医療支援センター

認知症サポートチーム (DST) とは, 身体合併症入院で認知症であっても治療が適切に行われ安心して入院生活を送れるよう支援する多職種院内組織をさす。当院では 2008 年に始まった名古屋市認知症ケアシステムの入院受入れ病院登録を機に準備を開始した。2016 年の認知症ケア加算新設によって, この活動が公のものとなり診療報酬がついたことで全国的に広がった。本年度からはせん妄ハイリスク患者ケア加算も追加され診療報酬上さらに手厚くなったが, その分 DST の質が問われるところである。構成メンバーは, 医師・看護師・薬剤師・作業療法士・MSW の 5 職種が基本となる。当院 DST への依頼内容は, せん妄や BPSD 対応がもっとも多く, 次いで認知症診断, 退院支援などである。最近では, 入院前からの情報収集や環境整備, 退院後自宅や施設への訪問指導, 地域の認知症初期集中支援チームとの連携など入院前後に及ぶ関わり, がんや終末期医療, 施設入所などの意志決定支援, 代替栄養に至らないための摂食障害への対応, などが増えている。今後の課題は, 依頼患者の増加に対して時間と人員が限られている一方で全例介入しないと無為や低活動性せん妄は除外されてしまうこと, 介入効果の適切な指標がないこと, チーム員のスキルアップ方法, 身体拘束削減効果が不十分であること, 病棟スタッフや主治医との連携不足, 家族支援まで手が回らないこと, 介入するほど在院日数が増えるジレンマ, 超急性期病院では在院日数が短く介入途中で退院になってしまうこと, などがあ

学術教育講演 3

EL3 アルツハイマー病の血液バイオマーカー

道川 誠

名古屋市立大学医学研究科神経生理学

アルツハイマー病患者数は, 今後とも増加することが予想されており, 早期診断法の確立と真に有効な疾患修飾薬の開発が喫緊の課題となっている。2019 年末に, 疾患修飾薬であるアディカヌマブが, 米国 FDA に申請されることが明らかになり, 早期診断に資する診断マーカー開発の必要性と重要性は, 従来に比べて大きくなってきている。本講演では, 髄液マーカーや PET/MRI など画像マーカー, より侵襲が少なく, 費用面でも優れていると考えられる尿や血液マーカーなどについて紹介する。なかでも血液は, 腰椎穿刺による髄液採取に比べて圧倒的に侵襲が少なく採取しやすいサンプルであり, 潜在的なバイオマーカー開発の標的となってきた。しかし, AD は脳に病態の首座があり, 脳内分子の変動が, どのような経路 (メカニズム) で血液中の分子変動と連動するかなどの課題が常に存在する。また AD に関連する分子は, 脳以外の臓器・細胞でも発現されるものが多いことや, 脳由来のタンパク質が血中のタンパク分解酵素の影響を受けるなどの要因が重なって, 血中での検出や測定に障害になり, 脳内で確立したマーカーが必ずしも血液マーカーとなるわけではない。こうした要因や障害を突き抜けて, 血中バイオマーカーはどのようにして確立しつつあるのか, について紹介したい。このほかにも, 簡便な検体として, 尿, 涙, 唾液などがある。これらにおけるマーカー開発の現状についても簡単に紹介する。

学術教育講演 2

EL2 高齢者てんかんと認知症

溝淵 雅広

中村記念病院脳神経内科・てんかんセンター

高齢者のてんかんは 65 歳から年齢に伴って増加する。また, 人口の高齢化に伴い世界的に増加傾向である。高齢者の発作は, 意識減損発作 (複雑部分発作) が多いが, 口部および上肢の自動症が目立たなく, 発作後のもうろう状態が長くなることもある。そのような発作が繰り返されると, 比較的急に進行した認知症のように見える事がある。てんかんと認知症は有病率の高い疾患であり合併することがある。高齢者でてんかんと認知症を合併している場合, 1) アルツハイマー型認知症などの疾患がてんかんの原因となる場合, 2) てんかん発作自体が健忘を呈する発作である場合, 3) 発作が頻回なために発作間欠期で記憶が障害される場合, 4) 難治の側頭葉てんかんで認知機能障害が進行してゆく場合, 5) 薬剤による影響, などがある。成人のてんかんの約 10% は認知症などの変性疾患が原因となる。また, アルツハイマー型認知症のてんかんの合併率は 5~10% である。軽度認知障害の発症時期にてんかんが発症すると報告されており, てんかんの原因としての認知症が注目されてきている。認知症におけるてんかん発症機序は多因子であるが, アミロイド斑, タウ病変という AD 病変に加えて, 血管病変などが関連すると言われている。一過性全健忘 (TGA) と同様の症状を呈する一過性てんかん性健忘は, TGA に比べて発作頻度・再発回数が多く, 持続時間が短い事が特徴である。発作が頻発すると発作間欠期のエピソード記憶が障害されるが, 加速された長期健忘 (accelerated long-term forgetting) により発症前のエピソード記憶障害を呈することがある。高齢者てんかんは, 強直間代発作を起こしても, ほぼ全例“焦点起始発作”である。その場合の治療薬として, ラコサミド, ラモトリギン, カルバマゼピンなどの Na チャネルブロッカーの選択を第一に考える。また, 忍容性や, 認知機能に影響が少ない薬剤, 相互作用の少ない薬剤の選択を考慮する必要がある。

学術教育講演 4

EL4 プリオン病の分類と臨床診断

濱口 毅, 山田 正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学)

ヒトのプリオン病は, 原因不明の孤発性, プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子変異を伴う遺伝性, 医療行為や食品から感染した獲得性の 3 種類に分けられる。孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は, PrP 遺伝子多型と異常 PrP のタイプによって 6 型に分類される。典型的な病像を呈する MM1 型や MV1 型は, WHO 診断基準等を用いて診断が可能である。しかし, それ以外の型は非典型的病像を呈し, 現在の診断基準ではしばしば診断が困難である。我が国に多い非典型例は MM2 型で, MM2 型はその病理学的な特徴から MM2 皮質型と MM2 視床型に分けられる。MM2 皮質型は経過が遅く, 認知症以外の神経症候の出現が乏しいという特徴があり, WHO の診断基準では診断が困難である。我々は MM2 皮質型が頭部 MRI 拡散強調画像で皮質の高信号を認めることを以前に報告し, それらの特徴を含んだ診断基準案を提案し, その診断基準案は感度 77.8%, 特異度 98.5% であることを報告している。MM2 視床型については, まだ臨床的に有用な診断基準は確立していない。遺伝性プリオン病については, プリオン病を疑う神経症候があり, PrP 遺伝子に変異を認めれば診断が可能である。家族歴がない症例も多く, 家族歴がない場合もプリオン病を疑った時には PrP 遺伝子検査を行うことが重要である。わが国では, 硬膜移植後 CJD (dCJD) が多発している。dCJD は病理学的特徴から非ブラク型とブラク型に分けられ, 非ブラク型は sCJD 典型例と同様の特徴を有するが, ブラク型は経過が遅く, 脳波上の周期性同期性放電を認めない例が多い。ブラク型 dCJD はその特徴から MMiK 型 CJD と呼ばれ, その病型であれば獲得性プリオン病と診断できる可能性がある。硬膜移植歴がなく sCJD と診断されていた症例の中に MMiK 型 CJD が存在しており, 今後も注意が必要である。

学術教育講演 5

EL5 災害時における認知症患者のサポート

田子 久夫
公益財団法人磐城済世会舞子浜病院

近年、災害時の対策についての報告は内容も詳細になり、東日本大震災以降はさらに洗練されたものになってきている。しかしながら、認知症についての報告は少ない。内容が多岐にわたり要点も分散していることが多く、整理するのが難しいのである。災害は発生ごとに状況が異なり、新たな問題も出現しているのが普通である。これに認知症という要素も加わるので、調査や研究では被災例を丹念に集めて総括するのが一般的となる。我々の受けた2011年の東日本大震災後は、熊本地震をはじめとして、大阪府北部地震や北海道胆振東部地震などの震災に加え、ここ数年は日本各地での度重なる水害なども発生している。今年は新型コロナウイルス感染拡大という疫病問題（災害）も生じており、近年は大きな災害が毎年のように出現している。災害はいつでも起こり得るので、対策を想定しておくことが大切ではあるが、原発事故のように想定外の場合もあり、予想が的確であるとも限らない。日頃からの詳細なデータの蓄積が基本となる。被災時はその程度にもよるが、当事者の場合一般的には避難行動と避難生活に始まる。仮の生活基盤ができたあとには、後片付けや生活再建などの復旧活動が待ち受けている。生活があるのでこれに就労も加わることもなくなり心身のストレスも大きくなる。ここにも、認知症の患者がいたとすると、どのような事態を招くであろう。認知症になると何らかの支援やケアが必要となるが、災害に遭遇すればそれまでの周囲からのサポートが得られるとは限らない。災害対策が中心となり、支援が十分でなくなったときの対処法をどのように策定しておけば良いのか、効率性や安全性について配慮しながら、その都度対応していく必要がある。この教育講演では、突然訪れた災害が認知症の人ならびに彼らを取り巻く人々やその環境にどのように影響し、生じた問題にどのように関わっていかについてまとめ、考察したい。

学術教育講演 7

EL7 PSP/CBD の診断と治療

池田 佳生
群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

パーキンソン病関連疾患には多系統萎縮症、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) や大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) など様々な神経変性疾患が存在する。分子病態に基づき、パーキンソン病と多系統萎縮症の脳内には α シヌクレインが蓄積するためシヌクレイノパチーと称され、PSP と CBD にはリン酸化タウ (4 リポーター) が蓄積するためタウオパチーと称される。

PSP と CBD は臨床スペクトラムが広く、症候の上でもオーバーラップを認めるが、病理組織学的には両者を区別する特徴的所見を認める。臨床的に CBD と診断された症例の病理学的診断は PSP やアルツハイマー病などであったという報告もあることから、CBD の臨床的特徴を持つ疾患は、大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome: CBS) と呼称されるようになった。PSP と CBS は臨床的に、頭部 MRI による形態的所見、核医学画像所見などを参考にして鑑別されるが診断に迷うことも多い。このため、タウを標的とした PET イメージングや、脳脊髄液中の生化学的バイオマーカーの開発研究も進んでいる。

治療に関して、PSP/CBD の認知機能障害に対して有効性が確認された薬剤は現時点では無い。運動障害に対しては抗パーキンソン病薬が用いられるが、効果は限定的であることが多い。PSP/CBD で想定される分子病態を踏まえ、タウを標的とするモノクローナル抗体薬など、様々な新規治療薬の開発を目指した臨床試験が進行中である。本講演では PSP と CBD に関する基本的事項について解説を行う。

学術教育講演 6

EL6 脳アミロイド血管症の診断と治療

新堂 晃大
三重大学医学部脳神経内科

脳アミロイド血管症 (CAA) は頭蓋内の動脈壁において主にアミロイド β ($A\beta$) が蓄積し、様々な脳血管障害の原因となる疾患である。近年、MRI 画像による CAA 症例の報告が多くされ画像的特徴が明らかになったことから、CAA の早期発見、診断が可能になった。CAA の症状は様々であり、片麻痺や失語といった局所神経症状、一過性脳虚血発作様症状、認知症などを呈する。血管病変として、脳葉型出血や微小出血 (CMBs)、限局型脳表へモジデロシス (cSS)、皮質性くも膜下出血、白質病変、血管周囲腔の拡大や皮質微小梗塞 (CMI) があげられる。さらに $A\beta$ 沈着に伴い炎症を引き起こし、CAA-related inflammation が脳炎、脳症の症状を呈することもある。特に重要なのは認知症であり、CAA は最も多い認知症の基礎疾患であるアルツハイマー病 (AD) と関連が示唆されている。AD の剖検脳において CAA が 8 割以上に認められるが、特に $A\beta$ が毛細血管壁に沈着する CAA1 型との強い関連が示唆されている。AD で代表的な病理変化である老人斑は $A\beta$ の蓄積からなるが、この蓄積には脳のドレナージ機構の障害が関与している。代表的なドレナージ機構に血管周囲腔排出経路 (perivascular drainage pathway) とグリンパティック系排出経路 (glymphatic pathway) が存在する。血管壁に $A\beta$ が沈着する CAA は、血管拍動性の低下や内皮細胞障害などが生じることから、血管周囲腔排出経路の障害が報告されている。さらには近年、アストロサイトのアクアポリン 4 チャネルを介したグリンパティック排出経路の障害が CAA で存在する可能性も示されている。このような排出経路の障害から CAA は AD 病理に影響を与える可能性がある。治療面では、CAA は出血性病変を来しやすいため、抗凝固薬や抗血小板薬といった抗血栓薬の使用に注意を要する必要がある。また CAA の特異的治療は未だ確立していないが、新規の創薬が探索されている。

学術教育講演 8

EL8 頭部外傷による遅発性脳障害と慢性期の脳画像所見

高畑 圭輔^{1,2}
¹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、²慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

頭部外傷によって引き起こされる症状は、出現時期によって、(1) 意識障害や知覚や運動障害などの急性期症状、(2) 失語、記憶力障害、遂行機能障害などの亜急性期に顕在化する高次脳機能障害、(3) PTSD などの受傷後数ヶ月の期間を経て出現する慢性期症状に分けられる。これらに加えて、近年、国内外でトピックとなっているのが頭部外傷によって数年～数十年後に引き起こされる遅発性の症候である。頭部外傷による遅発性脳障害の中で代表的な疾患が、慢性外傷性脳症 (Chronic Traumatic Encephalopathy, CTE) である。CTE は、かつてはボクサー脳症と呼ばれていた病態であり、反復性の頭部外傷から数年後に抑うつ、人格変化などの精神症状、記憶力低下、注意障害などの認知機能障害を呈し、最終的には認知症に到る神経変性疾患である。神経病理学的には、脳溝深部の血管周囲に神経原線維変化が出現することが特徴であり、アルツハイマー病やピック病と同様にタウオパチーの一員に数えられる。頭部外傷による遅発性脳障害としては、CTE 以外にも、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上性麻痺などの神経変性疾患が含まれる。近年、脳内に蓄積する異常タンパク質に対する特異的プローブが開発され、病理変化を非侵襲的にイメージングする技術が飛躍的に進歩した。¹¹PBB3 などの第一世代タウトレーサーにより、頭部外傷患者の脳内タウ蓄積を検出することが可能である。近年は、¹⁸PM-PBB3 などの第二世代タウトレーサーが開発され、頭部外傷による脳内タウ蓄積をより明瞭に検出することが可能となった。本教育講演では、頭部外傷による遅発性脳障害の臨床的特徴について述べ、頭部外傷の遅発性脳障害の臨床症状に対応する慢性期の脳画像所見について概説する。

学術教育講演 9

EL9 高次脳機能障害の評価とリハビリテーション

佐藤 正之

三重大学大学院医学系研究科認知症医療学

高次脳機能障害という用語は、医学と行政とで意味が若干異なる。医学では、高次の脳機能の障害すなわち言語や失語、失行、失認、健忘、実行機能障害などの神経心理学的症状を指し、脳卒中が代表的な原因疾患である。それに対し行政用語では主に、交通事故後に生じた認知機能の障害、なかでも実行機能障害を指すことが多い。すなわち、言語や行為、認知、記憶などに目立った障害がなく、検査も正常範囲であるにも関わらず、実生活では仕事や家庭で障害が生じている場合である。本講演では前者の意味で“高次脳機能障害”という用語を用いる。高次脳機能障害のリハビリテーション（以下リハ）のためには、原因疾患の正確な診断が出発点であることは論を待たない。続いて、生活上の障害の内容とその背景にある神経心理学的症候の評価が必要である。例えば、言語でのコミュニケーションの障害があるとき、それが発話・理解または両方の障害によるものなのか、注意や覚醒度の障害が影響しているのかを把握する。次に、患者・家族のニーズを確認し、現実的で適切なゴールを設定し、最適な介入方法を決定する。この一連の過程には、医療従事者と患者・家族はもちろん、職場や地域のひとたちの協力が必要な場合もある。一部を除いて、高次脳機能障害に対するリハの有効性はまだ確立していない。複雑・精緻な脳機能の上に高次脳機能が成立していることを考えると、現状では失われた機能の再獲得というよりは代償法の調整に主眼が置かれざるを得ない。しかし近年、少しずつではあるが、高次脳機能障害の機能改善をもたらすリハが報告されるようになってきた。本講演では、臨床場面での高次脳機能障害の評価法を述べた後、失語症の発話障害に対する有効性が確立しているメロディックイントネーションセラピーを中心に、いくつかの取り組みについて紹介したい。

学術教育講演 10

EL10 白質病変の部分と全体に病理から迫る
— より良い診断と治療をめざして —内原 俊記^{1,2,4}, 宍戸原由紀子³, 融 衆太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脳神経研究室(新渡戸脳研), ³京都府立医科大学分子病態病理学, ⁴東京医科歯科大学脳神経病態学

【白質病変のとらえにくさ】機能局在に対応する神経症状から病変部位を推定していく神経学・精神医学の基本は皮質病変を念頭に構築されており、白質病変に対応する症状をとらえて局在化するには困難が多い。MRIで白質の信号異常は高感度に検出されるが、臨床症状との関係は必ずしも明らかでない。病理でも髄鞘の淡明化という記載がしばしば行われるが、それがsmall vessel diseaseのように白質自体の病態なのか、加齢・アルツハイマー病変などの大脳皮質を中心とする病変の影響かは剖検例でも区別し難い場合はしばしばある。さらに白質局所ではグリアや血管の多彩な異常が記載されるが、相互作用や病態との関係は今後の解明に待たれる。【局所的な血管病変に伴う白質変化】病理解剖例や生検例を中心にさまざまな分布と組織像を呈する白質病変を比較する。関連する血管病変を大脳表面、大脳皮質、皮質下白質、深部白質とあげ、非血管病変との比較を試みる。臨床診断の精度を向上させるにはどうすれば良いかを探りたい。【標本全体をデジタル化】ヒト脳の半球標本全体をデジタルスキャンすると非圧縮で30 GBのデータとなるが、随意的倍率で随意的場所を観察できる。進行性多巣性白質脳症例では、皮質直下の髄鞘脱落病変が融合しながら線維に沿って進展するが、軸索は保たれるという脱髄像が共通している。こうした新たな技術を駆使して白質病変の性状や分布を標本全体にわたり記録観察すれば、病変形成と進展過程に迫ることができる。1) 内原俊記他 ヒト大脳白質の成り立ちと病態。脳と神経2015; 67: 371. 2) Shishido Hara Y et al. Detection of t(14; 18) (q32; q21) for IgH/BCL2 in central nervous system tumor - like lesions with chronic perivascular inflammation. Clin Exp Neuroimmunol 2019; 10: 244. 3) Ono D et al. Development of demyelinating lesions in PML. Neuropathology 2019; 39: 293.

緊急シンポジウム

緊急 S1-1 私と私のまわりで起こっているコロナ禍の生活下坂 厚^{1,2}¹公益社団法人認知症のひとと家族の会、²社会福祉法人京都福祉サービス協会高齢者福祉施設西院

突然の新型コロナウイルス感染症によって、今までのあたりまえの生活が、あたりまえでなくなった。私は、元々休日は家でじっとするタイプではなく、街に出るは知り合いのお店に行ったり、写真を撮ったりしていた。そんな私にとって、外出規制はストレスが蓄積する状態である。しかし、私は幸いにもデイサービスでケアワーカーの仕事をしてきたため、仕事に行くために外出できていたことで、気分転換になっていた。コロナ禍になり、日常生活の中で外出規制があった以外に大きな変化はなかった。あえて1つ変化したこととして挙げるとすれば、オンラインの講演会や集会に参加するようになってからは、多くの全国の認知症当事者と繋がれるようになった。多くの人と知り合えるきっかけを与えてくれたのは、唯一よかった点である。

私は、診断されて間もないこともあり、コロナによる生活の変化は少なかったかもしれない。しかし、世間一般的に危惧されているのは、心身機能の低下、家族の負担の増加が挙げられる。私が勤務するデイサービスでもそのような事例はみられる。老人ホームに入居している人が、外出規制のためデイサービスに通えない人がいる。緊急事態宣言が明けて1度だけデイサービスを利用した時、歩行能力の低下が見られていた。その人は、認知症の診断を受けている人ではないが、認知機能低下の恐れがあるのが心配である。

もう1つの事例として、デイサービスに出入りしている業者の中に、濃厚接触者として判断された人が出た。その業者と接触があった利用者は、その業者のPCR検査の結果が出るまで自宅待機となり、他の介護サービスも停止した。そのため、同居の家族が仕事を休み対応した。そのことで、家族が疲弊してしまい、これをきっかけとして施設入所が決まってしまった。濃厚接触者が1人出るだけ、当事者の生活を脅かす事態となり、簡単に今までのあたりまえの生活が奪われる。

緊急 S1-3 認知症介護指導者を対象とした緊急アンケートと新型コロナウイルス感染後の対応について

中村 考一

社会福祉法人浴風会認知症介護研究・研修東京センター

演題にある認知症介護指導者（以下、指導者）とは、全国3か所に設置されている認知症介護研究・研修センター（仙台・東京・大府）が実施する認知症介護指導者養成研修を修了した現場の認知症ケアのエキスパートである。指導者は介護保険制度施行に合わせて開始された本邦の認知症介護実務者に対する研修制度である「認知症介護実践者等養成事業」において、講師役割を担っており、認知症施策推進大綱においても養成目標が掲げられている（2020年6月時点で養成目標2,800人）。

新型コロナウイルス感染症の蔓延に際し、介護現場の認知症の人の課題及び介護現場の人材育成の課題を把握するとともに対策を検討するために3センターで協働し、2,410名の指導者に緊急アンケートを依頼し、767名（回収率31.8%）から回答を得ることができた。アンケートからは、認知症の人が「家族に会いたがる（49.2%）」「イライラしている（易怒性の亢進）（39.8%）」「健康状態の低下（ADLの低下）（27.8%）」等の状態にあることが明らかとなった。また、これに対し、指導者の所属する施設・事業所では、感染対策の徹底を図りつつ面会方法の模索やDVD鑑賞等、認知症の人が安定できるケアの工夫がなされてきた。一方、通所サービスや認知症カフェの休止等による在宅介護の家族の負担増加に対し、ストレスマネジメント等が行われていることも明らかになった。また、アンケート結果を踏まえ、実際に新型コロナウイルス感染者あるいは疑い者が発生した施設・事業所の対応の経過についても情報収集及び公表を現在も継続している。当日は緊急アンケート結果やその後の事例収集の結果等について報告し、セッションテーマである「With corona時代の認知症の人の暮らしと介護・医療を考える」機会としたい。

緊急 S1-2 コロナ禍における認知症介護家族の思い

越野 稔

公益社団法人認知症のひとと家族の会京都府支部

今回の新型コロナウイルス感染症については世界中の人々すべてに混乱と不安をもたらした。特に社会的弱者の認知症の本人とその介護家族には介護施設の各種利用制限などにより大きな影響を受けた。

初めに発表者のコロナ禍による介護生活への影響を、次に「認知症のひとと家族の会」の主な三つの活動、「つどい」「会報」「電話相談」に寄せられた認知症介護家族の声、これら現場からの悲痛な声を報告する。

又、コロナに関連して厚生労働省が6月1日に発令した介護報酬の特例措置について介護家族の立場から意見を述べる。

緊急 S1-4 高齢者施設、ケアマネ、認知症疾患医療センターを対象としたアンケート調査結果石井 伸弥¹、秋下 雅弘^{2,4}、久保 達彦³、老年医学会新型コロナウイルス対策チーム⁴¹広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座、²東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻加齢医学講座、³広島大学大学院医系科学研究科公衆衛生学講座、⁴老年医学会新型コロナウイルス対策チーム

新型コロナウイルス感染症への対策が長期的に必要となることに備え、感染拡大を予防するための新しい生活様式に移行する必要性が指摘されている。しかし、認知症者では認知機能低下による情報やサービスへのアクセスの困難さ、環境変化への適応の困難さから新しい生活様式の実践が困難である可能性が考えられる。さらに、感染拡大下においては、外出自粛や施設における面会制限などの感染予防のための取組により、身体機能の低下や行動心理症状の増悪などの悪影響が認知症者に生じていたと言われている。また、認知症者が感染した場合には、認知症症状や行動心理症状などのため、隔離など必要な対応が困難であったとする声も聞かれている。認知症者のほとんどが高齢であり新型コロナウイルス感染では重症化するリスクが高いにも関わらず、新型コロナウイルス感染症への備えに関しては、上記のように多くの面で課題があると考えられる。

今回、我々は新型コロナウイルス感染拡大下における認知症者の実態やニーズ、それに対する取組について明らかにすることを目的として全国の高齢者医療・介護施設、認知症疾患医療センター勤務医師、介護支援専門員を対象とした一連の調査を実施した。

本発表においては、これらの調査結果を概観しながら、今後、認知症者やその家族、支援者、医療介護従事者が、今後の新型コロナウイルス感染拡大に備えて、どのような取組を行っていくことができるか考察を行う。

緊急 S1-5 日本認知症学会専門医を対象にした、新型コロナウイルスによる認知症の診療等に対する影響に関するアンケート調査結果報告

新美 芳樹^{1,2}, 新井 哲明², 粟田 圭一², 片山 禎夫², 富本 秀和²,
都甲 崇², 中西 亜紀², 羽生 春夫², 福井 俊哉², 藤本 直規²,
森 啓², 山田 正仁²

¹藤田医科大学脳神経内科学, ²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

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) の流行による、認知症の医療や介護等の様々な面での影響について、認知症学会専門医を対象にアンケート調査を実施した。主な結果は以下の通り。

認知症専門医による、本人や家族を対象としたサロンなどの活動、他施設との連携、アウトリーチ、普及・啓発活動への協力などが強い影響を受けた。認知症の人の受診の機会が減少した。感染防御に関して、認知症医療では「人と人の距離の確保」が難しい。これは認知症介護と共通する課題であるが、介護サービスにおいては、さらに、多人数が集まる環境での感染対策が難しい。感染予防の専門知識や防具ほかの資材が不足しがち、など、医療に比べて様々な面で困難が大きいと考えられる。介護保険サービス利用が減少した。認知症カフェ、家族会をはじめとするインフォーマルサービスが減少した。様々な制限が始まって約2ヶ月間で、認知症の人の症状が悪化する傾向（認知機能の低下、行動心理症状の増加・増悪）が認められた。

受診控え・利用控え、介護サービス・インフォーマルサービスの縮小や中止、認知症の人の症状が悪化する傾向（認知機能の低下、行動心理症状の増加）、といった課題が明らかになった。

シンポジウム 1

S1-1 Topline Results of Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease

Samantha Budd Haerberlein, Christian von Hehn, Ying Tian, Spyros Chalkias, Kumar Kandadi Muralidharan, Tianle Chen, Shuang Wu, LeAnne Skordos, Laura Nisenbaum, Raj Rajagovindan, Gershon Dent, Katie Harrison, Ivan Nestorov, Ying Zhu, Naoto Matsuda, Craig Mallinckrodt, Alfred Sandrock
Biogen, Cambridge, MA, USA

Background : Aducanumab is a human monoclonal antibody that selectively targets aggregated forms of A β . EMERGE and ENGAGE are two 18-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, global Phase 3 studies with identical design that evaluated the efficacy and safety of aducanumab in patients with early Alzheimer's disease.

Method : Key inclusion criteria included positive amyloid PET, MMSE score of 24-30, CDR Global score of 0.5, and an RBANS-DMI score \leq 85. Patients were randomized to low-dose aducanumab, high-dose aducanumab, or placebo, administered via IV infusion every 4 weeks. The primary endpoint for EMERGE and ENGAGE was change from baseline at Week 78 on the CDR-SB. Secondary endpoints included change from baseline on MMSE, ADAS-Cog13, and ADCS-ADL-MCI.

Result : Analysis of the data from the final database lock showed that EMERGE met its primary endpoint, based on the pre-specified statistical analysis plan. Patients treated with high dose aducanumab showed a significant reduction of clinical decline from baseline in CDR-SB scores at 78 weeks (22% versus placebo, $P=0.01$). ENGAGE did not meet its primary endpoint. However, data from patients in ENGAGE who achieved sufficient exposure to high dose aducanumab supported the findings of EMERGE.

Conclusion : EMERGE met its primary endpoint, based on the pre-specified statistical analysis plan. Data from a subset of patients in ENGAGE support the results of EMERGE. The safety and tolerability profile of aducanumab in EMERGE and ENGAGE was consistent with previous studies of aducanumab.

S1-3 Phase 1 Single and Multiple Ascending Dose Study Results and Phase 2 Study Design of the Anti-phosphorylated-tau Antibody JNJ-63733657

Hong Sun, Wendy Galpern, Katrin Haeverans, Luc Janssens, Gallen Triana-Baltzer, Hartmuth Kolb, Lingjue Li, Partha Nandy, Luc Van Nueten, David Henley, Carol Davis, Pilar Lim, Sayuri Watanabe, Masayoshi Takahashi
Janssen Research & Development

Background : JNJ-63733657 is a humanized IgG1 monoclonal antibody with high affinity for phosphorylated tau. It is under clinical investigation as a potential disease modifying treatment for Alzheimer's disease (AD).

Methods : A two-part Phase 1 study has been completed. Part 1 was a Single Ascending Dose (SAD) study in healthy volunteers aged 55-75 years; Part 2 was a Multiple Ascending Dose (MAD) study in healthy volunteers and participants with prodromal or mild AD aged 55-80 years. In the SAD study, five cohorts of 8 subjects received JNJ-63733657 or placebo at increasing dose levels. In the MAD study, 2 cohorts of healthy volunteers ($n=8$) and 2 cohorts of participants with prodromal or mild AD ($n=$ up to 7) received placebo or JNJ-63733657 intravenously once a month for 3 months. Safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamic (PD) effects were evaluated.

Results : JNJ-63733657 was generally safe and well-tolerated following single and multiple doses in healthy volunteers and participants with prodromal or mild AD. JNJ-63733657 demonstrated linear PK in serum and CSF. CSF drug exposures were $\sim 0.2\%$ of serum levels. There was a dose dependent reduction of CSF p217+ tau from baseline. The PK and PD profiles were similar in healthy volunteers and participants with AD.

Conclusions : JNJ-63733657 demonstrated favorable safety, tolerability, PK, and PD following single and multiple dose administration. The Phase 2 study ("Autonomy") is a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 2 dosages of JNJ-63733657. Eligible participants will have early AD with pathological tau as measured by tau PET. The primary objective is to evaluate slowing of cognitive decline as measured by the ADAS-Cog. Secondary endpoints include changes in tau PET and other cognitive and functional measures.

S1-2 Gantenerumab in sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease

Martin Traber
F. Hoffmann-La Roche AG

Gantenerumab is a fully human anti-beta-amyloid monoclonal antibody, subcutaneously administered, that is being investigated as a disease-modifying treatment in sporadic and autosomal-dominant (also called dominantly-inherited) Alzheimer's disease (AD). The presentation will provide an overview of the evidence supporting the ongoing investigation of gantenerumab in both sporadic and autosomal-dominant AD.

In sporadic AD, gantenerumab is currently under investigation in two identical Phase III multi-center, randomised, placebo-controlled, parallel-group safety and efficacy studies in patients with early (prodromal-to-mild) AD (GRADUATE I [NCT03444870]; GRADUATE II [NCT03443973]). The trials have been designed to best meet the needs of patients and carers, allowing for administration of the study drug in flexible care settings, recognising it is delivered subcutaneously. A universal titration scheme has been implemented, leading after 9 months to a single target dose for all participants. The observation period in the GRADUATE studies is 27 months to maximise exposure to the investigational drug, and followed by an optional open-label extension study [NCT04374253].

In autosomal-dominant AD, gantenerumab has been investigated in the DIAN-TU-001 study which is a phase II/III randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-center study in individuals at risk for or with autosomal dominant AD [NCT01760005]. The DIAN-TU-001 study is sponsored by DIAN/Washington University (St. Louis, Illinois, USA), the first trial in autosomal-dominant AD and the first AD prevention trial using anti-amyloid drugs. Results of the trial were first presented at ADPD this year by Dr. Randall Bateman, principal investigator of the DIAN-TU study. DIAN-TU and Roche will launch an exploratory open label extension (OLE) study for gantenerumab.

S1-4 Umibecestat in the Generation Program

Ana Graf
Novartis Pharma AG

The Alzheimer Prevention Initiative (API) Generation Program evaluated the effectiveness of the BACE1 inhibitor umibecestat in delaying the onset of AD symptoms in APOE4 carriers. Two studies were implemented in 23 countries at 207 sites, including 10 sites in Japan.

Recruitment in the program and treatment with umibecestat was terminated in July 2019 after detecting an early signal of mild worsening in some measures of cognitive function with umibecestat. Participants were followed to assess the reversibility of these and other observed effects. Among the 9623 participants recruited, more than 2700 completed the 12-week Screening phase with amyloid testing. Approximately 27% were APOE4 Homozygotes (HMs). About 60% of HMs and 35% of APOE4 Heterozygotes (HTs) had elevated brain amyloid. A total of 1623 participants were randomized: 478 to Generation Study 1 (all HMs) and 1145 to Generation Study 2 (including 20% HMs and 80% HTs with elevated amyloid).

The final evaluation was performed on most of the 1561 ongoing participants (45% after wash-out). Worsening was detected in a group-level comparison at month 3 and month 6 in both studies for the two doses of umibecestat. Analysis from the visits conducted after wash-out indicated that key cognitive findings seen before wash-out were reversible: we saw no more between-group differences in RBANS and no more imbalance in the proportion of participants having a >14-point decrease in total RBANS or > 1-point increase in CDR-SB after wash-out. Similar findings were also seen in homozygotes without elevated amyloid.

S1-5 The A4 Study 2020

岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

The Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4) Study is a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled secondary prevention trial of solanezumab in cognitively normal older individuals with evidence of elevated amyloid- β on screening PET. The A4 study is currently being conducted at 67 sites in the US, Canada, Australia and Japan, headed by Dr. Reisa Sperling as the PI. Elderly volunteers at age 65-85 y were screened for cognitive and functional status, and eligible participants underwent florbetapir-PET imaging. 6941 volunteers in total were screened between Feb 2014 and Dec 2017, 4486 underwent florbetapir-amyloid PET, and 1323 (29.5%) were characterized as A β -elevated (A β +). 1169 individuals were randomized for solanezumab trial, and the final results using Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC) as a cognitive endpoint are scheduled to be analyzed in 2022. The screening results of A4 showed that the A β + cognitively normal individuals performed less well on PACC, and reported higher concerns about recent changes in cognitive function on Cognitive Function Index (CFI). The University of Tokyo Hospital, as the single A4 study site in Japan, screened 161 volunteers; 100 underwent florbetapir-amyloid PET, and 20 were characterized as A β +. The Japanese A4 participants showed similar trends on PACC and CFI, supporting the feasibility of enrolling the preclinical AD population for future prevention trials in Japan (e.g., the AHEAD study), using similar procedures to those established by the A4 Study.

S1-7 Understanding the mechanism of amyloid-fibril formation in vitro and in vivo

Tuomas Knowles

University of Cambridge

Understanding the mechanisms of protein aggregation is a central objective in the quest to elucidate the molecular origins of dementias and other protein misfolding diseases. This talk outlines our efforts to shed light on the molecular level mechanisms, events and rates that drive protein aggregation both in vitro and in vivo.

S1-6 BAN2401 in Preclinical Alzheimer's Disease

Michael C. Irizarry

Clinical Research, Neurology Business Unit, Eisai, Inc.

BAN2401 is a humanized immunoglobulin G1 monoclonal antibody that selectively binds to soluble A β aggregated species (oligomers, protofibrils). BAN2401 reduced amyloid on PET and slowed cognitive decline in a Phase 2 study in early symptomatic AD. Since A β pathologies occur years prior to cortical tauopathy, neurodegeneration, and clinical symptoms, the AHEAD 3-45 study was initiated to test the safety and efficacy of BAN2401 even earlier in the AD continuum. The study is a Public-Private Partnership of the Alzheimer's Clinical Trial Consortium (ACTC), National Institutes of Health (NIH), and Eisai, Inc. AHEAD 3-45 consists of two trials (A3 Trial and A45 Trial) under a single protocol and screening process, and common schedule of assessments. The A3 Trial will enroll approximately 400 cognitively normal individuals (CN) with intermediate amyloid (approximately 20-40 centiloids on amyloid PET), at risk for further amyloid accumulation and development of neurofibrillary tangles on tau PET over four years. The A45 Trial will enroll approximately 1000 CN individuals with elevated amyloid (defined as amyloid PET approximately >40 centiloids), at risk for cognitive decline over four years. The two dosing regimens for A3 and A45 are tailored to the respective baseline amyloid levels. Treatment will be for 216 weeks. The primary outcome of the A3 Trial is prevention of brain amyloid accumulation by amyloid PET. The primary outcome measure of the A45 Trial is the Preclinical Alzheimer's Disease Cognitive Composite 5 (PACC5) scale.

シンポジウム 2

S2-1 認知症の血液バイオマーカー総論

岩田 淳

東京都健康長寿医療センター脳神経内科

神経疾患はその本質において病理学的診断が容易ではない、それを補完する意味において神経症候学が発展してきたと言っても良いだろう。しかしながら、残念なことに症候学は完璧ではなく、アルツハイマー病の NINCDS-ADRDA 診断基準の感度、特異度は良くても 80% 程度であり、「誤診」のリスクは相当ある事になる。このために、病理学的な診断に繋がる情報を生検せずとも取得するためのバイオマーカーの研究が続けられてきた。現在ではアミロイド β の蓄積、リン酸化タウの蓄積を脳脊髄液や PET を用いて推定する事が可能となっており、少なくともアルツハイマー病の病理学的異常を捉えることは比較的容易であるといえる。また、これらの検査の感度、特異度は極めて高く、どちらも 95% 以上とも言われるため、病理学的診断とほぼ同等の診断能力を有しているとも言えるかもしれない。しかしながら、脳脊髄液の採取は技術的に高度である上侵襲性が高いこと、PET は被曝があるうえに施行時間がかかり、何よりコストが高いことよりは広く普及させるには問題点が多い。今後病態修飾薬が登場する事を想定した場合、健康診断の様な場面で広くスクリーニングが可能な血液検査による病理学的異常の推定が可能となる事が望ましい。本演題では、その血液バイオマーカーの全貌について概説する。

S2-2 血液バイオマーカー；実用化への課題と展望

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

アルツハイマー病 (AD) の効果的な治療法や予防法を開発していく上で、低侵襲で大規模集団にも適用可能な血液バイオマーカーが重要な役割を果たすと考えられる。特に AD の最も早期の病理変化であるアミロイド β (A β) 蓄積を捉えられる血液バイオマーカーはニーズが高いが、我々の 2014 年の報告以降、複数の研究グループから血液 A β バイオマーカーの臨床的有用性を示す報告がなされ、実用化への期待が高まっている。しかし、方法論的には、免疫沈降-質量分析法 (IP-MS), ELISA, Simoa, Immuno-Magnetic Reduction 等、多くの方法が提案されており、標準的な検査法として確立されるにはまだ課題も多い。本発表では、まず、血液 A β バイオマーカー研究の世界の現状や臨床実用化における課題について考察する。一方、認知症全般の対策を考えた場合、A β 以外の認知症の病理・病態を反映する血液バイオマーカーの開発も重要なテーマである。我々は最近、複数の血液バイオマーカーを組み合わせて、血液検査で認知症、及び認知症リスクを有する高齢者の統合的層別化システムを開発することを目的に、国内多施設共同研究の BATON プロジェクト (Blood-based Amyloid, Tau and Other Neuropathological Biomarkers Project) を開始した。本プロジェクトの概要についても紹介する。

S2-4 miRNA を標的にした認知症の予測バイオマーカー

新飯田俊平

国立長寿医療研究センター

血液中の microRNA (miRNA) の網羅的発現情報 (miRNome) を用いてアルツハイマー病 (AD) になる／ならないを予測するバイオマーカーを探索した。NCGG バイオバンクにはおよそ 5,000 例の血中 miRNome 情報が登録されている。このうちおよそ 2,500 例は診断のついた認知症である。軽度認知障害 (MCI) は約 800 例、健常高齢者のものが 700 例ほどある。これらの miRNome データを解析して認知症の層別化を行い、アルツハイマー病を予測する複数の miRNA を同定した。この結果を基に、機械学習を施し、MCI から将来 AD になるかどうかを予測するアルゴリズムを構築した。このアルゴリズムが機能するかどうか、採血時に MCI の症例で 1 年後の結果が分かっている症例でテストした結果、100% の確率で AD / non-AD を区別した。AD に限らず認知症の正確な病態はまだ不明である。バイオマーカー候補として同定された miRNA が病態とどう関連するのか、それもまた不明である。それは後から考えるとして、仮説を排除したビクデータ解析では、バイオマーカー分子に限らず、新たな病態関連分子を捉える可能性もあるのではないかと考えられる。

S2-3 認知症の多項目血液バイオマーカー

徳田 隆彦, 建部 陽嗣

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症疾患の診断には、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 ATN biomarker classification system が 2018 年に提唱されたが、その時点では、挙げられている体液 BM は全て髄液 BM であった。我々は、超高感度 digital ELISA システム (Simoa) を導入し、2017 年 9 月には、ATN の "T" を示す p-tau をヒトの血漿中で測定できる定量系を世界で最初に開発した。その後 2018~19 年にかけては、国内外の 10 以上のグループが血液中の A β 42/40 比が脳内のアミロイド沈着を反映することを報告し (ATN の "A"), 「ATN BM の血液 BM 化」が国際的にも本格化した。さらに、2019~20 年には、我々以外に複数のグループが血中 p-tau181 の AD 脳のタウ病理診断における有用性を報告し、AD BM (ATN の "T") としての血中 p-tau の有用性が確立されつつある。また、ATN の "N" については、2018 年の論文では髄液 t-tau が挙げられていたが、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、2020 年は、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た「AD の多項目血液 BM 元年」として刻印されるのかもしれない。COVID19 でも、その診断のための客観的検査、とくに無症状での診断およびマスキングが可能な体液 BM の重要性が再認識された。今後の認知症診療・研究でも、ATN BM に加えてその他の認知症原因蛋白 (ex. α -synuclein, 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。認知症疾患を層別化できるそのような多項目血液 BM が実用化されれば、認知症の診断・管理・治療開発を革新的に進歩させるものとなると考えられる。

S2-5 血液中脳由来エクソソームの認知症バイオマーカーとしての可能性

工藤 喬, 赤嶺 祥真, 柳田 寛太, 丸谷 典子, 金山 大祐

大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学

認知症を診断し層別化したり、認知症の創薬ターゲットの評価したりするには、バイオマーカーの確立は不可欠である。従来、認知症のバイオマーカーとしては脳脊髄液蛋白の解析や、アミロイドあるいはタウの PET が行われてきた。しかしながら、このようなバイオマーカーは侵襲的あるいは高価であることが問題視され、簡便で安価な血液バイオマーカーの確立が期待されている。近年、Quanterix 社製のデジタル ELISA を用いて血中の微量な蛋白を定量することが可能となった。特にニューロフィラメント L (NFL) は神経障害の指標として、認知症のバイオマーカーとしての地位を確立しつつある。我々も高齢者糖尿病患者においてプレクリニカルな認知障害を血中 NFL で検出できる可能性を示している。ただ、この血中 NFL は神経障害の程度は示せても、疾患特異性がないことが問題であり、血中のタウ、A β 40/42 の同様の定量が試されている。しかし、これらの分子は神経細胞から血漿中に漏出したものを計測している可能性が高く、神経細胞内の変化を反映するものでは必ずしもないと考えられる。血中には様々な細胞から放出されたエクソソームが存在し、それらエクソソームの内部環境は元来の細胞のそれを反映していると考えられている。神経細胞も例外ではなく、血中には神経由来のエクソソーム (NDE) が存在していると推定される。NDE は神経細胞の細胞膜と同様の膜で被覆されていて、膜特異的な分子をターゲットとして免疫沈降により NDE を回収する方法を我々は検討している。我々は、NDE 膜のプロテオミクスを行い、NDE 特異的な膜蛋白 X (MPX) を同定し、MPX に対する抗体を用いて NDE の回収に成功した。このように回収された NDE を解析することにより認知症の神経細胞内変化を反映した新しい認知症のバイオマーカーになりうると考えられている。

シンポジウム 3

S3-1 連合学習に必要な感覚情報のグリア細胞による伝達機構

宮下 知之¹, 三上 恭平², 遠藤堅太郎², 宮地 孝明³, 森山佐和子^{3,4}, 今野幸太郎⁵, 森山 芳則¹, 渡辺 雅彦³, 齋藤 実^{1,2}
¹東京都医学総合研究所学習記憶プロジェクト, ²東京都医学総合研究所基盤技術研究センター, ³岡山大学自然科学科学研究支援センター, ⁴久留米大学医学部内分泌代謝内科, ⁵北海道大学大学院医学研究解剖学分野解剖発生学教室

パプロフの条件付け連合学習では、条件刺激 (CS) と無条件刺激 (US) の連合により記憶が形成される。ショウジョウバエの嫌悪性匂い条件付けでは CS の匂い情報と US の電気ショック情報が記憶中枢のキノコ体で連合し、嫌悪性匂い記憶が形成される。これまでの研究から匂い情報は触覚葉のコリン作動性神経細胞によりニコチン酸受容体を介してキノコ体に入力することが示されている。ショック情報は NMDA 受容体を介してキノコ体に入力することを我々は示唆しているが、具体的なグルタミン酸 (Glu) 入力経路は不明であった。キノコ体への Glu 入力経路を明らかにするため、我々は Glu 作動性神経細胞のマーカーとなる小胞性 Glu 輸送体 DVGLUT2 を新たに同定した。驚いたことに DVGLUT2 は神経細胞でなく、キノコ体を囲むグリア細胞に発現していた。そこでこのグリア細胞からの Glu 小胞開口放出を調べるため、顕微鏡下に固定したショウジョウバエで *in vivo* イメージングを行った。その結果、電気ショックの呈示に合わせてグリア細胞内で Ca^{2+} 濃度が上昇し、グリア細胞での小胞開口放出によりキノコ体神経細胞外で Glu 濃度の上昇が起こることが分かった。一方でキノコ体神経細胞内の Ca^{2+} 上昇は電気ショックのみを呈示しても起こらず、匂いを呈示してキノコ体神経細胞が脱分極した状態で電気ショックを与えたとき、電気ショックの呈示による Ca^{2+} 応答がみられた。NMDA 受容体は脱分極状態でグルタミン酸が結合したときのみ Ca^{2+} を透過させる同期検出器としての機能を持つ。上記の結果はキノコ体に接するグリア細胞が嫌悪性匂い条件付けの成立に必要な US 情報を記憶中枢に伝達すること、匂い情報入力により脱分極状態にあるキノコ体神経細胞が NMDA 受容体を介して同期した US 情報を受け入れることが CS と US の連合の本質であることを示唆している。

S3-3 アストロサイト Ca^{2+} シグナルに制御される神経保護因子の探索

金丸 和典
 日本大学医学部細胞分子薬理学部門

アストロサイトが脳の生理・病態機能を制御あるいは調節するという知見が近年相次いで報告され、アストロサイト研究は益々盛んになっている。アストロサイトのリアルタイムな活動を捉える手法として、細胞内 Ca^{2+} 動態のイメージング解析が非常に有効である。しかし、呼吸や拍動、動物個体の運動などに起因するノイズが常に存在する動物個体内において、非常に複雑で繊細な構造の微細突起をもつアストロサイトの Ca^{2+} シグナルを高精度で捉えることは極めて困難である。その解決法の一つとして我々は、超高感度カルシウムインジケータタンパク質である yellowameleon-Nano 50 をアストロサイト特異的に発現する遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* Ca^{2+} イメージング手法を確立した。本シンポジウムでは、この手法を用いた Ca^{2+} シグナル解析、およびこれを応用した神経保護因子探索研究を紹介する。

S3-2 最新のマイクログリア培養技術からその応用展開について

小山 隆太
 東京大学大学院薬学系研究科

マイクログリアによるシナプス貪食は主に組織学的な検証によって報告されてきた。しかし、シナプス貪食の瞬間をライブイメージングによって捕えた報告は *in vitro*, *in vivo* とともに乏しい。シナプス貪食を多色でライブイメージングすることができれば、その時空間動態や分子メカニズムに迫ることも可能となり、多くの情報が得られる。そして、分子メカニズム解析のためには、ライブイメージングと同時に薬理的・遺伝学的介入が可能であることが望ましい。このような場合には細胞培養系が有効だが、初代培養したマイクログリアはいわゆるアムニオン型といった活性化状態を示し、正常なシナプス貪食の検証は難しい。そこで我々は新規グリア共培養系を立ち上げた。培地や培養期間を含む培養条件を詳細に検討した結果、我々のグリア共培養系では、マイクログリアは *in vivo* と類似したラミフィイド型の形態を示した。さらに、細胞体を大きく移動させることなく頻繁に突起を伸縮させる様子も *in vivo* と類似した。本系にニューロンを共培養し、マイクログリアとシナプスの相互作用を観察したところ、マイクログリアはニューロン突起に頻繁に接触する様子や、シナプスを貪食する瞬間が観察された。マイクログリアによるシナプス貪食に対する懐疑的な見解の一つは、神経突起がシナプスと共に喰いちぎられてしまうと、ニューロンの細胞死につながるのではないかという疑問であった。重要なことに、我々の観察では、軸索と接触したマイクログリアの突起がシナプス関連タンパク質を取り込んだあと、軸索を切断することなく軸索から離れていった。また、本系を用いることによって、シナプス貪食における神経活動と補体分子の役割に迫っている。

S3-4 定量プロテオミクスで解き明かす血液脳関門・血液くも膜関門

立川 正憲¹, 寺崎 哲也²
¹徳島大学大学院医歯薬学研究部 (薬学域), ²東北大学大学院薬学研究科

アルツハイマー病などの神経炎症性疾患では、病原性タンパク質や神経毒性物質が脳内に蓄積するなど、脳内物質環境の変調 (脳内環境汚染) を来すことが知られている。脳内物質環境の変調を惹起する分子機構の解明は、脳内環境の改善による疾患進行の抑制法の開発や治療薬標的の同定につながると考えられる。脳には、脳血管を実体とする血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB), くも膜を実体とする血液くも膜関門 (blood-arachnoid barrier; BAB), 及び脈絡叢を実体とする血液脳脊髄液関門 (blood-cerebrospinal fluid barrier; BCSFB) という3つの関門が存在する。これら関門組織は多様な輸送系を機能させ、脳にとって必要な栄養物質を血液の中から取り込み、逆に、有害物質を血液中に排出する役割を果たすことで、脳内物質環境を厳密に制御している。従って、関門輸送系は、脳内環境を規定する重要因子と考えられ、その破綻は脳内環境汚染の引き金となる可能性が高い。そこで、関門組織における物質輸送機能と分子の実体、及び病態における変容機構を明らかにすることが重要である。物質輸送の機能的実体はタンパク質 (輸送体) であることから、私達は、脳関門に発現する輸送体タンパク質を同定するとともに絶対定量し、病態変動を明らかにすることで、この究極の課題に迫ることができると考えた。本シンポジウムでは、*in silico* 定量標的ペプチド設計法に基づくタンパク質絶対定量法 (Quantitative Targeted Absolute Proteomics, qTAP) を用いて構築した輸送体タンパク質の発現プロファイルに基づく、血液脳関門及び血液くも膜関門輸送機能の解明とその病態変動について紹介する。さらに最近明らかにした、血液くも膜関門における排出輸送系の存在とその病態生理学的な役割について議論したい。

シンポジウム 4

S3-5 グリア・オプトジェネティクスで解き明かす学習記憶の成立条件松井 広^{1,2}, 金谷 哲平²¹東北大学大学院生命科学研究所超回路脳機能分野, ²東北大学大学院医学系研究科超回路脳機能分野

全く同じ出来事に出くわしても、その時々脳と心の状態（ステート）によって、その出来事が記憶に残るかどうかは変化する。神経回路が変化することを可塑性と呼ぶが、可塑性そのものの起こりやすさのことをメタ可塑性と呼ぶ。このメタ可塑性を支配しているのはグリア細胞のうちのアストロサイトであるとの仮説を立てた。アストロサイトの役割を探るツールとして、アストロサイトに光感受性分子（ChR2やArchT）を発現する遺伝子改変マウスを作製した。これらのマウスから急性脳スライス標本を作製して、パッチクランプ電気生理学実験を行ったところ、アストロサイトの酸性化にともない、陰イオンチャネルを介してグルタミン酸が放出されることが明らかになった。脳梗塞にともなうアシドーシスは、まさにこの陰イオンチャネルを活性化することによって、脳梗塞時にArchT光刺激すると、アストロサイトの酸性化を防ぐことができ、興奮性神経毒性による脳の破壊は止められた。一方、ChR2光刺激によってアストロサイトをわずかに酸性化すると、小脳依存性運動学習が加速することが明らかになった。したがって、アストロサイトからのグルタミン酸放出によって、小脳のシナプスに易可塑性が生まれることが示された。認知症において、グリア機能を人為的に賦活化すれば、記憶機能は回復される可能性が示唆される。それでは、通常の学習や記憶の成立に、アストロサイトからの働きかけが必要条件なのかを明らかにするために、学習トレーニング中に、アストロサイトのArchT光刺激（アルカリ化）し、学習におけるアストロサイト作用の必要性を評価した。なお、記憶が固定・定着する過程においては、シナプスが除去されるなどの神経回路の配線そのものの大規模な変化が引き続くことが知られている。長期可塑性の過程において、アストロサイトの炎症反応が関わっていることも明らかになってきたので、この研究の一端も紹介する。

S4-1 認知症 MRI のトポロジー解析渡辺 宏久¹, 榊田 道人³, 小倉 礼³, 川畑 和也³, 大嶽い子², 勝野 雅史³, 祖父江 元²
¹藤田医科大学脳神経内科, ²名古屋大学脳とこころの研究センター, ³名古屋大学医学部脳神経内科

人間の脳は、脳全体では約1,000億にのぼる神経細胞同士がシナプスでつながり、複雑なネットワークを形成している。このネットワークの空間的な関係や形状を可視化することは、高次脳機能を理解し、認知症の発症や進展様式を考える上で重要である。この理解の発展において、位相幾何学（トポロジー）やグラフ理論など数学的手法が貢献してきた。トポロジーは、ある規則に基づいて集まった対象物（集合）の要素が空間的にどのように結びついているか（位相）を研究し、球面や立方体などの多面体は全て同じと見なしつつ、空間や形状を分類する。安静時脳機能MRIにおいては、得られるボクセル毎の位相や周波数データに着目し、その時系列的な揺らぎの空間的な揃い具合（コヒーレンス、干渉できる状態）が有意に同期（コヒーレント）している領域同士は、お互いに機能的関連を持って活動している（機能的結合がある、機能的ネットワークを形成している）とされ、その考え方をベースとしてコネクトーム研究が急速に進み、種々の知見が明らかになってきた。またグラフ理論では、脳の領域を点（ノード）、その領域同士のつながりを線（エッジ）とし、この点と線からなるグラフと呼ばれる図形の特徴を検討するが、脳はスケールフリー性（一部のノードがハブとして多くのノードと繋がり、他のノード同士の繋がりは少ないという性質）、高いクラスター性（あるノードが繋がっているノード同士も繋がっている性質）、スモールワールド性（高いクラスター性と短い平均距離を合わせ持つ性質）を併せ持つことが示されている。当日は、これらの手法を加齢や認知症に用いることで見えてきた、認知機能の維持における一次知覚情報回路の重要性、ハブを中心とした脳回路の代償機構とその破綻が認知症発症に関連する可能性、回路から見た高次脳機能機能の理解などについて自験例を中心に示す。

S4-2 7 tesla MRI の神経変性疾患と認知症への臨床応用

澤本 伸克

京都大学大学院医学研究科人間健康科学専攻近未来型人間健康科学融合ユニット

ヒトを対象とした7 teslaの超高磁場MRI装置は、導入から約20年が経過し、技術開発が進展してきた。欧州と米国では2017年に、医療目的で利用可能な静磁場強度の上限が3 teslaから、7 teslaへと引き上げられている。静磁場強度の増加は、比吸収率（SAR: Specific Absorption Rate）の上昇、静磁場（B0）や送信パルス（B1+）の不均一性などの問題の解決をより難しくする。しかし、高磁場化は信号雑音比を向上させ、画像の高解像度化や撮像時間の短縮を可能にする。また、定量的磁化率マッピング（QSM: Quantitative Susceptibility Mapping）など、高磁場化を生かせる撮像法の可能性も広がっている。7 tesla MRIのハードウェアとソフトウェアの発展は、認知症の臨床に全く新しい道を切り開くことができる。

我々はこれまで、Parkinson disease (PD)に伴う認知症の臨床に7 tesla MR装置を応用してきた。PD with normal cognition (PD-NC)やPD with mild cognitive impairment (PD-MCI)からの認知症(PD-D: PD with dementia)の発症率は、それぞれ年間3%、5-10%程度と高い。PD患者では、五角形の模写など大脳後方領域の機能障害が、PD-Dへと進展する予測因子となることが指摘されている。これに対して、PDで頻度が高い前頭葉の機能障害は、認知症の予測因子にはなりにくいとされる。我々のコホートでは、PD-NCに比べて、PD-MCIでは前頭葉や大脳後方領域を含む広範な領域で皮質が菲薄化していた。PDでは、大脳後方領域の皮質の菲薄化が認知症の発症に関わり、前頭葉を含む領域は認知機能低下に関わるが認知症の発症には関与しない可能性がある。また、大脳後方領域の障害によって認知症を発症する群と、前頭葉を含む領域が障害されるが認知症に至らない群が、異なる病態を示し、その病態にAβ病理が関与する可能性についても検証する必要がある。

S4-3 MRI の機械学習による認知症の鑑別診断

大石 直也

京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター

認知症をきたす疾患は多岐にわたり、さらに個々の疾患においても多様性を内在しうる。そのため、認知症をきたす単一疾患を多数集め、対照群との統計学的な有意差により得られた知見が必ずしも個に還元しえないという臨床応用上致命的な問題を有する。したがって、潜在的な多様性を表出する手法、全体ではなく個を予測する方法の応用が臨床応用を目指す上で不可欠であろう。

機械学習は、教師なし学習と教師あり学習に大別される。教師なし学習はクラスタリング（層別化）とも呼ばれ、データのみから似た者同士を集めてグループ化する方法である。例えば、MRIで得られた脳構造情報から教師なし学習することで、潜在的な疾患多様性を考慮した評価・解析が可能となり、認知症をきたす疾患の病態を考える上で重要な手法となりうる。教師あり学習は、学習データからラベルを付ける（分類）方法であり、近年では深層学習に代表される手法の飛躍が著しく、熟練者の画像識別性能を凌駕しつつある。例えば、MCIからADへの移行予測を考える際に、統計学的アプローチでは代表的な予測因子しか得られないのに対して、教師あり学習では個々の症例において移行予測しうるため臨床応用に有用である。

本演題では、近年発展が著しい機械学習およびMRIを用いた認知症の鑑別疾患に関し、自験例を交えて概説する。

S4-4 MRIによる新しい加齢バイオマーカーと脳萎縮

麻生 俊彦

理化学研究所生命機能科学研究センター

脳は加齢とともに萎縮するため、認知症の画像検査においても age norm が基準として考慮される。加齢変化と病的なそれとの間で種々の違いはあれど、脳萎縮の本態は細胞の脱落や縮小といった変性である。こうしたマクロな萎縮のマーカーとして、古くから脳室の容積が利用されてきたが、一方で脳室拡大は特発性正常圧水頭症 (iNPH) でも生じ、脳脊髄液の貯留という全く別のメカニズムを反映する。我々は、機能的 MRI のデータから血流の情報を取り出すラグマップという手法によって、iNPH では静脈排出に異常があること、それが髄液排除試験で軽減することを見出した (Satow, 2017, Front Aging Neurosci)。同じ変化が健康高齢者でも見られたため、次に多数の健康者 (18-88 歳) を調べたところ 50 代以降に加速する二次関数的な変化を示し、20 代から線形に進行する萎縮より遅れて、なおかつ脳室拡大よりは先行する時間的プロファイルを得た。さらに、しばしば交通性水頭症を伴う頭部外傷慢性期の患者群の結果から、加齢による脳室拡大は水頭症とメカニズムが重複していることが示唆された。これは加齢によって、おそらく静脈排出異常を原因とする脳室拡大が進行していること、従って脳萎縮と呼ばれてきた形態変化は変性によるものだけではないことを意味する。そうだとすればラグマップは加齢や、静脈排出障害が脳室拡大を起こす機構のマーカーとなりうる (Aso, 2020, Brain)。全身性の信号変動を造影剤のように利用するラグマップは当初、脳血管障害のマーカーとして提案されたが、同じく非侵襲的な血流画像法である ASL のようにトラッキング時間が制限されず、脳循環の静脈側を観察できる。fMRI データに内在するこのラグ構造は血管構造と恒常的な血流を反映する“ノイズ”成分であり、それ自身が機能的 MRI の原理や応用に関わる問題である。基礎的な研究と臨床応用の両面で今後の展開が期待される。

S5-2 C9orf72 変異を伴う前頭側頭型認知症の病態

森 康治

大阪大学大学院医学系研究科精神医学

9 番染色体と関連した家族性前頭側頭葉変性症 (FTLD) および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の共通の原因遺伝子として、C9orf72 遺伝子のイントロンに存在する GGGGCC 塩基のリPEAT の数百回以上にもおよぶ異常延長が同定された。リPEAT 領域を含む RNA (リPEAT RNA) は RNA foci として細胞内に蓄積している。我々はこのリPEAT RNA が、リPEAT 関連開始コドン非依存性翻訳 (RAN 翻訳) と称される開始コドン (ATG) に依存しない非定型的な翻訳を受けてジペプチドリPEATタンパク (DPR) へと翻訳されること、さらに DPR が患者の脳内に大量に蓄積していることを明らかにした。こうしたリPEAT 依存性の毒性は、RNA のスプライシング、核内外輸送、ストレス顆粒や核小体のようなメンブレンレスオルガネラの状態や機能を障害し、強い細胞毒性を呈することが示されてきている。最近、我々は C9orf72 変異におけるリPEAT RNA の安定性に関して知見を深めている。hnRNPA3 は以前に我々が GGGGCC リPEAT RNA に選択的に結合する因子として見出した核と細胞質を行き来する shuttling hnRNP である。我々は hnRNPA3 の発現低下はリPEAT RNA の安定性の変化を介してリPEAT RNA や DPR の蓄積を促進することを明らかにした。さらに最近、核小体に局在する別の RNA 分解機構がリPEAT RNA の代謝に関与していることも明らかにした。興味深いことにアルギニンを含む DPR (すなわち GR, PR) 発現細胞では、この RNA 分解機構が障害され、リPEAT RNA のさらなる蓄積をもたらしていた。こうしたリPEAT RNA 代謝機構の障害が C9orf72 FTLD/ALS の複雑な病態を修飾していると考えられた。

シンポジウム 5

S5-1 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症

山下 賢

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

1990 年代に前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床病理学的概念が確立して以降、FTD と運動ニューロン疾患 (MND) との合併例が相次いで報告された。2006 年に両疾患の病理に共通するユビキチン陽性封入体の構成蛋白が TDP-43 であると同定され、両疾患は同一の疾患スペクトラムに属する病態と認識されるようになった。一方、「骨パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー (IBMPFD)」は、骨格筋や骨、中枢神経障害を示す疾患として 2000 年に報告された。しかし本疾患は MND やパーキンソン症など多彩な神経症状も呈することから、2013 年に多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) と称する疾患概念が提唱され、原因遺伝子として VCP や hnRNPA2B1, hnRNPA1, SQSTM1, MATR3 が同定された。すなわち、FTD と MND、封入体ミオパチー、骨パジェット病は遺伝学的異常を背景として異常蛋白凝集という共通の病態を有する疾患である。MSP における FTD の頻度は約 30% と報告されているが、本邦では比較的頻度が低い印象であり、発症年齢はミオパチーや骨パジェット病より高齢である。病初期には呼名障害や計算障害、理解力低下などが認められ、次第に記憶力障害、会話困難、書字障害など多彩な症状が出現する。同一家系内での臨床的多様性が特徴的であり、家系内で異なる疾患に罹患することが多い。現在、遺伝子変異モデルを中心に病態研究が進展しているが、一方で正確な診断に基づく疫学や自然歴が不明で臨床研究の実施が困難である。我々は厚労省難治性疾患等政策研究事業「MSP 研究」班において、平成 29-30 年度に本邦における実態調査目的の臨床診断基準を策定し、本邦における MSP 症例を集積した。令和 2 年度以降に診断基準に基づいて全国規模の疫学調査を行い、本邦における MSP 患者の実態把握を行う予定である。

S5-3 タウのプリオン様伝播の病態—モデルマウスの解析から

細川 雅人

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

神経変性型の認知症の脳内では、神経細胞やグリア細胞に蓄積したタウ・ α -シヌクレインなどの凝集性のあるタンパクが、プリオン病におけるプリオンタンパクと同様に、近隣細胞や神経連絡のある細胞へ伝播し、病理が広がっていくことが報告されている。このような現象は「プリオン様伝播」と呼ばれている。異常タウの伝播に関する動物モデルの報告は年々増加しているが、げっ歯類の脳におけるタウの発現パターンはヒト脳と異なるため、そのほとんどにおいて病理像の再現が不完全である。そこで我々はよりヒトに近いタウオパチーモデルマウスを構築するため、ゲノム編集技術を用い、ヒトと同様に 6 アイソフォームタウを内在性に発現するマウスを作製した。このマウスに、各種タウオパチー患者脳由来の異常タウを含む不溶性画分を脳内接種する実験をおこなった。脳内接種後 3 か月で接種部位である線条体にタウの蓄積が観察され、時間経過とともに、大脳皮質、黒質、視床など線条体と神経連絡のある部位で、タウの伝播が認められた。接種部位と、タウが異常蓄積した部位との関係を組織化学的に解析したところ、異常タウは近隣神経細胞への単純な拡散ではなく、神経連絡を介して伝播している可能性が高いことが明らかとなった。これらの伝播はタウのアイソフォームに依存すること、さらに蓄積するタウは内在性のマウスタウであることが明らかとなった。また、それぞれのタウオパチーに特徴的な病理形成が誘導された。本モデルはタウ伝播機構の解明や新規認知症治療薬開発に有用であると期待される。

シンポジウム 6

S5-4 前頭側頭型認知症の prodromal symptom

河上 緒

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

若年性認知症の代表的疾患である前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia, FTD) は、近年タウや TDP-43, FUS などの蓄積蛋白が解明され、欧米では大規模な介入研究が開始されているが、バイオマーカーはもとより、Mild Cognitive Impairment (MCI) 期ないし Prodromal 期 (前駆期) の症状すら十分に明らかにされていない。

我々は、病理診断が明らかな行動障害型 FTD (behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD) および意味性認知症 (semantic variant primary progressive aphasia, svPPA) の前駆期 (発症後 2 年以内) における臨床症候を明らかにするために、診断基準を満たす bvFTD 39 例 (病理診断の内訳は FTLD-tau 13 例, FTLD-TDP 18 例, FTLD-FUS 8 例), svPPA 6 例 (病理診断は全て FTLD-TDP) を対象に、病歴から後方視的に精神症状を抽出した。その結果、半数以上の bvFTD 症例に無関心が認められ、8 割以上の svPPA 症例に語義失語が認められるなど、両疾患ともに診断基準における中核症状がすでに前駆期に高頻度で出現していたが、記憶障害、めまい、耳鳴り、頭痛等の身体症状、無口、被害妄想などの診断基準にあてはまらない症候も多くの症例で確認された。前駆期における bvFTD 群における認知機能評価では、即時再生や構成機能は満点を示す一方、遅延再生や言語流暢性の失点が目立つ傾向にあった。病理サブタイプ別では常同行動や口唇傾向・食行動異常は FTLD-FUS 群に多く、語義失語などの言語障害は FTLD-TDP 群に優位な傾向がみられた。

我々の研究によって、病理サブタイプ別に特徴的な前駆症状が出現することが判明し、各変性蛋白の分子生物学的特徴や進展経路が症状発現に影響を与えている可能性が示唆された。当日は前駆期における最新の見解を紹介するとともに、svPPA をモデルにした TDP-43 進展過程に関する発表者らの最近の病理・生化学的研究も紹介し、考察を深めたい。

S6-2 神経内科専門医が担当する認知症疾患医療センター～レビー小体型認知症を中心に～

真鈴川 聡

ますずがわ神経内科クリニック

当クリニックは認知症を含む神経疾患を中心に担当しています。2019 年度は認知症患者 2,137 人、(そのうちレビー小体型認知症 454 人、前頭側頭型認知症 91 人)、パーキンソン症候群 410 人、脊髄小脳変性症 30 人、多発性硬化症 47 人などを担当しました。認知症初診患者は 253 人で、患者宅やグループホームで看取った方は 12 人でした。2017 年に連携型認知症疾患医療センターの指定を受けましたが、担当患者数はほとんど変化しませんでした。

認知症を含む神経変性疾患は徐々に進行するので、認知機能低下・身体機能低下により周囲のサポートが必要になってきます。地域の介護・看護スタッフに対する講義・勉強会・事例検討会を 15 年以上前から行い、地域の介護力を高める努力を継続しています。

鈴鹿市の認知症初期集中支援チームは 4 チーム (専従者 8 人) で、活発に活動し、鈴鹿市の地域包括ケアシステムの中で、認知症施策の中心的な役割を担っています。4 チームのうち 2 チームのチーム医を担当し、毎月チーム員会議を行っています。

当クリニックで重点的に対応しているのはレビー小体型認知症です。認知機能だけでなく、身体機能や自律神経機能も低下するために、ある時期から急速に ADL が低下します。症状の変化が激しいのでリアルタイムの多職種連携・情報共有が不可欠です。ネット上の情報共有システムを利用し、患者 1 人に一つのグループを作成し、担当ケアマネージャー、訪問看護師、介護士、薬剤師、担当医、時に患者本人・家族も参加して、多職種が同じ情報を同時に共有しています。急変時には家族や介護士が状況を報告、担当医が検査指示、訪問看護師が採血、同日検査結果を示し、追加処方や訪問薬剤師が届けることもあります。リアルタイムの情報交換により在宅でも高度な医療が可能となりました。

このように神経変性疾患を中心に鑑別診断から看取りまでを多職種連携で担当しています。

S6-1 連携型認知症疾患医療センターの日常活動報告

山川 伸隆

医療法人いせ山川クリニック

2007 年に脳神経外科を標榜するクリニックを開業し、脳卒中、頭痛、脊椎脊髄疾患に加え、認知症の診断・治療を行ってきた。開業前から啓蒙活動として脳卒中・認知症市民公開講座を開催し、専門医や専門職に限らず認知症当事者、警察官、弁護士、ベジタブルソムリエなどを招聘しており、2018 年からは行政・医師会共催で継続中である。認知症について非専門であったため、他地域での事例検討会に参加し、ノウハウを地元でフィードバックすることとした。最初は有志だけの勉強会であったが、徐々に参加メンバーを増やし、定期的に事例検討会を開催することで 2014 年に認知症初期集中支援チームを立ち上げる事が出来た。さらに、薬剤師、歯科医師、OT、PT、ST にも声をかけた結果、一般医師の参加にも繋がり顔の見える関係作りにも役立った。活動を周辺市町にも広げていくなか、2017 年 10 月 1 日に連携型認知症疾患医療センターの指定を受け現在に至る。担当区域(3市4町)の人口は 23 万 2 千人で平均老年人口は 35% である。人口増加中の地域もあれば山間僻地と離島が点在して老年人口が 50% を超えるところもあり、抱える課題も様々である。医療機関へのアクセスが困難な地域も多数あり、全地域へのアウトリーチは難しい。また、増え続ける認知症当事者への対応のため、地域のかかりつけ医やサポート医との連携強化に加え、行政との協力・信頼関係構築を図っている。さらに、より正確な診断治療には近隣の総合病院による全面的なバックアップと BPSD 対応や身体疾患の治療には地域型疾患医療センター、入院施設のある精神科病院との連携も必須である。現在取り組んでいる課題は 1. 多職種および異業種との連携 2. 家族会や認知症カフェへの協力 3. 現在ある施設や資産の活用 4. 次世代教育等である。地域の可能性を感じながら、これまでの歩みとこれからの未来について報告する。

S6-3 認知症のひとの在宅医療と看取り

大澤 誠

医療法人あづま会大井戸診療所

かかりつけ医として認知症のひとを診ていると、看取りの機会が増える。A さんもその一人で、糖尿病で外来通院していた X-6 年 2 月、自宅で転倒し左大腿骨転子部骨折受傷。手術・リハビリ実施後、6 月に自宅復帰。訪問リハビリ (PT) 利用し、定期的に外来受診していたが、徐々に筋力低下は進み、X 年 1 月、再転倒して右大腿骨頸部骨折受傷。自宅復帰はしたがベッド上の生活となり、活発な幻生じるようになった。以下は、X+2 年 4 月に亡くなった後、妻から頂いた絵手紙を改編したものである。

「8 年前の骨折後、週二回の訪問リハビリのお陰で、杖を使いながら、近所を散歩したり、娘の運転で遠出したり、夫にとって比較的平穏な数年を過ごせたと思います。やがて訪問看護も始まり、無理と思っていたデイケア (通所リハビリ) も「武者修行」という先生の絶妙なタイミングでの「名言」に誘われ開始。(中略) 別室のエアコンが壊れ、三人一室の生活が始まりました。そんな頃に「レビー小体型認知症」の不思議な世界が出現するようになり、ある時は、会話も通じて昔のまま平常心でいるかと思うと、ある時は別の世界に住み、話がトントンカンで笑うこともありました。東京生まれの夫にとって初めての土地群馬を、「空気が美味しい」と気に入ってくれました。そして、(改めて話し合ったことは無いけれど) 家に居るのが好きな夫が一番望んでいたことが実現できたことは幸せでした。」

2018 年、老衰が、死因の第三位になったが、私の書く死亡診断書では、悪性新生物・老衰に次いで、認知症が第三位を占めている。冒頭にも触れたが、かかりつけ医をしていると、その発症前後から看取りまで、認知症のひととそのご家族に寄り添うことが増える。その長い道程の後半において、あえて「(人生) 会議」を開かなくとも ACP が醸成してくる。いくつかの看取りの事例を通じて認知症のひとにとっての在宅医療や地域包括ケアについて考えてみたい。

S6-4 若年認知症への支援—本人、かかりつけ医、地域がつながる—

藤本 直規, 奥村 典子
医療法人藤本クリニック

われわれのクリニックでは、1999年の開設時から、若年認知症の支援のために、相談時間制限なしの電話相談、軽度者への支援の取り組みである「心理教育」、本人たちが活動内容を決め、社会参加を中心行うデイサービス「もの忘れカフェ」などで、本人・家族と話し合いながら、認知機能障害に対応したケアを行ってきた。また、本人と家族の交流会を定期的に行い、ピアサポート、ピアカウンセリングの場としている。結果、受診への敷居の低いもの忘れクリニックとして、年間約400名の新患の初診時MMSE20点以上が60%以上と軽度者の受診が増え、若年者の受診も年間数十人に及ぶ。ところで、若年者の受診がさらに軽度化し、就労中の受診が増えてくると、本人の要望に応じて、就労継続支援としての企業への指導、休職・退職直後の居場所である内職仕事をする「仕事の場」などを行うようになり、支援の輪は、かかりつけ医、産業医、企業など地域に広がってきた。一方、多職種地域連携の取り組みとしては、在宅療養支援診療所が中心になり民生委員など地域を巻き込んで行われている「守山顔の見える会」とクリニックが企画し、地元医師会が運営する“認知症の医療と福祉連携IN守山野洲”があるが、後者は多くのかかりつけ医、歯科医、薬剤師、ケアスタッフ、ケアマネジャー、警察、民生委員などが参加し、事例検討会を行っている。また、2012年から滋賀県からクリニックに委託された若年認知症への総合支援事業に対して、連携の会に参加しているかかりつけ医が、企業、介護事業所、地域住民への若年認知症研修や仕事の場への支援を行なっている。軽度期から始まり、中等度期、高度期、終末期までを、診断への窓口、診断後の支援、在宅看取りまで、もの忘れクリニックと在宅療養支援診療所が連携して途切れなく支援する、本人、かかりつけ医、地域が連携した若年認知症への取り組みを行なっている。

S7-2 The usefulness of MIBG myocardial scintigraphy in dementia medical treatment

織茂 智之
関東中央病院脳神経内科

In dementia with Lewy bodies (DLB), various clinical symptoms and ancillary tests' abnormalities are observed, because Lewy bodies and neurites are found in various regions of the body including the brain, spinal cord, and peripheral autonomic nervous system. Needless to say, detailed medical history and physical and neurological examinations are important for the clinical diagnosis of DLB, but in recent years, several diagnostic imaging methods have been adopted as auxiliary diagnosis. In fact, a decrease in dopamine transporter accumulation in the basal ganglia indicated by SPECT or PET and a decrease in MIBG accumulation in the heart by MIBG myocardial scintigraphy directly contribute to diagnosis in the revised clinical diagnostic criteria for DLB. Reduced cardiac MIBG uptake is observed in patients with Lewy body disease, and is useful for differentiating Parkinson disease from other parkinsonism as well as DLB from Alzheimer disease. Postmortem studies have shown that the number of tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve fibers of the heart was decreased in pathologically-confirmed Lewy body disease, but not in the other parkinsonism and dementia, supporting the findings of reduced cardiac MIBG uptake only in Lewy body disease. Against this background, MIBG myocardial scintigraphy was incorporated into the indicative biomarker of the new clinical diagnostic criteria for DLB reported in 2017. In this symposium, The usefulness of MIBG myocardial scintigraphy in the dementia medical treatment will be discussed.

シンポジウム7

S7-1 認知症診療における SPECT イメージング

清水聡一郎
東京医科大学高齢総合医学分野

認知症研究の歴史は、画像検査の進歩と共にあったと言っても過言ではない。従来の形態画像に始まり、SPECT、PETにより認知症診療は飛躍的に進歩した。現在では日常臨床で広く用いられているアルツハイマー病における後部帯状回の血流低下や、レビー小体型認知症の後頭葉内側面の血流低下などの新しい知見は、早期発見早期治療に繋がり、認知症は不治の病であるという印象を大きく覆したと言えよう。現在ではさらに一歩進み、アミロイドβやタウといった異常タンパク質の可視化により、各種認知症病態理解を深め、病態解明を始め、発症前診断から新規治療薬開発へと数多くの利益がもたらされている。しかしながら、本邦においてPETはまだ日常臨床に身近とは言いがたい。対して、脳血流SPECTをはじめとし、MIBGシンチ、DaT-SPECTは現在の日常認知症診療に欠かせない存在である。本セッションにおいては、認知症診療における分子イメージングとしてのSPECTについて述べる。

S7-3 神経病理イメージングの最前線

互 健二^{1,2}

¹量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部、²東京慈恵会医科大学精神医学講座

認知症を含む精神・神経疾患の病態には、脳内への異常蛋白蓄積が大きく関与していると考えられている。陽電子放射線断層撮影 (PET) を用いた神経病理イメージングは、病理学的知見に基づいた生前診断を可能とし、病態解明や疾患修飾薬開発を行う上で基盤的な技術となりつつある。これまでアルツハイマー病 (AD) に伴うアミロイドβを可視化するPET薬剤が数多く開発されてきた。タウPET薬剤に関してもその開発はめざましく、2020年5月には¹⁸F-flortaucipirがAD評価薬として米国FDAの承認を取得した。さらに、タウ病変に対する結合親和性ならびに特異性や代謝安定性を改良した「第二世代」タウPETリガンドの開発も進んでいる。一方、これらタウPETリガンドは、非ADタウオパチーに対する結合特性に関して差異が存在することも明らかとなってきた。放射線医学総合研究所で開発されたタウPET薬剤¹⁸F-PM-PBB3は、前臨床試験においてADのみならず非ADタウオパチーである進行性核上性麻痺 (PSP) のタウ凝集体へ高い親和性を示し、モデルマウスにおいてもその有効性が確認された。さらに臨床試験でも、AD患者においてはBraak進展仮説に対応する大脳皮質に、PSP患者においては主に脳幹部から視床下核に、高いコントラストでリガンド集積の増加を認め、萎縮や重症度とも関連していた。さらに病理学的検索でタウ陽性の前頭側頭葉変性症 (FTLD) と確定診断された患者においても、特徴的な脳部位に高いリガンド集積を認め、ADのみならずFTLDに伴うタウ病変も高感度に検出可能であることが示された。現在、精神疾患を含む多様な精神・神経疾患を対象とした、¹⁸F-PM-PBB3による探索的臨床研究を推進中である。同薬剤の幅広い運用により、精神・神経疾患のさらなる病態解明、および疾患修飾薬開発が進む可能性がある。

S7-4 反応性アストロサイトのPETイメージング岡村 信行¹, 原田 龍²¹東北医科薬科大学医学部薬理学, ²東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

アルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患や脳虚血, 頭部外傷などの様々な病態において, アストロサイトは形態的および機能的に変化し, 反応性アストロサイトへと変化する. タウPETプローブとして開発された [¹⁸F] THK5351 は多様な病態で異常集積が観察されているが, その集積は主としてモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) への結合によることが判明している. MAO-B はアストロサイトのミトコンドリア外膜に発現しており, 反応性アストロサイトを生体画像化する際の標的分子として有望である. そこで筆者らは THK5351 の化学構造をベースにして, MAO-B への結合特性を高めた新規PETプローブ [¹⁸F] SMBT-1 を開発した. SMBT-1 は MAO-B への高い結合親和性を有し, [¹¹C] deuterium-L-deprenyl などの MAO-B 阻害薬を元に開発されたプローブとは異なり, 可逆的に MAO-B と結合する. 剖検脳サンプルにおける SMBT-1 の結合量は MAO-B 濃度と強く相関し, MAO-B 以外の分子へのオフターゲット結合は認められない. 豪州で実施された [¹⁸F] SMBT-1 の First in Human 試験では, 有害事象の発生を認めず, アルツハイマー病患者脳における有意な集積上昇が確認されている. 大脳皮質における SMBT-1 の集積上昇はプレクリニカル AD の症例においても観察されることから, アミロイドβの蓄積に起因した反応性アストロサイトの増生が病初期から始まっていることが示唆される. 本シンポジウムでは [¹⁸F] SMBT-1 開発の経緯と最近の臨床研究の成果を紹介し, 今後の本プローブの活用方法について議論したい.

シンポジウム 8

S8-1 認知症とてんかん Overview

松本 理器

神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野

本邦では世界に先駆けて超高齢社会が到来し, その結果, てんかん患者の年間発症率は, 逆Jカーブ (小児で発症率が高い) からUカーブ (小児と高齢者で発症率が高い) へと変化した. 高齢で発症するてんかんは, 大半が症候性焦点てんかんであり, 何らかの原因で大脳皮質が障害されることで, 大脳皮質の神経細胞が過剰興奮する性質を獲得し (てんかん原性), てんかん発作が繰り返し出現する. 加齢に伴い有病率が上昇し, 欧米では 60 歳以降のてんかん有病率は 1.5% と報告され, 最近の本邦でのコホート研究でもてんかん有病率は 1% を超えている. 本邦における高齢発症てんかんの臨床研究は未だ少ないが, 病因としては脳血管障害に次いで認知症が多い. 最も多いてんかん病型は側頭葉てんかん, 発作型は焦点意識減損発作 (複雑部分発作) であるが, 若年者に比して発作時症候が一般的に軽微である. てんかんと認知症の関連については, アルツハイマー病を中心に臨床研究が進んでおり, 若年発症の患者でてんかん合併率が高いことが報告され, 進行期のみならず診断前後にもてんかんを合併することが明らかになってきた. 一方, MRI などの画像検索にもかかわらず約半数の症例では病因・病変は不明である (Late Onset Epilepsy of Unknown onset: LOEU). LOEU の病態研究は始まったところではあるが, 多領域の MCI の合併率が高く, 髄液中のアミロイドβ42 の低下も報告されている. 認知症とてんかんは, 病態生理的には認知機能低下, 神経変性, 神経過剰興奮で相互関連し, 認知症の診断・治療の面からも, 両者の接点や連関に関する研究の進展が期待される.

S7-5 MRI を用いた認知症の分子イメージング

遠山 育夫, 柳沢大治郎, 田口 弘康

滋賀医科大学神経難病研究センター

現在最も有望なアミロイドイメージングやタウイメージングの手法はPETであり, 大規模な臨床試験や評価法の標準化もなされている. 一方, MRI によるアミロイドおよびタウイメージング研究も進められている. 我々は動物実験用 7 テスラ MR 装置を用いて MRI によるアミロイドおよびタウイメージング研究に取り組んできた. 本発表では我々のこれまでの研究成果について紹介する. PET によるアミロイドイメージング試薬の一例としてベンゾオキサゾール系化合物などは, 老人斑や神経原線維に強く結合する. この性質は, PET では有利であるが MRI では不利になる. NMR 信号がフッ素分子の自由な運動に依存するからである. これを改善するため我々は 6-7 個の PEG をつけてその先端にフッ素原子をつけることで, NMR 信号を著しく増強させることに成功した. これらの試薬をモデルマウスの尾静脈から投与することで, アミロイドおよびタウイメージングに成功した. 一方, クルクミンを基本骨格とした FMeC1 は, PEG 構造はないが, 遺伝子組換えモデルマウスにおけるアミロイドイメージングができた. クルクミンは, ケト・エノール互変異性という化学的性質を有し, この性質がアミロイド線維への結合や NMR 信号の強度に影響していることが明らかになった. 最近, 開発を進めている Aβ オリゴマーの画像化試薬についても紹介したい.

S8-2 脳神経外科からみたてんかんと認知症

三國 信啓

札幌医科大学医学部脳神経外科

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症状軽快に有効であることが知られている. 脳血管障害や悪性脳腫瘍では脳損傷が強く, 手術によるてんかん発作や認知症様症状の軽快は得られにくい. 脳腫瘍の海綿状血管腫や長期間てんかん関連性腫瘍 (long-term epilepsy-associated neuroepithelial tumours), そしててんかん症候群の側頭葉てんかんや皮質形成異常に伴うてんかんでは, しばしば長期間進行性の高次脳機能障害が認められるが脳損傷範囲は限定される. 手術によるてんかん発作抑制は効果があり, 高次脳機能低下の進行が止まることもある. 脳神経外科治療において脳血管障害, 脳腫瘍, 頭部外傷, てんかん症候群でてんかんを伴う場合手術の有無にかかわらずてんかん治療を行う. 当科とその関連病院でアンケートに応じた 855 名 (男性 304 名, 年齢 9-94 歳 平均 55.2 歳 (てんかん発症平均 41 歳), 血管障害 266 名脳腫瘍 101 名先天異常 138 名頭部外傷 71 名など) の患者を対象にして抗てんかん薬のアドヒアランスについて調査した. 抗てんかん薬服用数は一日 1 剤 559 名, 2 剤 212 名, 3 剤 61 名, 4 剤以上 23 名, 発作型は 696 名が部分発作, 過去 2 年間に発作無しが 298 名, 過去 1 か月間以内に発作ありが 295 名であった. アドヒアランスが低いと発作コントロールは不良であり, 低アドヒアランスには認知症, 独居, 若年が多変量解析結果のリスク因子であった. 脳神経外科診療ではてんかん発作を持つ認知症患者には特に慎重な抗てんかん薬服薬指導が必要である.

S8-3 認知症と誤認されやすいてんかん

伊藤ますみ
上善神経医院

高齢者におけるてんかんの有病率は全年齢中最も高く、高齢化が進む今日では日常臨床に遭遇する機会が少なくない。高齢者てんかんでは健忘および認知機能低下を主症状とする発作があり、認知症としばしば誤認されやすいため注意が必要である。健忘を呈する発作として、一過性てんかん性健忘(transient epileptic amnesia TEA)が挙げられる。TEAは数十分以内の短時間の発作が突発的に反復出現する特徴を持つが、発作間欠期においても特異な記憶障害が持続することが知られている。すなわち、加速的長期健忘(accelerated long-term forgetting, ALF)および個人的生活史健忘(autobiographical amnesia, AbA)である。近年TEAを欠きALFまたはAbAのみを呈する報告が散見されており、共通するてんかん性病態機序に基づく一連の症状としてTEA複合症候群(TEA complex syndrome)の概念が提唱されている。さらに、持続性進行性の認知障害に加え、人格変化および日常生活動作の低下を伴いアルツハイマー型認知症に極めて類似した症状を示すてんかん性認知障害が報告されている。これらの症例ではてんかん発作はほとんど認められないが側頭葉に慢性的異常放電を認め、抗てんかん薬により認知機能障害が著明に改善する。この他にも幻覚妄想あるいはうつ状態が数年間先行した後に認知機能低下および日常生活動作の低下が顕在化し、遅れててんかん発作が発現する症例があり、抗てんかん薬投与により発作が消失するとともに精神症状および認知機能も著明に改善する。こうした症例の病態機序として、てんかん放電が海馬のみならず神経ネットワークを介した広範な脳部位に影響した可能性が考えられる。本発表では認知症と鑑別が難しい持続性てんかん性認知障害について自験例を提示しながら概説する。

S8-5 アルツハイマー病の病態におけるてんかん併存の意義

葛谷 聡¹, 上田紗希帆¹, 後藤 和也², 宮本 将和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認知症制御学講座

以前よりアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の認知症進行期において、複雑部分発作、全身けいれん、ミオクロニー発作などのてんかん発作が合併することが知られている。認知症の進行とともに注意障害、アパシーが前景に立つと、軽微な複雑部分発作の併存が見過ごされやすくなり、診療の場では留意する必要がある。一方、近年のバイオマーカーをはじめとする診断技術の向上により、ADの脳内病理学的変化が認知機能障害の発症に20年以上も先行して始まることが明らかとなった。前臨床期や軽度認知障害期などの早期ADをターゲットとした先制医療が脚光を浴びるなか、ADでは進行期のみならず、早期においても軽微な複雑部分発作あるいは臨床発作を伴わないsubclinical seizureの併存が多いことが、最近の臨床研究で明らかになってきた。さらに、てんかん外科的治療を受けた難治性側頭葉てんかん患者の切除脳を用いた臨床病理学的検討において、ADの病理学的特徴に類似したアミロイドβ蛋白の沈着やタウの過剰リン酸化、凝集の報告が蓄積されてきており、両疾患の病態の関連性を考える上で注目される。これらの臨床研究から得られた知見を踏まえ、ADとてんかんは病態における双方向性の関係から悪循環サイクルを形成し、てんかん病態がADにおける認知機能障害と神経変性プロセスの促進に寄与するメカニズムが推測される。今後、ADとてんかんの併存に着目した臨床研究と基礎研究の双方向性トランスレーショナルリサーチの促進により、神経ネットワークの過剰興奮を標的とした新たなAD治療戦略の展開が期待される。これまでの基礎研究および臨床研究の報告に加え、我々の研究室のデータおよび自験例をまじえて、AD研究の立場から本テーマを概説する。

S8-4 てんかんと記憶障害：機能的ネットワークとの関連

上原 平
国際医療福祉大学成田病院脳神経内科

てんかん患者は、発作間欠期に持続的な記憶障害を呈することがある。これには、てんかん焦点を超えた広範囲なネットワークの機能異常が関与することが明らかになりつつある。本講演では、関連する神経画像研究、神経生理学的研究を概説し、認知症との共通点について考察を加えたい。成人てんかんで最も多い側頭葉てんかんで、短期記憶障害を伴うことが多い。拡散テンソル画像や機能的MRIを用いた研究で、側頭葉てんかんで、海馬を含む脳領域間の結合性が低下しており、海馬萎縮よりも短期記憶障害と相関が強いことが報告されている。特に、アルツハイマー病同様、デフォルト・モード・ネットワークの障害を示唆する研究結果が多く、両疾患に共通の病態が示唆される。てんかん患者は、短期記憶が正常でも、週や月の単位で物事を加速的に忘却することがある(加速的長期健忘)。これは、記憶の固定化障害によるものと考えられている。記憶の固定化には、海馬-視床-大脳皮質の連携が重要であり、ノンレム睡眠中の神経振動がこれを実現している。近年の研究で、睡眠中の発作間欠期てんかん性放電がこのネットワークに干渉し、記憶の固定化を障害することが示唆されている。加速的長期健忘はてんかんに特異的と考えられていたが、最近、病前期の家族性アルツハイマー病患者でも確認された。アルツハイマー病では、ノンレム睡眠中の神経振動が減弱することが知られており、これが関連している可能性がある。てんかんとアルツハイマー病は様々な面で密接な関係があるが、記憶に関わる機能的ネットワークの障害においても共通点があると考えられる。

シンポジウム9

S9-1 アルツハイマー病・治療標的としてのAβの可能性と限界

富田 泰輔
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

アルツハイマー病(AD)の病理学的な特徴である老人斑はアミロイドβ(Aβ)を主要構成成分としている。特に早期発症型家族性ADから見いだされたAPPおよびプレセニリンの遺伝子変異に関連する研究は、Aβが(少なくとも家族性)AD発症プロセスのトリガーとなっていることを明確に示していると言えよう。しかしこれまでに進められてきた脳内Aβ量の産生・凝集抑制を旨とした治療法開発については成功していない。その理由として、老人斑の蓄積はAD発症の10-20年以上前から開始しており、認知症と診断された際には脳内Aβ量の低下による神経機能の回復が見込めないと想定されている。そこでAβを直接標的とする創薬は、AD発症高リスク保因者に対して発症前に介入する先制医療としての開発が行われている。一方、ゲノムワイド関連解析から、非神経細胞であるグリア細胞における脂質代謝経路や自然免疫経路に関連する遺伝子の異常がAD発症リスクに大きく寄与していることが明らかとなってきた。そしてこれらリスク関連遺伝子は直接的にAβの脳内存在量や凝集性に影響するのではなく、これらの分子が凝集・蓄積した後に神経細胞、グリア細胞に生じる炎症性反応を修飾していることが示されつつある。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り、その解明は画期的創薬や診断法開発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Aβ関連病態を標的とした新たな展開を紹介したい。

S9-2 Aβオリゴマーに焦点を当てたアルツハイマー病の疾患修飾へのアプローチ

小野賢二郎

昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門

現在、本邦でアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の治療薬として認可されているドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの4剤は対症療法にとどまるため、ADの進行そのものを修正できる疾患修飾療法 (disease-modifying therapy; DMT) の開発が期待されている。

ADの病理学的特徴としては、アミロイドβ蛋白 (Aβ) から成る老人斑、タウ蛋白から成る神経原線維変化、さらに神経細胞脱落があげられる。病態生理においては、タウ蛋白と共にAβがアミロイド前駆体蛋白から切り出され、異常凝集し、神経細胞を傷害する過程が重要な役割を果たすと考えられ (アミロイド仮説)、AβをターゲットにしたDMT開発研究が精力的に行われている。特にセクレターゼ阻害薬や抗アミロイドβ抗体はDMTとして期待されたが第3相試験で有意な効果が認められていない薬剤がほとんどであった。

Aβが凝集していく過程では、モノマーから重合核が形成され、可溶性の低分子オリゴマーや高分子オリゴマーであるプロトフィブリル、さらには成熟線維が形成される。従来、脳アミロイドとして蓄積する線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、オリゴマーやプロトフィブリルの毒性に注目が集まっている (オリゴマー仮説)。最近、高分子Aβオリゴマー抗体が、第二相臨床試験でプラセボと比較して早期ADにおける認知機能低下を有意に遅らせアミロイド蓄積を減少させたことが報告された。

我々は、以前に高速原子間力顕微鏡を用いて高分子Aβオリゴマーは、モノマーから線維が形成される経路とは違う別経路に位置し、モノマーに一旦脱重合してから線維形成へ向かうことを証明した。また、高分子Aβオリゴマーが細胞膜上の活性酸素生成と脂質過酸化によって仲介される膜損傷を介して神経毒性を発揮することを明らかにした。

本講演ではAβオリゴマーに焦点を当てたADのDMT開発の可能性について考える。

S9-4 原因因子や危険因子に着目した病態解明、治療薬開発

篠原 充

国立長寿医療研究センター

アルツハイマー病 (AD) に対してアミロイドβ (Aβ) に対する治療薬の臨床試験が行われているが、頓挫している治験も多く、ADに対する今後の予防・治療戦略についてはまだまだ不明である。そこで我々は、疾患の原因と考えられるAβやタウとともにAPOE遺伝子や糖尿病などの危険因子にも着目し、剖検脳や、動物モデル、臨床データ、細胞モデルを基に、病態の理解や治療標的の同定、治療薬開発を目指し研究を行っている。本セッションでは、これまでの我々の研究から得られた知見を、未発表データや最近のデータも含めて紹介し、ディスカッションできればと考える。

【参考文献】

Shinohara et al. *Alzheimers Dement* (Amst). 6; 12 (1): e12006, 2020
Shinohara et al. *FASEB J*. 34 (2): 2425-2435, 2020
Shinohara et al. *Adv Exp Med Biol*. 1128: 85-101, 2019
Shinohara et al., *Int J Mol Sci*. 20 (6): 1488, 2019

S9-3 ネットワーク解析から解き明かすAβ病態

飯島 浩一¹, Minghui Wang², 神原 泰史¹, Bin Zhang², 関谷 倫子¹
¹国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部, ²マウントサイナイ医科大学遺伝学ゲノム科学部門

アルツハイマー病 (AD) に対する予防・治療法の確立は急務の課題である。AD発症の原因は、脳内でのアミロイドβペプチド (Aβ) の蓄積にあると考えられ、Aβを標的とした“抗Aβ医薬”の臨床試験が数多く行われた。しかし一方で、Aβの蓄積はAD発症の数十年前から始まるため、発症後に“抗Aβ医薬”を施しても、Aβ病理により既に引き起こされた脳の傷害が回復するかは不明であった。これまでに行われた臨床試験は残念ながら成功しておらず、現在は“抗Aβ医薬”を予防・先制治療薬として位置付け、AD発症前に臨床試験を行うための体制作りが進められている。

このような現状を踏まえ、AD治療薬開発の標的は、Aβそのものから、“Aβ蓄積が惹起する脳病態”へと急速に展開している。我々は、“抗Aβ医薬”の保護効果を正確に判定するための病態マーカーや、シナプス変性、タウ病理の拡大、神経変性といったADの進行に介入する治療法を開発するためには、Aβの蓄積がどのように脳内恒常性を破壊させるのか、その分子機序の理解が必須であると考え研究を進めている。

近年、網羅的なゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム等のオミクスデータを利用したデータ駆動型研究が、AD研究にも新たな展開をもたらしている。本シンポジウムでは、AD患者由来の臨床・病理・ゲノム・遺伝子発現データを統合した遺伝子ネットワーク解析と、Aβ病理を呈するモデル動物を用いた実験検証を組み合わせて、“Aβ蓄積が引き起こす脳内環境の変化”を“遺伝子ネットワークの変化”として、網羅的かつ包括的に捉えようとする我々の試みを紹介したい。

S9-5 アミロイドカスケード仮説；アルツハイマー病の原因遺伝子、感受性遺伝子からの考察

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, 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, 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メデイカルゲノムセンター

アミロイドカスケード仮説 (ACH) が提唱されてからおよそ30年の歳月が経過しようとしている。1992年にHardyとHigginsによって発表された論文 (Science) のタイトル「Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis」がまさにそれである。若年性の家族性アルツハイマー病 (AD) の家系から、APP (染色体21番)、PSEN1 (染色体14番)、PSEN2 (染色体1番) が原因遺伝子として同定されたのは1990年代。それらにコードされるタンパクが全てアミロイドペータタンパク (Aβ) の産生に関与していることから、ACHは広く支持されることになった。さらに、2012年にはアイスランド人を対象とした解析によって、APPの防御的バリエーション (rs63750847; p.A673T) が報告された (Nature)。この発見によってACHの信憑性はより一層高まったと言える。

しかし一方で、ACHに立脚して開発された、脳内Aβを標的とした治療薬の臨床試験が、近年ことごとく失敗に終わっているのも事実である。エーザイとバイオジェンによって共同開発されたアデュカヌマブには大いに期待したい。2020年内には米国・食品医薬品局の承認取得を目指すとの報道も2019年10月になされている。がしかし、ACHの再考と新たな仮説に基づく創薬戦略が必要な時期に差しかかっていると思われる。

ADの病因と関係しうる分子基盤が1990年代以降多数報告されている。例えば、炎症に関わる遺伝子 (TREM2など) が老年性の孤発性ADの感受性遺伝子として報告され、注目されている。1993年にAD初の感受性遺伝子として報告され、単独でも強力な影響力を持つAPOEとそれに関連する分子群も未だ無視できない。Herrup (Nat Neurosci. 2015) やKarranとStrooper (J Neuro Chem. 2016) らも言及しているが、ACHを基盤に据えながらも、新たな知見を取り込んだ柔軟なアイデアが今まさに求められている。本学会ではこの辺りを活発に議論したい。

シンポジウム 10

S10-1 社会から求められる認知症専門医の在り方について

富本 秀和

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

わが国の認知症専門医制度には日本認知症学会、日本老年精神医学会が認定する専門医などがある。日本認知症学会は1982年、老年期脳障害研究会としてスタートし、疾患名称の変更に伴って2005年に現在の呼称に改称され現在に至っている。本学会の専門医制度は2008年に開始され、2011年に現在の筆記試験制度の体裁を整えている。一方、日本老年精神医学会は1986年に老年精神医学研究会として発足し、1988年に日本老年精神医学会に改称、2000年に専門医制度を開始している。認知症を診る専門医は両学会を合わせても2,500名程度に留まっているが、500万人の認知症患者に対する比率では専門医一人に対して2,000名の患者数に上るため、専門医が認知症診療全般を担うのは不可能である。両学会の専門医制度では、3年程度の認知症に関する専門研修や厳格な筆記試験に合格する必要がある。患者さんからの信頼に応える技量の涵養を図るには認知症専門医の基盤となる専門医資格を有することが前提になるため、その絶対数の不足については地道にその育成を図るほか方途がない。いっぽう、かかりつけ医と認知症専門医の間を埋める存在として認知症サポート医がある。認知症サポート医は基礎となる専門医資格を必要とせずその養成数はすでに10,000名に達しており、専門医療機関や地域包括支援センター等との連携の推進役としてその役割が期待されている。認知症専門医に求められる重要な役割としては、認知症の早期診断と介入、ならびに地域包括ケアを可能にする診療体制への貢献である。早期診断を確実にするためには専門医療機関への紹介・逆紹介の徹底、初期集中支援チームやアウトリーチにおける協働が必要である。また、地域包括ケア確立のためにはかかりつけ医との診療連携、認知症サポートチーム（DST）への参画により入院診療を円滑化する等、様々な役割が期待されている。

S10-3 認知症専門医の伴走で、本人や家族は認知症とともによりよく生きる

鎌田 松代

認知症の人と家族の会

テーマである認知症専門医は、日本認知症学会認定の専門医だけではなく、認知症を専門に診療をする医師のこととして話す。認知症は治療法のない、そして進行していく、徐々に記憶を無くし自分で自分のことができず、意思を表現できない苦しさ、そんな家族を看る家族も辛い思いをしながら見守っている。辛い時ばかりでなく、出来なくなっていく中でも家族への思いやりの場面をみると喜びである。治療法のない病気であるだけに、そこに伴走する医師が本人・家族の望みである。

認知症の人と家族の会が開催している本人や介護家族の交流の場である“つどい”や電話相談では認知症の医師のことでの悩みの相談は多い。「認知症の専門の先生に診てほしいがどこの病院におられるかわからない」「診察時に少しの時間を取ってもらい、先生に話を聞いてもらえたら安心する」「帰宅後に、『先生は家族とばかり話し、私には話しかけてくれない。先生はなぜ私に話してくれないの、わからないからと思って話してくれないの?』と言い悲しそうな顔をする。」「受診しても、『次は一か月後』だけで何も話してもらえない。」「これからどうなるのか、今の状況を維持するためにはどうしたらいいか教えてほしい」のなど紙幅が不足するくらい多い。

本人・家族が求めている認知症専門医は「医は仁術なり」の医師である。認知症という病を疾病と人の両面から診る医師である。どちらの比重が高いかという両方で高低はつけられない。診断時、BPSD時、看取り期などは特に認知症の専門性を希望し、日々の診療の場面では仁である。

かといって、仁術に長けた医師であればいいのかというと、気持ちをよく理解してくださるのはありがたいが、やはり具合の悪いところは早期に発見し治療をしてほしいし、認知症のことも診療していただきたい。病気となった患者や家族は医師を頼りにしている。医師は病気をよく知っておられ、命を守ってくれる。

S10-2 認知症専門医の在り方について—厚生労働省の立場から

田中 稔久

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課認知症対策専門官

専門医がいかにあるべきかに関して、平成23年より25年まで有識者による検討が行われ、「専門医の在り方に関する検討会 報告書」が厚生労働省ホームページ内に掲載されている。

(<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000300ju-att/2r985200000300lb.pdf>)

それによると、まず、専門医は「患者から信頼される標準的な医療を提供できる医師」として考えるべきであるとされ、専門医制度は医師を育成する側の視点および育成される側のキャリア形成の視点を踏まえたうえで良質な医療が提供されることを目的とすべきである、とされている。求められる専門医像は「スーパードクター」ではなく、「それぞれの診療領域における適切な教育を受けて十分な知識・経験を持ち、患者から信頼される標準的な医療を提供できる医師」とすることが適当とされている。こうした点を踏まれば、認知症専門医は、基本的な倫理的視点を有しながら、認知症性疾患に対して適切な鑑別診断、治療を行う（適切な機関への紹介も含む）ことのできる医師と解することができる。

しかし、超高齢社会の中で認知症者が激増していくことが不可避である一方で、（近い将来改善される可能性が出てきたものの、これまでのところ、）認知症に対する新規治療薬は長い間市場に出てこなかった。このため、2019年に取りまとめられた認知症施策推進大綱は、認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望を持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することを基本としている。ここでは、「共生」とは、認知症の人が、尊厳と希望を持って認知症とともに生きるという意味であり、「予防」とは、「認知症にならない」という意味ではなく「認知症になるのを遅らせる」という意味とされている。この方針は、認知症に対する根本治療薬がまだ現れない中では、激増する認知症者に対して社会全体で総がかりで対応していくという考えを基礎とするものである。2025年に総数700万人と予想される認知症者に対応するのは、人数から考えて千数百名の日本認知症学会専門医（研修3年間）およびその他関連学会の専門医のみでは不可能であると考えられ、それゆえ認知症サポート医制度（研修2日間、現在累積約1万2千人修了）およびかかりつけ医認知症対応力向上研修（研修半日、現在累積約6万人修了）というものが創設されている。認知症サポート医は社会が認知症に対して総力戦を行うにあたっての重要な連携役を担っていただくものであり、認知症疾患医療センターや地域包括支援センター並びに初期集中支援チームへのつなぎの役割を担っていただくことが期待されている。また、認知症対応力向上研修を受講したかかりつけ医は認知症高齢者の現状や早期発見・早期対応の意義、国の認知症施策の方向性について理解いただいたうえで、現場での治療や支援を行っていただきたいと考えている。そして、認知症専門医にはこれらの医師および関連施設と連携しながら、今後進化する可能性の高い認知症治療法に精通したうえで適正かつ標準的な診療を行っていただきたいと考えている。さらに、認知症専門医には、地域において、認知症高齢者を支えていくための地域連携においても必要な指示等が行えるよう、是非、サポート医研修を受けていただきたいとも考えている。

S10-4 地域医療の立場から見た『認知症専門医』の在り方

渡辺 憲

¹公益社団法人鳥取県医師会, ²社会医療法人明和会医療福祉センター渡辺病院

専門医とは、ある医学領域の専門的知識、技能、臨床的対応力を一定の水準で有している医師であることを国民（住民）に分かりやすく伝える呼称である。同時に、地域医療の現場において、患者の診断、治療にあたっての医師間のコンサルテーションの参考としている側面もある。認知症は、小児科等を除いて、病院、診療所を通してあらゆる医療現場で臨床医が遭遇し、かつ適切な対応が求められる病態である。この点、認知症専門医には、早期診断、治療計画の策定、介護保険サービス等との連携支援、行動心理症状（BPSD）への適切な治療などが期待されるとともに、いくつかの診療科（基本領域）にまたがる知識、技能ならびに臨床的対応力が求められている。以上の観点から、現在整備中の新専門医制度において、『認知症専門医』は、精神科、脳神経内科を主体とするも、脳神経外科、リハビリテーション科など、さまざまな基本領域のサブスペシャリティとして認定を可能とすることが望ましいのではと考える。ここで、脳神経内科は、日本神経学会において基本領域化を目指しているところであるが、現時点では、内科専門医のサブスペシャリティとしての位置づけとなっており、やや錯綜した関係となっている。一方、地域医療の第一線で活躍中の『認知症サポート医』にも注目したい。2005年度から養成が始まって、2018年年度までに全国で9,950人が研修を修了し、地域でサポート医として活躍中である。サポート医は、専門医と異なり、認知症をもつ人が地域で暮らすためのさまざまな医療的課題について、かかりつけ医を支援しながら、介護保険を始めたフォーメーション、インフォーマル・サービスを組み合わせ、解決を模索するのが役割である。認知症をもつ人が住みやすい地域づくりについて、住民、介護保険サービス従事者への講習会の講師等も各地域で担っている。以上を念頭に、社会から求められる認知症専門医の在り方について、以下を提案したい。

1. 認知症領域において、高い水準の診療技能を有している。
2. 他診療科の医師からの紹介に対し、診断、治療方針を適切に提示できる。
3. かかりつけ医、認知症サポート医に対して、講演会等で最新の知見を提供でき、さらに、院内、地域の症例検討会等において、適切な助言ができる。
4. 成年後見制度、指定難病等に係る認知症領域において、適切に鑑定書、診断書を作成することができる。

シンポジウム 11

S11-1 外来における BPSD の早期診断と介入について

橋本 衛

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

認知症に伴う妄想や興奮、不安、抑うつなどの BPSD は、患者や家族にさまざまな負の影響をもたらすため、可能な限り早期に発見し、適切に対応する事が求められる症候である。しかし実際の診療場面では、BPSD が重篤になり、いよいよ家族が対応に難渋するようになって初めて BPSD に気づかれるケースが少なくない。すなわち、家族が BPSD を訴えて来るまで医療サイドが漫然と待っているだけでは早期に BPSD を発見することは難しく、その結果、適切な介入時期を失すことにもつながりかねない。そこで BPSD を早期発見、早期診断するためのポイントについて本シンポジウムでは論じていきたい。アルツハイマー病（AD）やレビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など、疾患によって BPSD の種類や出現時期が異なることが知られている。この関係を理解していれば、この先患者にどのような BPSD が生じるのかをある程度予測することができる。例えば中等症以降の AD では睡眠障害が生じやすくなるが、受診中の患者がこの時期に差し掛かった時には、「最近の睡眠状態はどうか」と受診時に尋ねることにより、睡眠障害の早期発見が可能となる。このように、BPSD の出現時期を予め理解して診療に臨むことが重要となる。第二に、NPI などのスクリーニング検査を積極的に活用することが望まれる。NPI を用いて BPSD を包括的に評価することにより、無為などの見逃されやすい BPSD を見つけることにつながるだけでなく、介護者の BPSD 理解の促進にもつながる。第三に、多職種連携が重要となる。家族は往々にして、医師への気兼ねや数居の高さから、相談すべき大事なことを黙っていることが多い。そこで、看護師や心理士、精神保健福祉士などの他職種と連携しながら、家族が気軽に相談できるような診療体制を作っておく。当日は、その他の早期発見のポイントや、認知症疾患別の BPSD についても言及する。

S10-5 社会から求められる認知症専門医の在り方について～医師会の立場から～

釜 敏

公益社団法人日本医師会

わが国は世界に先駆けて超高齢社会を迎えているが、2018年に福岡県久山町で実施された認知症コホート研究では、高齢者の約7人に1人は認知症であると推計されており、認知症100万人時代とも言われるようになった。そして今後も認知症を患う方はさらに増加することが推計されている。

昨今では、認知症の方の自動車運転事故や、家族の介護疲れによる無理心中などの痛ましいニュースを目にする機会も増え、若年性認知症を発症した方が失職してしまうといった事例も散見される。こうした社会問題に対応するためにも、認知症の方を社会全体で支えていく仕組みを構築していく必要があると考えている。

認知症と付き合いながらも住み慣れた地域で尊厳を持って暮らし続けるためには、日頃から患者の日常的な健康管理を行うかかりつけ医が患者の認知機能の変化に気づき、そして認知症専門医へと繋ぐことが重要である。

認知症と診断された直後のご本人の辛い気持ちやご家族の動揺は想像に難くないが、その後の暮らしに備えることもできるため、早期発見の意義は大きいと考える。

社会全体で認知症の方を支える取り組みが進めば、認知症に限らず、「誰にでもやさしい社会」になっていく。そして、「認知症の方を支える」ことを一つのきっかけに、国も地域も、これまであまり接点のなかった方々が繋がるしていく、「誰にでもやさしいまちづくり」を、かかりつけ医がさらに役割を果たす中で進めていく必要があると考えている。

S11-2 認知症初期集中支援チームにおける BPSD の早期診断と介入について

繁信 和恵

公益財団法人浅香山病院精神科

認知症初期集中チームに依頼のある事例は、『医療・介護サービスを受けていない人、または中断している人』で以下のいずれかに該当する人である。1. 認知症疾患の臨床診断を受けていない人 2. 継続的な医療サービスを受けていない人 3. 適切な介護保険サービスに結びついていない人 4. 診断されたが介護サービスが中断している人 5. 医療・介護サービスを受けているが、認知症の行動・心理症状が顕著なため対応に苦慮している人。当院では堺市から委託を受け平成28年1月から認知症初期集中支援チームの活動を行っている。堺市ではチームへの依頼は地域包括支援センターを介して行っている。そのため既に地域包括支援センターが種々の介入を試みても上手くいかなかった2.3.5のような困難事例の依頼が目立つ。それらの事例の多くが、本人の病識や病感が乏しく、本人の拒否が強く介入が困難であったり、家族はいるものの支援体制が脆弱であったり、家族の理解が得られ難く介入に困難をきたしている事例である。そのような場合は、初期介入として BPSD そのものへの介入よりも、本人や家族がわずかでも感じている生活のしづらさや身体的不調に注目して介入を開始し、時間をかけて BPSD への介入を目指した方がよいと思われる。一方で介入拒否や迷惑行為、ゴミ屋敷、幻覚妄想状態などで相談し上がる1の事例はでは、発達障害による2次障害や妄想性障害など認知症以外の疾患も多く、認知症を前提とした介入を行うことで、より混乱を生じさせている場合もある。BPSD とと思われる症状が認知症によるものか、あるいはそれ以外の疾患によるものかを鑑別して介入を行うことは極めて重要である。しかしチームが介入を行う事例は医療機関での鑑別診断を行うこと自体が困難である場合も多い。アウトリーチを行う専門職のアセスメントによる鑑別が重要である。当日は事例を元に、チームとしての BPSD への効果的な介入について紹介を行う。

S11-3 初期認知症者に対する患者単独面接を用いたBPSDへの早期介入の試み

津野田尚子^{1,2}, 橋本 衛³

¹(医)医誠会みつくま診療所, ²NPO法人認知症予防・生き方支援センターHARUKAZE, ³大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

根本治療のない認知症では本人及び家族のQOLの維持・改善が治療目標であり薬物治療同様、環境調整が重要である。そのため、医療・介護の相互連携とチーム治療は不可欠であり当院でも介護者や家族との単独面接時間を設けるよう心掛けてきた。一方で、記憶力など認知機能低下と病識欠如、取り繕い等の認知症の性状から、診療上、本人との時間は専ら薬物治療やケア環境の調整(間接的介入)に注がれ、“医師の診療自体が直接本人の病状変化をもたらす可能性”よりも、認知症への家族理解を目的に本人診療には家族同席を基本としていた。しかし、近年MCIや初期認知症の受診者の増加に伴い本人の希望や気持ちを確認する機会が増し、“認知症診療における医師自体の患者本人への影響や治療効果”について再認識し、現在、初期認知症者を中心に本人のための単独面接(1対1診療)を診療形式の一つとして取り入れている。患者単独面接における変化は様々で明確な統計学的見解はまだ得ていない。しかし、診療自体への拒否感や緊張感が軽減し、本人にとって決して愉快な場所ではない診療に自ら通院するケースは珍しくなくなった。家族の負担軽減、QOL改善につながるケースも見られている。一方で、当然だが期待通りの手ごたえがない、進行と共に徐々に家族同席の診療へ変化するなど対象者の限界や課題も見えている。今回のテーマであるBPSDの早期診断と介入は、近年認知症の進行及び生命予後に関与することが報告されている。早期診断が早期絶望にならないためにも診療の在り方は重要なテーマの一つと考えられるが現時点で診療形式やアプローチに明快なガイドラインはない。発表当日は、患者単独面接によりBPSDの早期診断と解決へ繋がった症例を紹介し当院での試みの一つとして課題や疑問も含め報告したい。尚、症例紹介にあたっては対象者からは発表に対しての承諾を得、個人情報に配慮した。

シンポジウム 12

S12-1 わが国の認知症初期集中支援推進事業の現状と課題

武田 章敬, 鷺見 幸彦

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

認知症初期集中支援チームとは、認知症になっても本人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で暮らし続けることができるように、医療・介護等の複数の専門職が、認知症が疑われる人又は認知症の人やその家族を訪問し、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(おおむね6ヶ月)に行い、自立生活のサポートを行うチームをいう。このチームの活動が2013年度からモデル事業として開始され、2015年度から地域支援事業における認知症総合支援事業の一事業として「認知症初期集中支援推進事業」として制度化された。「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」において2018年度から全国のすべての市町村で実施されることが目標として設定され、現在その目標はほぼ達成されている。

2019年に全市町村を対象として実施したアンケート調査の結果、認知症初期集中支援チームは地域包括支援センター、行政、医療機関、認知症疾患医療センターの順に多く設置されていた。チーム当たりの高齢者人口および支援対象者数は医療機関、疾患医療センター、行政、地域包括支援センターの順に多く、困難事例割合は地域包括支援センター、医療機関、行政、疾患医療センターの順に多かった。医療/介護引継率は地域包括支援センター、行政、疾患医療センター、医療機関の順に高かった。モニタリングの実施率は地域包括支援センター、行政が高く、医療機関、疾患医療センターでやや低かった。また、条件はつが、支援対象者数が多い方が、初動日数が短くなり、医療/介護引継率が高くなる傾向があり、初動日数が短い方が、支援期間が短くなり、医療/介護引継率が高くなる傾向が認められた。これらの結果を踏まえて、認知症初期集中支援チームの活動を評価する指標につき検討を行っている。

S11-4 早期BPSDの薬物療法について

岸 泰宏

日本医科大学武蔵小杉病院精神科

さまざまな認知症において、BPSDは患者ならびに介護者にとって大きな問題となる。さまざまなBPSDの症状があるが、気分障害、精神病症状の出現、過活動、アパシーなどが問題となることが多い。特にうつ症状や精神病症状などのBPSDの発症は、早期の施設入所、身体拘束、死亡率の上昇に繋がる事が指摘されている。BPSDは多因子が原因となっていることが多い。身体因、心理因、環境因などが絡み合っていることが多く、それぞれの評価が大切となる。その評価を踏まえて、BPSDの治療として非薬物療法をまずは行う必要がある。薬物療法に関しては、効果に関して高いエビデンスはない。しかしながら、実臨床では向精神薬が使用されていることも多く、薬物療法による副作用を含めた危険性が指摘されている。さらには、認知症はせん妄の強い危険因子であるが、BPSDの薬物療法により薬剤誘発性のせん妄を惹起し(とくにベンゾジアゼピン系薬剤の使用)、より複雑な病態となることも多い。せん妄はBPSDと異なることを認識しておくことも大切である。BPSDに対する薬物療法は否定的とされているが、臨床現場においては薬物療法が適応となる症例は少なからず存在する。ここでは、向精神薬によるBPSDの治療の効果・安全性に関するレビューを行う。

S12-2 認知症初期集中支援チームと自治体の役割

湊 理恵

東京都板橋区役所

国は平成24年に「認知症施策推進5か年戦略(オレンジプラン)」を策定し、平成25年に認知症初期集中支援事業に向けたモデル事業を開始した。同年に東京都では「認知症早期発見・早期診断推進事業」が開始された。また国は、平成27年に策定した「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」において、「認知症初期集中支援チーム」の設置を平成30年度までにすべての自治体で実施することとした。

どちらも早期に速やかで適切な医療・介護等が受けられる初期の対応と体制構築を目指し、対象は認知症の人や認知症が疑われる人で、適切な医療・介護サービスにつながっていないケースや、行動・心理症状により対応に苦慮しているケースである。板橋区では平成25年8月に東京都事業であった「認知症早期発見・早期診断推進事業」を開始し、さらに平成28年度からは「認知症初期集中支援事業」を開始した。「初期集中支援事業」の開始にあたり、自治体が取り組む地域包括ケアシステムの構築において、本来の地域包括支援センターの役割を改めて考え、チーム員を地域包括支援センターと板橋区医師会に所属する地域の医師で構成する形で、区内全ての地域包括支援センターへのチーム設置を順次行い、令和元年度に全チームの立ち上げが完了した。立上げから4年間の中では、チーム作りと、その途上でさまざまな課題もあったが、その中で得られたものも多くあったと考える。認知症初期集中支援チームの効果とその課題と、自治体における他の施策との関連や効果についても報告したい。

S12-3 地域包括支援センターと認知症初期集中支援チーム

石黒富美子
社会福祉法人豊田市社会福祉協議会基幹包括支援センター

認知症初期集中支援チーム（以下；支援チーム）の62.2%が、地域包括支援センター（以下；包括）に設置されている。多くの包括は、包括と支援チーム業務を兼任しているが、当市は、基幹包括支援チームに専任設置しているところに特徴がある。豊田市は、愛知県のほぼ中央に位置し、県全体の17.8%の面積を占め、人口424,867人、高齢者人口102,088人、高齢化率24.0%、「クルマのまち」として知られる中核市としての顔を持つ一方、市域の7割を森林や野菜や果物を実らせる田園で占め、「緑のまち」としての顔も併せ持っている。包括は、平成18年度から委託型として中学校区に各1か所の計28か所、包括の困難事例の対応等を後方支援している基幹包括支援センターを1か所設置している。又、平成28年度より、認知症地域支援推進員を包括に併置している。支援チームは、包括で対応できない困難ケースを扱うチームとして、平成29年度に1チーム設置し、困難ケースの占める割合は84%であった。平成31年度末時点で、124例の支援を行った。支援開始時のDASC-21は、境界層が5.9%、軽度認知症が50.4%、中程度認知症が42.7%であった。支援開始後、医療につながったケースは、77.3%、介護サービスにつながったケースは、43.9%、インフォーマルサービスにつながったケースは、7.9%であり、在宅生活を継続できたものは、77%であった。平成29年度からの継続課題は、「いかに対象者把握をおこなうか」ということである。包括が、早期に支援対象者を把握するしくみに加え、さらに把握した包括が支援チームの対象者であると判断しなければ、支援チームに介入依頼がこない。近年、包括職員の定着率が悪く、今年度は、15.2%の職員が交代している。そのため、毎年包括職員向けに啓発活動や研修を実施しているが、「どんなケースを対象としてよいか分からない。」という相談があつた。支援チームの現状と課題について紹介したい。

S12-5 認知症サポート医と認知症初期集中支援チーム

西田 伸一
医療法人社団泉社会西田医院／東京都医師会理事

認知症サポート医の役割として、認知症医療の相談対応、地域連携、人材育成が掲げられているが、都内の認知症サポート医へのアンケート調査（平成28年健康長寿医療センター）の結果では、地域のかかりつけ医からの相談を受けたサポート医は33%に止まる。認知症サポート医には認知症診療を専門とする医師と他分野の専門医や総合診療医が混在しているため、両者を同じ地域資源として捉えるのは困難であり、サポート医のあり方に関する検討が必要である。現在東京都では約1,300名のサポート医を養成しているが、多くのサポート医（73% 上記調査）が役割の不明確さを指摘している。今後の課題はサポート医をどれだけ増やすかではなく、地域で活躍できるサポート医をどれだけ育成できるか、である。地域に求められる認知症サポート医とは、認知症専門医か非専門医に関わらず、地域で認知症支援に広く対応できるように「認知症診療を行えるかかりつけ医機能を持った医師」として考える。認知症の知識だけでなく臨床力を高めるためには、地域の認知症支援活動に参加して頂く必要があり、地区行政や医師会が認知症サポート医を育成する必要がある。具体的には認知症初期集中支援事業や認知症検診の担当、地域包括支援センターの相談対応などを担って頂くことを期待する。地域連携型認知症疾患医療センターへの登録制とし、アウトリーチが必要な場合に積極的に参加してもらう方法も有効かと考える。しかし、東京都では認知症初期集中支援事業の実施率が30.6%と他県と比較して低く（平成28年度厚労省調べ）、地域連携のさらなる醸成が望まれる。東京都医師会では本年度「認知症サポート医連絡協議会」を設置し、本課題について検討を開始したところである。

S12-4 地方での認知症疾患医療センターと認知症初期集中支援チーム～診断後支援の取り組み～

田中 志子^{1,2}
¹医療法人大誠会、²社会福祉法人久仁会

当院が位置する群馬県沼田市の医療圏域は、人口8万人弱、高齢化率37%程の地方都市である。当院は群馬県より地域型認知症疾患医療センターの指定を受けており、その役割は、診断から診断後支援まで多岐に渡る。

当グループは慢性期医療を主体としており、認知症ケアを得意とするスタッフが多い。病棟では身体拘束を一切しない医療を提供している。こういった背景もあり、当院では診断後支援を重視している。初診時には、診断名と病気の特徴や家族の対応の仕方を説明し、まずは非薬物療法を勧める。軽度認知障害の診断を受けた方も、仕事を続けていたり家庭を切り盛りしていることが多い。そのため、本人が自身の役割を失わないようにすることや、慣れた動作以外のことにも取り組むように説明している。定期的に経過を追う必要があるが、通院や介護申請を希望されない方には、地域の在宅介護支援センターに連絡して、訪問を依頼し、同センターと連携し続けることによって支援を継続している。

若年性認知症の方には、若年性認知症支援コーディネーターから就労の継続や得意分野が活用できる公的支援を検討し、各関係機関への連絡や連携を図る。見守りがあれば就労ができそうな方には、当院系列施設内でも布団の整頓や車いすの清掃等、その方ができる作業を提供している。

行方不明や事故リスクの高い方々には、万が一に備えて、基本情報の登録や静脈認証登録を行っている。

一方、認知症初期集中支援チーム員としての活動を通し、地域での困難事例の検討や支援を地域包括支援センターと協働して行っている。SOSネットワークや警察など、認知症疾患医療センターとして地域との連携も欠かせない。

認知症という疾患を受け入れなければならない方々の不安は計り知れない。診断を受けた当事者とご家族を不安に陥れないこと、そして放置しないことが一番と考える。シンポジウムでは、以上の点について詳しく報告する。

シンポジウム 13

S13-1 Can Social Interaction Improve Cognitive Functions?: the I-CONNECT Project

Hiroko Dodge^{1,2}
¹Department of Neurology and Michigan Alzheimer's Disease Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, ²Department of Neurology and Layton Aging and Alzheimer's Disease Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR

In our previous NIH-funded randomized controlled behavioral clinical trial, we developed a conversation-based social interaction cognitive stimulation protocol delivered by trained interviewers through webcams, PC and a user-friendly interactive Internet interface. Daily 30 minute face-to-face video-chats were conducted over a 6-week trial period. Despite a short duration of trial period, this proof of concept study demonstrated high adherence in an elderly population (mean age 80 years) and improvement in cognitive domains which tap language-based executive functions and semantic memory among the experimental group, compared with the control group who did not engage in any video-chats. Building on the results, we are now conducting two NIH-funded projects (<https://www.i-connect.org>), targeting socially isolated seniors, which rarely get involved in trials despite their high risk of cognitive decline. In this presentation, we introduce a series of projects outlined above and share the challenges and opportunities in behavioral intervention trials focusing on social interaction.

S13-2 久山町研究の知見からみた認知症予防の可能性

小原 知之^{1,2}, 二宮 利治²

¹九州大学大学院医学研究院精神神経学, ²九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学

わが国は超高齢社会を迎え、認知症患者の増加が大きな問題となっている。認知症の成因は未だ十分に解明されておらず、根本的な治療法も確立されていないため、疫学研究を通じた認知症の危険因子・防御因子の解明は急務といえる。福岡県久山町では、1985年より認知症の疫学調査（久山町研究）が継続中であり、前向き追跡調査の成績を用いて認知症の危険因子・防御因子の探索を行っている。まず、老年期の血圧と認知症発症の関係を検討した。その結果、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が、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、血糖値の変動がAD発症に与える影響を検討したところ、血糖変動性の指標であるグリコアルブミン/HbA1c比の上昇とADの発症リスクとの間に有意な正の関係を認めた。生活習慣との関連では、中年期から老年期の持続喫煙と老年期の短時間・長時間睡眠はADおよびVaD発症の有意な危険因子であった。一方、定期的な運動習慣、および野菜+大豆製品+牛乳・乳製品を中心とした多様性のある食習慣を有する人では、認知症の発症リスクが有意に低かった。わが国の地域住民において、将来の認知症発症を予防するためには、高血圧および糖尿病の予防とその適切な管理に加え、禁煙、適切な睡眠、定期的な運動、多様性のある食習慣を心がけることが重要と考えられる。本シンポジウムでは、久山町研究により同定された認知症の危険因子を紹介するとともに、最新の久山町住民における認知症の有病率について報告する。

S13-4 老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）からみた認知症予防

大塚 礼¹, 西田裕紀子¹, 中村 昭範¹, 加藤 隆司¹, 安藤富士子^{1,2}, 下方 浩史^{1,3}, 荒井 秀典¹

¹国立長寿医療研究センター, ²愛知淑徳大学, ³名古屋学芸大学

「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（ニルス・エルエスエー）」は、地域住民を対象とした老化・老年病予防のためのコホート研究である。NILS-LSAでは1997年以降、医学・心理・運動・身体組成・栄養などの老化・老年病に関わる広い分野にわたって長期的な縦断データを収集しており（2～3年間隔で第1～8次調査を完遂）、認知機能はMini-Mental State Examinationやウェクスラー成人知能検査簡易法等により評価している。

これまで認知機能低下の保護因子として、必須脂肪酸の摂取や食の多様性、身体活動、心の開放性などの、様々な栄養・運動・心理学的変数が関与することを疫学的に明らかにしてきた。一方、比較的健康な地域在住中高年者が対象であることから、評価項目によってはスコアが天井効果を示すためにカットオフ値の設定が難しいこと、繰り返しの測定に伴う再テスト効果等の限界があり、より客観的に機能低下を捉えることが可能な指標を用いた研究結果の再現性の検証が課題であった。

そこで2018年度からは、脳を非侵襲的かつ形態学的に捉えることが可能な頭部MRI3次元画像検査を含む第9次調査を開始した。2021年度中に約2000名の調査を終了し、同一個人の10年以上の頭部MRI画像データを用いた解析を開始する見込みである。現在、2020年度までの調査参加者約700名を対象とした中間解析に着手している。本発表では、これまでNILS-LSAで得られた多数の認知症予防に関わる要因と、頭部MRI3次元画像を用いた脳萎縮を予防する可能性がある要因について、最新の研究成果を交えながら紹介し、認知症に対する修飾可能な予防因子について考察を深めたい。

S13-3 Prevention of dementia from a population-based cohort study in Nakajima, Japan

山田 正仁, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 浜口 毅

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）

We are studying associations of genetic and dietary factors with future cognitive decline in a prospective longitudinal study of our Nakajima cohort. We found association between green tea consumption of cognitively normal people at baseline and reduced risk of future cognitive decline. In cognitively normal women with apolipoprotein E E4, risk of Alzheimer's disease (AD), higher blood vitamin C levels at baseline were associated with reduced risk of future cognitive decline. Next, using AD models, we examined anti-AD effects of natural phenolic compounds (polyphenols), such as myricetin and rosmarinic acid (RA), richly contained in green tea or other diets. Myricetin and RA inhibited formation of Aβ oligomers as well as fibrils *in vitro*, and reduced synaptic toxicity of Aβ oligomers. In an AD mouse model, RA reduced soluble Aβ oligomers as well as insoluble Aβ deposition in the brain. Then, we have proceeded to clinical trials using an RA-rich extract of *Melissa officinalis* (lemon balm). First, we confirmed safety, tolerability, and pharmacokinetics of the *M. officinalis* extract in healthy individuals (UMIN000004997). Thereafter, we performed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with mild AD dementia, and found that the RA-rich *M. officinalis* extract was safe and well tolerated, and prevented the worsening of AD-related neuropsychiatric symptoms (UMIN000007734). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the RA-rich *M. officinalis* extract for prevention of dementia is ongoing in non-demented older individuals (UMIN000021596).

S13-5 都市に暮らす認知機能低下高齢者の生活実態と社会的孤立の解消に向けた地域づくり

粟田 圭一

東京都健康長寿医療センター研究所

社会的孤立リスクが高い独居の認知機能低下高齢者が増加している。社会的孤立とは、「必要な社会支援の利用を可能とする社会的ネットワークの欠如」を意味している。認知機能低下高齢者が社会的孤立状況にあり、そのために尊厳ある自立生活が阻まれるとすれば、それは人権の侵害にあたるかもしれない。演者らは、その実態を明らかにするために、2016年度に、東京都板橋区高島平地区（高齢化率33.2%、要介護認定率17.5%）に在住する70歳以上高齢者7,614名（悉皆）を対象に3段階調査（郵送留置方式による自記式質問紙調査→会場または訪問による認知機能検査と健康診断→認知症に関する医学的評価）を実施した。また、2017年度からは、実態調査の結果を踏まえて、調査フィールド内に地域拠点を設け、社会支援のコーディネーションとネットワークを理論的枠組みとする介入研究をスタートさせた。これまでの一連の分析によって、以下のことが明らかにされている。1) MMSE23点以下の認知機能低下高齢者の出現率は会場調査では約1割であるが、訪問調査では3倍以上に増加する。2) 性・年齢・教育歴・世帯類型を統制しても、認知機能低下高齢者は、認知機能が低下していない高齢者に比して、運動機能・口腔機能・栄養状態が不良であり、慢性疾患（糖尿病、血液・免疫疾患、耳の病気、うつ病）が多く、社会活動・社会的交流・収入が低く、自覚的生活支援ニーズは高い。2) 認知機能低下高齢者のうち約4割が認知症（DSM-5）に該当するが、医療機関で認知症と診断されていた者は1/3に過ぎない。3) 認知症高齢者の多くが複合的支援ニーズをもつが充足率は低い。4) 未充足の生活支援・居住支援ニーズは地域生活の破綻に関連する。5) 地域拠点を核とする活動が、生活支援のイノベーションとネットワークを促進する。結論；社会的孤立の解消に向けた地域づくりは、世界最高水準の長寿国であるわが国の認知症施策の中心的課題である。

シンポジウム 14

S14-1 脳循環障害の早期発見と認知症予防

山内 浩
滋賀県立総合病院研究所

脳検診で、脳動脈硬化病変を軽症段階で発見し、適切な管理により進行をくい止め、脳循環障害の発生を予防することは、認知症予防に重要である。脳主幹動脈に狭窄を認めても軽度なら狭窄部より遠位の脳循環障害は生じない。しかし、高度狭窄または閉塞病変を認めた場合、脳循環障害の程度を評価し、その重症度に基づいて対応する必要がある。PETを用いると、脳血流量だけでなく、血液量、酸素摂取率、酸素代謝率を測定でき、脳循環障害の重症度を正確に評価できる。脳灌流圧が低下すると、まず血管拡張が起こり、脳血流量/血液量比が低下する（灌流障害）。続いて、血流量が低下し酸素摂取率が増加する（貧困灌流）。機能低下や梗塞に至る前の貧困灌流を無症候性脳虚血と呼ぶ。無症候性アテローム硬化性脳主幹動脈病変でも、低頻度ながら灌流障害や貧困灌流を呈する。灌流障害や貧困灌流は、脳虚血イベント発生のリスクを増加させ、さらに明らかな脳虚血発作なしに、大脳皮質神経細胞障害を引き起こす。無症候性基底核ラクナ梗塞等の存在に反映される小血管病（細動脈硬化）を合併すると、虚血性白質障害のリスクも高まる。大脳皮質神経細胞障害や虚血性白質障害は、程度や場所に応じて、認知機能を低下させる。従って、脳循環障害例では、動脈硬化病変進行に伴う脳循環障害の悪化を防ぐため、厳格な内科治療が必要である。貧困灌流例では、高度の脳循環障害を改善する目的で、外科的治療の適応もあるかもしれない。高血圧は動脈硬化の重要な危険因子であるが、灌流障害や貧困灌流を呈する例の血圧管理においては、過度の降圧は脳循環を悪化させ、脳虚血イベントや神経細胞障害の発生につながるため、厳格な降圧目標の設定には注意が必要である。一方、貧困灌流は、脳アミロイド蓄積増加に寄与し、元来アルツハイマー病のリスクを有している場合、相加的に作用し、アルツハイマー病病変発生を加速する可能性がある。

S14-3 脳ドックにおける認知症予防の取り組み

井川 房夫¹、富本 秀和²、鈴木 倫保³
¹鳥根県立中央病院脳神経外科、²三重大学神経病態内科学、³山口大学先進温度神経生物学講座

我が国は世界一の高齢化社会となり、認知症（DM）患者数も23.3/1000人（OECD）と世界一多く、高齢者のDM対策は急務である。認知症の予防に関して、これまでのエビデンスから教育歴、喫煙、運動習慣、高血圧、糖尿病、肥満、食事、その他についてあげられる。我が国では世界で唯一脳ドック検診システムが発展しており、我々は未破裂脳動脈瘤の日本のデータを発表してきた。日本のくも膜下出血の頻度も減少しており、脳ドックの二次的効果が考えられた。脳ドック施設では、脳ドック共有データベースを構築しており、認知症発症前データを長期間集積できる環境にある。ただし、認知症の発症前から発症までの追跡調査には長期縦断的データが必要で、現在研究を推進中である。

認知症予防のためには、世界の認知症予防の最新エビデンスの整理と解析が必要と考えられた。そこで、まず認知症予防に関するシステムレビューを行った。2015年から2020年の期間で、Pubmed, Embase, Cochrane Library databasesのデータベースで、キーワードdementia prophylactic, prediction, lifestyle, dementia preventionを検索、inclusion criteriaとして教育歴、喫煙、運動習慣、高血圧、糖尿病、肥満、食事、その他項目別に検討した。文献をメタ解析に限定し226件検索され、それらについて検討した。その結果、従来の項目以外に、心房細動、難聴等があり治療としてスタチン、睡眠、生活習慣の改善などがあげられた。

一般社団法人日本脳ドック学会では脳ドックデータベースが作成され希望脳ドック施設でデータベースが構築されている。一部施設間で脳ドックデータの後方視的縦断研究を開始したが、今後は学会主導で全脳ドックデータベースの後方視的縦断研究を行う必要がある。また、正常人脳機能と画像・生理検査研究領域も発展が見込まれる。

S14-2 脳小血管病

伊井裕一郎
三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

脳小血管病とは、直径1mm以下の小・細動脈から毛細血管、細静脈、小静脈を含む血管の病理的变化であり、Pantoniにより6病型に分類されている。孤発性の主なものはtype 1の細動脈硬化症（いわゆる高血圧性脳小血管病）とtype 2の脳アミロイド血管症である。脳小血管病は無症候性脳血管障害や脳卒中を引き起こすとともに、認知症との関連も指摘されている。高血圧性脳小血管病に起因する小血管病性認知症は多発ラクナ梗塞とBinswanger病に分類されるが、時にアルツハイマー型認知症との鑑別が難しい例もある。一方、脳アミロイド血管症は皮質/皮質下出血を起こし脳出血性血管性認知症の一因になるが、脳出血を発症する以前から認知機能低下を来すことが知られている。また、アルツハイマー型認知症では脳アミロイド血管症の合併が高率に認められる。近年指摘されている血管性認知症とアルツハイマー型認知症との連続性において、脳小血管病は重要な位置を占めている。脳MRI画像の進歩によって、脳微小出血、血管周囲腔の拡大、大脳白質病変、ラクナ梗塞、皮質脳表ヘモジデリン沈着などの脳小血管病に関連する病変の詳細な評価が可能となり、これらの病変と認知機能低下、認知症との関連が指摘されている。また、各々の病変の重症度によって加点して、その合計点によって脳小血管病の総負荷量を評価する脳小血管病スコアも提唱されている。このような脳小血管病の画像評価の進歩に伴い、日本脳ドック学会から発刊されている脳ドックガイドライン2019 [改訂・第5版]では「認知機能低下への対応」が一つの章にまとめられ、「脳MRI検査で脳小血管病に関連する病変を認める場合は、詳細な認知機能検査を行うこと」が推奨されている。脳検診にて脳小血管病の関連病変を総合的に評価することにより、認知症の予防、早期発見および早期治療へと繋がる事が期待される。

S14-4 脳アミロイドクリアランス機構

猪原 匡史
国立循環器病研究センター脳血管部門脳神経内科

脳はそのホメオスタシスを維持するために3つの関所を準備して神経機能に必須のイオンやアミノ酸濃度を厳密に管理している。1.血液/間質液間に存在する血液脳関門、2.血液/脳室脳脊髄液間の血液髄液関門、そして、3.血液/クモ膜下腔脳脊髄液間の血液髄液関門である。血液脳関門がその関所の主体をなし、血液髄液関門の5,000倍もの面積を占めている。こうした関所の存在は、ニューロン内外のイオン勾配や神経伝達物質濃度をコントロールするために必須であることから、動物の進化の過程でも淘汰圧として働いたと考えられている。しかし、このような厳重な関所が発達した結果、アミロイドβ（Aβ）を含む間質液（細胞間隙液）は容易には血管内腔側に戻ることができなくなり、「Aβのたまり病」；アルツハイマー型認知症（AD）の一因ともなる。しかしながら、Aβなどの易凝集性タンパク質が蓄積するのを防ぐため、脳には少なくとも4つの処理機構が準備されている。すなわち、1.トランスサイトシスによる血管内腔への排出経路、2.血管壁内のAβドレナージ経路（IPAD）、3.グリンパティック経路、4.Aβ分解酵素やグリアによる分解経路である。これら処理機構は、加齢に伴い蓄積するAβの処理に相補的に関わっており、介入により促進できればアルツハイマー型認知症の治療法となり得ると期待されている。

シンポジウム 15

S15-1 加齢に伴う睡眠の変化内山 真^{1,2}¹東京足立病院, ²日本大学医学部精神医学系

睡眠は、環境により良く適応するため、生物が長い進化の過程で獲得してきた行動的休息様態である。機能的には、日中の活動による心身疲労や消耗から心身を回復させる過程を担っており、高等動物において活動期の最適な脳の状態を維持するために必須である。睡眠は、加齢により量的に質的に大きく変化する。睡眠時間は乳幼児期に一生で一番長く、新生児は1日16時間眠る。成長発達とともに次第に減少し、夜間の睡眠時間は10代半ばで約8時間、25歳で約7時間、その後20年経って、45歳には約6.5時間、さらに20年経って65歳になると6時間程度となる。加齢による睡眠時間減少のメカニズムについては明らかになっていない。1日の中での睡眠時間帯は、学童期から成人期にいたるまで、次第に遅くなっていくが、50歳を越えると睡眠時間帯が徐々に早くなる。つまり、加齢により朝型化が進み、この変化は男性より大きいことが近年わかってきた。体内時計の内因性周期は加齢によって変化しないが、体内時計と睡眠の同調様式が変化するために生じる現象と考えられている。中年期以降には加齢に伴い、深睡眠が減り、中途覚醒が増えるなど、睡眠の質的変化が起こってくることも知られている。これらの背景には、睡眠時無呼吸症候群や周期性四肢運動障害など睡眠障害合併の頻度上昇、加齢による心身の健康状態変化、ライフステージや社会的役割の違いによる睡眠習慣の変化が影響を与えていることが考えられている。種々の要因による高齢者における夜間臥床時間の延長が睡眠の質を悪化させることが指摘されている。今回は、加齢による睡眠時間の変化、体内時計の加齢と睡眠時間帯の変化、加齢による睡眠構造および睡眠の質的変化についてまとめ、脳の老化と睡眠の関連について考えたい。

S15-3 認知症患者と睡眠障害

平田 幸一

獨協医科大学医学部

認知症患者で睡眠障害が高頻度にみられることはよく知られた事実である。睡眠覚醒調節機構の障害に加え、感覚器からの入力低下、社会的活動の減少も加わり、概日リズム睡眠障害を生じやすい。概日リズムと深く関連するメラトニンは、認知症患者においては分泌の振幅も低下しており、体内時計機構の障害に対応したアプローチが求められる。光環境を調節し、日中の活動性を高めることが治療の基本となるが、メラトニン等の投与も夜間の睡眠に改善に有効である。認知症患者の睡眠の改善は、そのマネジメントの上でも重要であり、対処可能な睡眠障害を的確に治療することが望ましい。

一方で、認知症の発症に睡眠障害が関与している可能性が推測されている。睡眠の基礎知識で述べたように睡眠は記憶の固定や高次脳機能をメンテナンスしている。すなわち睡眠中には不必要となった余計な記憶を消去することにより、人の記憶容量を増やしたり、新たな神経ネットワークの構築を行っている可能性がある。睡眠障害によりこれらの機能が働かなくなることが持続的に進行し、病理学的な認知症に繋がるという推測は以前よりあったが、日本のみならず世界の先進国を中心に認知症の原因解明が急務である昨今では睡眠障害が認知症を招くリスクがあるのか、さらには不眠のための睡眠薬使用が認知症のリスクとなりうるか大きな注目が集まっている。

S15-2 睡眠薬と転倒

谷口 充孝

大阪回生病院睡眠医療センター

演者の勤務する一般病院でも入院患者は高齢化し、高齢者にみられる精神疾患の3Dの中でもDeliriumやDementiaに伴うBPSDのため精神科のコンサルテーションを求められるケースは増加している。最近では診療科に関わらずせん妄の理解は進みベンゾジアゼピン系薬剤の処方方は減少傾向にあるが、なおも睡眠や睡眠薬に関する知識は十分とは言えず転倒やせん妄を惹起させる危険性はみられる。今回、こうした経験を踏まえ、特に認知症患者における睡眠薬と転倒について考えてみたい。

ベンゾジアゼピン系や非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は筋弛緩作用やせん妄発現のリスクがあることは知られているが、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ある。処方する場合には長時間作用型は回避することはもちろんであるが、半減期の短い薬剤も最高血中濃度到達時間帯に覚醒して寢床を離れるとふらつきを生じやすく、さらに、脱抑制も生じやすく、経験的ではあるが、せん妄を惹起させやすいことに注意を要する。また、注射薬もあることから、しばしばジフェンヒドรามリン塩酸塩が使われるが、第一世代の抗ヒスタミン薬は抗コリン作用を有するため、せん妄のリスクとなる。最近では塩酸トラゾドンの処方も増えているが、起立性低血圧による転倒リスクの増大は否定できない。

しかしながら、一方で、不眠も転倒の大きなリスクであり、さらに認知症患者では介護者に多大な負担を強いることにもなる。また、認知症患者の不眠は、日中の傾眠と混在した不規則型の睡眠覚醒リズム異常であり、その治療ストラテジーは確立されていないことも忘れてはならない。こうした中、現状で可能なことは、睡眠薬など向精神薬の十分な薬理的な知識をもとに、高齢者の向精神薬処方の鉄則である「start low, go slow」をもとに慎重に処方することであろう。

S15-4 レム睡眠行動異常症宮本 雅之^{1,2}, 宮本 智之³¹獨協医科大学看護学部看護医科学(病態治療)領域, ²獨協医科大学病院睡眠医療センター, ³獨協医科大学埼玉医療センター脳神経内科

レム睡眠行動異常症(RBD)は、攻撃的あるいは恐怖を伴う内容の悪夢をみて、夢の中で自己防御のための動作や行動が現れるため、激しい寝言や動作・行動がみられ、受傷の原因となる。ビデオ監視下での睡眠ポリグラフ検査(PSG)では、レム睡眠中の行動やREM sleep without atonia (RWA)が観察される。Haba-rubioら(2017年)は、中高年の一般住民を対象としたfull PSGによる研究で、RBDの有病率は1.06%と報告され、高齢化社会を迎えるに当たり有病率の増加が見込まれる。特に、中高年期発症のRBDではレビー小体型認知症(DLB)をはじめとする α シヌクレイノパチーの発症リスク群としても重要であり、Ferini-Strambiら(2004年)は、特発性RBDにおいてDLBで見られる視空間認知機能障害がみられることを示した。

我々は、自施設に2011年に受診した特発性RBD患者について、日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) と Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて認知機能を検討したところ、MoCA-Jの方がMMSEに比べて低得点傾向にあり、MMSEが正常範囲でもMoCA-Jがカットオフ値以下となる例が存在した。また、MoCA-Jの下位項目では、視空間/実行機能、復唱、語想起、遅延再生で低得点であった。さらに、これらの症例について、2020年まで縦断的に経過をみたところ、初回評価時にMoCA-Jがカットオフ値以下であった例では、正常範囲の例に比べて、DLBまたはパーキンソン病を発症する例が多かった。今回、RBDについて認知機能の観点から、特発性RBDにおける認知機能の特性と転帰との関連について、自験例の結果を含め最新の知見を講演する。

S15-5 不眠症治療薬は認知症のリスクとなるか？ その益と害

三島 和夫

秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座

不眠症治療薬の中で、認知症リスクを高めるとして矢面に立たされているのはベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BDZR-A) である。BDZR-A は GABA-A 受容体作動薬と同義で、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (Z-drug) が含まれる。ちなみに、タンドスピロンを除く抗不安薬も BDZR-A であり、認知症の発症リスクを検討したコホート研究では主に抗不安薬が解析対象となっている。抗不安薬は概して消失半減期が長く、精神活動を行う覚醒時に高い血中濃度を維持する。一方で睡眠薬は抗不安薬に比較して消失半減期が短いものが多く、主に睡眠中に血中濃度が高まり、覚醒時には低下する。したがって、BDZR-A が認知症のリスクを高めるとした過去のコホート研究の結果をそのまま“睡眠薬”に外挿してよいか検証を要する。さて、このような解釈上の課題を抱えつつも、BDZR-A が言語性記憶、精神運動スピード、処理速度、ワーキングメモリーなどの日中の認知機能の低下を引き起こすことは複数の臨床研究で明らかにされている。一方、常用量の BDZR-A が認知症リスクを増大させるか否かについては相反した報告が続いていたが、15 件のコホート研究 (組み込み患者数 15 万 9,090 例) の結果をメタ解析した報告によれば、BDZR-A の服用によって認知症の発症リスクが 1.39 倍に高まるとしている (95%CI: 1.21-1.59)。5 年以上の長期観察でも認知症リスクは有意に増大 (OR: 1.30, 95%CI: 1.14-1.48) するため、同薬剤を要する不安や不眠症状が認知症に先行していたのではないかと、いわゆる“初発症状バイアス”は小さいとされている。一方で、不眠症をはじめとする睡眠-覚醒障害自体が認知症の発症リスクと関連していることも数多くのコホート研究から明らかになっている。認知症リスクを勘案すべき年代の患者の不眠症治療の際には治療薬の益と害を勘案し、治療の是非と薬剤選択について患者とともに共同意思決定する必要がある。

S16-2 認知症及び認知機能低下を有する方の自動車運転能力評価手法の開発

堀川 悦夫^{1,2,5}, 江里口 誠², 井手 俊弘², 鈴山 耕平², 原 照子², 薬師寺祐介³, 釘宮 誠司⁴, 原 英夫², 小菅 英恵⁵, 西田 泰⁵,
¹福岡国際医療福祉大学医療学部, ²佐賀大学医学部 脳神経内科,
³関西医科大学 医学部, ⁴(医)謙誠会博愛病院, ⁵(公財)交通事故総合分析センター

超高齢社会の我が国において、健康を維持し QOL の高い生活を継続すること、そしてモビリティを維持することは、相互に密接に関連しており、重要な課題となっている。自動車運転のモデルの一つとして考えられる、認知・判断・操作の過程にみられるように、認知機能は運転の最重要要素の一つである。認知機能低下を有する運転者は、交通事故のリスクが高まることとなるため、運転可否判断が求められることとなる。しかしながら、交通事故発生を予測するのに感度・特異度が共に高い手法が開発されているとは言い難い状況である。

運転可否判断の手法の中で、医療現場においては神経心理学的検査は多く用いられ、運転シミュレータ検査も利用出来る病院が増えているが、実車運転評価は、数量化の手法や評価に要するコスト負担軽減などの課題も多い。

我々は、実車運転評価に関して、数量化の試みを行ってきた。脳卒中後遺症患者や認知機能低下高齢者、そして道交法に定められた 18 種の違反行為などによって臨時適性相談が必要になった方などを対象として、認知機能、運転シミュレータ検査、そして実車運転評価結果などについてデータベース化して解析を行っている。その成果を元に、危険運転行動の内容や発生率などについて報告を行い、運転可否判断の改善手法について考える場ばとしたい。

シンポジウム 16

S16-1 ドライビングシミュレータを用いた認知症患者の自動車運転能力の解析と中止指導

脇田 英明

藤田医科大学七栗記念病院内科

近年の認知症患者数の増加に伴い、認知症が原因の運転操作不適、一時不停止、信号無視、高速道路逆走などによる自動車運転事故が社会問題化している。このような社会情勢に対応するため、認知症を含む一定の病気等に係る運転者対策に関する道路交通法が改正されている。また、関係機関も運転免許の返納者に対する支援に取り組むとともに、安全運転サポート車の普及啓発も行われている。しかし、認知症の各原因疾患の運転能力に与える影響や軽度認知障害から認知症に進む過程の運転能力の変化については未解明な点も多い。演者らは、認知症疾患の運転能力に与える影響について、軽度認知障害とアルツハイマー型認知症との比較を中心にドライビングシミュレータにて解析を行った。運転免許を保有するアルツハイマー型認知症患者 21 名、軽度認知症 10 名、レビー小体型認知症 3 名について解析を行った。解析結果より、軽度認知障害からアルツハイマー型認知症に移行する過程で、運転操作の誤反応の数が有意に増加することが明らかとなった。また、ミニメンタルステートテストのスコアと運転操作の誤反応の数との間に負の相関を認めた。運転操作の誤反応の数は、認知機能低下を反映する指標となりうる事が明らかとなった。また、認知症患者では交通事故のリスクが上昇することが指摘されているが、認知症患者は自らの運転能力の変化について気づいていないことも多く、運転免許返納に納得しないことが多いとの問題点が指摘されている。演者らは、認知症患者にドライビングシミュレータを経験してもらい、運転に関するリスクを体験してから中止指導を行う取り組みを行っている。自らの運転リスクを体験してもらうことによる効果が認められ、継続の有無の確認が取れた患者においては、80% 以上の患者の運転取りやめにつながっている。

S16-3 認知症と高齢運転者対策～警察による取り組みと医療の連携

岡本 努

警察大学校交通教養部

道路交通法では、認知症であることが判明した場合は、免許の取消し等となると定められている。平成 29 年 (2017 年) 3 月 20 日から施行された改正道路交通法では、免許更新時等において行われる認知機能検査において第 1 分類と判定された者は、「認知症のおそれ」があることから、医師の診断が義務付けられている。そして、診断により認知症であることが判明した場合は、免許が取消し等されることになる。平成 30 年 (2018 年) 中、認知機能検査を受けた者は 2,165,349 人であるが、このうち第 1 分類と判定された者は 54,786 人であった。これらの者の処分状況をみると、第 1 分類と判定された者 (39,025 人) の中で、その後も免許を継続しているものは 13,612 人であったが、このうち 10,259 人には 6 ヶ月後の診断書の提出が免許継続の条件となっている。

これらの者については、その後定期的な医師の診断を受けつつ、免許 (運転) の継続、断念を決断しなければならぬことから、高齢運転者の運転の継続においては、警察と医療 (医師) との連携がますます重要となっている。

本年 6 月には道路交通法が改正され、交通違反をした高齢運転者に対して免許更新時に「運転技能検査」を実施することや、「サボカー限定免許」を導入することなどの高齢運転者対策が実施される予定である。

人生 100 年時代の中、高齢者の生活の質の確保のためには、運転寿命の延伸が不可欠であるが、警察の認知機能検査において早期発見された認知症のおそれのある者への支援や、認知機能検査データの有効活用など、警察と医療の連携強化が一層重要であると考えられる。

S16-4 高齢者の運転能力向上の可能性

島田 裕之
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

運転の中止は生活の自立を阻害し、うつなどの疾病発症のリスクを高め、寿命の短縮にもつながることが、多くの研究で確認されている。高齢者にとって車の運転ができなくなることは、生活範囲の狭小化や自尊心の低下と直結し、それが活動量を減少させ心身の機能を低下させる。地域在住高齢者 4,928 名を対象とした分析では、調査開始時に運転をしていた高齢者は、していなかった高齢者に対して認知症発症のハザード比が 0.49 (95% 信頼区間 0.37-0.66) となり、認知症のリスクが半分まで減少することがわかった。この結果は、高齢者の日常生活の自立を保証するために運転の継続は重要な役割を担っていることを示唆しており、健康長寿社会の実現のために安全運転を継続するためのシステムを構築する必要があると考えられる。

そこで我々は、運転寿命延伸プログラムの効果検証を実施している。これまでの成果としては、160 名の高齢ドライバーを対象としてランダムに介入群と対照群に対象者を割り付けて、介入群は教習所での実車トレーニング (10 セッション) と運転シミュレーターによる危機予測や動体視力や周辺視野のトレーニング (10 セッション) を 3 か月間かけて実施した。対照群には 1 回の自動車講習を実施した。介入群における平均点は、事前評価 - 130.2 点から事後評価 42.0 点に大幅に向上が認められたのに対して、対照群における平均点は、事前評価 - 133.5 点から事後評価 - 135.7 点と変化は認められず、群間での有意な交互作用を認めた。また、介入終了 1 年後の再検査においても、運転技能が保持されていることが明らかとなった。以上の結果から、短期間の安全運転技能向上を目指したプログラムは、高齢者の安全運転技能を向上させ、一度向上した機能は保持されることが明らかとなった。現在は大規模集団 (目標症例数 1,314 名) を対象とした試験を実施してプログラムの事故予防効果を検証している。

シンポジウム 17

S17-1 Primary age-related tauopathy (PART) の臨床病理

山田 正仁
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)

認知症高齢者の中には、Alzheimer 病 (AD) と同様に海馬領域を中心に多数の神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFT) を有するが、AD とは異なり老人斑 (アミロイド β 蛋白沈着) をほとんど欠く一群が存在する。1996 年、演者らはこうした特徴を有する老年期認知症例を、臨床、病理、アポリポ蛋白 E 遺伝子型等について同年代の AD と比較し、それが AD とは異なる新しい疾患単位であることを示し、NFT 型老年期認知症 (senile dementia of the NFT type: SD-NFT) という名称を提唱した。その後、本症は tangle-only dementia、神経原線維変化優位型認知症など様々な名称で記述されてきた。2014 年、演者らはこの加齢に伴い NFT が内側側頭葉を中心に分布し、老人斑はないか、あるいは少数に留まる病理を広く「原発性年齢関連タウオパチー (primary age-related tauopathy: PART)」と呼ぶことを提案した。PART は、年齢に関連して内側側頭葉に出現する極軽微な NFT の出現から SD-NFT でみられる多量の NFT 病理までを包含する病理用語であり、「PART 病理による認知症」が SD-NFT に該当する。内側側頭葉を中心に少数の NFT を有する場合は認知機能正常範囲であるが、その密度が増加すると、記憶を中心に認知機能が軽度障害され (健忘型 MCI)、さらに SD-NFT として記載されるような認知症の段階に至る (Braak NFT ステージ III-IV)。その後、PART 病理の進展と認知機能低下との関連等が検討され、その進行速度は AD と較べると緩徐であること、PART 認知症例 (= SD-NFT) は AD と較べて意味性記憶や言語が保たれていること、PART 病理に随伴する TDP-43 病理が脳萎縮と関連することなどが報告された。

S16-5 認知症の背景疾患別運転行動と事故危険性

上村 直人, 藤戸 良子, 檜林 哲雄
高知大学医学部神経精神科

認知症の人の運転は 2002 年より我が国においては既に実質禁止され、また、2009 年から 75 歳以上の免許更新者は認知機能検査が義務化された。更に、2014 年 6 月からは医師の任意通報制度の開始、2017 年 3 月 12 日から 75 歳以上の免許更新者は交通違反の有無にかかわらず、講習予備検査で認知症のおそれが疑われる第一分類という結果となれば、臨時適性検査が命令され、医師の診察が義務化されるなど法的な対応は整備がされている。一方で認知症と自動車運転の問題は、医学的検討という観点から十分な検討がなされているとはいいがたい。そもそも認知症および認知機能と運転能力の関係は科学的検討がなされておらず、認知症という状態像で運転の可否が判断されているのが現状である。そして臨床現場からは運転免許の可否を病名で行うのではなく、運転能力で判断すべきであるという主張がありながら、医学的研究につながりにくい現実も存在している。そこで、本シンポジウムで演者は認知症と運転に関して認知症のタイプ別の運転能力評価として高知大学で継続してきた前頭側頭型認知症や、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症の 4 大認知症の他にも MCI レベルや認知機能低下が目立たない神経変性疾患を取り上げ、運転行動の特徴や事故危険性を比較しながら、認知症と自動車運転 - 改正道路交通法施行後の実態と課題について述べることにする。

S17-2 Argyrophilic grain disease (AGD) の臨床病理

横田 修^{1,2}, 三木 知子^{1,2}, 原口 俊³, 石津 秀樹⁴, 長谷川成人⁵, 寺田 整司², 山田 了士²
¹きのこエスポアール病院精神科, ²岡山大学大学院精神神経病態学, ³南岡山医療センター脳神経内科, ⁴慈恵病院精神科, ⁵東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

Argyrophilic grain disease (AGD: 嗜銀顆粒病) では 4 リピートタウが選択的に蓄積した嗜銀顆粒が迂回回から扁桃核、内嗅野皮質、海馬、側頭葉皮質に進展し、その分布は Saito stage I~III に分類される。扁桃核萎縮が高度化したり辺縁系萎縮に左右差を呈する例があるが、病変が広範囲でも萎縮が高度化しない例もある。辺縁系の神経細胞には線維形成の乏しい pretangle が出現するが、更に同病変は前頭葉皮質、基底核、脳幹諸核にも PSP 類似の分布で出現し、その量は AGD stage と正相関する [1]。AGD ではタウ蛋白がアストロサイトに蓄積した granular/fuzzy astrocyte (GFA) が扁桃核に非常に高頻度で出現し、次いで線条体、前頭葉にも出現する。AGD における GFA の分布は PSP やアルツハイマー病と異なり、PART のそれと類似する [2]。扁桃核 GFA は AGD の初期または先行病変である可能性が指摘され、我々の AGD42 例では 90.5% が扁桃核 GFA を有し、逆に扁桃核優位の分布の GFA を有す例の 78% は AGD を欠く。AGD 例の前頭葉、線条体、橋等を用いたタウ免疫ノブロットでは 64, 68kDa バンドに加えて 33 または 37kDa 付近が濃染する 33~37kDa バンドを認める [1,2]。臨床的には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。精神障害にも関係し、65 歳以上発症の精神病性障害で認知症を経過中期まで欠いた例では軽度から中等度の AGD を 36% に認め、健常群より有意に高頻度である [3]。高齢発症の双極性障害例 (平均 42 歳発症) でも AGD の頻度が高い可能性がある。我々の双極性障害姉弟例では姉に AGD と扁桃核 GFA を、弟に扁桃核 GFA を認めた。弟に MAPT 変異はなかった。AGD や扁桃核 GFA は認知症のみならず精神疾患の発症脆弱性にも関係している可能性があり、更に検討を要する。 [1] Ikeda C. *Brain Pathol* 2016; 26: 488, [2] Miki T. *Brain Pathol* (in press), [3] Nagao S. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurol* 2014; 264: 317

S17-3 老化に伴う TDP43 蛋白異常症の臨床病理

村山 繁雄

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／東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

TDP43 は、核に存在し、RNA 発現調整への関与が考えられている。TDP43 は筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、前頭側頭型変性症 (FTLD) の責任蛋白であることが明らかとなったが、老化においてもリン酸化・ユビキチン化され不溶化し蓄積する。TDP43 はプリオンのように、蛋白分解酵素による消化断片の差でタイピングされるが、老化で蓄積するのは type A である。米国において、TDP43 は海馬硬化症性認知症としての頻度が高いことが記載されているが、本邦では極めて報告が少ない。高齢者ブレインバンク連続登録例について、海馬前方と扁桃核で全例スクリーニングを行った。2008 年 2 月から 2012 年 7 月までの 286 例中、ALS-TDP2 例、FTLD-TDP1 例を含む、他の神経疾患 20 例を除いた 266 例につき検討した。平均年齢 82 歳、男 165 例女 121 例中、老化性変化僅少コントロールは 136 例で、認知症例の背景病理は、アルツハイマー病 (AD) 29 例、レビー小体認知症 (LBD) 11 例、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) 11 例、神経原線維変化優位型老年期認知症 6 例、混合病理 12 例に加え、海馬硬化 (HS) 2 例、AD+HS 1 例、AGD+HS 1 例であった。57 例は診断基準に達さない中間型であった。136 例の 40% の uncus に主に dystrophic neurite のかたちで TDP43 蓄積を認めた。また、他の変性型老化を伴うと頻度が 50% を越えた。一方 Hawaiian Asian Male Study で、HS の頻度は米国本土とは異ならないことが報告されたので、国際共同研究に参加した。その結果、米国では経費の関係で非リン酸化 TDP43 を用いていること、RD4 が採用できず、Gallyas 鍍銀染色が技術的に施行出来ない結果、AGD を無視していることが、頻度に影響を与えていることが明らかとなった。

S17-5 生化学マーカーからみた SNAP の背景病理

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

後期高齢者では非アルツハイマー型認知症が占める割合が高くなる。脳内病理を反映する画像・体液バイオマーカー技術の進歩により、SNAP (非アルツハイマー型の病態生理の疑い) という概念が提唱された。SNAP の頻度は、高齢者の 25% 程度とされている。PART、AGD、LATE は、SNAP に合致するバイオマーカー所見を呈する代表的な疾患であり、AD との鑑別診断において重要視されている。2018 年に、脳内病理を反映するバイオマーカーにより、AD を始めとする認知症を生物的に理解しようとする research framework 基準が提唱された (Jack et al. 2018)。Research framework 基準では、脳内病変を反映するマーカーとして A; β 蓄積、T; タウ蓄積、(N); 神経変性を設定し、認知機能低下などのフェノタイプとは独立した観点から、認知症をバイオタイプに基づいて診断する試みである。脳脊髄液 β 42 が A マーカーとなり、T はリン酸化タウ、総タウもしくは neurofilament 軽鎖が (N) マーカーとなる。SNAP と AD をフェノタイプから鑑別するのはかなり困難であり、その正確な診断にはバイオマーカー検索が必要になる。PART、AGD、LATE を含む SNAP は、Research framework 基準では、概ね A-T+/- (N) + に分類される。SNAP は β 蓄積が陰性で、タウ蓄積は陽性/陰性のいずれかを示し、神経変性が陽性となる。タウ蓄積が陽性となる SNAP は PART と AGD であり、陰性となるのは LATE である。SNAP と AD をバイオマーカーで鑑別する最大の意義の目的は、開発が進行中の β を標的とした疾患修飾薬の適正使用にある。SNAP を示す病態には抗 β 治療薬は効かない。SNAP 等バイオタイプを考慮した臨床診断を実臨床に広く浸透させるためには、SNAP を類推できる血液生化学マーカーの開発が不可欠である。

S17-4 画像からみた SNAP の背景疾患

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

SNAP の背景病理を理解するために、[C-11]Pittsburgh Compound-B (PiB) によるアミロイド PET を実施した自験例の画像診断による解析結果を紹介する。進行性の認知機能障害が疑われ、東京都健康長寿医療センター研究所で PiB-PET を実施した症例のうち、PET 実施前後の診断を確認できた 340 例について解析した。PiB-PET は視覚判定により陽/陰性を診断した。全例で脳 MRI と脳 [F-18]FDG-PET を実施し、局在性の萎縮あるいは代謝低下の分布にもとづき背景疾患の質的評価を行った。運動障害疾患が疑われる症例ではドパミントランスポーター SPECT と MIBG 心筋シンチの両者又はどちらかを実施した。また一部症例では [C-11]PBB3 または [F-18]THK5351-PET を併せて実施し診断の参考とした。アミロイド陽性者は 168 例 (54.7%)、陰性者は 154 例 (48.3%) であり、アミロイド陰性者すなわち SNAP と考えられる症例の検査後最終臨床診断の内訳は、前頭側頭型認知症 (FTD) 37.7%、このうち前頭側頭葉変性症 (FTLD) 22.7%、嗜銀顆粒性疾患 (AGD) または神経原線維変化型老年認知症 (SD-NFT) 疑い 14.9%、レビー小体型認知症 (DLB) 14.9%、大脳皮質基底核変性症 (CBD) または進行性核上性麻痺 (PSP) 17.5%、血管性 (VD) 3.2%、海馬硬化 1.3% などであった。65 歳未満に限ると、FTLD 30% と VD 11% が多く、最終的に変性型認知症が除外されたアミロイド陰性例 (うつ状態等) が 38% に及んだ。一方 75 歳以上では、AGD/SD-NFT が 27%、DLB 24%、CBD/PSP 16% で、非認知症性疾患は 1% のみである。また、65 歳未満ではアミロイド陽性例の 97% がアルツハイマー病 (AD) と診断されたのに対し、75 歳以上のアミロイド陽性例は AD が 80% で 20% は非 AD 病理の関与が推定された。SNAP の背景病理は年齢により異なり、高齢では重複病理を考慮する必要がある。本講演ではタウ PET やグリア機能画像診断の意義についても触れる。

シンポジウム 18

S18-1 神経炎症におけるグリア細胞の神経毒性的活性化

橋岡 禎征

島根大学医学部精神医学講座

ミクログリア、およびアストロサイトの活性化は、アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめ幅広い神経変性疾患の病変部位に共通して認められる。神経炎症仮説では、活性化グリアが潜在的に神経毒性を有する炎症因子を放出することによって、近傍の神経細胞を傷害するとされている。実際ミクログリア、アストロサイトの培養細胞は、炎症刺激因子によって活性化されると、炎症性サイトカインやフリーラジカルを産生し、神経毒性を発揮する。グリアの神経毒性的活性化を惹起する因子として、主に T 細胞が産生する interferon (IFN) γ がある。IFN γ は正常脳では検出されないが、種々の神経変性疾患・病態脳で発現する。成人の初代培養アストロサイトは、種々の炎症刺激因子の中でも IFN γ で活性化された場合のみ、神経細胞を傷害することを演者らは報告した。この神経毒性は、アストロサイト内の炎症性転写因子 STAT (signal transducer and activator of transcription) 3 における 705 番目チロシン残基のリン酸化を介して引き起こされた。また成人脳において IFN γ 受容体を発現しているのはミクログリアではなくアストロサイトであり、アストロサイトによる IFN γ 受容体発現は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症の各病変部位において、健常脳に比べ亢進していた。さらに認知症以外の疾患に対する治療既存薬のうち、プロトンポンプ阻害剤、ヒストン脱アセチル化阻害剤、L 型カルシウムチャネルブロッカーが、活性化アストロサイトの神経毒性を抑制することを見出した。これらの既存薬は全て、アストロサイト内で STAT3 のリン酸化を抑制したが、STAT1 のリン酸化には全く影響しなかった。以上より、成人アストロサイト内の STAT3 は、幅広い神経変性疾患の新規治療標的となる可能性がある。

S18-2 ミクログリアに発現する神経変性疾患危険因子 TREM2 の機能解析

城谷 圭朗, 岩田 修永
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

ミクログリアに発現する受容体 TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) はアルツハイマー病をはじめとして多くの神経変性疾患の危険因子として同定されている。TREM2 はリガンドからのシグナルを細胞内に伝達しミクログリアの機能を制御するが、アルツハイマー病の発症を加速させるリガンドおよびシグナル伝達機構は明らかではない。これまでに TREM2 のリガンドが死細胞上に存在することが報告されてきていたが、その実体は不明であった。そこで、そのリガンドが細胞死にともない細胞膜上に露出されるアミノリン脂質 (ホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミン) であるかどうかを検証するため、アミノリン脂質の受容体である MFGE8 (milk fat globule-EGF factor 8) を、TREM2 シグナルのレポーターアッセイ系 (Shirovani et al. 2019 Scientific Reports 9, 7508) に添加したところ死細胞からのシグナルが完全に阻害された。このことから死細胞上の TREM2 リガンドはアミノリン脂質であることが明らかになった。また、マウス大脳皮質の神経細胞にはアミノリン脂質とは異なる TREM2 リガンドが存在することも示唆された。これらのリガンドがアルツハイマー病の発症を加速させるリガンドであるかどうかを明らかにしていく必要がある。一方、これまでにいくつかの研究グループが病態解明のため TREM2 のノックインマウス作製を試みてきたが、ヒトで見つかっている危険アリル (R47H) をマウスに導入するとスプライシング異常が起こり全長型の Trem2 の発現量が著しく減少することが問題となっている。そこでモデルマウス作製の最近の試みを紹介する。

S18-4 The contribution of the microbiota to inflammation in the neurodegenerative disorders

Robert P. Friedland
University of Louisville School of Medicine

The neurodegenerative disorders Alzheimer's (AD), Parkinson's (PD) and ALS are all characterized by the deposition of misfolded neuronal proteins in the brain as fibrillar aggregates, accompanied by sterile inflammation. Evidence suggests that these pathological processes move through the nervous system via pathways linked to neuronal transmission. It is well established that proteins with an amyloid conformation in the gut can trigger neurodegeneration through a templated seeding process (e.g. bovine spongiform encephalopathy). Searching for molecules potentially responsible for a similar process in neurodegeneration showed that functional bacterial amyloid proteins (FUBAs) made by members of our microbiota (Escherichia, pseudomonas, streptococcus, mycobacteria and others) can initiate cross-seeding of amyloid misfolding of neuronal proteins in a prion-like manner (Friedland *J Alz Dis* 2015; Perov et al *PLoS Pathog* 2019). In addition, FUBAs may cause priming of the innate immune system's response to protein aggregates in the brain, enhancing inflammation (Chen et al *Sci Rep* 2016; Sampson et al *Elife* 2020). The initiating event may take place in the nose, mouth or intestines. These locations are suggested by the early onset of olfactory dysfunction in AD and PD, constipation in PD and the protective effect of vagotomy in PD. The alternate routes of transmission from these sites to the brain may explain the varied location of the origin of symptoms in ALS (Friedland, Chapman *PloS Pathog* 2017). A comprehensive analysis of which FUBAs are present in our bodies, and which may be involved, has not been accomplished. This is a particularly promising area of research, because there are a wide variety of means of altering the complex microbial communities that reside inside us.

S18-3 Microglial contributions to neurodegeneration in tauopathy

佐原 成彦
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

アルツハイマー病を代表とする多くの認知症では、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が存在する。この疾患群の中にはタウ遺伝子に変異を有する家族性疾患が存在することから、タウ自身の機能異常が原因となって神経変性を伴う認知機能障害を誘発すると考えられている。一方で、多くのタウオパチーではタウ遺伝子に変異を有しないことから、タウの機能異常を誘発する因子が想定されるが、その具体的なメカニズムは明らかになっていない。近年、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していることが明らかとなり、タウオパチーにおけるグリア細胞の病的変化に関する研究が注目を集めている。我々も、タウ病態におけるミクログリアの動態変化についてマウスモデルを用いた解析を行い、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) への移行がタウ病変形成 (タウ蛋白質の細胞内沈着、神経細胞死) とほぼ同時期に起こることを確認した。また、in vivo 蛍光イメージング技術を用いて、神経細胞内のタウ蛋白質凝集体のミクログリアによる貪食作用を明らかにした。さらに、マウスモデルにおいてミクログリア活性化マーカーである TSPO を標的とした薬剤が脳萎縮を抑制することを突き止めた。これはミクログリアの活性化が病態の増悪を引き起こすことを示唆している。いずれにしても、ミクログリアの動態変化が神経変性プロセスに密接に関与していることが明らかになったことから、今後、ミクログリアの活性化制御を標的とした早期診断法や治療薬の開発が促進されることが期待される。本シンポジウムではタウオパチーにおけるミクログリアの役割について最新の知見を含めて解説する。

シンポジウム 19

S19-1 高血圧、ミクログリアからみた白質病変

小泉 崇^{1,2}, 田口 勝敏³, 水田 依久子², 水野 敏樹²,
Sebastien Foulquier⁴, Harry Steinbusch⁴
¹京都府立医科大学附属北部医療センター神経内科, ²京都府立医科大学神経内科学, ³京都府立医科大学学生体構造科学, ⁴マーストリヒト大学

脳血管性認知症の病理学的基盤となる脳小血管病は高血圧が疫学的に最も強い危険因子であるが、高血圧による脳小血管病発症の詳細な病態は不明である。一方で脳内免疫担当細胞であるミクログリアや血管周囲マクロファージは脳内環境の恒常性維持の役割を果たしており、急性期虚血性脳血管モデル動物で詳細に動態が評価されており、ミクログリアの脳血管障害への関与を示す報告が多く見られる。認知症においてもミクログリアの動態が注目されているが、慢性的な変化で生じる高血圧性脳小血管病にミクログリアがどのように関与しているのか検討した報告は少ない。我々は遺伝的背景を有さない高血圧モデルとして確立した DOCA-salt ラットを用いて、血管周囲のミクログリアと血管周囲マクロファージの動態を形態的に評価した。その結果、慢性的な脳小血管病発症過程において血管構造変化が見られる以前からミクログリアが増殖能を持ち血管周囲に遊走してくる事がわかった。さらに血管障害の進行過程で血管周囲ミクログリアは抗炎症性活性化の時期を経ることなく直接炎症性に活性化する事がわかった。一方で血管周囲マクロファージは治療開始時点から DOCA 4週目に至るまで M1 型や M2 型が混在しておりミクログリアとは異なった役割を有していると考えられた。これらの結果は増殖能を獲得したミクログリアが脳小血管発症起点に関与している可能性を示唆する。これまでに報告されている文献も併せて、今後の脳小血管病の病態メカニズムの研究や脳小血管病発症/進展予防の新たな治療薬の探索に脳内ミクログリアをターゲットとする事が新たな選択肢として期待できないか提示したい。

S19-2 大脳白質病の臨床的意義とリスク櫻井 孝¹, 尾崎 浩²¹国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ²国立長寿医療研究センターメディアカルゲノムセンター

大脳白質病変 (WMH) は加齢とともに増加する。私達は年齢別の WMH の体積変化、臨床的意義、危険因子について研究を行った。日本人の年齢階層別の WMH 体積変化を、1,047 名の健診データで計測した。WMH 体積は、Software for NeuroImage Processing in Experimental Research を用いて、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉に分けて測定した。40 歳代から WMH 体積は増加し、60 歳代になると急峻に増大した。前頭葉、側頭葉、頭頂葉では WMH 体積は同様のカーブで増大したが、後頭葉の WMH は異なる変化を呈した。認知症における部位別の WMH の意義を、転倒、下部尿路症状、ADL 障害、行動心理症状 (BPSD) との関連から解析した。前頭葉、後頭葉の WMH が転倒と関連した。前頭葉 WMH は尿失禁、IADL 低下、攻撃的 BPSD と関連した。WMH の局在により、その臨床的意義は異なることが示された。WMH の危険因子として、年齢、高血圧、糖尿病などが知られている。57 名の高齢者糖尿病において、自己血糖測定により一日血糖を測定し、血糖値と WMH 体積との関連を調べた。朝食後 2 時間血糖と WMH 体積が正の関連を示した。血糖変動の少ない質の高い血糖管理は、WMH 拡大を抑制する可能性が示された。さらに、日本人 WMH の遺伝的リスクについて検討した。アルツハイマー病を含む 813 名の日本人集団から得られた DNA を用いて全ゲノムジェノタイプング、インビュテーションを施行し、約 430 万塩基多型を用いた WMH 量のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。第 1 番、2 番および 19 番染色体上に GWAS 有意性 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を持つ新規 WMH 関連 3 座位を発見した。今後、WMH の危険因子の遺伝的、環境的因子が明らかになり、認知障害、血管性認知症の発症抑制につながることを期待される。

S19-4 アルツハイマー病と脳アミロイド血管症と白質病変齋藤 聡^{1,2}, 猪原 匡史¹, Roxana Carare²¹国立循環器病研究センター脳神経内科, ²Faculty of Medicine, University of Southampton

アルツハイマー病は、古典的には β -アミロイドが脳実質に蓄積する老人斑と、リン酸化タウが蓄積する神経原線維変化の存在で、病理学的に特徴付けられる病態であるが、詳細な病理診断では、孤発性アルツハイマー病患者の大多数で、 β -アミロイドが脳の血管壁に蓄積する脳アミロイド血管症が観察される。脳アミロイド血管症は一般的には皮質を中心とした脳出血や脳梗塞の原因となる病態であるが、近年脳深部白質における血管周囲腔の拡大や、MRI-FLAIR 画像で観察される WMH (white matter hyperintensities) との関連が指摘されている。高血圧性の脳小血管病では、大脳基底核の血管周囲腔の拡大が一般的であるが、脳アミロイド血管症では半卵円中心など、白質の血管周囲腔の拡大が好発する。また、後頭部主体の WMH が特に脳アミロイド血管症と関連すると報告されている。アルツハイマー病を対象とした臨床研究においても、認知症の発症に WMH の重症度が有意に関連していたと報告されている。これらの白質の変化は病初期より見られることが多いため、認知症の新たなバイオマーカーとしての可能性も期待されている。

一方、認知症でみとめられる白質病変の発症機序については未だ不明な点が多い。これまでに WMH 発症の機序として、脳血管の動脈硬化等に起因する慢性脳低灌流、脳アミロイド血管症に伴う血液脳関門の異常に由来する血漿成分の漏出、 β -アミロイドによるオリゴペプチドサイトの障害、大脳皮質の神経細胞の障害に起因する脱髄・軸索障害および二次的なワーラー変性などが提唱されているが、そもそも孤発性のアルツハイマー病患者は、その病態が均質ではないことを考慮すると、白質病変についても、その原因が患者ごとに大きく異なることが予想される。

S19-3 脳小血管病の画像 - 病理比較研究の新しい手法石川 英洋¹, 丹羽 篤¹, 伊井裕一郎¹, 新堂 晃大¹, 加藤 信哉², 橋詰 良夫³, 富本 秀和¹¹三重大学脳神経内科, ²三重大学先端科学研究支援センターアイントープ医学部実験施設, ³福祉村病院神経病理研究所

血管性認知症で最も多いタイプは小血管病性認知症である。脳小血管病は神経血管ユニットを構成する脳小血管の病態を解剖学的見地から統一的に理解するための総称であり、白質病変は代表的な神経画像所見の一つである。MRI 画像上ではそのほかに、ラクナ梗塞、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、血管周囲腔の拡大、皮質微小梗塞として検出され、相対的に認知機能低下に関与する。脳小血管病は病態から 6 つに分類されるが、MRI 画像所見から病態を鑑別することは容易ではない。現状の主な問題として、画像 - 病理の対応が十分明らかになっていないこと、さらには画像所見と認知機能を中心とした臨床症状の対応が不明瞭であることが挙げられる。我々は、臨床で撮像される MRI 上で認める脳小血管病の所見がどのような病理学的変化を示しているかを明らかにするため、マイクロ MRI を用いた手法で解析している。この手法では、生前の臨床 MRI で脳小血管病が示唆された患者の剖検脳から、病変を含む 60 mm × 80 mm × 80 mm 以内の脳ブロックを作成し、死後マイクロ MRI 撮像で正確な病変部位を確認して病理変化を評価する。生前の MRI で脳表ヘモジデリン沈着症と白質病変を認めた部位では、複数の皮質微小梗塞を伴っており、白質のミエリンの減少、血管周囲腔拡大が認められた。さらに、白質と連続して皮質内が粗糲化して polioaraisosis とも呼ぶべき所見を示しており、生前の MRI でみられた FLAIR 画像における高信号に対応する変化と考えられた。

シンポジウム 20

S20-1 パーキンソン病の幻視発症機構

松浦 慶太, 富本 秀和

三重大学脳神経内科

パーキンソン病 (PD) における幻視は、16-40% 程度出現することがこれまでの大規模調査で報告されており、その内容は、人や動物などのリアルな内容であることが多い。幻視には、人が見える真の幻視や既存のものが違うものに見える錯視、さらにその中で、不定形の対象物が異なったものに見えるパレイドリアがある。過去の報告では、これらすべてをまとめて幻視として扱っているものが多い。錯視に関しては、網膜から一次視覚野までのノイズの多い視覚情報が起因となり、主に対象の形、色、相貌、表情などについて解析する腹側伝導路に伝わる。不鮮明な情報のまま、前頭葉、頭頂葉、後頭葉にある上位中枢で過去の視覚情報と照合する結果、異なる内的心像が形成されるという理屈で考えることが出来る。一方で真の幻視はまだわからないことが多い。Kataoka らは、PD 患者の幻視が見えている時の脳血流画像 (SPECT) にて左下前頭回、左上・中側頭回、右側頭極の血流増加を報告している。我々は、脳深部刺激術を施行した PD 患者連続 21 例を対象として、磁化率強調画像 (SWI) にて視床枕 (Pul) の低信号を認める場合、1 年以内に発生する幻視が有意に多いことを報告している (Pul 低信号あり群 11 例中 6 例に幻視出現, Pul 低信号なし群 11 例では幻視認めず)。Pul は、主に上丘からの input があり、視覚系との関与が強い。さらに、Pul からの output には、視覚野や上述の上側頭回などがあることがわかっている。また、びまん性レビー小体病にて、Pul に α -シヌクレインの発現の報告があり、SWI における Pul の低信号は直接的な変化を反映しているものと考えている。現在、定量的磁化率マッピングを用いた同様の解析が進行中であり、新たな結果とともに報告する。

S20-2 α シヌクレイノパチーの分子病態アップデート 2020；治療ターゲットは何か？

高橋 牧郎

日本赤十字社大阪赤十字病院脳神経内科

パーキンソン病 (PD) やレヴィ小体型認知症 (DLB)、多系統萎縮症などのいわゆる α シヌクレイノパチーは神経可塑性関連蛋白である α シヌクレイン (αSyn) が神経細胞、グリア細胞に蓄積する代表的な神経変性疾患であり、いまだ根本的治療の開発はなされていない。αSyn は 1988 年にシビレエイより単離され、1997 年にレヴィ小体 (LB) の主要構成蛋白として同定された。その後、家族性 PD で αSyn の遺伝子異常 (A30P, A53T, E46K, A53E, G51D, H50Q, duplication, triplication) をもつ家系の発見により、αSyn の構造的異常が PD 発症に関わることを、αSyn 遺伝子発現量が多いことのみで PD, DLB が発症することが決定的となり、α シヌクレイノパチーの病因ターゲットとして研究が加速した。病理学的にも αSyn が末梢から中枢に伝播するとされる Braak 仮説やプリオン仮説が動物実験や連続剖検の結果から証明され、大腸粘膜や顎下腺、皮膚などの生検による早期診断や腸内細菌叢の遺伝子同定による発症リスク解析が試みられている。特に PD では心臓交感神経節後線維に早期から αSyn が蓄積して MIBG 心筋シンチグラフィの異常が生じる。また、黒質ドパミン神経終末脱落によるドパミントランスポーターシンチの取り込み低下を確認することが可能となり、診断精度も高まった。PD 患者脳では病的な αSyn 蛋白が分泌小胞やシナプス、nanotube tunnelなどを介して細胞から細胞へ伝播するが、神経変性には αSyn のオリゴマー毒性、ミトコンドリア酸化ストレス、オートファジーの破綻、ミクログリアを介した αSyn の伝播と TLR を介した炎症惹起などが複雑に関連する。本講演では治療ターゲットとしての α シヌクレイノパチーの分子病態をアップデートし、治療開発の現状を概説する。

S20-4 パーキンソン病における認知機能障害

馬場 徹^{1,2}

¹国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、²東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで頻度の高い神経変性疾患であり、パーキンソニズムと呼ばれる特徴的な運動症状に加えて抑うつやアパシー、便秘、起立性低血圧や認知機能障害・精神症状といった多彩な非運動症状を生じる。なかでも認知機能障害は長い経過の中でパーキンソン病患者の大多数に認められる非運動症状であり、患者や介護者の生活の質だけでなく生命予後にも直結することから早期から適切に評価することが求められている。我々は以前からパーキンソン病における認知機能障害の経時変化に関する臨床画像研究を続けてきたが、本口演ではパーキンソン病における認知機能障害の特徴および神経基盤について特にアセチルコリン神経系の障害に着目し解説したい。

S20-3 パーキンソン病・レヴィ小体型認知症の自律神経障害

織茂 智之

関東中央病院脳神経内科

パーキンソン病 (PD) やレヴィ小体型認知症 (DLB) などのレヴィ小体病では、脳、脊髄の自律神経系や心臓、腸管、膀胱、皮膚などの諸臓器を支配する末梢自律神経系の神経細胞や神経突起にも広汎に α シヌクレインが沈着し、レヴィ小体やレヴィ神経突起が形成され、このためにさまざまな自律神経症状や自律神経機能検査の異常が認められる。「レヴィ小体病は全身疾患である」と言われる所以である。自律神経症状は、心血管系では起立性低血圧、食事性低血圧、臥位高血圧、泌尿器系では主に蓄尿障害で頻尿、夜間頻尿、尿意切迫、失禁、胃・消化管系では消化管運動低下による胃排出機能低下、便秘、発汗・皮膚血管運動障害による症状では、発汗低下と過多、皮膚血管運動の自律神経障害による体温調整障害により、うつ熱、暑さ・寒さを感じにくいなどの症状が見られる。自律神経系機能検査・画像所見では、体位変換試験により起立性低血圧が見られ、血漿ノルアドレナリン濃度、24 時間ホルター心電図・血圧計、心拍変動、頸動脈マッサージ検査、バルサルバ試験、皮膚の発汗・血管運動機能検査、MIBG 心筋シンチグラフィなどの検査で異常が認められる。自律神経症状・機能検査異常は、PD では重要な非運動症状の一つであり、MIBG 心筋シンチグラフィは Movement Disorders Society から発表された PD の新しい診断基準で、支持的特徴の一つに取り上げられた。DLB では、重度の自律神経症状の存在は DLB の臨床診断基準改訂版の支持的臨床特徴に入れられており、またその他の支持的臨床特徴である繰り返す転倒、失神や一過性無反応状態のエピソードも一部自律神経症状の関与が推定される。また MIBG 心筋シンチグラフィは診断に直接寄与する指標的バイオマーカーに取り入れられた。本講演では、PD, DLB における自律神経障害について、自律神経症状、検査所見を中心に解説する。

シンポジウム 21

S21-1 原発性進行性失語の言語症状の特徴

成田 涉

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

原発性進行性失語は診断基準により 3 つのサブタイプに分類される。分類には言語症状の把握が不可欠であり、言語症状の特徴を診察で抽出することが必要となる。

非流暢/失文法型は、不規則な音のひずみやプロソディの異常を呈する発語失行または発話における失文法を特徴とする。文の構成能力の障害により提示された単語から適切な文章を作る際に誤りを認めやすい。また、助詞の理解を要する口頭命令で誤りがみられる。意味型は、対象の意味記憶 (= 知識) のうち言語に関する情報の減少や喪失を反映した言語症状が特徴的である。対象の名称に関する情報が喪失しているために対象物の呼称が困難となる。同様に、名前を聞いても対象物が何であるかわからず、既知感のない反応を示す。文字では熟字訓を表記通りに読み書きする類音的錯読 (例; 時計→じけい) や類音的錯書を認めることがある。

Logopenic 型は喚語困難と句や文の復唱障害を特徴とする。非流暢/失文法型と同様に自発話での発話量低下を認めるが、発語失行を伴わず、音韻性錯語を認めることがある。復唱の困難さが目立ち、典型例では短文の復唱が困難となる。進行例では Wernicke 失語のような言語症状を呈することや、単語の語尾や途中の音節を繰り返す語間代を認めることがある。

上記の典型的なサブタイプに分類しがたい進行性失語が存在し、大別すると混合型とそれ以外に分けられる。混合型の例として意味型の単語の理解障害に加えて、Logopenic 型の復唱障害や非流暢/失文法型の文の構成障害を有するものが挙げられる。混合型以外では古典的分類で失名辞失語や超皮質性感覚失語に類似するものがある。

進行性失語の臨床像は病理変化の空間的特徴を反映した多様性を持つ。典型例、非典型例の言語症状の理解を深めることで進行性失語の分類と背景疾患の類推が行いやすくなるものと考えられる。

S21-2 PPAの原因疾患の認知機能障害／神経症状の特徴

長濱 康弘

医療法人花咲会かわさき記念病院

PPAは言語症状からみた症候分類であり、疾患名ではない。PPAを生じる変性疾患は多様であるが、PPAのサブタイプと原因疾患にはある程度対応がある。Semantic variant (svPPA)の多くは前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP)であり、logopenic variant (lvPPA)の多くはアルツハイマー病 (AD)である。一方、Nonfluent variant (nfvPPA)は病理学的にはFTLD-tau (大脳皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、Pick病)、FTLD-TDP、ADなど雑多な疾患を含むことが知られている。また最近ではPPAを呈したレビー小体型認知症 (DLB)の報告も散見される。

svPPAは比較的臨床症状が均質な疾患で、画像所見と臨床所見から診断は難しくないことが多い。原因疾患を特定するうえで注意を要するのは他の2タイプである。lvPPAはADであることが多いが、DLBとの鑑別では幻視などの精神症状、自律神経症状、レム睡眠行動異常症、パーキンソンニズムなどの有無を注意深く評価する必要がある。nfvPPAの原因疾患鑑別は更に難しくなる。原因としてADを疑う所見としては、早期から記憶障害が明らかで被害妄想がみられることなどが参考となる。PSP、CBDを疑う所見としては垂直性眼球運動障害、筋強剛と無動主体のパーキンソンニズムや歩行障害、早期からの構音障害、易転倒性、指節運動失行や皮質性感覚障害の有無などに留意するが、両者の鑑別は臨床所見と画像所見を総合しても困難なことがある。AD、PSP、CBDなどを疑う所見がなく、前頭側頭型認知症類似の多幸、礼儀の欠如、常同行動などがみられればFTLDによるnfvPPAの可能性が高いと考えられる。

S21-4 原発性進行性失語 (PPA) の背景病理と神経放射線学的特徴小林 良太¹、川勝 忍²、林 博史¹、大谷 浩一¹¹山形大学医学部精神医学講座、²福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座

PPAは、nfvPPA、svPPA、lvPPAの3つの亜型に分類される。病理学的には、報告によって多少の相違はあるが、svPPAはFTLD-TDP type C、lvPPAはADと、概ね均一な病理を持つ。一方、nfvPPAの背景病理は多彩であり、大きく分けるとFTLD-tauとFTLD-TDPに分類され、そのほとんどがFTLD-tauであるとされるが、その内訳はCBD、PSP、ピック病があり、CBDとPSPが多い。また、本邦での報告は少ないが、FTLD-TDP type Aも欧米では一定割合存在している。同じサブタイプ内の背景病理の違いは、当然、臨床症状や画像所見に影響を及ぼし、背景病理ごとの特徴があると想像される。しかしそれらを明らかにするには、詳細な神経心理学的検査と種々の神経放射線学的検査を行った上で、病理解剖で確認するという3つの研究手法が必要であるが、それら全てを十分に行うことは容易でなく、背景病理と臨床症状・画像所見との関係はまだまだ不明な点も多い。さらに、臨床家を混乱させるのは、PPAのどの亜型にも分類できない、いわゆる混合型PPAの存在と、高齢発症例 (認知症も出現するので、PPAの範疇で考えるべきではないのかもしれない)に認められる複合病理であろう。現在のところ、AD以外の病理をもつ疾患に対する治療薬はないが、将来的な根治療法としては、蓄積する蛋白の種類によってそれぞれの治療法が違うことが想定される。その為、神経心理学や神経放射線学を駆使して症例を分析し、病理との関係における知見を増やしておくことは、臨床から病理を推測することがたとえ困難であっても重要であると考えられる。本シンポジウムでは、PPAの各亜型の背景病理と神経放射線学的特徴について解説するとともに、病理解剖や分子イメージングを施行した例を提示し皆さんと議論したい。尚、本発表に関わる研究は、山形大学医学部倫理委員会の承認を得、症例に関しては発表に際し患者及び家族より文書にて同意を得ると共に匿名性に配慮した。

S21-3 変性性認知症における言語症状とPPAの関係

松田 実

清山会医療福祉グループいずみの杜診療所

PPAに注目が集まり、PPAに関する膨大な業績が積み上げられていく中で、失語を呈する認知症はすべてPPAであるという誤解が生まれてしまったように思われる。例えば、2011年のNIA-AAの診断基準で非定型のアルツハイマー病 (AD)については視空間型、前頭葉型、言語型が区別されていたが、2014年の診断基準では言語型はlogopenic型という名称に置き変わっている。「言語型AD=logopenic型PPA」という公式はいくつかの点で誤っているが、ここで最も重要な点は、言語症状主体のADがすべてLPAの言語症状を呈するわけではないことであり、言語型ADのうちの一部がLPAを呈するという理解をしておくべきである。なお、通常のADの失語症状はLPAの症状とは異なる場合が多いことにも注意が必要である。

非流暢/失文法型PPA (PNFA)はheterogeneousな症候群である。発語失行 (AOS)を主症状としPSPやCBDの徴候を呈してることが多いPNFAに対して、失文法が主体でAOSが軽度なタイプのPNFAについては、左半球優位型の行動型FTDとの区別はさほど明確ではない。日本語の場合の失文法の規定がやや不明瞭であり、左優位の行動型FTDも失文法主体型PNFAも発話量が減少し反響言語が多くなるなど両者の共通点が多いからである。

このようにPPAとPPAではない通常の認知症との境界は、失語症状だけから考えてもかなり曖昧である。通常の認知症にも当然ながら言語症状は存在する。どのタイプの認知症でも進行すると喚語困難は必発であるが、これが単純に「もの忘れ」と記述され、記憶障害の範疇でとらえられている場合もある。PPAという比較的稀な疾患群を追いかけるのは学問的にも興味があるが、日常の認知症臨床では通常の認知症の言語症状を正しく捉えて適切に対応するという態度が重要であると考えられる。

シンポジウム 22

S22-1 臨床の場での意思決定支援とは

井藤 佳恵

東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター

意思決定をする主体は本人であり、認知症の病期に関わらず、表示される本人の意思を退ける理由はない。ところが難しいのは、本人の意思は必ずしもある目的を達成するための合理的な一貫性をもっているわけではなく、また、人の意思は変わっていくことである。長く生きることが望みながら、食事を運ぶと口をつぐむ、あるいは経口摂取ができる嚥下機能が失われている、しかし点滴治療や経鼻経管栄養など、苦痛や不自由をとまなう医療処置には激しく抵抗するということがある。そういったこと背景には、認知機能障害があつて、命をつなぐことと医療処置との関係を十分に理解することが難しい、あるいは説明をすればその時点では理解し同意をしても、説明もそれに対する同意も想起できなくなるということがある。そして人の意思は変わる。肺炎やがんがあつて、呼吸苦や疼痛、強い嘔気がつづく状況では延命や積極的な治療を希望しなかった人が、身体症状が緩和されると、積極的な治療や、姑息的であっても延命を目的とした治療に応じることがある。反対に、「もっともっと長く生きたい」と言っていた人が、小康状態を得て低めながら安定すると「もうそんなに長生きしなくてもいい」と言うようになることがある。こういったことを経験すると、意思決定支援を行うためには、まず、精神症状と身体症状の今望みうる緩和を行ってから医療上の意思決定支援を行う必要性を感じる。しかしその過程では、本人の意向に反して、精神症状および身体症状を緩和するための、ある程度強制的な治療を行う期間が必要になる。何が不可逆の病態で、強制的な治療によって何がどの程度緩和され得るのか、そのために必要な期間をどのように設定するのか。臨床の場の意思決定支援においてもっとも必要でかつ困難な過程は、そういった事項を、本人、家族、そして関わる医療者の全員が共有できる関係を築くことではないだろうか。

S22-2 成年後見法の歴史と意思決定『支援』

齋藤 正彦
東京都立松沢病院

日本の成年後見制度は1890年に定められた旧民法の禁治産、準禁治産制度に起源をもつ。当初は、対象に刑事責任無能力（収監中の者など）を含んでいたが、1898年の明治民法に至って、その対象を『民事上責任無能力者、瘋癲者、妻』を対象とすることになった。禁治産、準禁治産の目的は、法的無能力者の財産の保全、扶養義務者の保護、公益への配慮、推定相続委任の相続期待権の保護とされた。1947年の新民法になって、妻が対象から外れるという変更はあったが、法の目的は、依然として、本人の財産保全、扶養請求権の保全、相続期待権の保全、扶養義務の発生予防、公共に対する危害や公的財政負担発生の予防とされ、禁治産、準禁治産制度の骨格はほとんど変更なく残された。2000年の民法改正でも、自己決定の尊重、ノーマライゼーションという新たな理念が唐突に掲げられたが、後見、保佐の法的枠組みは禁治産、準禁治産とほとんど変更がなかった。すなわち、現在の制度でも成年被後見人は、法的無能力者であることに変わりはなく、身分行為を除くほとんどすべての法律行為に関する代理権、日常生活行為を除くすべての法律行為に関する同意権・取消権を後見人に握られている。ほぼすべての法律行為能力を一律に取り上げて、意思決定支援、ノーマライゼーションとは一体何であろう。しかも、2000年の法改正では、本人の同意を条件としているとは言うものの、従来は存在しなかった保佐人の代理権、より障害の軽度な人を対象とした補助人にも代理権、同意権・取消権を与え、後見人の権限を拡大し、被後見人の権利より大きく制限することになった。さらに、政府は、2016年の成年後見制度利用促進法によって、成年後見制度利用を拡大しようとしている。講演では、成年後見制度が、個人の意思決定支援のツールとして全く不適切であることを述べ、単なる現行制度の修正ではなく、まったく新しい制度が必要であることを論じる。

S22-4 身上監護と意思決定支援

小賀野晶一
中央大学法学部

私たちの生活は主として、各人の意思表示（以下「意思決定」という）を要素とする契約の方法によって行われる。認知症などによって判断能力が低下すると、意思決定を的確に行うことができない。そこで、民法はこれらの者の意思決定（主として契約）を支援するために成年後見制度を導入している。支援は、財産管理の支援と、身上監護の支援がある。財産管理には財産の保全と資産運用・資産活用があり、身上監護には生活や医療（身上看護）の支援がある。身上監護の概念は未成年者保護の用法に倣い、成年後見制度導入以来20年間慣例的に用いてきた。

成年後見制度は2000年に介護保険制度と同時期に導入されたが、介護保険と違って人々に広く利用されるには至っていない。その理由として、この制度を利用したいという動機が働いていないことがうかがわれる。すなわち、支援の手続は複雑で、相応の報酬の負担もある。制度の仕組みは財産管理に偏り、不祥事も発生している。

日本では現在、高齢社会の需要に応えるため、成年後見制度の運用を改善し、あるいは制度改革の議論が進められている。成年後見制度のあり方を展望すると、互いに相補うべき次の二つの道が考えられる。第1は、成年後見制度に軸足を置きこの制度の利用促進を行うものであり、国が主導して現に進められている。第2は、医療及び社会福祉に軸足を置き、意思決定支援の社会システムの構築をめざすものである。地域の要（かなめ）となるものとして、社会福祉協議会が全国で実施している日常生活自立支援事業がある。日常生活自立支援事業が有する価値を評価し、官と民の総力でこの事業を発展させることが必要ではないだろうか。

S22-3 医療同意能力評価と意思決定支援

成木 迅
京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

認知症患者の医療選択を支援するにあたり、意思決定能力を評価し、能力に応じた意思決定支援を行うことが重要である。軽度の段階であれば、分かりやすい説明などにより本人の理解を助けて選択を支援することが可能だろう。一方、医療同意能力が低下して、当該治療に有効な同意を提供できない場合や選択できない場合には、医療従事者や介護従事者、成年後見人などの権利擁護に関わる関係者が関与して選択を支援する。

認知症による理解力低下を補助する方法として、コミュニケーションの工夫やデジモンエイドと呼ばれる資材が用いられる。能力評価には、理解、認識、論理的思考、選択の表明の4つの要素に分けて評価が行われる。詳しい評価が必要な際には、MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment (MacCAT-T) と呼ばれる半構造化面接法がある。

意思決定支援にあたっては、本人の意思を推定できる材料がないかを検討し、専門職、親族問わず本人に関わる人から情報を得る。アドバンス・ケア・プランニングも重要な参考資料になる。認知症という診断がついているだけで積極的な治療を差し控えてしまったり、本人の生活の質を十分考慮せずに治療を選択してしまったりする危険性があり、多角的に熟慮して方針を決定する必要がある。入院時には身体状態も悪く、せん妄なども重なって意思決定能力が一時的に低下していたり、医療スタッフとの関係構築がまだ不十分で拒否的になったりすることも多いため、継続して同意能力評価と説明の努力が続けられるべきである。われわれは、これらの意思決定支援プロセスについてガイドを作成して普及啓発を行っている。下記のリンクよりダウンロード可能であり、是非ご活用いただきたい。

https://researchmap.jp/multidatabases/multidatabase_contents/detail/231990/591ea2be0ae83a14810cd1b93dd4b9d2?frame_id=497783

シンポジウム 23

S23-1 J-ADNI 研究から J-TRC へ

岩坪 威
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

アルツハイマー病 (AD) の病因分子を標的とする疾患修飾療法 (disease-modifying therapy; DMT) は、認知症症状が完成する以前の軽度認知障害 (MCI) 期やプレクリニカル AD 期 (病理変化陽性だが無症候の時期) に開始するのが理想的と考えられている。その実現には、画像・バイオマーカーを含めた AD の客観的な評価法の確立が重要となる。アミロイド PET や、脳脊髄液の Aβ(1-42) などのバイオマーカーを取り入れ、AD の進行過程を厳密に測定するための臨床研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が米国で行われ、本邦でも J-ADNI 研究が成功裡に終了した。アミロイド陽性の MCI (prodromal AD) における認知機能低下の進行は日米で極めて類似したプロファイルを示すことも実証され、グローバルな DMT 治験の基盤が築かれた。AD 早期段階を対象とする治験が本格化するとともに、ADNI のようなアカデミアによる観察研究と DMT 治験の間では、適格な被験者の募集に競争が生じる。また無症候のプレクリニカル AD を一般人口からリクルートする仕組み作りも必要となった。DMT 治験への参加に適格な条件を満たすボランティアを enrich した「トライアルレディコホート (trial ready cohort; TRC)」を作り、治験を精密・効率的に進めることが世界的課題となり、本邦でも J-TRC 研究が 2019 年に開始された。インターネットを介して認知機能検査を行う J-TRC ウェブスタディによって多数の参加者を登録したのち、オンサイト研究に招聘し、認知機能検査、アミロイド PET、血漿 Aβ(1-42) 評価などによりプレクリニカル AD を同定し、参加者の希望に沿って治験に紹介するシステムが動き始めている。本シンポジウムでは J-ADNI から J-TRC に至る本邦における基盤構築の成果と、DMT 実用化の将来像を論じた。

S23-2 時間軸を念頭に認知症の人等の全国的な情報登録システム (オレンジレジストリ)

鳥羽 研二
東京都健康長寿医療センター

オレンジプランに即した前臨床期からケアまでユニークな情報登録システムは Lancet Neurology (2016) に掲載され、国際的に日本のレジストリシステムとして認知された。一方研究基盤に目を向けると、国際的にも、国内的 (AMED preclinical) にも前臨床のリクルートが順調でない情勢の中、認知症などの情報登録システム、オレンジレジストリは、大規模な招聘型リクルートに向けて、2020年3月、前臨床で9907名、MCIで1503名が将来の治験、臨床研究を前提に同意取得登録終了し、順調に進んで来ている。付随する知見として、前臨床、MCIの自然経過情報がリスク層別化とともに得られ始めている Clinical Innovation Network のワーキングにおいて、オレンジ独自の治験登録システム CLICD に104例以上登録を行い、複数の製薬企業との個別相談を行なっている。オレンジレジストリの国際連携では、AIBLとの共同研究で、アミロイド沈着を反映するアルツハイマーの新しい血液バイオマーカーとして Nature に掲載され (2018.2.1)、これらの結果を踏まえ、ADNIの417例のデータで再度 Validation を行い、極めて良好な成績が得られた。オレンジレジストリの前臨床地域コホートのアミロイドPET陽性率が予想をはるかに下回る低率である結果も踏まえ、大きい集団のコホートから、アミロイドイメージングを行うべき集団の濃縮作業は医療経済的に必須で、かつそれが可能となったことは特筆すべきである。認知症ケアシステム (CITRUS 認知症ケア) に481例が登録された。令和元年度は絞り込んだ項目 (Mini-registry) で、登録数の増加が認められた。個別のBPSDに対するケア手法の解析が可能となった。

S23-4 行政からみた治験推進と治験即応コホートの役割

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

我が国の認知症の人の数は2012年に約462万人と推計されたが、その後高齢化の影響もあってさらに増加すると予測されており、2018年には500万人を超えたと見込まれている。世界全体としても同様の傾向がみられており、認知症の人の数は2017年の約5,000万人から2030年には約7,500万人に達すると推計されている。こうした高齢化に伴う認知症の人数の急増に対しては、国家としての取組が必要と考えられ、世界各国で国家戦略の策定が進められてきた。我が国においては、2015年に認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン)、2019年に認知症施策推進大綱が策定され、認知症施策が着実に実施されてきたところである。認知症に関する研究開発の推進は、施策においても重要な位置を占めており、新オレンジプラン、大綱のそれぞれにおいて施策を推進していく柱の一つとされている。治療法の開発に関して、新オレンジプランでは、根本的治療薬の開発を目指す、とされていたが、大綱では、認知症の人等の研究・治験への登録の仕組みの構築等を進め、根本的治療薬の開発につなげていく、とさらに踏み込んだ記載がなされた。それに対応して、大綱では、新オレンジプランにおけるKPI/目標「日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始」に加え、さらに「認知症の予防・治療法開発に資するデータベースの構築と実用化」「薬剤治験に即刻対応できるコホートを構築」がKPI/目標として設定されている。今後、これらのKPI/目標を達成するため、治験即応コホートを含めた認知症に関する研究開発への支援を日本医療研究開発機構 (AMED) において行う事とされている。本発表においては、これまでの認知症疾患修飾薬候補の治験に向けた取組について概観しながら、治験即応コホートの役割を含め、今後の取組について考察を行う。

S23-3 DIAN-Japan; 観察研究からゲノム医療への展開

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

DIAN (dominantly inherited Alzheimer's network) 研究は、世界8カ国20施設にて実施されている常染色体優性遺伝性アルツハイマー病 (ADAD) を対象としたグローバル研究である。ADAD家系の未発症者を中心に組み入れられ、無症候期からの体液・画像バイオマーカーと臨床徴候の縦断的観察を目的としている。ADADの特筆すべき特徴は、変異毎に個々の発症年齢を推定できることである。この特徴を踏まえ、ADADでは発症25年前から脳内アミロイド蓄積が始まること等、AD発症前のバイオマーカーの詳細な挙動がDIAN研究により明らかにされた (NEJM 2013)。DIAN研究の最近の成果として、血液中の neurofilament 軽鎖が発症16年前から上昇すること (Nat Neurosci 2019)、特定のリン酸化タウ分子種が、脳内タウ蓄積以前に脳脊髄液中において上昇することを明らかにした (Nat Med 2020)。ADADの頻度はAD全体の1%程度と稀なため、国際共同研究として世界各国から500名を超える被験者を集めることによって、このような科学的エビデンスを構築することが可能となった。そのうち20名が、DIAN-Japanによりエントリーされている。DIAN研究では観察研究に並行して、疾患修飾薬; 抗Aβ抗体 (solanezumab, gantenerumab) を用いた予防的介入研究 (DIAN-TU) が実施された (NCT01760005)。両者の薬剤とも、一次エンドポイントではプラセボ群と比較して有意な差がないことが、最近学会報告されたが (ATT-AD/PD 2020)、詳細な解析が進行中である。現在、タウを標的とした新たな国際共同治験 (DIAN-NexGen) が開始目前であり、DIAN-Japan 観察研究は、次期国際治験への trial ready cohort としての役割を担っている。

シンポジウム 24

S24-1 認知症基本法案の策定について

秋野 公造
公明党認知症対策推進本部副本部長・参議院議員

令和元.6.20に与党は「認知症基本法案」を衆院に共同提出した。ここに至るまでには、秋山治彦理事長はじめ先生方のご指導を頂いた。法案策定に至る経緯と内容を報告し、更なるご指導を乞う。H25年度に開始した「認知症施策推進5か年計画 (オレンジプラン)」に対して、公明党は翌26年には国会でいち早く認知症対策の国家戦略を策定するよう提案。その結果、政府はH27.1に国家戦略となる「認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン)」を策定した。H29.8には党内に認知症対策推進本部 (本部長: 古屋範子衆院議員) を設置し、関係者との議論を積み重ね、12.1には「総合的な認知症施策の推進に向けた提言—認知症の当事者・家族に寄り添うために—」を提出。さらに、H30.7.2には富本秀和理事の講演、8.30には日本認知症学会の秋山理事長、日本老年精神医学会の池田学理事長はじめ6学会と議論するなど関係者のご指摘を踏まえて9月には公明党の「認知症施策推進基本法案」の骨子案を発表した。政府は「提言」と「認知症施策推進基本法案」の骨子案に応じて12月に関係閣僚会議を設置。新オレンジプランの後継となる「認知症施策推進大綱」を翌夏までに取り纏めることを表明した。そこで、関係者との協議を続け、令和元.5.29には「認知症施策トータルビジョン—認知症の人が希望をもって暮らせる社会へ—」を菅官房長官 (当時) に提出。長官が「取り組む」と応じて、提言は政府の「認知症対策推進大綱」に反映され、6.18に公表された。このように政府とのやりとりの中で、国の認知症対策を進めてきたが、H31.1.17に「認知症施策推進法案」を取り纏めて自民党に提示。与党審査を経て、6.20に「認知症基本法案」を衆院に提出した。今後、国会にて一日も早い成立を期す。なお、H30.8.28には、秋山理事長、富本理事及び池田理事長を高木美智代厚労副大臣 (当時) のもとにご案内して専門医の活用について申し入れを行った。あらためて先生方のご指導を乞う。

S24-2 人権を根幹に、希望のある社会を本人と創る

藤田 和子

一般社団法人日本認知症本人ワーキンググループ

私は2007年に若年性アルツハイマー病として診断され、以来13年の日々を認知症と共に生きてきている。認知症になって、認知症に関する偏見や無理解の根深さを実感した。また支援サービスが様々なあるが、本人が希望を持って生きていくために役立つものがほとんどないことに驚き、強い不安を感じた。本人が体験や思いを自ら発信し活動していく必要性を感じ、同じ考えの本人たちと共に2014年に本人主体の活動組織JDWGを設立した。目的は「認知症になってからも希望と尊厳をもって生きられる社会」を具体的に創りだしていくこと。基本法はそのために重要であり、JDWG設立当初から期待を寄せてきた。現在、政府が認知症施策を総合的に推進する大綱を進めているが、現状では希望を持って苦悩している本人や家族、専門職等が多数おり、社会全体を変革していく未来志向の基本法が必要である。そのためにJDWGでは国会議員に以下の提案をしてきている。1基本法の目的と理念の筆頭に「人権」の明記を；認知症になってからもあたりまえに暮らす権利（人権）があることを全ての根幹とし、すべての人が認知症を自分ごととして考え人権に根差して取り組むこと。2生活継続重視の方針を；縦割りや部分的なサービスではなく、国民が認知症になる前、発症直後、認知症が深まってからも自分らしく暮らし続けられることを基軸にした政策を。3自治体格差の解消を；どこで暮らしていても認知症とともに安心して暮らせるよう、全自治体の計画的な施策展開を国として後押しを。また、基本法制定過程で、本人参画のこれからのあり方を示すために議員が本人と対話してほしいという要望も続けている。なおJDWGでは本人の声を寄せ合い「認知症とともに生きる希望宣言」を2018年に発表した。法や制度が移り変わっても本人の暮らしは続いていく。希望宣言を道標に基本法制定やその後の展開を本人として見つめ、よりよい社会に近づきよう力を尽くしたい。

S24-4 日本認知症学会の立場から認知症基本法に期待すること

秋山 治彦

横浜市立脳卒中・神経脊髄センター臨床研究部

本邦の認知症の人の数は500万人を超え、軽度認知障害の人も含めると1,000万人に達すると推定される。しかし、認知症の課題は、その膨大な数だけにあるのではない。認知症の専門医療を担う医師は、精神科、脳神経内科、脳神経外科、老年科などいくつもの診療科にまたがっている。また認知症医療には、かかりつけ医と専門医との連携が必須で、多くの場合、日常の診療はかかりつけ医が担い、専門医には初期の鑑別診断や難しい症状への対応が求められる。認知症への良い医療の提供には、医療の中だけでも様々な連携が必要であるが、さらに、医療以外の多くのセクターの協力が欠かせない。むしろ、医療が果たしている役割は限定的で、介護施設を始め、薬局、歯科医療、各種小売業、金融機関、交通機関、さらには様々なボランティア組織など、日常生活において私たちが関わることのある多くの組織・人々が、認知症や認知機能低下への理解を深め、その生活支援につながる活動に参加して、はじめて、認知症の人が住みやすい環境が作られ、本来の意味で「良い医療の提供」が実現する。医学界や行政組織に限らず、社会を構成する多くのセクターが、実は縦割りで動いている。横の繋がりを構築し、それを有効に機能させるのは容易ではないが、認知症の人が住みやすい社会を作るには、この横の連携が必須である。そもそも、その連携を考える前の段階として、医療・介護を除くと、これら社会の多様なセクターが、認知症を十分念頭に置いた活動を行っているとは言い難いのが現状である。認知症基本法が制定され、その理念の実現のために具体的な政令が定められれば、日本の社会の多くの部分が認知症との共生を旨として動き始めることが期待される。認知症は医療・医学における大きな課題であるというだけでなく、社会の一部であり、全ての人が関わるべきことである、そのことを明らかにする法律が私たちには必要である。

S24-3 基本法の役割と期待

徳田 雄人

NPO 法人認知症フレンドシップクラブ

基本法は、その時代の課題に対して、どのような認識で、誰にどのような役割があるのか、社会のグランドデザインを規定する役割がある。歴史を見てみると、例えば、公害対策基本法から環境基本法への流れは、加害被害を想定した構図から、宇宙船地球号の中での持続可能性に着目した地球環境問題という構図への転換を示している。認知症という文脈においても、長寿命化という社会の変化と密接に結びつく認知症は、認知症に関連する疾病対策にとどまらず、認知症の人が当たり前にいる社会を、どのように設計していくかということが求められている。認知症に関わる課題を、当事者の問題ととらえず、当事者と周囲の環境の相互作用ととらえ、環境面での改善を考える認知症フレンドリーアプローチには、今後を考えるヒントが詰まっている。法律や社会制度、そして、私たちの生活を規定する様々な商品サービスを提供する民間企業を含めた、社会全体の設計のアップデートをする時代がやってきている。

S24-5 家族・支援者の立場から、基本法制定への期待と要望

鈴木 森夫

公益社団法人認知症の人と家族の会

認知症施策推進大綱の源流とも言える、認知症施策検討プロジェクトチームの報告書「これからの認知症施策の基本的な考え方」には「かつて、私たちは認知症を何も分からなくなる病気と考え、徘徊や大声を出すなどの症状だけに目を向け、認知症の人の訴えを理解しようとするどころか、多くの場合、認知症の人を疎んじたり、拘束するなど、不当な扱いをしてきた。今後の認知症施策を進めるに当たっては、常に、これまで認知症の人々が置かれてきた歴史を振り返り、認知症を正しく理解し、よりよいケアと医療が提供できるように努めなければならない。」と書かれている。

基本法は、こうした反省をもとに進められてきた認知症施策の基本理念、国や自治体の責務などを法的に明確にするという意義がある。今年2月、私たち当事者、支援者団体は、共同で「当事者が納得できる、より良い基本法を超党派でつくりあげてほしい」と呼びかけ、国会で院内集会を開催した。冒頭、私は、認知症に対する偏見や誤解をなくし、正しい理解を促す理念法としての意義を強調し、障害者基本法やがん基本法のように、社会のあり方を変える力になる基本法にこの期待述べた。

これまで法案制定の過程では、機会あるごとに意見を述べてきたが、主要な要望は次の2点である。

1. 認知症における当事者とは、第一に認知症の本人だが、同時に、本人とともに生きる家族や寄り添う支援者も含むとの考えから、第1条の（目的）は、「認知症の人と家族等の権利が保障され、ともに社会の一員として」とすべきである。
2. 「予防」という言葉について、第1条（目的）、第3条（基本理念）に、大綱での定義「予防とは認知症にならないという意味ではなく、認知症になるのを遅らせる、認知症になっても進行を緩やかにするという意味である」と示すこと。また、第8条（国民の責務）の「国民は、…認知症に必要な予防に注意を払うよう努めるとともに…」は、削除すべきである。

シンポジウム 25

S25-1 核酸医薬開発の現状と今後の展望

井上 貴雄

国立医薬品食品衛生研究所

アンチセンス、siRNA に代表される核酸医薬品は、これまで治療が難しかった遺伝性疾患や難治性疾患に対する新しいモダリティとして注目を集めている。従来の核酸医薬開発では生体内における安定性や有効性に課題があったが、修飾核酸技術や DDS 技術が進展したことで状況は一変しており、局所投与のみならず、全身投与でも高い効果を発揮する候補品が次々と開発されている。核酸医薬品は抗体医薬品と同様に高い特異性と有効性が期待される一方で、低分子医薬品と同じく化学合成により製造することができる。また、核酸モノマーが連結した「オリゴ核酸」という共通の構造を有すること、有効性の高いシース（核酸配列）を短期間で取得できること、得られたシースがそのまま（あるいは短いステップで）臨床開発品になることなどから、一度開発スキームが完成すれば、創薬標的が変わっても迅速に開発を進めることが可能である。2020年6月現在、12の核酸医薬品が上市されており、200近い候補品で臨床試験が行われている。本講演では低分子医薬品、抗体医薬品に続く「第3のモダリティ」と考えられている核酸医薬品について、定義、分類、特徴、作用機序、優位性等を概説するとともに、既承認核酸医薬品を中心に開発動向と今後の展望を議論したい。

S25-3 核酸医薬を用いたトランスサイレチン型アミロイドーシス治療

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

全身性アミロイドーシスに対しては、種々の疾患修飾療法が開発され、早期の正確な病型診断が重要となっている。特に重要なトランスサイレチン型 (ATTR) アミロイドーシスに関しては、2019年に核酸医薬が実用化され大変注目されている。遺伝性 ATTR アミロイドーシスは TTR 遺伝子変異に起因する常染色体優性遺伝の疾患である。本症に対する疾患修飾療法としては1990年代から肝移植が実施され患者予後が劇的に改善したが、侵襲性などの問題があった。2000年代に入り、TTR 四量体の不安定化が本症の原因であることが明らかになり、四量体安定化薬であるタファミジスの有効性が証明され、2013年に本邦で認可された。しかし、肝移植やタファミジスのみでは疾患の進行を完全に抑制できないなどの課題が残っていた。本症は典型的な毒性機能獲得型の疾患であり、また動物モデルで TTR 遺伝子をノックアウトしても明かな表現型を呈さない。また、TTR のほとんどが肝臓で産生されるため核酸医薬のデリバリーが比較的容易であることから、TTR mRNA を標的とした siRNA 製剤であるパチシランが開発され、RCT が実施された。その結果、パチシラン群でベースラインに比べ約 80% の血中 TTR 濃度の低下を認め、偽薬群に比べ有意差を持って主要評価項目である末梢神経障害 (mNIS+7) の改善が認められた。この結果を受け、パチシランは2019年6月に本邦で認可され、同年9月に使用可能となった。ASO 製剤であるイノテルセンも同様に、RCT で mNIS+7 を偽薬に比べ有意に改善させることが証明されている。更に現在、次世代 siRNA 製剤である Vutrisiran および次世代 ASO 製剤である AKCEA-TTR-LRX の第 III 相試験が進行している。また、頻度の高い老化関連疾患である野生型 ATTR アミロイドーシスに対しても、既に TTR 四量体安定化薬であるタファミジスの有効性が確立しており、現在 siRNA 製剤であるパチシランの第 III 相試験が進行している。

S25-2 デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法

青木 吉嗣

国立精神・神経医療研究センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、出生男児 4,000 人のうち 1 人の割合で発症する重篤な遺伝性筋疾患である。現在、これまでステロイド剤以外の治療法がほとんどなかった同疾患を対象に、20-30 塩基長程度のアンチセンス・モルフォリノ核酸を用いた、“エクソン・スキップ療法”の開発が有望視されている。演者らは、国産初のアンチセンス核酸医薬品の開発を目指して、モルフォリノ核酸のエクソン・スキップ誘導効果と安全性を、筋ジスマウスおよび筋ジスマモデルを用いて概念実証してきた。こうした状況を背景に本手法の臨床応用への期待が高まったことから、DMD 患者を対象に、エクソン 53 スキップ薬 (NS-065/NCNP-01: ビルトラルセン, ビルテプソ®) のファースト・イン・ヒューマン試験が、医師主導治験として当センター病院で世界に先駆けて実施され、治療効果を予測するジストロフィンの発現を確認することに成功した (Sci. Transl. Med. 10, eaan0713, 2018)。これを受けて、日本新薬 (株) が実施した企業治験では、DMD 患児を対象に、ビルトラルセンを週 1 回、計 24 回経静脈投与し (用量 80 mg/kg/回)、被験者由来骨格筋のウエスタンブロットでは、正常の 5% 程度のジストロフィン発現回復を確認できた。本剤は、既承認薬と異なる新作用機序を持ち、運動機能に対する有効性が示唆されており、筋ジストロフィーの進行を抑制し得る。ビルトラルセンは厚生労働省から、先駆け審査指定制度 (2015年10月)、希少疾病用医薬品の指定制度 (2019年8月)、条件付き早期承認制度 (2019年11月) の対象品目に指定され、2020年3月に製造販売承認された。ビルトラルセンは、アカデミアが開発初期から製造販売承認まで関与し、国内製薬企業と共同で開発した、国産初の核酸医薬品であり筋ジストロフィー治療薬である。

S25-4 中枢神経疾患に対する核酸医薬

横田 隆徳

東京医科歯科大学脳神経病態学分野脳神経内科

核酸医薬は疾患に関連する RNA 等を直接標的とするため作用機序が明確であり、従来標的とできなかった miRNA などの non-coding RNA や、スプライス制御や RNA-タンパク制御など多くの作用機序があつて広い臨床応用が考えられる。核酸化学・デリバリー技術の急速な進歩に伴い、2012 年以降は大手企業とベンチャー企業の参入が急増した。2016 年から脊髄性筋萎縮症を対象としたアンチセンス核酸であるスピラザ、家族性アミロイドーシスを対象とした siRNA であるオンパットロが神経難病に対する核酸医薬が次々と認可されて核酸医薬はついに幕を開けた。これらの核酸医薬は神経難病の原因治療として目覚ましい効果が確認され、脳神経内科領域のパラダイムシフトとなっている。本講演では、現在の中枢神経疾患を標的とした核酸医薬の化学、DDS、毒性の基礎事項、臨床応用現状について概観する。我々はアンチセンス核酸、siRNA と異なる分子構造と細胞内機序を有して、遺伝子抑制効果が顕著に高い DNA/RNA ヘテロ 2 本鎖核酸 (HDO) を開発してきた。さらに最近、静脈注や皮下注などの全身投与で血液脳関門 (BBB) を通過して脳脊髄の内因性遺伝子を高効率に制御できるヘテロ 2 本鎖核酸の開発に成功した。本講演では、ヘテロ 2 本鎖核酸の基礎的な化学構造、その臨床上の有用性や問題点について紹介する。

シンポジウム 26

S26-1 シナプス可塑性のトランスレーショナルリサーチ

高橋 琢哉

横浜市立大学大学院医学研究科生理学教室

外界からの入力に反応して脳が変化現象を「可塑性」と呼ぶ。シナプスレベルでの可塑性（シナプス可塑性）の基礎研究はげっ歯類の研究により多くの知見が蓄積されている。興味深い命題はまだまだ多く残されているが、一方で臨床への応用に耐えうるだけの強固な基礎研究の地盤は出来上がりつつあると考えている。しかしながら、その臨床応用は非常に乏しいというのが現状である。グルタミン酸シナプスは脳内での情報処理において中核的な役割を果たしている。脳に可塑性の変化がおこる際、グルタミン酸受容体である AMPA 受容体がシナプスへ移行することは当研究室の研究も含めた多くの研究が明らかにしている。

当教室では外界からの入力に依存して起こる AMPA 受容体シナプス移行を促進する化合物を特定しており、脳卒中後のリハビリテーション効果促進薬としての可能性を検証中である。現在げっ歯類においては劇的な効果が証明されており、霊長類においても同様の効果が見られている。臨床試験は今年度開始した。「リハビリテーション効果促進薬」という概念の薬剤は存在せず、実現すれば本邦に約 130 万人の罹患者がいる本疾患の治療に非常に大きな前進がもたらされ、罹患者の苦痛の軽減、社会復帰の増加、介護負担の軽減等、甚大な社会波及効果が期待できる。本薬剤についての当教室の最新の知見を紹介する。

現在の精神神経疾患の診断治療は生物学的根拠に乏しい。本講演では AMPA 受容体を認識する PET Probe の開発について当教室の最新の知見を紹介する。我々が開発した世界初の AMPA 受容体 PET probe によりヒトで AMPA 受容体を可視化できるようになった。この技術を用いて、「シナプス機能分子による精神神経疾患の再分類」が可能になり、今後の「基礎研究の根拠」に基づいた新規診断が可能になる。本講演では認知症の AMPA 受容体 PET probe 画像も含めて最新のデータを紹介する。

S26-3 精神疾患の病理；蛋白蓄積症の観点から横田 修^{1,2}, 三木 知子^{1,2}, 原口 俊³, 石津 秀樹⁴, 長谷川成人⁵, 寺田 整司², 山田 了士²

¹きのこエスポアール病院精神科, ²岡山大学大学院精神神経病態学, ³南岡山医療センター脳神経内科, ⁴慈恵病院精神科, ⁵東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

高齢者で頻度の高い神経変性病変は神経原線維変化 (NFT), A β 沈着, レビー小体, 嗜銀顆粒, TDP-43 陽性病変である。嗜銀顆粒病 (AGD) 例ではタウ陽性の granular/fuzzy astrocyte (GFA) が扁桃核にはほぼ必発し、次いで線条体, 前頭葉にも出現する。統合失調症と妄想性障害例の発症年齢は 20 代と 65 歳以降の二つのピークがあり、更に 45 才前後にも小さなピークがある。65 歳以上発症の遅発性統合失調症 (LOSD) にはこれらの加齢関連病変が関与している可能性がある。我々が病理検索した LOSD 例で経過の少なくとも中期まで認知症を欠いた症例のうち、65 才以上発症例では AGD と LBD が各 36.4% (対照群で 8.3%, 19.4%) で、AGD は対照群より有意に高頻度であった [1]。40~64 才発症の統合失調症では Braak stage と Saito AGD stage が対照群より有意に高度であった。40 歳未満発症 (14-38 才, 32 例) の統合失調症でも死亡時年齢をマッチさせた対照群より Braak stage は有意に高度であった。このタウ病理の特徴を 40 歳以下発症統合失調症 62 例で更に解析したところ、Braak stage は女性で男性より有意に高度で、AGD は男性例にしち認められず (15%)、扁桃核 GFA も男性 (56.4%) の方が女性 (42.9%) より頻度が高い傾向を認めた。GFA の分布は基礎疾患が AGD の場合は扁桃核優位の分布パターン、AD では線条体優位、PSP では前頭葉線条体優位となるが [2]、40 才以下発症統合失調症例では扁桃核優位型分布は 48% (AGD 有り 9%, AGD なし 39%)、線条体優位型は 10%、前頭葉線条体優位型は 3% に認められ、39% は GFA を欠いていた。これらの病変は高齢者で認められる加齢関連病変と連続しているため、それだけで 2~3 峰性の発症年齢分布を示す統合失調症全体を説明することはできないと考えられるが、臨床像, 薬物反応性, 予後への影響は検討されるべきかもしれない。[1] Nagao S. Eur Arch Psychiatr Clin Neurol 2014; 264: 317. [2] Miki T. Brain Pathol (in press)

S26-2 セロトニントランスポーターのエピゲノム解析による精神疾患と認知症の病態解析

岩本 和也

熊本大学大学院生命科学研究部分子脳科学講座

統合失調症や双極性障害は、人口の約 1% が罹患し長期間の治療が必要とされる重篤な精神疾患である。疫学研究から、発症には遺伝と環境要因の複雑な相互作用が関係していると考えられているが、確実な遺伝要因は同定されていない。我々は過去に双極性障害患者での DNA メチル化解析により、セロトニントランスポーター遺伝子 (SLC6A4) 内の 2 つの特定の部位 (CpG3 および CpG4) が、血液および死後脳試料において高メチル化状態を示すことを報告した (Sugawara et al., Transl Psychiatry 2011)。今回、双極性障害患者 450 例、統合失調症患者 440 例、健常者 460 例について、末梢血 DNA におけるメチル化状態を測定したところ、男性患者において CpG3 部位の高メチル化を確認した。CpG3 部位を人工的にメチル化すると、転写活性化能が著しく抑制された。また、扁桃核について MRI 脳画像を用いた解析を行った結果、低活性型 5-HTTLPR を持つ患者の左扁桃核の体積と、CpG3 の DNA メチル化率が逆相関を示すことを見出した。これらのことから、低活性型 5-HTTLPR を持つ男性統合失調症患者では、セロトニントランスポーターが高メチル化状態にあり、セロトニントランスポーター量の低下を通して扁桃核体積の減少が生じている可能性が示唆された (Ikegame, Bundo et al., Schizophrenia Bulletin, 2020)。本シンポジウムでは、新規 5-HTTLPR の同定、5-HTTLPR と老年期脳構造・認知機能との関連について我々の最新の知見を合わせて報告する。

S26-4 精神神経疾患の脳病理—かつて Dementia Praecox とよばれた病理から—

入谷 修司

名古屋大学医学系研究科精神医療学講座

現在の精神科診断体系につながる礎を作ったドイツのエミール・クレペリン (1856-1926) は、現在の統合失調症と呼ばれる疾患単位を、その臨床的症候や予後などから “Dementia Praecox” (早発性痴呆) と名付けカテゴライズした。その後、オイゲン・ブローラー (1857-1939) によって Schizophrenia (1908) と改称され、今日、広く利用されている診断基準の DSM につながる。当時 Dementia とは、現在の認知症とはちがいで、de (減退) + mentia (知的レベル) からなりたつ言葉で幅広く成人以降におきる精神的な不調を指していた。クレペリンの時代には、生物学的精神医学の研究法は、きわめて限られており、神経病理学的なアプローチが主であった。そしてクレペリンは、この疾患については何らかの神経細胞の不具合が存在していることを想起し、弟子のアルツハイマーたちが、精神神経疾患の脳病理研究を精力的に進めた。その結果、彼らの名前を冠した疾患をはじめ、変性疾患の脳病理や疾患単位に関して大きな進歩が得られた。一方、統合失調症などの脳病理については、特異的な所見や再現性のある形態異常が見いだされず、徐々にこの分野の研究活動も衰退していった。そして、1952 年の第一回国際神経病理学会 (Roma) において、“There is no neuropathology of schizophrenia” と結論づけられるに至った。しかし、1980 年代頃から、ゲノム精神医学や神経画像の進歩により、この疾患の脳組織に何が起きているかに再度興味があてられ、死後脳研究が進展していった。単に、神経病理学的手法にとどまらず、iPS 細胞研究の成果や、ゲノム改変モデル動物などの検証結果などから、この疾患の脳病理や神経病理学的所見を検証することによって、病態解明がすすめられるところまできている。

シンポジウム 27

S26-5 神経変性疾患における精神症状と病理

齊藤 祐子
都健康長寿医療センター神経病理

病理確定診断がなされた認知症例の病歴をみると、少なからず、これまで良く知られていた鬱のみならず、他の精神疾患あるいは精神症状の既往の記載を認める。以前演者は、1000例あまりの高齢者連続剖検例のうち、重複病理を持たない嗜銀顆粒性認知症の16例を抽出した。その臨床および病理の広がりの特徴を調べたところ、4例で、「統合失調症」の既往や、「躁うつ病」の既往を認知症に先立って認めた。さらに認知症を来し得る程度の嗜銀顆粒を多数認めた症例を調べたところ、明らかな認知症の記載はなかった3例中2例で自殺企図の既往を認めた。さらに別な観点で、臨床診断が「双極性感情障害」であった11例の剖検例の検討を行った。すると、嗜銀顆粒性疾患、皮質基底核変性症、レビー小体病などの認知症を来し得る器質的な病理が5例で認められた。さらにそれらのうち、若年例の嗜銀顆粒性疾患では縫線核などの脳幹に強く病変が認められる特徴があった。そしてそれらの例は認知症の程度は高齢では強く認められたが、若年では明らかではなかった。その後も双方の関係に着目して、臨床・病理連関を見てきたが、統合失調症としてフォローされていた例が、皮質基底核変性症を発症した例や、長年、鬱病と診断されていた剖検例では、嗜銀顆粒関連病理が縫線核に多数見られた例などを経験している。また同様の報告も散見される。ただ、常に問題となるのは、精神疾患の好発年齢は低く、高齢になってから剖検時病理で見られる病変との関連である。長期にわたる薬剤の影響も無視出来ない。しかし多数例の臨床・病理・生化学・ゲノム解析を積み重ねることで、精神疾患の病態解明に繋げることは不可能では無いと考えられる。それぞれの専門家が共同して研究をすすめる肝要であることを強調したい。

S27-2 リハビリテーションスタッフの役割と育成

大沢 愛子¹、前島伸一郎²、荒井 秀典³、近藤 和泉¹
¹国立長寿医療研究センターリハビリテーション科、²金城大学、³国立長寿医療研究センター

三省堂 大辞林 第三版によると、「母性」とは女性がつとされる母親としての本能や性質のことであり、母親として子を産み育てる機能のことをいう。一方、「父性」とは父親としての本能や性質とされる。これらはいずれも親としての立場から個々の性別に応じて用いられる言葉であり、「親」とは子を生んだ人、または他人の子を自分の子として養い育てる人、子をもっている生物というのが定義である。すなわち、認知症の医療・ケアにおいて、母性や父性を考慮するのであれば、認知症の人やその家族に対して、医療者は親の立場で接するということになる。これはある意味、強い立場にある者が弱い立場にある者の利益のためだとして、本人たちの意志は問わずに干渉したり支援したりするパターンリズムにつながることであり、一方、見返りを求めない無償の愛情を注ぐことにもつながる。このように考えたとき、日々認知症の人や家族と接している医療・介護福祉関係者は、何か違和感を抱くのではないだろうか？ 医療・介護福祉関係者と認知症の人や家族はもっと対等の関係であるべきであり、認知症の人と家族は一方的な支援や愛情を注がれるべき存在ではない。すなわち、認知症の人や家族に対して持つべき思いは、性別や親子関係というものを越えた人としての慈しみや愛情、尊敬の念である。確かに、男女の役割の違いや、いわゆる男性らしさ、女性らしさを重んじる高齢者も存在するため、スタッフ教育においては患者の特性や性格に合わせた臨機応変な対応やコミュニケーション能力を養う教育を行うが、それはあくまで認知症の人や家族の考え方に寄り添うためのスキルであり、スタッフの性別に関わらず習得すべき治療技術である。本講演では、リハビリテーション医療に対する当事者の感じ方の性差などのデータを示しながら、認知症の人とその家族の治療・ケアに関わるスタッフが身につけるべき考え方について再考する。

S27-1 認知症看護認定看護師の役割と育成

六角 僚子
三重県立看護大学

地域を含む病院や施設などにおける認知症看護（Dementia Nursing）の質の向上を目指し、2006年に日本看護協会が認定を開始し、10名の認知症看護認定看護師が誕生した。2020年6月現在、1565名の認知症認定看護師（以下DCN）が登録をしている。DCNの目的は、1. 認知症者とその家族支援に対する水準の高い看護実践、2. 看護職に対して認知症看護に関する指導や相談の対応、3. 認知症者の生命、生活の質、尊厳を尊重したケアを多職種と協働・連携、とされている。2016年度診療報酬改定では入院基本料等加算の1つとして【認知症ケア加算】が設けられた。急性期病棟をはじめ入院患者全般に認知症高齢者が増加し、「認知症高齢者に適切な処遇を行う」ためのコストを賄うための加算である。特に認知症ケア加算1では、「認知症患者の看護に従事した経験を5年以上有し、認知症看護に係る適切な研修（600時間以上）を修了した専任の常勤看護師」、つまりDCNが認知症サポートチーム（以下DST）の一員である要件も提示された。認知症ケア加算1を取得している病院の多くはDCNを専任配置し、チームの核となるような組織横断的なケアを実践している。内田ら（2018）は病院における認知症ケアのアウトカム評価票に関する研究において、「介入初日と最終日の2時点でBPSDに直接影響する【認知症症状・精神安定】の3項目では、80%以上の対象者が改善の判定であり、NPI-NH得点は、初日と最終日を比べると有意な改善がみられた（ $p < 0.05$ ）」と報告している。このように認知症ケア加算とその評価に関するDCNの役割は重要であるが、一方でDSTやDCN自身の成長や活動の振り返りが十分になされていないことが今後の課題であると考えられる。

S27-3 認知症領域における精神保健福祉士の役割と育成の課題

柏木 一恵
公益財団法人浅香山病院医療福祉相談室

統合失調症等の生活支援、地域移行・地域定着支援を主たる業務としてきた精神保健福祉士が認知症領域に広く関与するようになったのは、他の専門職と比して遅い方であろう。しかし認知症疾患治療病棟、認知症疾患医療センター等への配置基準に含まれたことによって職域が拡大し、精神科医療と介護・福祉領域の連携の担い手、地域包括ケアシステムのネットワーク作り、住み慣れた場所で暮らし続けることのできる地域づくりまで、その役割期待は広がってきている。認知症の人の意思決定支援、家族支援、成年後見制度への関与、虐待対応、終末期ケアや孤独死の予防、高齢者の交通アクセス権の保障など、認知症領域においては精神科医療とソーシャルワークが対応しなければならぬ課題が満載である。さらに認知症初期集中支援チームに上がってくる事例には、地域性もあると思うが、受診や治療を本人が望まないセルフネグレクトや脆弱な家族基盤によって、事態を深刻化させている事例が多い。また認知症の人に関わろうとしたら、精神や知的に障害をもつ子が同居していた、依存症の子が認知症の親を虐待していたなどといういわゆる8050問題に遭遇することも珍しくはない。このように認知症の人への関りは単に医療や介護だけでは完結しない事例もあり、複合的な問題に対処し、また認知症の人が排除されない地域作りまで視野に入れたソーシャルワーク実践が必要である。これが精神保健福祉士の課題であり、それを担うことのできる人材の育成を職能団体である日本精神保健福祉士協会としても取り組んでいきたいと考えている。

S27-4 特有のジェンダー課題とはどのようなものか —臨床心理士による介護者支援

原 祐子^{1,3}, 田島 美幸^{2,3}, 深津 亮¹
¹西熊谷病院埼玉県認知症疾患医療センター, ²慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, ³国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター

認知機能の低下をきたした患者は、様々な日常生活上の困難や行動・心理症状を現す。家族介護者は、患者の生活サポートと対応に多くの時間を費やし、患者と共に生きる。この時間は患者・介護者双方にとって生を確認する過程であると同時に、介護者にいつ果てるとも知れない身体的・精神的負担を強いる。

現代においても「介護は女性が担う」との固定化したジェンダー役割が根強い。現に介護者は女性に圧倒的に多く(66.0%)、介護・看護により離職する人も女性に多い(75.8%)。即ち多くの女性が社会からの無言の圧力により介護者役割を余儀なくされ、自らの望むライフコースを断念せざるを得ない現実がある。2019年11月「村一番の嫁」とされる70代女性が介護する90代の義理の両親と70代夫の3人を殺害する事件が発生した。介護者が献身的であるほど周囲に助けを求めにくく、孤立に陥っている恐れがある。

一方、マイノリティである男性介護者にも特有の苦勞がある。男性は地域の繋がりに乏しく、孤立無援に陥りながら、慣れない家事をこなす、介護に奮闘している人が少なくない。これまでの人生が如何に妻に支えられてきたかを痛感しながら介護に向かう男性もいる。このように、男女各々にはジェンダー特有の課題があり、男女共同参画社会を謳う我が国においてジェンダー意識の変革が喫緊の課題である。介護者を対象とする(1)カウンセリングによる心理的ケア、(2)行動理論やストレスケア等の心理教育、(3)ピア機能を活かしたグループアプローチ等が、心理職に要請される。介護者支援では、とりわけジェンダーに関するセンシティブリティが求められる。介護者が自らの大切な日常や価値観を守りつつ自分らしい介護スタイルを築いていくために、ジェンダーステレオタイプの影響を最小限にしながら、率直かつ誠実に自分と向き合える場を醸成したいと考える。当日は演者が関わる介護者カウンセリング、介護者講座の実践を紹介する。

シンポジウム 28

S28-1 甲状腺疾患・橋本脳症と認知症

米田 誠
 福井県立大学看護福祉学部・研究科

甲状腺疾患は、日本において700万人の患者が存在し、国民病の一つといえる。認知症を呈することも多く、その病態として甲状腺機能異常に伴うものと、免疫異常に伴う橋本脳症があげられる。いずれの病態でも早期の診断と適切な治療で軽快する「治る認知症 treatable dementia」と考えられ、認知症の診療において重要である。

甲状腺機能低下症では、思考緩慢、記憶力低下などの認知症をきたすことはよく知られている。甲状腺ホルモンの不足に加え、脂質・糖代謝異常・ビタミンB12欠乏・脳循環障害など多くの要因が認知症の発症に複合的に関与する。また、甲状腺機能亢進症(主にバセドウ病)においても、思考散漫・妄想から集中力・記憶力の低下を生じる。甲状腺機能異常に対する適切な治療によって軽快する。

橋本脳症は、慢性甲状腺炎(橋本病)に合併する自己免疫性脳症である。橋本脳症では、高率に認知症を呈し、認知機能低下、幻覚・妄想を呈することから、アルツハイマー病やレビー小体型認知症が鑑別となる。甲状腺機能が正常にもかかわらず認知症を呈し、副腎皮質ステロイド剤を主体とした免疫療法が奏効する。

本講演では、認知症の側面から、甲状腺疾患・橋本脳症をとりあげ、その診断と治療へのアプローチについて話をします。

S27-5 男女共同参画推進委員会によるアンケート調査 結果報告

松村美由起¹, 櫻井 博文², 石渡 明子³, 谷向 知⁴, 水上 勝義⁵, 高尾 昌樹⁶, 斉藤 祐子⁷, 栗田 圭一⁸, 吉田 真理⁹, 中西 亜紀¹⁰
¹東京女子医科大学附属成人医学センター脳神経内科, ²東京医科大学高齢総合医学分野, ³日本医科大学脳神経内科, ⁴愛媛大学大学院医学系研究科老年精神地域包括ケア学, ⁵筑波大学大学院人間総合科学学術院, ⁶国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部, ⁷東京都健康長寿医療センター研究所神経病理研究チーム, ⁸東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム, ⁹愛知医科大学加齢医学研究所, ¹⁰大阪市立弘済院附属病院

日本認知症学会の委員会の1つである「男女共同参画推進委員会」は、会員における育児・介護・短時間勤務、ワークライフバランス、日直・夜勤業務、就業継続や学会期間中の託児所など、取り組むべき課題の検討を行うため、アンケート調査を行った。WEB回答方式で、時期は2019年10月7日～11月19日までとし、394件の回答を得た。男性が69.2%と多く、40～50歳代が62.2%と半数以上で、医師は85.9%と最も多かった。勤務先は52.8%が病院、31.7%が大学であり、既婚者は85.2%、子育りが78.1%で、育児は主に女性が担っている割合が多かった。アンケートの回答からは、男女ともに女性の育児と就業の両立に対する一定の理解はされており、協力の意向もうかがえ、サポート体制は整いつつあるようであるが、育児休業の取得は12.7%にとどまり、実際の制度利用は多くないことが分かった。一方、要介護者の割合は15%と低いが、介護の分担は、まったくしていないとまだ足りない、を合わせると88%にのぼり、介護への関わりが乏しい実態も明らかになった。また、アンケート結果が今後の男女共同参画への十分な活用となるよう求める声も多く寄せられ、本シンポジウムではアンケート結果の報告をもとに忌憚ない意見交換をすることが出来ればと考えている。

S28-2 特発性正常圧水頭症の診断と治療

数井 裕光
 高知大学医学部神経精神科学講座

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)は、近年の複数の疫学研究によって、有病率が0.2～3.7%の高頻度の病態であることが明らかになっている。また頭部MRIやCTで、脳室系やシルビウス裂は拡大するが、高位円蓋部・正中中部が狭小化するdisproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)所見を鍵にiNPHが疑われる症例が増えている。しかしこのDESH所見は、iNPHの3徴が顕在化する前から認められる。またiNPHにはアルツハイマー病やレビー小体型認知症などの併存例が少なくないことが明らかになっている。従って、DESH所見を有する患者に3徴のいくつかを認めても、それらの症状がiNPHによるとは即断できない。そのため、iNPH疑い症例に対しては、慎重な鑑別診断と併存診断が必要である。

iNPHに対する治療は、シャント術で、我が国で行われた多施設共同研究SINPHONI、およびSINPHONI2の結果から、DESH例においては、それぞれ69%、63%の症例でmRSにおいて1段階以上の改善を認めた。これまでの研究から、シャント術の成績をよくする因子としては、シャント術前の症状が軽度であること、iNPHの罹病期間が短いこと、他疾患の併存がないことなどが報告されている。これらに加え、認知症専門医と脳神経外科医との円滑な連携も予後向上には重要である。本シンポジウムでは、2020年3月1日に発刊された特発性正常圧水頭症診療ガイドライン第3版のエッセンスを含め、iNPHと類似の症候を呈する疾患との鑑別診断のコツ、認知症専門医と脳神経外科医との円滑な連携体制構築などについて講演する予定である。

S28-3 うつ病・双極性障害～認知症との鑑別ではなく、両者の併存を前提として～

寺田 整司¹, 竹之下慎太郎¹, 三木 知子², 横田 修², 山田 了士¹
¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学, ²さきのこエスポアル病院 精神科

多くの認知症疾患において、非常に長い前駆期が存在することが明らかになりつつある。長い前駆期の存在を前提として考えれば、認知症疾患の前駆期において、主に精神症状のみを呈する場合も稀では無いと推測される。とすれば、その病態を、「器質性」と考えるべきか「内因性」と捉えるべきかという区別に拘泥する意義は小さい。両者の鑑別ではなく、併存を初期設定として、診療に従事すべきであろう。気分障害の存否と其の程度、認知症疾患の存否と其の程度、そして早急に治療を必要とする症候は何か、が重要である。それぞれを別個に推測するために有益な情報や所見は何かを検討する。

認知症疾患と気分障害との併存という視点からは、レビー小体病、嗜銀顆粒病・皮質基底核変性症・進行性核上性麻痺などの4リピーターオパチー、さらには脳血管障害などが重要な疾患である。本邦の神経病理領域からの報告も相次いでいる。我々の研究も含め幾つかを紹介する。現状では、生前段階での背景病理推定には非常に困難が伴うが、臨床領域からも少しずつ、有益な報告が蓄積されてきている。具体的な症例も提示し検討したい。「頭が働かない」という主訴で物忘れ外来を受診した60歳代の男性2例、および、うつ病およびパーキンソン病として治療中だが、症状が改善しないことを主訴として受診した70歳代の女性。まだまだ分からないことが多い分野であり、さらなる研究の進展が強く望まれる。

シンポジウム 29

S29-1 放射光を用いたレビー小体の微細構造解析

荒木 克哉^{1,2}, 八木 直人³, 永井 義隆⁴, 後藤 祐児⁵, 望月 秀樹²
¹市立豊中病院神経内科, ²大阪大学大学院医学系研究科神経内科学,
³高輝度光科学研究センター (JASRI), ⁴大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探査治療学, ⁵大阪大学国際医工情報センター

2012年、我々は大型放射光施設 Spring-8 において、パーキンソン病患者の脳内に見られる特徴的な蛋白質凝集体であるレビー小体の微細構造解析を開始した。具体的には、患者剖検脳を用いて、実在するレビー小体に放射光ビームを直接照射して構造を解析することを目標としたが、当時類似の研究や確立した測定手法は存在せず、研究は難航した。そのような状況で、2013年頃からαシヌクレインの異常凝集体が脳内を伝播するという報告が次々となされたことが、我々の研究を進める原動力となった。なぜなら、これらの伝播実験は、人工的に作成したαシヌクレインのアミロイド線維の断片を細胞や動物に接種するという手法を用いていたが、同様の現象がパーキンソン病患者の体内で起こっている、言い換えれば、パーキンソン病患者の体内にアミロイド線維が蓄積しているという十分な証拠はなく、我々の患者剖検脳を用いたレビー小体の微細構造解析の成果がまさにその証拠となる可能性があったからであった。その後も紆余曲折を経て、試行錯誤を繰り返して、我々は2015年12月に顕微赤外分光を用いてレビー小体では正常脳組織よりもβシート構造の割合が高く、その割合はコアと比べてハローで高いことを報告した (Sci. Rep. 2015)。その後、2019年8月にはマイクロビーム X線回折という手法を用いて、一部のレビー小体がアミロイド線維に特徴的なクロスβ構造を有していることを報告し、「パーキンソン病はアミロイドーシスの一種である」という概念を提唱するに至った (PNAS 2019)。さらに、我々はこれらの手法を用いてレビー小体とグリア細胞質内封入体 (GCI) では蛋白質レベルの構造にかなりの違いがあることを見出し、放射光が次世代の病理学的研究ツールとして、今後ますます発展していくことが期待される。

S28-4 薬剤性認知機能障害

足立 正
 鳥取大学医学部附属病院脳神経内科

これだけ多数の薬剤が使用されている現代において、あらゆる薬剤が認知機能に影響する可能性があるといっても過言ではない。特に高齢者においては、肝機能、腎機能が低下していることが多く、薬物動態や薬力学が若年者と異なるため認知機能に影響を及ぼしやすい。実臨床においては、認知症、せん妄をみた場合、原因となり得る薬剤の減量および中止が基本となるのは周知のとおりである。薬剤性認知機能障害を考える場合、以下の3つの視点が重要である。1つ目はせん妄の原因としての薬剤、2つ目は現在の認知機能障害に薬剤が影響しているか、3つ目は短期間または長期間内服することにより認知症発症のリスクが高まるか、という視点である。本講演では、実臨床でよく遭遇する場面を想定しながら、使用頻度の高い薬剤における認知機能障害 (せん妄を含む) について上記3つの視点から概説し、実際にどのように対応すべきか皆さんと考えたい。

S29-2 クライオ電子顕微鏡による生体分子・細胞構造の現状

吉川 雅英
 東京大学医学部生体構造学分野

2013年を境として、クライオ電子顕微鏡は、膜タンパク質、リボソームなどの複合体の構造解析法として、X線結晶解析にとって代わり、標準的な方法となりつつある。生体分子構造のデータベースであるPDBに登録されるクライオ電顕によって解かれた構造は毎年1.5倍のペースで増え、4年後には、生体分子の構造解析法としてX線結晶解析に量においても追いつくことが予想される。

東京大学では、1990年台から日本電子とも協力しながら、継続的にクライオ電子顕微鏡法を用いた研究を推進してきた。さらに、2017年度からはAMED創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業の構造解析部門として、日本全国の研究者・企業にクライオ電子顕微鏡による構造解析を提供している。これによって、我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目標としている。現在、50近くの課題を支援中であり、IgM抗体の構造 [1] や、ミトコンドリア外膜タンパク質透過チャンネルなど、教科書を塗り替えるような結果が出てきている。企業も6社が利用し、東京大学との共同研究としての成果も出始めている。

上記の結果は、主に、単粒子解析と呼ばれる試験管中の精製したタンパク質を観察する方法によって得られているが、細胞内の構造を観察するクライオ電子線トモグラフィー法の開発も活発に行われている。東京大学・吉川研究室でも、真核生物の鞭毛・繊毛を対象として、遺伝学とクライオ電子線トモグラフィー法を組み合わせ、繊毛の構築原理や動作原理を解明してきている。本講演では、こうした最新の成果を紹介しながら、クライオ電子顕微鏡による生体分子の観察 (単粒子解析) や、細胞観察 (電子線トモグラフィー) の日本の現状、そして未来に必要な事を議論させていただき予定である。

S29-3 誘導ラマン散乱イメージングの医学・生物学応用

小関 泰之

東京大学大学院工学系研究科電気系工学専攻

近年、ラマンイメージング技術の発展が著しく、様々な医学・生物学応用を生んでいる。ラマン散乱は光と分子の相互作用であり、分子振動スペクトルの光学計測法として使われてきたが、ラマン散乱光は微弱であるため、イメージングに適用するには長時間を要するという課題があった。近年、2色の光パルスを用いて高感度にラマン散乱を検出する誘導ラマン散乱 (stimulated Raman scattering, SRS) 顕微鏡法が登場し、高速なラマンイメージングが実現された。SRS 顕微鏡法の応用として、生体分子のスペクトル情報をもとに細胞や生体組織のイメージングを行う無標識観察や、同位体標識した分子やラマンタグを用いた代謝計測などが注目されている。本講演では、SRS イメージングの原理と、講演者らが開発を進めてきた高速・多色 SRS イメージングシステムについて紹介するとともに、SRS イメージングの医学・生物学応用について、講演者の研究内容を中心としつつ、アミロイドβやアセチルコリンの無標識観察、小さな生体分子の代謝イメージング、超多色イメージングなど、他グループの報告も交えて紹介したい。

S29-4 光濃縮型超高感度バイオセンサーによる認知症研究への展開飯田 琢也^{1,2}, 床波 志保^{2,3}, 中瀬 生彦^{2,4}

¹大阪府立大学大学院理学系研究科物理科学専攻, ²大阪府立大学研究推進機構LAC-SYS研究所, ³大阪府立大学大学院工学研究科応用化学分野, ⁴大阪府立大学大学院理学系研究科生物科学専攻

光と物質の電磁気学的な相互作用に由来する「光誘起力」によりミクロンオーダーの微小物質を捕捉・操作する光ピンセットは2018年ノーベル物理学賞の対象ともなり、生体分子の操作などナノ領域での発展も目覚ましい。このような光誘起力の作用範囲はレーザースポット径程度の領域に限られていたが、光加熱により生じる熱流体力学的作用、いわゆる「光誘起対流」により液体試料全体に分散するナノ・マイクロ物質の運動制御を行うフォトサーマル・フルイディクスに関する研究も盛んである[飯田 et al.,「光学」(2017)の解説記事など]。我々は、これら両者の光誘導力の特性を物理化学的なアプローチでデザインして利用し、核酸やタンパク質などの生体ナノ物質と分子認識を示すプロンプ粒子を「光濃縮」することで多種多様な特異的結合を促進してバイオ分析におけるケタ違いの高感度化と迅速化を可能とする生化学反応の光誘導加速の原理を解明して来た[特許出願中]。特に生体物質を対象とする場合には、熱の制御が重要課題であるが、構造の工夫によりほとんど試料に熱的なダメージを与えない光濃縮用基板の開発にも成功している[Science Advances (2020)など]。本講演では、これらの原理に基づいて研究開発を進めて来た「光誘導加速システム(LAC-SYS)」について紹介し、主にタンパク質などの生体ナノ物質ならびに微生物や細胞などのミクロンオーダーの生体構造を対象とした迅速・高感度なバイオ分析技術に関する最新の成果についても紹介する。また、LAC-SYSを用いた認知症などの神経疾患に関連する生体物質の検出・計測への応用可能性についても議論する。

謝辞：本研究は大阪府立大学キープロジェクト、JST 未来社会創造事業、科研費基盤研究(A)、科研費新学術領域「光圧ナノ物質操作」、株式会社村田製作所などの研究助成を受けた。

シンポジウム 30

S30-1 神戸市の目指す認知症の人にやさしいまちづくり

古和 久朋

神戸大学大学院保健学研究科

神戸市は1)認知症の予防・早期介入に関する研究の推進、2)充実した治療、介護の提供、3)認知症の方が暮らす地域の力を豊にする取り組みの推進、4)事故の予防と救済、を柱とする認知症にやさしいまちづくり条例を2018年4月に施行した。

事故の予防と救済については、2017年3月のJR東海判決、すなわち認知症の人と家族に事故補償の責任がない(場合がある)とした判決をきっかけとして、本人や家族の事故責任の有無にかかわらず被害者を救済する給付金制度と個人賠償責任保険を組み合わせた事故救済制度を構築し、2019年4月から運用を開始した。事故後の診断でも給付金は支給されるが、個人賠償責任保険を活用し十分な賠償金額を担保するには、事前の診断と保険への加入が必要(保険料は神戸市が負担)であり、認知症診断を積極的に進める施策もあわせて求められた。

そこで、二段階方式の診断助成制度が整備された。第一段階は「認知機能検診」と位置づけ、認知症の疑いの有無について市内436箇所の医療機関(主にはかかりつけ医)にて、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、認知症アセスメントツール(DASC-21)、そして神戸市医師会が独自で作成した問診票を用いて実施する。ここで認知症の疑いがあると判断された場合に第二段階の専門医療機関の受診へ進む。認知症疾患医療センター7施設など市内の医療機関計67箇所を実施する。担当医に必要とされた各種検査が保険診療により実施され、自己負担分の医療費は後日償還払いされるため、市民の負担額はゼロとなる。年間約3億円の事業費を個人市民税均等割として一人あたり年間400円の負担を頂いている。

今後は、診断助成制度により診断された軽度認知障害患者を対象とした認知症への進展予防のための介入機会の創出や、事故予防の観点から運転免許を返納した市民の生活支援などを通じて、認知症の人にやさしいまちづくりの実現が求められる。

S30-2 企業サポーターと共にめざすオレンジタウン

武地 一

藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科

認知症の人と家族、今後認知症とかわかる可能性のある多くの人にとって、暮らしの場に直結する「街」が、認知症を持っていても住みやすい場所であることが望まれる。そのため愛知県においては、オレンジタウン構想を策定し、様々な取り組みが行われてきた。そこで行われてきた諸施策の中でも、2018年度に開始された認知症の人にやさしい企業サポーター養成事業は中核となる取り組みであった。対象としてまず候補に挙げたのは、スーパー・コンビニなどの日々の食料品・雑貨の購入に関連する小売業、年金や買い物にも関係する金融業、外出に関連する交通運輸業、運動や娯楽に関する企業であった。事業検討委員会・作業部会では行政、医療、介護、福祉、住民、企業などの関係者が委員を務め話し合いや基礎調査を行った。その話し合いの中では、企業側から「職員にとって課題となるのは認知症の人だけではない」「パートの人が多く、研修時間の確保が難しい」「15分ぐらいのプログラムを希望したい」「研修時間は会社側がその時間の給与を払う必要がある」等様々な意見が出された。既存の認知症サポーター講座との関係も議論を行った。3年計画で初年度に企業の取り組み状況の確認や独自プログラム作成、一部企業でのトライアル研修を行った。2019年度には初年度に作成したプログラムを再検討し、それを元により多くの企業での研修を行い検証した。研修は45分とし、できるだけ参加者が能動的に考え、日頃の経験を共有することを重視し、企業と地域包括支援センターが協力できる流れを作るように配慮した。研修後、研修参加者にアンケートを行い分析した。対象は小売業153名、金融機関239名、交通機関605名、その他29名であった。認知症の人の症状、認知症の人の気持ち、認知症の人との接し方のポイント等の理解について、受講前と受講後で明らかな改善がみられた。今後、更に改良を続けオレンジタウンをめざしていきたい。

S30-3 認知症の人の身体合併症での入院へのサポートシステム

宮尾 眞一
名鉄病院名古屋市認知症疾患医療センター

認知症の人が身体合併症で入院するとしばしばせん妄やBPSDを発症するが、一般病院はこれらに構造上弱く、職員の知識・対応技術・経験が十分でないことがある。職員の負担や危険が増大しモチベーションが低下すると十分なケアが認知症患者へ行われにくい。安全確保のための身体拘束とそれによるせん妄やBPSD惹起という負の連鎖が起こる。薬理作用を十分検討されず、持参薬の安易な継続ないし中止、向精神薬の過剰あるいは過少投与がせん妄や過鎮静を招く。在院日数が非認知症患者の3倍近くになるため認知症であることが無視されることもある。入院してはじめて認知症が気づかれ対応が後手に回ることも少なくない。結果、身体疾患の治療が不十分あるいは認知症の問題が未解決のまま、早期退院を強いられることがある。認知症患者は入院によって廃用障害・摂食障害が発生しやすく、そのため運動機能・認知機能・栄養状態が入院中に悪化しやすいが、在院日数の問題で十分な対策がとられにくい。認知症の人の意思が治療に反映されているとは言いがたい。認知症特有の問題を配慮した退院支援がなされていないことがある。これらの問題は容易に解決することはできないが、病院全職員・認知症への理解の向上、対応困難な場合にすみやかに相談できる多職種専門チーム、そしてこれらの活動を病院全体の方針とする上層部の強力な支持は欠かせない。愛知県と名古屋市では、行政と医師会の支援を受け、これらの問題に積極的に取り組む「認知症対応モデル病院事業」の活動を行っている。

S30-4 認知症を地域で支える～SHIGETAハウスプロジェクトから地域ネットワークを構築する～

内門 大丈
湘南いなほクリニック

認知症などの高齢者を地域で支えるために、2005（平成17）年の介護保険法改正で「地域包括ケアシステム」の用語が初めて用いられ、2011（平成23）年の同法改正では、システムの構築が義務化された。しかし、高齢者にフォーカスをあてた地域包括ケアシステムでは、障害者、生活困窮者、8050問題などを含めたひきこもりなど地域の様々な課題などを救いあげることにはできない。今後の地域ネットワークのあり方としては、人と人、人と資源が世代や分野を越えてまるごとつながる地域共生社会の実現が望まれる。2018年8月からスタートしたSHIGETAハウスプロジェクト（2019年4月24日一般社団法人栄樹庵設立）は、繁田雅弘医師の生家を利用し、「認知症をもつ人とその家族にとって安心できる場」「認知症の啓発の拠点」として始まったが、現在は、「地域の人のための場」としても様々な活動（音楽家やプロスポーツ選手とのコラボレーション、「土と畑を楽しむ」などの企画）を展開している。2020年には、平塚三師会認知症プロジェクトや認知症初期集中支援事業との連携、初期研修医の地域医療実習の場など活動にひろがりを見せている。

S30-5 認知症の人の意思決定支援

成本 迅
京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

認知症の人が地域で生活するためには、医療福祉関係者のみならず、衣食住や移動、趣味などを提供する様々な民間企業との契約、及びそのための財産管理を行う金融機関の利用が必要である。また、就労を継続するには雇用契約を結ぶ必要がある。しかしながら、認知症により理解力、判断力が低下していることに付け込まれて、不当な契約を結ばされていたり、詐欺被害に遭ってしまったりすることがある。一方で、民間企業の側からすれば、後から契約が無効になる可能性があることで認知症の人に向けたサービス提供をためらうことになり、結果として認知症の人の地域生活に支障が出る。このため、認知症の人にやさしい街づくりのためには、これまで医療福祉の分野で行われてきた意思決定支援の考え方を民間企業にも移転していく必要がある。意思決定支援にあたっては、意思決定能力を評価し、能力に応じた意思決定支援を行うことが重要である。どのように低下しているかわかれば、それに応じた支援が可能となる。また、光熱費など生活に欠かせないものか、元本割れの可能性がある金融商品などリスクを伴う商品なのかによって必要とされる契約能力も変わってくる。医療同意能力については、理解、認識、論理的思考、選択の表明の4つの要素に分けて評価が行われ、インフォームドコンセントの有効性を評価しているが、一部は民間企業との契約にも応用することが可能であろう。また、このような考え方を各分野の民間企業に個別化して伝え、実務に落とし込んでいくことを支援することも重要と思われる。

学会賞受賞講演

基礎 認知症の進行を規定する因子の解析と診断・治療法への応用武田 朱公^{1,2}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府精神医療センターこころの科学リサーチセンター

アルツハイマー病をはじめとする認知症疾患の病態は未解明の部分が多い。タウ・アミロイドβなどの疾患関連蛋白が凝集して脳内に蓄積し、神経機能障害や細胞死を伴って認知症の発症に至ることは知られている。しかしながら、「1. 何故、病的蛋白の蓄積が始まるのか」、「2. 生じた病的蛋白の凝集体が何故、時間と共に多くなり、広がるのか」、「3. 病的蛋白の蓄積はどのように神経機能障害と関係しているのか」といった重要な問題が十分には解明されていない。演者らは特に「2.」の観点から、アルツハイマー病の進行を規定する因子に着目し病態研究を進めてきた。

アルツハイマー病にみられるタウ病理は脳内を定型的なパターンで進展することが知られている。この背景には、「タウ伝播」と呼ばれる病的タウの神経細胞間伝播機構が介在していることが示唆されている。演者らはタウ伝播を介在する特定の病的タウを同定し、それが病態マーカーや治療法開発の標的となる可能性を見出した。

また一方で、アルツハイマー病に複数の後天的危険因子が存在することが疫学研究などから示されており、これらの因子は神経病理の形成過程を修飾し病態を促進していることが示唆される。中でも糖尿病はアルツハイマー病の強力な後天的危険因子として知られているが、その病態修飾機序は未解明の点が多い。演者らは、糖尿病合併アルツハイマー病マウスを作製・解析することで、糖尿病がアルツハイマー病脳内病態に与える影響を明らかにしてきた。

本演題では以上の研究成果を概説し、認知症の進行を規定する因子とその診断・治療法への応用について述べてみたい。

[参考文献]

Takeda et al. Hypertension Research 2020
 Takeda et al. Frontiers in Neuroscience 2019
 Takeda et al. American Journal of Pathology 2017
 Takeda et al. Annals of Neurology 2016
 Takeda et al. Nature Communications 2015
 Takeda et al. PNAS 2010

臨床 アルツハイマー病の早期診断に資するバイオマーカーの探索

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

アルツハイマー病 (AD) の効果的な治療法や予防法を開発していく上で、AD の早期診断に資する低侵襲バイオマーカーが非常に重要な役割を果たすと期待されている。本講演では、我々がこれまで取り組んできたバイオマーカー研究に関して、次の2つの成果を中心に紹介する。1) 発症前アルツハイマー病の電気生理学的マーカーの探索; MCI 及び認知機能正常高齢者を対象に閉眼安静時の脳磁図シグナルを記録して脳領域毎のパワースペクトラムを求め、PiB-PET, FDG-PET, MRI 等の画像検査と組み合わせる解析を行った。その結果、局所脳磁図パワースペクトラムは、Aβ蓄積に伴う変化、AD病態の進行に伴う変化、ADに非特異的な変化に分離して評価でき、発症前ADの病態評価に有用であることを示した (Brain, 2018)。また、安静時脳磁図シグナルの Functional connectivity (FC) を詳細にすることにより、Aβ陽性の認知機能正常高齢者では、Default mode network 内の FC が Aβ蓄積に伴って有意に変化しており、これは、FDG-PET や structural MRI で捉えられるような down stream マーカーの動きがないような段階でも捉えられることを明らかにした (Sci. Reports, 2017)。2) 血液 Aβ バイオマーカーの開発; 島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同で、高精度に脳内 Aβ 病理の有無を正確に捉えられる血液バイオマーカーの開発に成功した (Nature, 2018)。これは、免疫沈降と質量分析を組み合わせることで血漿中の微量な Aβ 関連ペプチド (APP669-711, Aβ1-40, Aβ1-42) を測定し、それらの比を更に数学的に組み合わせるものをバイオマーカーとすることにより、PiB-PET 検査で評価した脳内 Aβ 病変の有無を 90% 近い正診率で推定できるものである。結果の信頼性は、当センターとオーストラリア (AIBL) の独立したデータセットで検証を行うことにより確認した。本血液バイオマーカー開発のその後の展開についても紹介する。

ディベート・セッション1

DS1-1 認知症診療に脳イメージング検査は必須か？
「Yes」の立場から

井門ゆかり

井門ゆかり脳神経内科クリニック

認知症診療において、症状を評価する認知機能検査と、形態や脳血流・神経機能を評価する各種イメージング検査は、車の両輪というべきもので、脳イメージング検査なしに鑑別診断は不可能である。当院に認知症疑いで受診し、頭部MRI検査の結果、脳神経外科に紹介したケースとしては、多発性の転移性脳腫瘍、外傷性くも膜下出血、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症などがある。また、比較的新しい脳梗塞やクロイツフェルト・ヤコブ病の所見が認められ、対応可能な脳神経内科に紹介したケースもあった。

典型的なレビー小体型認知症として紹介された患者が、MRI検査で正常圧水頭症が疑われ、手術で症状が改善したこともあった。レビー小体型認知症は症状からも診断は可能とされるが、できればDAT scanやMIBG心筋シンチなど、客観的な根拠が得られた方が、自信をもって治療が進められる。アルツハイマー型認知症でも海馬の萎縮が典型的なケースから、あまり萎縮がみられないケースまで様々であるが、非典型的な場合は脳血流SPECTの結果が参考になる。白質病変やラクナ梗塞など血管性の要素の影響を評価し、治療を検討する点からも、脳イメージング検査は必須と言える。

ディベート・セッション2

DS2-1 レヴィ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は同じ病気か？「Yes」の立場から

西尾 慶之

東京都立松沢病院精神科・神経内科

レビー小体型認知症認知症と認知症をともなうパーキンソン病は、「1年ルール」という境界によって隔てられている。しかしその境界は人工的かつ恣意的なもので、神経生物学的観点からは両者を連続したものと捉える方が自然である。本発表では、両者の間にある症候学的、神経病理学的共通性について議論する。

DS1-2 認知症診療では脳イメージング検査の役割を重視すべきではない

川畑 信也

八千代病院愛知県認知症疾患医療センター

実臨床で認知症を診断するための原則は、患者の生活状況をよく知る家族や周囲の人々からの詳細な病歴聴取と患者本人への丁寧な問診・診察である。この2つのステップで下した判断を補強するために神経心理検査を施行し、さらに頭蓋内の器質的疾患などを除外するために脳画像検査を行うのである。脳画像検査で認知症を診断するわけではないし診断をしてはならない。にもかかわらずMRIで年齢相応の脳萎縮がみられるから認知症ではないでしょうと診断をしている医師が少なからずみられる。脳画像検査を偏重した悪しき考えかたである。演者は、脳画像検査が全く不要であると述べているのではない。脳画像検査として最低限頭部CTスキャン検査を施行するだけで認知症診療は事足りると述べているのである。果たして脳画像検査は認知症診療で有力なツールなのであろうか。昨今アミロイドPETの役割が喧騒されるなかでアミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドラインでも認知症診療の肝のひとつである軽度認知障害に対する診療目的での使用は推奨されていない。認知症と診断するためには生活障害が存在することが必須である。この生活障害の有無は脳画像検査で判断することはできない。現行の認知症診断基準に準拠する限り脳画像検査は補助検査に過ぎないことは明白である。臨床像から認知症症状を発現していない患者に対して脳画像検査の結果で認知症であると判断を下してよいのだろうか。医学研究論文で認知症診療における脳画像検査を不要とするものはまず見当たらない。なぜならば脳画像検査を研究テーマとする専門誌が自らの存在を否定する論文を受け付けることはないからである。本ディベートでは、エビデンスの視点では脳画像検査は必要であるとの論説に反駁することは困難なことから臨床診療における実相から脳画像検査の限界について議論を進めていきたい。

DS2-2 レヴィ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は同じ病気か？「No」の立場から

渡辺 宏久

藤田医科大学脳神経内科

レビー小体型認知症(DLB)と認知症を伴うパーキンソン病(PDD)が同じ病気か異なる病気かについて結論はついていない。確かに、病理学的にはLewy小体の出現と、 α -シヌクレインの沈着は共通である。しかし、それで同じと言っても良いのだろうか？臨床的には、パーキンソンズムで発症例の認知症発症時期は平均6年目以降であるのに対し認知症で発症例のパーキンソンズム発症時期は平均2年以降である。パーキンソンズムの重症度やL-ドパに対する反応性はDLBとPDDで異なり、PDの診断基準を満たすパーキンソンズムを認めないDLBも一定以上ある。また、認知症前段階の認知機能低下様式がPDDとDLBで同じか否か不明で、DLBのMCIは、PD-MCIよりも認知機能の低下は重度との報告がある。PDDでは、認知症発症時期の違いに年齢、幻視の出現時期、皮質病理やブラークの乏しさや皮質におけるコリン系の欠乏の軽さ、などが影響するが、DLBではそのような違いは無い。さらに、APOE ϵ 4の頻度はAD病理を合併によらずDLBでPDDより高く、DLBのGBA変異の比率はADとPDの間であり、ゲノムワイド関連解析結果はPDとDLBで異なる。一方、 α -シヌクレインの病原性に関する未解明な点が多く、 α -シヌクレインが細胞死を引き起こすタイミングが不明で、他の機序が先行する可能性があり、 α -シヌクレインの毒性は動物モデルで証明されているのみで、その蓄積と神経変性との相関関係は不明である。胎児移植例におけるLewy小体の遅い発現からは、かなり遅い細胞間伝播と病理プロセスが想定され、動物モデルの結果とは大きくことなる。 α -シヌクレインの蓄積で、非運動症状を明確に説明できる臨床-病理相関のデータも乏しい。現時点でDLBとPDDを同じ疾患として論ずる根拠は乏しいと言える。

ディベート・セッション3

DS3-1 認知症ケアに advance care planning (ACP) は必要か? 「Yes」の立場から

篠原 真咲

三重県立看護大学在宅・公衆衛生看護学

平成30年には、厚生労働省は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」を制定した。その背景には、成年後見制度の利用の促進に関する法律を受け設置された成年後見制度利用促進委員会による「障害者や認知症の人の特性に応じた適切な配慮を行うことができるよう、意思決定支援の在り方についての指針の策定に向けた検討等が進められるべき」との指摘を受けた経緯がある。このガイドラインは支援環境を十分に整えることにより、認知症の人が自分で意思を形成し、それを表明し、その意思が尊重され、暮らし方・生き方を決めていくことができるとしている。つまり、認知症の人を取り巻く周囲の人が実践しようとする意思決定支援の基本的考え方(理念)や姿勢、方法、配慮すべき事柄等を整理して示し、これにより、認知症の人が、自らの意思に基づいた日常生活・社会生活を送れることを目指すものといえる。ここで advanced care planning (ACP) は、どの段階から始めればよいのかが問題となる。認知症状に伴い本人の意思決定能力が低下した場合、これまでの本人の暮らし方・生き方や生活歴を踏まえて、家族や周囲の多職種者が本人が望むであろう将来像を推測する。そして最も大切なことは、本人の意思決定能力が現存していることを前提に、本人の意思を形成し、表明し、それを関係職種、関係機関、関係者につないでいくことが重要であると考え、そして、認知症状の悪化による混乱と不安があることと、家族の意思が揺れ動くことをアセスメントし、その時に記録したものを経時的に重ねていきその内容を家族や周囲の多職種者が確認し振り返ることもこのプロセスでは重要である。

DS3-2 認知症ケアに advance care planning (ACP) は必要か? 「No」の立場から

山川 伸隆

医療法人いせ山川クリニック

アドバンス・ケア・プランニング(事前医療・ケア計画)とは、本人と家族が医療者や介護提供者などと一緒に、現在の医療や介護だけでなく、意思決定能力が低下する場合に備えて、あらかじめ終末期を含めた今後の医療や介護について話し合うことや、本人に代わって意思決定をする人を決めておくプロセスと言われています。このところ、特に痛や慢性疾患の当事者における ACP の実例が紹介されるようになってきました。しかしながらこのプロセスがなぜ思うように広まらないのでしょうか。内閣府の調査によれば、一般国民の60%近くが、人生の最終段階における医療・療養について今まで考えたことがあると答えましたが、医療・介護関係者であっても、その内容について家族や医療・介護関係者と詳しく話し合ったことがあるのは10%にも届きません。さらに、様々な取り組みを行ってもその%は殆ど増加していないのが現状で、当事者意識の低さが大きく関わっています。このような状況の中、認知症ケアに今の ACP は必要でしょうか。定義からすれば、意思決定能力低下が既にある程度起こっていると考えられる認知症当事者に対する ACP がそもそも当てはまらないという意見もあります。だとすれば、認知症当事者に対する ACP の最適な時期とはどのように判断するのか代理決定者、家族、医療者、介護提供者など関わる人達の負担は当然のことなのか症状や状況の変化が予想困難な認知症当事者に対して、ACP はどこまで本人の希望を反映できるのか等々疑問や課題は既に指摘されていますが、それに対する明確な答えや指針はなかなか出てこないと思われます。現在の ACP を推し進めるのではなく、課題把握と改善策の探求が必要です。ACP1.0 から ACP2.0 にするにはどうすれば良いのかを議論する機会にしたいと思います。

認知症 CPC 「認知症にかかわる医師のための臨床神経病理カンファレンス」

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

【概要】

認知症の診療において、その背景にある脳病理学的な変化を考えながら、患者さんと向き合うことは、たいへん重要なことです。アルツハイマー病、レビー小体型認知症、脳血管性認知症といった疾患だけではなく、さまざまな病態が認知症に関連します。もちろん、内服している薬による副作用で認知障害を認めることもあるのです。このセッションでは、2例の病理解剖によるCPCを行います。もちろん、脳に何らかの所見があった症例にしましたので、ぜひ詳細な病理所見をご覧ください。

1例目は、物忘れを主訴に病院を受診され、病理解剖で確定診断がなされた例ではしばしば経験しますが、一般の物忘れ外来ではあまり鑑別に入っていない疾患であること、種々のバイオマーカーの検索を行った例であることから、日常臨床にフィードバック出来たらと思い、取り上げました。またこの方はブレインバンクの生前登録をして下さった方でもあり、このような趣旨での貢献を望んでおられると思います。私たちは、このような方の臨床・バイオマーカー・病理所見から、日常臨床に還元できる簡便な早期臨床診断方法の確立、ひいては早期介入、根本治療へ向けての基礎研究への橋渡しを目指しております。

2例目は、それほど多くはない疾患を取り上げました。しかし、ここで呈示する症例は、日本の高齢化にともなって重要な病態となりつつあります。また、認知症の鑑別診断を考える上で、いくつか示唆に富むものと考えます。疾患に関しての一般的な解説なども行います。例年と異なり会場に参加しにくいですが、web配信もありますので、むしろご自宅などから気軽に参加いただき、楽しんでいただければと思います。

DC1 急速に運動・認知機能障害が進行し、もの忘れ外来受診後経過3年で死亡した83歳女性剖検例

臨床呈示：金田 大¹、松原 知康²、石井 賢二³、徳丸 阿耶⁴、
島田 齊⁵、佐原 成彦⁵、須原 哲也^{5,6}、村山 繁雄^{2,7}、齊藤 祐子²
¹医療法人さわらび会 福祉村病院、²東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム（神経病理学）・高齢者バイオリソースセンター、
³東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム、⁴東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、⁵放射線医学総合研究所脳疾患トランスレーショナル研究チーム、⁶国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命科学領域、⁷大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属子どもの心の分子制御機構研究センターブレインバンク・バイオリソース部門

ディスカッション：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

病理提示：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

【目的】もの忘れ外来にて血管性認知症と診断された症例の背景病理ならびバイオマーカーとの対比につき、貴重なブレインバンク生前同意例から学ぶ。

【症例】死亡時83歳女性
【既往歴・家族歴】特記事項なし

【臨床経過】

X-4年 8月 新盆の際、周囲に気遣うことなく真っ先に食事に手を出し、食べ続ける行動がおかしいと気付かれた。10月に転倒、右手指骨折し入院。退院後、尿失禁しているが気にしていない。年、季節を間違える。調理をしない。水泳・ヨガに行かなくなった。X-3年 2月A病院もの忘れ外来受診。脳血管性認知症の診断。5月歩行中に転倒、顔面打撲。歩行が遅くなり、6月階段から転落、肋骨骨折。B病院入院中せん妄。退院後から、家族を認識できない。箸を使えない。文字を書けない。言葉を話さなくなり、顔面後屈、介助歩行。いきなり立ち上がってそのままのめりに転倒を繰り返した。

X-2年1月 室内で一日何度も転倒。ADL徐々に悪化し全介助。X-1年4月 褥瘡形成。5月肺炎で入院。CVポート造設。X年2月39°Cの発熱、血圧低下、下顎呼吸で救急搬送、入院となった。

【入院時見聞】

ときに開眼するが自発語なし。呼びかけに反応なし。眼位は正面を向くが追視不能。挺舌不可。舌萎縮なし。顔面後屈姿勢で他動困難。四肢屈曲肢位拘縮あり。関節運動制限高度。自発運動認めず。

【主な検査所見】

血液検査：Alb 1.2 mg/dl Hb 5.1 g/dl βD グルカン：1,490 pg/IU 胸部XP：右肺炎 喀痰培養：EBSL 産生大腸菌 血液培養：Candida tropicalis, MRSAが検出。

【最終入院後経過】

抗生剤・抗真菌剤加療にて、全身状態は小康状態を取り戻した。家人よりブレインバンク生前同意の希望を頂き、tau-PET 実証研究を含む認知症関連マーカーバイオマーカーを検索した。感染症再燃の後、加療に反応なくなり、X年4月死亡。全経過3年8ヶ月。

DC2 独居生活で意識障害を主訴に救急外来に搬送された75歳男性の剖検例

臨床呈示：松尾 知彦
横浜旭中央総合病院

ディスカッション：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

病理提示：水谷 真志
国立精神・神経医療研究センター臨床研究部

【症例】75歳・男性

【主訴】意識障害

【既往歴】高血圧症 高尿酸血症

【家族歴】類症なし

【現病歴】20XX年12月27日、新聞の取り込みが滞っていることから、居室内で倒れ意識障害を呈しているところを親族に発見され近隣A病院に搬送された。右視床出血を認め保存的加療されたが高次脳機能障害を強く認め、同病院脳神経内科にコンサルトされた。頭部MRIにて多発する微小出血を認め、拡散強調像にて左半球優位に後頭葉以外の広範な大脳皮質にリボン状高信号を認めた。ミオクローヌス、脳波での周期性同期性放電（PSD）は認められなかった。翌年5月に当院脳神経内科に転院した。

【内服薬】オルメサルタン 10 mg 1T 1x 朝食後

アムロジピン 5 mg 1T 1x 朝食後

ランソプラゾール 15 mg 1T 1x 朝食後

【来院後経過】当院入院時に自発的な動きは無いが、呼びかけに対して発声を認めた。ミオクローヌス発作は認めなかった。その後無動性無言状態になり、同年9月には嚥下障害が重度であると判断され経鼻胃管での経管栄養を開始した。繰り返し脳波検査を施行したがPSDを認めなかった。頭部MRIでは皮質の高信号を継続的に認めた。誤嚥性肺炎を繰り返し生じ、抗生剤加療を行ったが耐性菌の出現もあり全身状態の増悪を認めた。発症から1年11ヶ月の経過で永眠された。

一般演題 抄録

P001～354

P001 アルツハイマー脳におけるラフトの脂質変化とγセクレターゼの局在・機能変化

羽田沙緒里^{1,2}, Hu Anqi¹, 村山 繁雄³, 森島 真帆³, 西村 正樹⁴, 鈴木 利治¹

¹北海道大学薬学研究院, ²産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門, ³東京都長寿医療センター研究所, ⁴滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】 孤発性アルツハイマー病 (AD) の発症メカニズムは多様であると考えられる。本研究では孤発性 AD におけるγセクレターゼの機能変化の原因を解明するために、γセクレターゼの活性が高い脂質ラフトにおけるγセクレターゼの局在と機能解析を行った。【方法】 AD 患者脳の膜画分から CHAPSO detergent registrant membrane (DRM) を単離しコレステロール含量とγセクレターゼの解析を行った。また培養細胞の膜脂質組成を変化させ、γセクレターゼの DRM 画分の分布と基質切断活性解析を行った。本研究は滋賀医大、北大の当該倫理委員会の承諾を得ている。【結果】 AD 患者脳ではγセクレターゼの DRM 画分の分布が変化し、ラフト画分の基質切断活性が変化していた。AD 患者脳のラフト画分ではコレステロール含有量が有意に変化したことから、培養細胞のコレステロール含有量を変化させ解析した結果、AD 脳と同様にラフト画分におけるγセクレターゼの分布と切断活性が変化した。【結論】 本研究によって、γセクレターゼに遺伝子変異がなくとも膜脂質組成が変化することによって、γセクレターゼの機能変化が起こることがわかった。一定数の孤発性 AD 患者では、膜脂質変化によるγセクレターゼの切断変化が AD 発症に関与している可能性が示唆された (Hata et al, Hum Mol Genet. 2020, 29, 382-393)。

P003 新規光酸化触媒による非侵襲的光酸化反応の確立

堀 由起子¹, 永島 臨², 小澤 柗太¹, 相馬 洋平², 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

【背景・目的】 アルツハイマー病 (AD) の発症原因として、脳内での Aβ の凝集・蓄積が挙げられる。我々はこれまで、凝集 Aβ 選択的に酸修飾を行う光酸化触媒を用いた光酸化反応を確立し、その凝集抑制効果と代謝亢進効果を明らかにしてきた。これは本手法の AD 治療法としての可能性を示唆するが、これまでに開発された触媒は脳移行性が極めて低いという問題があった。そこで脳移行性の高い触媒を新規に開発し、非侵襲的脳内光酸化反応を試みた。

【方法・結果】 分子量の小さい azobenzene-boron complex (Gon et al., 2018) に着目して、新規光酸化触媒を開発した。この触媒は 600 nm 付近に励起波長をもち、光によって励起されると折れ曲がり構造をとって基底状態に戻る。しかし凝集 Aβ との結合時には折れ曲がりが増大され、一重項酸素を産生して凝集 Aβ を酸化化する。合成 Aβ ペプチドを用いた検討から、本触媒による Aβ 特異的な酸化および凝集抑制効果が明らかになった。またこの触媒はこれまでの触媒に比べ高い脳移行性を有しており、AD モデルマウスに静脈内投与し脳外から非侵襲的に光を照射したところ、脳内での光酸化反応進行を確認すると共に、慢性的反応により脳内凝集 Aβ 量が減少した。

【考察】 新規光酸化触媒を用いた非侵襲的脳内光酸化反応に成功した。今後、更なる触媒改良を行うと共に、AD 治療法としての光酸化の可能性を追求したい。

P005 YAP 依存的ネクローシスは超早期アルツハイマー病態を制御する

田中ひかり^{1,2}, 本間 秀典¹, 藤田 慶大¹, 近藤 和¹, Jin Xiaocen¹, 田川 一彦¹, 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日本学術振興会特別研究員 PD

【目的】 アルツハイマー病 (AD) の新薬開発は「細胞“外” Aβ 凝集が神経変性過程の最上流である」という「アミロイド仮説」のもと開発が進められてきたが、細胞外 Aβ 除去に成功したものの、症状が改善されなかった。ゆえに細胞“外” Aβ 凝集以前の超早期に生じる脳内分子変化を解明し、新たな分子標的に対する治療を開発する必要があると考えた。【方法】 本研究室では超早期での Aβ の細胞“内”蓄積を世界に先駆けて報告した。また細胞外 HMGB1 がトリガーとなる MARCKS の異常リン酸化 (pSer46MARCKS) を同定した。本研究はこれらの先行研究をふまえて解析を進めた。【結果】 ネクローシスにより細胞外へ放出される HMGB1 が、ヒト髄液中で AD 発症前の軽度認知障害において AD 発症後よりも高値であった。これは AD 患者では発症前にすでに細胞死が活発に起きていることを示唆した。実際に pSer46MARCKS を用いて AD モデルマウスでの現在進行中の神経細胞ネクローシスの検出を試みた。超早期でネクローシスが盛んに起きていることがわかった。そしてこれは細胞内 Aβ が YAP を巻き込んで YAP の細胞生存維持作用が奪われ生じる「TRIAD」であることを突きとめた。また、細胞“内” Aβ は神経細胞死の後に細胞外に露出され、細胞“外”の Aβ 凝集のコアとなることを示唆した。【結論】 細胞外 Aβ 蓄積以前の早期段階から細胞死が起きていることを明らかにし、超早期段階の細胞死を標的とする YAP 遺伝子治療等の可能性を示した。

P002 マイクログリアによる光酸化 Aβ 代謝促進機構の解明

小澤 柗太¹, 谷口 敦彦^{2,3}, 清水 裕介², 王 文博¹, 小池 礼子⁴, 横島 聡⁴, 福山 透⁴, 高鳥 翔², 相馬 洋平², 金井 求², 堀 由起子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, ²東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学, ³東京薬科大学薬学部薬品化学, ⁴名古屋大学大学院創薬科学研究科

【背景・目的】 アルツハイマー病 (AD) の原因として、Aβ の凝集・蓄積が挙げられる。我々はこれまで、凝集 Aβ 選択的に酸修飾を行う光酸化触媒を開発してきた。この触媒を用いた AD モデルマウス脳内での光酸化反応によって、脳内凝集 Aβ 量が減少したことから、光酸化による凝集 Aβ 代謝亢進の可能性が示唆されている。そこで、その代謝亢進機構について検討を行った。【方法・結果】 合成 Aβ ペプチドを用いて作成した凝集 Aβ を光酸化し、野生型マウス脳に注射して脳内残存量を生化学的に定量した。その結果、非修飾 Aβ と比較して光酸化 Aβ の脳内残存量は少なく、光酸化 Aβ が代謝されやすいことがわかった。そこで、光酸化 Aβ の代謝機構としてマイクログリアによる分解に着目した。マイクログリア培養細胞株である MG6 に対して光酸化 Aβ を投与したところ、非修飾 Aβ と比較して、MG6 細胞内での分解が促進されることが明らかになった。また、野生型マウス脳内のマイクログリアを薬理的に欠失させたところ、光酸化による Aβ の分解亢進が抑制されることがわかった。【考察】 光酸化により凝集 Aβ の代謝が亢進すること、またその代謝機構としてマイクログリアが関与することが示唆された。今後、マイクログリアによる光酸化 Aβ 分解亢進機構の詳細を解明することに加え、AD 病態への影響について検討を行いたい。

P004 ミクログリアによるアミロイド β 線維食機構の解明

王 文博, 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

アルツハイマー病 (AD) の発症機序には、線維化したアミロイド β (Aβ) の脳内蓄積が重要であり、その代謝過程にはミクログリアが関与している。AD の遺伝学的リスク因子である TREM2 は、ミクログリアによる Aβ 線維の食に関与することが示唆されているが、その詳細な分子機構は不明である。

【目的】 ミクログリアにおいて TREM2 がどのように Aβ 線維の食を制御しているかを明らかにする。

【方法】 初代培養ミクログリアに蛍光標識した Aβ 線維を添加し、内在化量をフローサイトメトリーにより解析した。各種の遺伝子発現抑制や薬剤処理を行い、食活性への影響を評価した。

【結果】 ミクログリアによる Aβ 線維の取込み活性は、TREM2 やアダプター分子 DAP12 のノックダウンにより減少した。Aβ 線維の処理により AKT のリン酸化亢進が認められたことから、その上流にある PI3 キナーゼおよびその産物 PIP3 の関与についてさらに詳しく解析を行った。その結果、PI3 キナーゼの阻害剤が Aβ 線維の取込みを減少させた一方で、PIP3 代謝酵素のノックダウンは Aβ 線維の取込みを増加させた。

【結論】 TREM2 は DAP12、PI3 キナーゼを介して Aβ 線維の取込みを促進すると考えられる。さらに、PIP3 代謝酵素のノックダウンにより Aβ 線維の取込みが増加したことから、細胞内 PIP3 量を増加させることにより Aβ 代謝を促進できる可能性が示唆された。

P006 なぜ Aβ 沈着は脳で多く小脳で少ないのか—小脳からの盛んな Aβ 排出—

Shahnur Alam¹, 中野 将希², 石原 聖子¹, 宮坂 知宏¹, 角田 伸一¹, 斉藤 貴志³, 西道 隆臣⁴, 舟本 聡¹

¹同志社大学生命医科学部, ²滋賀医科大学医学部, ³名古屋市立大学医学部, ⁴理化学研究所

【目的】 AD 脳内 Aβ 沈着は脳で多く小脳に少ない。この傾向は、APP 過剰発現 AD モデルマウスでも認められる。果たして過剰発現にも関わらず小脳で Aβ 沈着が少ない理由は何か? 我々は、小脳には AD 化しない機構があると想定し、その探索を試みた。【方法】 (1) 7 週齢 App^{NL-KI} マウスにおいて、大脳皮質と小脳で APP 量と Aβ 量を比較した。(2) 4 ヶ月齢 App^{NL-G-FKI} マウスにおいて、大脳皮質と小脳の間質液中の Aβ 濃度を微量透析により検討した。(3) 野生型マウスの大脳皮質と小脳に、蛍光標識 Aβ42 を定位注入し、その拡散範囲を比較した。(4) 脳に注入した Aβ の排出経路を検討した。【結果】 (1) 小脳の APP と Aβ の量は、大脳皮質の場合の約 8 割であった。(2) 小脳間質液中の Aβ 濃度も大脳皮質の場合の約 8 割であった。(3) 大脳皮質では、注入直後の蛍光標識 Aβ42 は約 0.1 mm² の範囲で存在し、5 日目でもその範囲は維持されていた。一方、小脳では注入直後で既に約 0.4 mm² と検出範囲が広く、興味深いことに 3 日目に 1/4 ほどに減少していた。(4) 各脳部位に注入した標識 Aβ42 は、時間経過とともに深頸リンパ節に認められた。小脳に注入したマウスでは注入後 2 時間当該リンパ節の約 10% の範囲に標識 Aβ が検出されたのに対し、大脳皮質注入マウスの場合ではその検出範囲が約 0.5% にとどまっていた。【結論】 小脳で Aβ が沈着しにくい最大の理由は、その拡散と排出機構にあると考えられる。

P007 アルギニンメチル化が FUS の細胞間伝播に与える影響の解析

渡邊 成晃¹, 松川 浩二¹, Marc Suarez-Calvet³, Dorothee Dormann³, 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治療学社会連携講座, ³ルードビッヒ・マキシミリアン大学ミュンヘン

【目的】 FUS は ALS や FTLD において、細胞内封入体を形成する病因タンパク質である。様々な神経変性疾患において、病因タンパク質の神経細胞間伝播が病変拡大に関与する可能性が注目されている。そこで FUS の神経細胞間伝播について、*in vivo* 実験系ならびに培養細胞を用いた FUS 伝播測定系を用い検討した。

【方法】 ヒト synapsin I プロモータ下で、FUS と dTomato を自己開裂配列 P2A で繋いだ融合タンパク質を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV9-FUS) を作出し、P0 マウスの側頭静脈より導入した。FUS が神経細胞間を伝播すると、ドナー細胞では FUS と dTomato が共発現し、伝播の生じたレシビエント細胞には FUS のみが陽性となる。さらに、細胞間を伝播した FUS が会合し、発光を呈する細胞実験系 (FUS 伝播センサー細胞) を構築し、その機序を解析した。

【結果】 AAV9-FUS 発現マウス脳において、ドナー神経細胞の近傍に、細胞質に FUS のみが局在するレシビエント神経細胞が観察された。さらに、ドナー及びレシビエント神経細胞の FUS は非メチル化アルギニン FUS 特異抗体に陽性を呈した。そこで FUS 伝播センサー細胞にメチル化阻害薬 AdOx を投与したところ、FUS の細胞間伝播が有意に促進され、これはメチル化酵素 PRMT1 の発現によって抑制された。

【考察】 本研究結果から、FUS の神経細胞間伝播が示された。アルギニン残基の低メチル化が FUS の細胞間伝播を促進する可能性が示唆され、今後両者の関係を詳細に検討する。

P009 DNAH14 改変マウスにおける脳室上衣線毛機能障害と遅発性慢性水頭症の発現

川村 海渡¹, 宮嶋 雅一², 中島 円¹, 多田 昇弘³, 秋葉ちひろ², 荻野 郁子¹, 徐 寒氷¹, 蒲原ちひろ¹, 新井 一¹
¹順天堂大学医学部脳神経外科, ²順天堂東京東高齢者医療センター脳神経外科, ³順天堂大学院医学研究科アトピー疾患研究センター

【目的】 脳室線毛機能障害と水頭症発現の関連が報告されているが、遅発性慢性水頭症モデルの報告は少ない。我々は過去に、家族性 NPH を発症した 1 家系から線毛内腕ダイニン遺伝子である DNAH14 の欠損を報告した。今回我々は DNAH14 改変マウスを作成し、遅発性慢性水頭症の動物モデルを確立する。【方法】 CRISPR/Cas9 システムにより DNAH14 改変マウスを作成した。Real-time PCR 法で該当遺伝子の発現、8、16 週齢での脳室の形態変化、および免疫染色での障害蛋白の免疫反応性を評価した。続いて電子顕微鏡により脳室上衣の線毛構造を観察し、マイクロビーズを用いた線毛運動を評価した。認知行動試験は 24 および 48 週齢において Y 迷路試験を行った。【結果】 改変マウスにおいて DNAH14 の発現は野生型と比較し 80% 低下していた。脳切片の HE 染色では 8 週齢では脳室拡大を認めず、16 週齢で脳室拡大を認め、免疫染色で DNAH14 の免疫反応性の低下を認めた。電子顕微鏡ではダイニンや線毛構造の明らかな変化を認めなかったが、マイクロビーズを用いた観察では、脳室線毛運動の指向性の異常が確認された。Y 迷路試験における交替行動率は 24 週齢では低下は認められず、48 週齢において低下を認めた。【結語】 DNAH14 改変マウスでは脳室線毛機能障害を認め、遅発性に水頭症、認知機能障害を呈し、モデル動物として適当と考えられた。

P011 アルツハイマー病 continuum における病態進行とネットワーク機能変化の関連

岩田 香織, 加藤 隆司, 新畑 豊, 櫻井 孝, 文堂 昌彦, 田中 美香, 服部 英幸, 鷺見 幸彦, 伊藤 健吾, 中村 昭範, MULNIAD Study Group
国立長寿医療研究センター

【目的】 アルツハイマー病 (AD) continuum に生じるネットワーク機能障害と病態進行との関連を明らかにすることを目的に、Default mode network (DMN) の機能的連結 (FC) の変化を安静時 fMRI で評価し、複数の脳画像から得られる病態進行指標との関連を検討した。【方法】 対象は PiB-PET でアミロイド (Aβ) 陰性判定の認知機能正常高齢者 (CN-) 51 名、陽性判定の CN (CN+) 15 名、MCI 7 名、AD 6 名の計 79 名 (年齢 74.8±5.5 才, 男性 44 名)。DMN の FC は、安静開眼時 fMRI 画像を用い、楔前部に置いた seed からの FC map を作成して評価に用いた。Aβ 蓄積は PiB-PET の皮質平均集積度、タウ・神経変性は THK5351-PET の皮質平均集積度、脳局所ブドウ糖代謝の低下は FDG-PET score、内側側頭葉萎縮は MRI 画像の VSRAD score を求めて病態進行の指標とし、FC map 画像に対する重回帰分析を行った。【結果】 FC map の群間比較では、DMN の FC は、CN+ > CN- > MCI/AD 群の順に強く、CN+ で代償性に FC が増強していることが示唆された。重回帰分析では、CN 群内で FC の強さはいずれの指標とも正の相関を認めたが、MCI/AD、及び Aβ 陽性群では、逆に全ての指標と負の相関を認めた。また、FC の変化との関連が最も強いのは FDG-PET score であった。【結論】 AD continuum における DMN の FC は、前臨床期では増強し、病態の進行に伴って低下していくといった 2 相性を呈する。局所ブドウ糖代謝の低下では、FC の変化と関連の高い病態指標であった。

P008 AD におけるミクログリアのカンナビノイド受容体 2 型を介した神経炎症調節について

祖父江 顕¹, 小峯 起¹, 遠藤 史人¹, 村山 繁雄², 斉藤 貴志^{3,4}, 西道 隆臣⁴, 山中 宏二¹

¹名古屋大学環境医学研究所病態神経科学, ²東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク, ³名古屋市立大学脳神経科学研究科, ⁴理化学研究所脳神経科学センター

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 脳の老人斑に集簇するグリア細胞の一種であるミクログリアは Aβ 除去や神経炎症へ寄与していることが示されている。しかし、AD 病態に関わる神経炎症因子とその制御については不明点が多い。このような背景から、本研究では AD 患者脳および AD 患者脳内のアミロイドの蓄積を忠実に再現する App^{NL.G.FNL.G.F} (APP-KI マウス) から磁気細胞分離法で単離したミクログリアを用いて次世代シーケンズを行い、炎症関連遺伝子の発現変化を解析したところ、カンナビノイド受容体 2 型 (CB2) が共通して上昇していることが確認できた。培養ミクログリアに CB2 アゴニストである JWH133 を添加した際に IFN-γ により上昇した Tnf-α や Cxcl10 の発現が抑制された。さらに、APP-KI マウスに JWH133 を連続投与することによって認知機能の低下が改善した。また、投与後に磁気細胞分離法でグリア細胞を抽出し、qPCR を行った結果、ミクログリアにおける C1q やアストロサイトにおける H-2d および Psm8b の発現の低下などグリア細胞の活性化が抑制されていることが明らかとなった。これらのことからミクログリアにおける CB2 の刺激によりアストロサイトの活性化が抑制され、それによって神経炎症および認知機能の低下が改善されることが示唆された。

P010 認知症に対するタウ点鼻ワクチンの開発

今村 恵子^{1,2,3}, 竹内 啓喜^{1,4}, 佐原 成彦⁵, 田平 武⁶, 須原 哲也⁵, 高橋 良輔¹, 樋口 真人⁵, 井上 治久^{1,2,3,7}
¹京都大学iPS細胞研究所, ²理化学研究所バイオリソース研究センター, ³理化学研究所革新知能統合研究センター, ⁴京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学 (順天堂内科), ⁵国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所, ⁶順天堂大学, ⁷京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構

【目的】 アルツハイマー病や前頭側頭型認知症をはじめとする高齢者の認知症は、超高齢化とともに増加の一途を辿ることが想定され、その対策は喫緊の課題となっている。多くの研究から、認知症発症前の介入が重要であることが示されており、遺伝子治療技術を利用した免疫療法によって、タウオパチーによる認知症予防を目指す。【方法】 変異型タウ蛋白を細胞外に分泌するように設計した遺伝子治療用シグナルペプチドを構築し、タウオパチーモデルマウスにおける点鼻ワクチンの効果を検討した。【結果】 点鼻ワクチンにより、タウオパチーモデルマウスの脳において、抗タウ抗体価の上昇、タウ蛋白蓄積の減少、グリア炎症の改善が示された。また、脳 MRI で観察される脳萎縮と PET で観察される脳内炎症の改善を認め、さらに行動試験における認知機能障害の改善を認めた。これらの結果から、タウに対する点鼻ワクチンは、タウオパチーモデルマウスの病態抑制に有効であることが示された。【結論】 臨床で認可されている認知症治療薬は、現在のところ神経伝達を制御する対症療法が中心である。タウ点鼻ワクチン療法は、タウオパチーによる認知症予防効果が期待される。本研究は超少子高齢社会における高齢者の認知症予防に貢献し、医学的・社会経済的にも高度の意義を有すると考えられる。

P012 アルツハイマー病、軽度認知障害、認知機能正常高齢者の THK-5351 PET 集積

二橋 尚志¹, 櫻井 圭太¹, 加藤 隆司^{1,2}, 岩田 香織², 木村 泰之^{1,2}, 鈴木 啓介³, 山岡 朗子³, 辻本 昌史³, 武田 章敬³, 新畑 豊³, 文堂 昌彦³, 中村 昭範², 伊藤 健吾^{1,2,4}, MULNIAD 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物忘れセンター, ⁴国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター, ⁵国立長寿医療研究センター

【目的】 18F-THK-5351 (THK) は、タウと MAOB に結合する。本研究の目的は、認知機能正常高齢者 (CN) における THK の分布を明らかにし、アミロイド PET 陽性のアルツハイマー型認知症 (AD)、軽度認知障害 (MCI)、CNp、アミロイド PET 陰性の CNn における THK 分布の違いを明らかにすることである。【方法】 対象は、AD18 症例 (68.4±8.1 歳)、MCI7 症例 (78.6±2.9 歳)、CNp10 症例 (75.1±3.4 歳)、CNn31 症例 (73.4±4.8 歳) を対象とした。CNn 群を年齢により 3 群 (70 歳以下 9 名、71-75 歳 12 名、75 歳以上 10 名) に分割し、視覚評価を行った。群間比較は、SUVR 画像を使用し SPM による分散分析を行った。【結果】 CNn 群の視覚評価では、側頭葉、帯状回、前頭葉底部の集積が加齢により増加した。AD では、MCI、CNp、CNn に比し、頭頂側頭連合野、後部帯状回/楔前部、前頭葉で THK の有意な集積増加を示した。MCI の THK 集積は、AD に類似するもの程度は低かった。CNp と CNn 間では集積に有意差のある領域は見られなかった。【結論】 アミロイド PET 陰性の認知機能正常者では、加齢性の MAOB 軽度集積増がある。AD continuum の中では、MCI 段階で正常加齢を超える集積増が現れ、病期進行につれ MAOB/Tau 蓄積が増加することが示唆された。

P013 Association of PGRN and PSAP with tangle pathology in Alzheimer's disease

Mensaikhan Anarmaa, 遠山 育夫, Walker Douglas
滋賀医科大学神経難病研究センター

Progranulin (PGRN) and prosaposin (PSAP) have lysosomal and neurotrophic properties. Reduced amounts of PGRN in mutant tau expressing Alzheimer's disease (AD) mice showed exacerbated tau pathology. The role of PGRN and PSAP in tangle formation needs to be studied. We employed fixed human brain tissue sections of middle temporal gyrus from control and AD cases, and superior frontal gyrus from a presenilin-1 mutated case and granulin mutated cases. Colocalization of PGRN and PSAP with tangles was identified by fluorescent immunohistochemistry, and their fluorescence intensities were measured in phosphorylated tau (p-tau) positive tangles and adjacent neurons. Reduced levels of PGRN and PSAP were detected in tangles compared to control neurons in all groups. Average levels of PGRN in control neurons were decreased as disease developed. In AD, PGRN and PSAP were absent in mature tangles. The levels of PGRN and PSAP negatively correlated with p-tau. This was also observed in the presenilin-1 mutated case. Granulin mutated cases showed no PGRN in most neurons, but continued expression of PSAP. Results suggest that reduced levels of PGRN and PSAP in neurons may lead to tangle formation.

P015 レビー小体型認知症における脳内ミクログリア活性化とタウ沈着の検討

武内 智康¹, 寺田 達弘¹, 横倉 正倫², 吉川 悦次³, ニッ橋昌実³,
尾内 康臣¹

¹浜松医科大学生体機能イメージング研究室, ²浜松医科大学精神科, ³浜松ホトニクス中央研究所

【目的】 レビー小体型認知症 (DLB) は α シヌクレインが主な病因蛋白とされるが、タウ沈着も病理学的に認められる。アルツハイマーではミクログリアの活性化が示されているが、DLB でもミクログリアの活性化が報告されている。今回 DLB 患者において、ミクログリア活性化とタウ沈着の計測を行うことで、DLB における脳内タウ沈着、神経炎症を検討した。【方法】 DLB 群 10 人および健常群 16 人に対し、タウ凝集体に対するトレーサーである [¹¹C] PBB3 と活性化ミクログリアのトレーサーである [¹¹C] DPA713 の PET 撮像を実施した。結合能は Simplified reference tissue model (SRTM) を用いて評価した。結合能画像は PMOD ソフトウェアを使用して算出した。SPM8 の two-sample t-test と ROI 法を用いて DLB 群と健常群で比較し、結合能に差のある部位を検討した。【結果】 DLB 群は健常群と比べて、後頭葉や側頭、頭頂葉で [¹¹C] PBB3 の集積が上昇していた。 [¹¹C] DPA713 では、後頭葉優位に大脳皮質全体で集積が上昇していた。【結論】 DLB 患者において、脳内タウ沈着が PET によって確認された。今回の結果は、これまで病理学的に報告されてきたものと一致していた。側頭葉内側から後頭葉へのタウ分布は、DLB の病態を表していると考えられた。今回の検討から、タウ沈着とミクログリアの活性化との直接的な関係は見いだせなかったが、共通する後頭葉での上昇がタウが神経炎症の誘因物質となっている可能性を示唆している。

P017 心房細動アブレーション治療における脳画像所見と認知機能の変化

加藤奈津子^{1,3}, 村賀香名子⁷, 平田 佳寛¹, 新堂 晃大¹, 松浦 慶太¹,
伊井裕一郎¹, 田部井賢一³, 志賀真理子², 佐藤 正之^{2,3}, 藤田 聡⁴,
香川 芳彦⁴, 藤井英太郎⁴, 伊藤 正明⁴, 海野 真記⁵, 前田 正幸^{5,6},
富本 秀和^{1,2}

¹三重大学神経病態内科学, ²三重大学医学部附属病院認知症センター, ³三重大学認知症医療学講座, ⁴三重大学循環器・腎臓内科学, ⁵三重大学放射線診断科, ⁶三重大学先進画像診断学講座, ⁷日本医科大学脳神経内科

【目的】 心房細動 (AF) 患者では認知症リスクが高まるとされ、認知機能障害と皮質微小梗塞、慢性脳低灌流などの関連が示唆されている。我々は、AF に対し ablation を行う患者に高次脳機能検査と 3D-DIR 法を用いた脳 MRI を施行し、経時的変化を評価した。

【方法】 当院で平成 29 年 8 月～平成 30 年 3 月に ablation を行った AF 患者 74 名 (男性 53 名, 女性 21 名, 年齢 32-86 歳) に対し、術直後 (1-3 日) と慢性期 (6 か月後) に脳 MRI (DWI, 3D-FLAIR, DIR, T1 強調画像, SWI) と高次脳機能検査を施行した。【結果】 術直後の脳 MRI では 72 例中 62 例で DWI, DIR 画像で脳塞栓を認め、慢性期には 41 例で病変が消失していた。病変の個数でみると、術直後に DIR で認められた 362 個の病変のうち慢性期に 327 個が消失し、皮質病変で消失率が高かった。MMSE (66 例) は術直後 27.9±2.4 点、慢性期 28.5±2.0 点 (p=0.04) と改善し、RBMT, MCAS, TMT-A/B も有意に改善した。また、BNP と MCAS に正の相関、BNP と語想起、LAVI と RBMT 遅延再生に負の相関を認め、心機能改善が高次脳機能の改善と関わっていることが示された。

【考察】 Ablation 操作により塞栓が生じるが、半年後には約 9 割の病変が消失する。半年後に全般的な認知機能改善を認め、一部で心機能改善と相関していることから、アブレーションによる慢性脳低灌流の改善が認知機能改善に寄与していると考えられる。

P014 Mitochondrial and glycolytic impairment in Alzheimer's disease: PET study

寺田 達弘^{1,2}, 小尾 智一², 武内 智康¹, 松平 敬史^{1,2}, 高嶋 浩嗣^{1,2},
川口 典彦², 荒木 保清², 塚田 秀夫³, 尾内 康臣¹

¹浜松医科大学先端医学教育研究センターフォトニクス医学研究部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, ³浜松ホトニクス中央研究所

[Objective] No study exists about the difference between glycolysis-related glucose metabolism and electron transport chain-related mitochondrial activity in early Alzheimer's disease (AD) in vivo. We measured the availability of mitochondrial complex-I (MC-I) by [¹⁸F] BCPP-EF, and compared [¹⁸F]BCPP-EF uptake with [¹⁸F]FDG uptake in the living AD brain. [Methods] Written informed consent was obtained from all participants after oral explanation with documentations about this study. Inter- and intra-subject comparisons were performed regarding the levels of mitochondrial activity ([¹⁸F]BCPP-EF), glucose metabolism ([¹⁸F]FDG) and cognitive functions. [Results] The [¹⁸F]BCPP-EF SUVR, but not [¹⁸F]FDG SUVR, was significantly lower in the temporoparietal region highlighting the parahippocampus in AD. Robust correlations between the [¹⁸F]BCPP-EF SUVR and [¹⁸F]FDG SUVR were observed in several brain regions, except the parahippocampus, in AD at CDR0.5. [Conclusions] Mitochondrial dysfunction in the parahippocampus occurs earlier in AD. Mitochondria-related energy failure may precede glycolysis-related hypometabolism in regions with pathologically-confirmed early neurodegeneration in AD.

P016 本邦のラクナ梗塞患者における NOTCH3 遺伝子変異の保有率と臨床的特徴

鷺田 和夫¹, 岡田 敬史¹, 古賀 政利², 豊田 一則², 岡崎 周平³,
小泉 崇⁴, 水田依久子⁴, 水野 敏樹⁴, 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脳血管内科, ³大阪大学神経内科, ⁴京都府立医科大学脳神経内科

【目的】 CADASIL は最も多い遺伝性脳小血管病で、その有病率は 2-5 人/100,000 とされている。近年、非典型的な臨床症状を呈する CADASIL 症例が多く存在することが明らかとなっており、潜在的な NOTCH3 遺伝子変異は予想以上に多い可能性がある。本研究では本邦で初めて、ラクナ梗塞で入院となった症例における NOTCH3 遺伝子変異の頻度や変異例の臨床的特徴を解析した。【方法】 2011 年 1 月から 2018 年 4 月までの間に当院に入院した穿通枝領域の脳梗塞症例 1094 例を対象とし、そのうち高血圧がないにも関わらず白質病変 (Fazekas スコア 2 または 3) を有する症例 31 例 (Phase 1 コホート) と 60 歳以下の症例 54 例 (Phase 2 コホート) における NOTCH3 遺伝子変異を調べた。末梢血から抽出したゲノム DNA の NOTCH3 のエクソン 2-14 における EGF-like repeat の変異をダイレクトシーケンシング法で解析した。【結果】 Phase1 コホート 31 例のうち 2 例, Phase2 コホート 54 例のうち 1 例, 計 3 例に R75P 変異を認めた。R75P 変異の頻度は 3.5% (3/85) で、日本の一般集団 (4.7kJPN) と比べ有意に多かった (オッズ比 58.2, 95% 信頼区間 11.6-292.5)。3 例はいずれも脳卒中の家族歴があり、中等度以上の白質病変を有していたが、片頭痛や側頭極病変など典型的な CADASIL の所見は有していなかった。【結論】 高血圧がなく中等度の白質病変を有し、若年発症症例の中に NOTCH3 変異を有する症例が多い可能性があり、潜在的な CADASIL として注意が必要である。

P018 地域一般住民における海馬容積の加齢変化と APOEε4 の影響: 10 年間の追跡

西田裕紀子¹, 中村 昭範¹, 大塚 礼¹, 加藤 隆司¹, Kersten Diers²,
岩田 香織¹, 丹下智香子¹, 安藤富士子^{1,3}, 下方 浩史^{1,4}, 荒井 秀典¹

¹国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, ²German Center for Neurodegenerative Diseases, ³愛知淑徳大学, ⁴名古屋学芸大学

【目的】 海馬は認知症病理に関わる重要な脳領域だが、通常加齢を長期的に追跡した研究は稀少である。本研究では地域在住者を対象に海馬容積の 10 年の加齢変化と APOEε4 の影響を明らかにする。

【方法】 老化に関する長期縦断疫学研究 (NLS-LSA)'08-'10 の調査 (BL), 2 年後、10 年後の追跡調査に参加した中高齢者 688 名 (40-85 歳, 認知症既往除外)。海馬容積は 3 次元 T1 画像を FreeSurfer で縦断処理後、頭蓋内容積で補正。APOEε4 は有/無の 2 水準。目的変数に海馬容積, 説明変数に BL 年齢, BL 年齢 2 次項, 追跡年数及び交互作用を投入した混合モデルにより解析 (ε4 の検討には ε4 及び他変数の交互作用を追加)。

【結果】 平均追跡年数は 10.4±0.1 年, 平均 BL 海馬容積は 8809.9±935.2mm³, ε4 有は 136 名 (19.8%)。<海馬の加齢変化>全項が有意であり (p<.001)。海馬容積は加齢に伴い 2 次曲線的に減少した (変化量 mm³/y: 40 歳-15.1, 50 歳-33.2, 60 歳-57.1, 70 歳-86.7, 80 歳-122.1)。<ε4 の影響>ε4×BL 年齢×追跡年数, ε4×BL 年齢 2 次項×追跡年数が有意であり (p=.019; p=.049), ε4 の有無により海馬容積の加齢変化が異なった。推計の結果, BL67 歳以降 ε4 の有無により傾きに有意差があり, その差は加齢に伴い大きくなった (変化量 mm³/y: 70 歳 ε4 有-101.6 無-84.7, 80 歳 ε4 有-161.3 無-116.7)。

【結論】 中年期以降, 海馬萎縮は 2 次曲線的に加速する。APOEε4 を保有している場合には 60 代後半以降, より萎縮が加速する。

P019 Synthetic MRI を用いた脳梁のミエリン減少と認知機能の評価

宮田 真里¹, 掛田 伸吾¹, 井手 智¹, 足立 弘明², 興梠 征典¹
¹産業医科大学放射線科, ²産業医科大学神経内科

【目的】 Synthetic MRI (SyMRI) は1回のスキャンから T1WI や T2WI など複数の定性画像の他に、ミエリンの定量画像が「合成 (synthetic)」される。近年、アルツハイマー病などの認知症疾患に髄鞘障害の関与が指摘され、進行期では脳梁の萎縮も知られる。今回我々は、SyMRI を用いて脳梁のミエリン減少と認知機能と関連を評価した。【方法】対象は物忘れを主訴に外来受診した 71 例 (臨床診断はアルツハイマー病 47 例, MCI 8 例, レビー小体型認知症 4 例, 血管性認知症 4 例, 他 8 例) である。GE 社製 3T MRI を用いて SyMRI を撮像し、全脳のみエリン量/容積比 (MYR) を評価した。さらに ROI 法を用いて脳梁膝部 (GCC), 脳梁膨大部 (SCC), 大脳深部白質 (DWM) の MYR を評価した。認知機能は MMSE を評価し、その障害の程度を軽度 (≥ 24 点), 中等度 (20~23 点), 重度 (≤ 19 点) の 3 群に分けて各群を比較した。【結果】認知機能障害軽度 ($n=22$), 中等度 ($n=25$), 重度 ($n=24$) の各群で年齢・性別に有意差はなかった ($p>0.05$)。SCC の MYR は各群間で有意差を認め (軽度 vs. 中等度 vs. 重度; 38.8 ± 2.1 vs. 37.0 ± 2.0 vs. $34.4 \pm 3.0\%$, $p<0.01$), 認知機能が低下するほど減少した。GCC は軽度群と重度群にのみ有意差を認めた (38.0 ± 3.0 vs. $35.0 \pm 5.2\%$, $p=0.020$)。全脳や DWM の MYR は各群に有意差を認めなかった。【結論】 SCC の MYR は認知機能の重症度を反映し、全脳や DWM の MYR よりも鋭敏な指標である。

P021 Cognitive features in early AD w/wo CSF p-tau evidence in J-ADNI population

高橋 昌義, 白石聖矢子, 渡辺小百合
 ヤンセンファーマ株式会社

Objective/Method: To understand clinical profiles of early Alzheimer's disease (AD) in Japanese, we analyzed J-ADNI data to show demographics and cognitive changes in CDR-SB, ADAS-cog13 and MMSE across patients with prodromal AD (CDR 0.5; pAD), very mild AD (CDR 0.5; very mAD) who are clinically judged by physician and mild AD (CDR 1; mAD). The J-ADNI population included the patients who have evidence of amyloid burden and/or CSF p-tau evidence. Result: In patients with pAD, very mAD, and mAD, cognitive baselines of CSF p-tau positive trends population slightly declined compared with those of CSF p-tau negative population. Patients with CSF p-tau positive in each group showed trends of faster cognitive decline than CSF p-tau negative in CDR-SB but there are no trends in changes of ADAS-cog13, and MMSE. Conclusion: AD patient with CSF p-tau positive trends showed slightly severe cognitive performance and faster cognitive decline in CDR-SB.

P023 アルツハイマー病における髄液オレキシン濃度と認知機能の関連

平 直子¹, 稲川 雄太², 竹野下尚仁², 廣瀬 大輔², 平尾健太郎²,
 金高 秀和², 櫻井 博文², 羽生 春夫², 清水聡一郎²
¹東京医科大学卒業臨床研修センター, ²東京医科大学高齢総合医学分野

【目的】オレキシン A とアルツハイマー病 (AD) の関連が報告されている。しかし髄液のオレキシン A レベルと認知機能の直接的な関連性は、これまで報告されていません。本研究では AD におけるオレキシン作動系と認知機能の直接的相関を検討した。【方法】診断を目的として髄液採取を施行し、研究での使用に同意をした 22 名の AD 患者と 25 名の正常高齢者を対象とした。髄液オレキシン A レベルと CSF AD バイオマーカーレベル (すなわち、リン酸化タウ (p-tau), Aβ42, および Aβ42/40 のレベル) の相関関係と髄液オレキシン A レベルと MMSE と MoCA-J スコアの相関について検討した。【結果】AD 患者において、髄液オレキシン A レベルと認知機能 (MMSE: $r = 0.591$, $p = 0.04$, MoCA-J: $r = 0.571$, $p = 0.006$) の間に有意な正の相関を認めた【結論】AD における認知機能と髄液オレキシン A レベルの直接的な相関を世界で初めて示した。オレキシンは AD の認知機能において決して負の要因とは限らない可能性を示唆している。

P020 腸内細菌の代謝産物は認知症の関連因子である

佐治 直樹¹, 室谷 健太², 久田 貴義³, 都築 毅⁴, 杉本 大貴¹,
 木村 藍¹, 新飯田俊平⁵, 鳥羽 研二^{1,6}, 櫻井 孝^{1,7}

¹国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ²久留米大学バイオ統計センター, ³株式会社テクノスルガ・ラボ, ⁴東北大学大学院農学研究所, ⁵国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ⁶東京都健康長寿医療センター, ⁷名古屋大学大学院医学系研究科認知機能科学

【目的】腸内細菌と認知機能との関連はこれまでに報告されてきたが、その機序は未解明であった。そこで、腸内細菌の代謝産物が認知症に関連するかを調査した。

【方法】当院のもの忘れ外来を受診した患者に、認知機能検査や頭部 MRI などを実施した。採便検体を保存して、Terminal restriction fragment length polymorphism analysis (T-RFLP 法) を用いて腸内細菌を解析した。有機酸や腐敗産物、アンモニアなど腸内細菌の代謝産物を液体クロマトグラフィー等を用いて測定した (糞便化学分析)。腸内細菌、代謝産物、認知症との関連を多変量ロジスティック解析によって統計解析した。

【結果】107 例を解析した (女性 59%, 平均 74 歳, MMSE 中央値 24 点, 認知症 25 例)。認知症群では、その他に分類される詳細不明な腸内細菌の保有率が高かった (80% vs. 48%, $P=0.014$)。代謝産物の解析では、アンモニアやフェノールなどの有機酸濃度が認知症群で高値であり、その内訳ではアンモニアの関連が最も強く (オッズ比 1.6)、乳酸が最も弱かった (オッズ比 0.4)。この傾向は多変量解析による調整でも同様であった。また、アンモニアと乳酸を組み合わせた場合の認知症に対する感度、特異度、AUC (ROC 曲線下面積) は 62%, 76%, 0.69 で、ApoE ε4 や VSRAD の値と同等であった。

【結論】腸内細菌の代謝産物は腸内細菌の内訳とは独立して認知症に関連した。腸内細菌の代謝産物解析が認知症予防に寄与する可能性がある。

P022 地域住民コホートにおける認知機能障害と身体的フレイルに関する検討

佐藤 光信¹, 赤坂 博¹, 米澤 久司², 高橋 純子³, 小原 智子⁴,
 工藤 雅子¹, 石塚 直樹¹, 前田 哲也¹

¹岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野, ²盛岡赤十字病院脳神経内科, ³盛岡つなぎ温泉病院脳神経内科, ⁴独立行政法人国立病院機構盛岡医療センター神経内科

【目的】矢中町認知症前向きコホート研究ではアルツハイマー病 (AD) で身体的フレイルのスタチン服用率が認知機能正常 (NC) より高い傾向を認めた。本研究ではその関連性を検討する。【方法】矢中町コホートの 65 歳以上の高齢者から NC, 軽度認知障害 (MCI), AD の基準を満たす者を抽出した。各群を J-CHS 基準を用いてフレイル (F), プレフレイル (pF), フレイルなし (nF) に分類した。それぞれスタチン服用者 (S) と非服用者 (nS) の割合について統計的に検討した。また各群の J-CHS 基準項目数についても同様に検討した。【結果】NC 群 582 人, MCI 群 279 人, AD 群 40 人を登録した。各群のスタチン服用率 (nS: S, %) は nF が 32.8: 44.1, 28.1: 31.3, 10.7: 16.7, pF が 62.9: 51.6, 62.8: 61.3, 71.4: 50.0, F が 4.3: 4.3, 9.0: 7.5, 17.9: 33.3 であった。NC で nF には S ($p<0.01$) が, pF には nS ($p<0.01$) が有意に多かった。F には有意差を認めなかった。MCI と AD では有意な違いを認めなかった。また各群の項目数 (nS: S) は, $0.93 \pm 0.84: 0.81 \pm 0.88$, $1.12 \pm 0.97: 1.08 \pm 0.92$, $1.79 \pm 0.96: 1.67 \pm 1.15$ でスタチン服用の有無で有意差を認めなかった。【結論】NC 高齢者ではフレイル頻度はスタチン服用の有無によらないが、服用により非フレイルが増える可能性が示唆された。プレフレイルが非服用者に多かったことと併せて、スタチンは非フレイル増加に有益である可能性が示唆された。AD ではフレイル頻度が非服用者に多かったものの明らかな関連は見いだせず、今後縦断的評価も行う予定である。

P024 認知症高齢者における脳小血管病と歩容変化

大釜 典子¹, 遠藤 英俊¹, 佐竹 昭介¹, 新飯田俊平², 櫻井 孝³

¹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メディカルゲノムセンター, ³国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【目的】大脳白質病変 (WMH) は虚血性変化を示す代表的な脳小血管病の一つであり、アルツハイマー型認知症 (AD) で高頻度に見られる。AD では早期より歩行機能が低下するが、各脳領域の WMH が歩容変化に及ぼす影響は明らかではない。本研究では、AD の歩容特徴を明らかにし、脳領域別の WMH との関連性を検討した。【方法】国立長寿医療研究センターを受診した 65 歳以上の高齢者 480 名 (AD: 174 名, 軽度認知障害 [MCI]: 161 名, 認知機能正常 [NC]: 145 名) を対象とした。歩容検査は Walkway を用いて歩行速度、ケーンズ、ストライド、歩隔、歩行角度、両脚支持期を算出した。WMH は脳室周囲病変と深部皮質下病変に分類し、さらにそれぞれの病変を脳領域 (各脳葉, 基底核, 視床, 脳幹) に分けて計測した。歩容変化に関する交絡因子として、骨格筋量、筋力、認知機能、薬剤を調査した。本研究は倫理委員会での承認を得た。【結果】AD では MCI と NC よりも歩行速度の低下、ケーンズの減少、ストライド幅の短縮、歩行角度の増大、両脚支持期の延長が顕著であった。これらの歩容変化は前頭葉から頭頂葉にかけての脳室周囲病変と視床病変が関連した。関連性は脳萎縮や交絡因子を補正後も有意であった。【結論】AD では歩容変化が顕著に示された。背景要因として各脳領域の WMH が関与している可能性が示唆された。

P025 アルツハイマー病の腸内細菌叢構造と認知機能重症度

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) 腸内細菌叢には免疫応答を抑制する構造的特性があることを報告してきた。今回、腸内細菌叢の認知機能重症度への関わりについて検討した。【方法】老健施設に入所している AD 65 例中、長谷川式認知症スケール 10 点以上の mild to moderate dementia (M 群) 21 例、10 点以下の severe dementia (S 群) 44 例、認知症がなく骨折等で入所しているコントロール (C 群) 41 例の腸内細菌叢のメタ 16S 解析結果を検討した。【結果】*Clostridium* cluster 14a/4/18 を含む Clostridia 科の組成比 (%) と cluster 14a の主要な菌属である *Blautia*, *Roseburia*, *Butyrivibrio* 等を含む Lachnospira 科の組成比 (%) は認知機能重症度に応じて上昇した ($p < 0.001$)。属レベルでは、酪酸等短鎖脂肪酸を産生し大腸 Treg を誘導する *Clostridium*, *Blautia* の組成比は C 群に比べ M 群で高値 ($10.74 \pm 1.53 > 7.04 \pm 0.79$, $p < 0.05$; $8.75 \pm 1.17 > 5.56 \pm 0.7$, $p < 0.05$)。S 群ではさらに高値を示し (14.08 ± 1.41 , $p < 0.00005$; 10.64 ± 1.22 , $p < 0.0005$)。両菌属とも認知機能重症度に応じて組成比が有意に高く上昇した ($p < 0.001$)。菌種レベルでは、C 群に比べ有意に高い組成比を示した S 群の 17 菌種中 14 種は短鎖脂肪酸を産生し、12 種は Treg を誘導する細菌であった。【結論】大腸 Treg 誘導増強による免疫抑制と酪酸等短鎖脂肪酸産生亢進による炎症抑制を示唆する腸内細菌叢の anti-immunoinflammatory dysbiosis は AD の認知機能を増悪進行する。

P027 髄液バイオマーカー診断された軽症アルツハイマー病の自発書字における漢字能力の検討水谷 薫¹, 葛谷 聡¹, 宮本 将和¹, 打田 倫子¹, 国立 淳子¹, 高橋 良輔¹, 木下 彩栄²¹京都大学医学研究科臨床神経学, ²京都大学医学研究科人間健康科学系在宅医療看護

【目的】アルツハイマー病 (以下、AD) における「認知予備能」の新しい評価尺度を見出すことは、AD 疾患抵抗性の解明に大きく寄与する可能性がある。そこで、漢字能力、特に漢字難易度に着目した分類を提唱し、日本漢字能力検定協会との共同研究にて、髄液バイオマーカー診断された軽症 AD 患者の自発書字における漢字能力を検討する。

【方法】対象は物忘れを主訴とする京都大学医学部附属病院で臨床的に軽症 AD が疑われ、髄液バイオマーカーの測定が行われた 29 症例。MMSE-J の自発書字の正答漢字数、正答率、また文部科学省の定める学年相当漢字に基づくグレード分類 (以下、「Kanji Index」と定義) を行い、数値化し、髄液バイオマーカー診断と認知機能検査データとあわせ、統計分析を行った。なお、本研究は当院の倫理委員会の承認および患者の同意を取得して実施された。

【結果】AD 群では Non-AD 群に比し、Kanji Index・正答の漢字個数・正答率のいずれも有意に低く、正答の漢字個数と Kanji Index の間に相関関係が認められた。また高齢女性 (65 歳以上) の AD において、MMSE-J は髄液バイオマーカーよりも Kanji Index と比較的相関していた。

【結論】AD において比較的軽症の時期から出現する漢字書字障害の評価に、Kanji Index・正答の漢字個数・正答率は有効と考えられる。特に高齢女性の AD では、Kanji Index が髄液 AD バイオマーカーよりも認知機能を反映しており、日本人 AD における認知予備能の測定指標となる可能性が示された。

P029 演題取り下げ**P026** The utility of simple questions to evaluate cognitive impairment伊達 悠岳¹, 杉山 大典², 田淵 肇³, 齊藤 菜穂³, 小西 海香³, 江口 洋子³, 百田 友紀³, 吉崎 崇仁⁴, 馬島 恭子⁵, 三村 将³, 中原 仁¹, 伊東 大介¹¹慶應義塾大学医学部神経内科, ²慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学, ³慶應義塾大学医学部精神・神経科学, ⁴大阪市立大学大学院医学研究科脳神経内科学, ⁵東京都済生会中央病院

【背景】包括的な神経心理検査には熟練と施行のための時間を要し医師や介助者が用いる認知機能を評価する簡易なスケールが求められている。同伴者に伴われての受診 (Attended With: AW) と振り返り徴候 (Head-Turning Sign: HTS) の有無はすでに既報告で認知機能低下をスクリーニングする有用性が示されているが、これらは入院中の患者や独居高齢者などには用いることはできない。【方法】AW と HTS に加えて「日常生活で困っているか?」「楽しみがあるか?」「最近のニュースを挙げられるか?」を問い、これらに適切に答えられなかった場合に「no consciousness (C-)」, 「no pleasure (P-)」, 「no news (N-)」とした。当院メモリークリニックに 2016 年 5 月から 2019 年 7 月にかけて受診した非アルツハイマー型認知症症例を除く連続症例について解析した。AW, HTS, 「困っていない」, 「楽しみがない」, 「ニュースを挙げられない」それぞれに関して感度、特異度を算出した。さらに AW と HTS-, C- と P-, C- と N-, P- と N- それぞれの組み合わせの人口寄与危険度 % を算出した。【結果】AW- と C- は高い感度を、HTS と P-, N- は高い特異度を呈した。組み合わせでの解析では、C- と N- の組み合わせが AW- と HTS- の組み合わせと同等の高い人口寄与危険度 % を示していた。【結論】本評価法は家族などの同伴者がいない入院患者や独居の高齢者にも用いることのできる簡便なスクリーニング法として期待される。

P028 髄液バイオマーカーを用いた軽症アルツハイマー病における漢字想起障害の臨床的意義葛谷 聡¹, 宮本 将和¹, 山本 洋介², 打田 倫子¹, 国立 淳子¹, 江川 齊宏¹, 木下 彩栄³, 福原 俊一², 高橋 良輔¹¹京都大学医学研究科臨床神経学, ²京都大学医学研究科社会健康医学系医療疫学分野, ³京都大学医学研究科人間健康科学系在宅医療看護

【目的】以前よりアルツハイマー病 (以下、AD) 患者では病初期から出現する漢字想起障害が知られているが、その神経基盤は明らかにされていない。髄液バイオマーカー診断された軽症 AD 患者の漢字想起障害の臨床的意義を検討する。【方法】対象はもの忘れを主訴とする 55 歳以上の当院患者のうち、臨床的に軽症 AD が疑われて髄液 AD バイオマーカーを測定した疾患群 57 症例と物忘れを認めない健常群 56 症例。疾患群は髄液 AD バイオマーカー陽性 32 症例と AD 群、陰性 25 例を非 AD 群に分類。認知機能評価、脳血流シンチグラフィに加え、漢字読み書き問題を実施し、比較検討を行った。【結果】漢字書字テストの正答率は、予想通り健常群、非 AD 群、AD 群の順で有意に低下し、AD 群では教育歴が正答率に影響した。誤答パターンを無反応、錯字で分類したところ、誤答における無反応率は、健常群、非 AD 群、AD 群の順で有意に増加し、AD 群でのみ無反応率が各種認知機能バッテリーと有意に逆相関した。さらに AD 群の高無反応率群と低無反応率群の比較において、教育歴、年齢、髄液バイオマーカーによる AD 病理指標は同程度にもかかわらず、高無反応率群で有意に認知機能の低下と特定領域の血流低下 (左中心前回中下部、左上側頭回後方、左側頭葉底部前方、補足運動野) を認めた。【結論】軽症 AD において漢字想起障害は認知機能障害と相関し、特定の神経ネットワークを介した AD 疾患抵抗性との関連が示唆された。

P030 アルツハイマー病患者の主観的・客観的睡眠障害田所 功¹, 太田 康之¹, 菱川 望¹, 野村 恵美¹, 涌谷 陽介², 高尾 芳樹², 表 芳夫¹, 武本 麻美¹, 山下 徹¹, 阿部 康二¹¹岡山大学脳神経内科, ²倉敷平成病院脳神経内科

【目的】アルツハイマー病 (AD)、軽度認知機能障害 (MCI) 患者の主観的・客観的な睡眠障害を検討する。【方法】認知機能正常者 (NC) 22 例, MCI 20 例, AD 21 例について、主観的睡眠障害をピッツバーグ睡眠質問表 (PSQI)、エプワース眠気尺度 (ESS) を用いて評価した。また、客観的睡眠障害を WatchPAT を用いて評価した。【結果】各群で年齢、性別に有意差はみられなかったが、MMSE は MCI (26.9 ± 2.3)、AD (20.7 ± 6.6) で NC (29.0 ± 1.1) より有意に低下しており ($p < 0.05$)。ADL は AD (23.5 ± 5.5) で NC (28.6 ± 2.0) より有意に低下していた ($p < 0.05$)。情動機能は各群で有意差を認めなかった。主観的睡眠障害の評価では、PSQI は NC (8.3 ± 3.4)、MCI (8.8 ± 3.4) に比べて AD で有意に低値 (5.8 ± 3.1 , $p < 0.05$) で、PSQI > 5 であった割合は AD (42.9%) では NC (81.8%)、MCI (85.0%) より有意に低率であった ($p < 0.05$)。ESS は各群で有意差を認めなかった。WatchPAT による客観的睡眠評価では睡眠時間、睡眠率、無呼吸低呼吸指数は差を認めなかったが、AD ($18.4 \pm 6.5\%$) では REM 睡眠が NC ($25.2 \pm 8.1\%$) より有意に減少していた ($p < 0.05$)。また non-REM 睡眠のうち浅睡眠が、AD ($67.5 \pm 5.1\%$) で NC ($58.9 \pm 11.2\%$) に比べて増加していた ($p < 0.05$)。MCI でも AD と同様の傾向はみられたが、有意ではなかった。【結論】AD では主観的睡眠障害の訴えは NC や MCI に比べて少なかったが、REM 睡眠の減少や浅睡眠の増加を伴う客観的睡眠障害をきたしていた。

P031 ロゴ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の1例

伊東 民雄¹, 鷺見 佳泰¹, 遠藤 英樹¹, 森 大輔¹, 荒 清次¹,
岡 亨治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

原発性進行性失語は、発症早期に失語が前景に立つ神経変性疾患の総称で、進行性非流暢性失語、意味性認知症、ロゴペニック型進行性失語 (Logopenic progressive aphasia: LPA) の3型に分けられ、前2者は前頭側頭型認知症に多く、LPAはアルツハイマー型認知症 (AD) との関連が指摘されている。今回我々は、LPAを呈したADの1例を経験したので報告する。症例は67才女性。2年前より同じことを何度も聞く、薬の管理ができない、半年前より言葉の理解、発語ができなくなってきたため外来を受診。神経学的には異常なし。画像所見では、MRIでは全体的に大脳の萎縮を認めるが、特に左後部側頭葉—縁上回—角回に特徴的にみられた。また、両側側頭葉前方部に加えて、VSRAD: 4.09と両側海馬萎縮も著明であった。IMP-SPECTでは、左優位に頭頂葉一側頭葉および両側楔前部—後部帯状回の著明な脳血流低下を認めた。神経心理検査では、HDS-R: 1/30, MMSE: 10/30と低く、特に即時記憶も障害されていた。また見当識障害に加え、5物品呼称でも物の名前が出てこない、野菜も1つのみの正解であった。SLTAでは単語の理解と復唱は保たれ、音韻性錯語はみられないが、単語想起障害、文章の復唱障害 (言語性短期記憶障害) が認められ、LPAと考えられた。以上よりLPAを呈したADと診断し、治療としてドネペジルを開始するとともに、介護申請しデイサービスを利用して経過観察している。

P033 アルツハイマー病によるMCIの診断における optic flow タスクを用いた脳磁計測の有用性

篠原もえ子^{1,2}, 小池 暢人^{1,3}, 森瀬 博史³, 工藤 究³, 小松 潤史^{1,2},
阿部智絵美^{1,2}, 北川 幸子¹, 池田 芳久¹, 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認知症先制医学講座, ³株式会社リコーHC事業本部

【目的】アルツハイマー病 (AD) では視空間認知障害が生じる。ADによる軽度認知障害 (MCI) 診断における optic flow タスク (画面内のある一点から周囲に拡大するように流れる点群を提示する視覚刺激、所要時間15分) を用いた脳磁計測の有用性を検討する。【方法】MCI due to AD (n = 13, 平均71.0歳) 及び認知機能健常者 (HC) (n = 19, 平均74.4歳) を対象とした。MCI due to AD群は全例、脳磁計測後3年以内にADによる認知症へ進展した症例である。optic flowの視覚認知を担うとされる背側視覚路の一次視覚野、五次視覚野、上頭頂小葉、下頭頂小葉の信号強度を推定し、MCI due to AD, HC群間で比較した。【成績】左上頭頂小葉及び左下頭頂小葉ではそれぞれ、MCI due to AD群 (平均±標準偏差: 1.08±0.49, 1.13±0.22) はHC群 (0.77±0.23, 0.86±0.24) に比して有意に高い信号強度が観測された (P = 0.027, P = 0.003)。左上頭頂小葉と左下頭頂小葉の信号強度の和についてROC解析を行ったところ、カットオフ値1.82とした時の感度0.85、特異度0.79、曲線下面積0.82であった。【結論】左上頭頂小葉と左下頭頂小葉の信号強度の和はアルツハイマー病による軽度認知障害の診断に有用と考えられた。

P035 アルツハイマー病において言語タスク時に右脳の Broca 野相当領域に観測される強い活動

小池 暢人^{1,2}, 森瀬 博史¹, 工藤 究¹, 小松 潤史^{2,3}, 阿部智絵美^{2,3},
北川 幸子², 池田 芳久², 篠原もえ子^{2,3}, 山田 正仁²
¹株式会社リコーHC事業本部, ²金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学), ³金沢大学医薬保健学総合研究科認知症先制医学講座

【目的】アルツハイマー病による認知症 (AD) では言語機能の障害が生じるため、picture naming等の言語タスクを用いた脳磁計測により言語理解や発語に関連する脳活動の変化を検出できる可能性がある。picture namingタスク実施時のAD、軽度認知障害 (MCI)、認知機能健常者 (HC) 群の脳活動の違いを明らかにする。【方法】右利きのAD (n = 8, 平均77.6歳), MCI (n = 37, 平均74.7歳) 及びHC (n = 33, 平均75.4歳) を対象とした。picture namingタスク (スクリーンに絵を表示してその絵を発音する、所要時間10分) を実施中の脳磁測定データから、全脳ボクセルレベルのERD (event-related desynchronization) とERS (event-related synchronization) の信号をα帯域とβ帯域で推定し、得られた信号強度をAD, MCI, HC群間で比較した。【結果】言語機能や発語に関連するとされるWernicke野, Broca野, 左中側頭回及び中心前回においてAD, MCI, HC群いずれにもERD・ERSが観測されたが、3群間で有意差は認めなかった。右脳のBroca野に相当する領域では、AD群のみでα帯域のERSが観測されMCI群 (P = 0.007), HC群 (P = 0.003) に比して有意に振幅の増加が観測された。【結論】AD群では右側のBroca野に相当する領域で強いERSが観測された。この現象はAD患者の言語機能障害を反映して、言語タスクにより言語劣位半球も賦活された可能性が示唆された。

P032 Calibration of a Practical ARIA-E Severity Scale Suitable for Clinical Practice

Klein Gregory
F. Hoffmann-La Roche Ltd., Pharma Research and Early Development

Vasogenic edema and sulcal effusions detected with MRI are known and manageable side effects of anti-amyloid therapies. Periodic MRI scans and severity assessment of ARIA-E are currently mandated. Previous studies of gantenerumab have used 60pt scale BGTS. Other anti-amyloid studies have used simpler 3pt. This work compares the BGTS with 3pt and 5pt scale. T2-FLAIR and T2-GRE MRI scans from 100 pts in the Marguerite RoAD study were selected. All valid scans were re-read using all scales by one neuroradiologist on the 3 scales. The reader was presented with pairs of baseline/follow-up scans, blinded to prior read results. Median BGTS scores for the 3pt scale were 0; 0, 1; 1, 2; 8, 3; 20, and for the 5pt scale 0; 0, 1; 1, 2; 6, 3; NA, 4; 15, 5; 20. Spearman's rank correlation between BGTS and the 3 and 5pt scale was 0.85 and 0.91. Regression analysis of ARIA-E to ARIA-H count showed moderate positive association with Pearson's r of 0.37, 0.40, 0.50 for the 3pt, 5pt scales, and BGTS. The 3 and 5pt scales are well correlated to the 60-pt BGTS ARIA-E scale; the 5pt scale had better correlation than the 3pt scale. Further study is warranted to assess reliability by non-specialist radiologists.

P034 アルツハイマー病の診断における optic flow タスクを用いた脳磁測定有用性

小池 暢人^{1,2}, 森瀬 博史¹, 工藤 究¹, 小松 潤史^{2,3}, 阿部智絵美^{2,3},
北川 幸子², 池田 芳久², 篠原もえ子^{2,3}, 山田 正仁²
¹株式会社リコーHC事業本部, ²金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学), ³金沢大学医薬保健学総合研究科認知症先制医学講座

【目的】アルツハイマー病による認知症 (AD) では視空間認知障害が生じる。optic flow タスク (画面内のある一点から周囲に拡大するように流れる点群を提示する視覚刺激、所要時間15分) 実施時の脳活動を明らかにし、AD診断における optic flow タスクを用いた脳磁計測の有用性を検討する。【方法】AD (n = 14, 平均76.6歳)、軽度認知障害 (MCI) (n = 13, 平均71.0歳) 及び認知機能健常者 (HC) (n = 19, 平均74.4歳) を対象とした。optic flowの視覚認知を担うとされる背側視覚路の一次視覚野、五次視覚野、上頭頂小葉、下頭頂小葉の信号強度を推定し、AD, MCI, HC群間で比較した。【結果】全被験者の平均信号強度の時間経過をみると五次視覚野から頭頂葉 (上頭頂小葉・下頭頂小葉) への脳活動の流れを観測した。右下頭頂小葉では、AD群 (平均±標準偏差: 1.20±0.43) はMCI群 (0.54±0.25, P = 0.001), HC群 (0.61±0.34, P = 0.001) に比して有意に高い信号強度が観測された。ROC解析でカットオフ値0.93とした時の感度0.78、特異度0.87、曲線下面積0.88であった。右下頭頂小葉の信号強度はMMSEスコア (r = -0.29, P = 0.045), WMS-R視覚記憶スコア (r = -0.33, P = 0.032) と有意な相関を認めた。【結論】optic flow タスクを用いた脳磁計測では背側視覚路が賦活された。背側視覚路の一つである右下頭頂小葉の信号強度は視空間認知障害と関連し、AD診断に有用と考えられた。

P036 軽度認知障害における局所大脳白質病変容積と認知機能との関連

櫻井 周¹, 平尾健太郎¹, 山下 典生², 都河 明人¹, ハイメ理恵子¹,
深澤 雷太¹, 佐藤 友彦¹, 金高 秀和¹, 櫻井 博文¹, 羽生 春夫¹,
清水聡一郎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

大脳白質病変はMCIからADへの移行に影響を与えることが報告されるが、局所白質病変と認知機能障害との関連についてはあまり報告がない。今回MCI due to ADにおける局所大脳白質病変容積と認知機能、血液データ、生活習慣の有無との関連を検討した。MCI (n=38) と健常高齢者 (n=10) を対象として、PVH/DWMH容積を画像解析ソフト3D-slicerを用い算出後、大脳白質アトラスを用い、各領域ごとの白質病変容積を算出し、神経心理検査スコア、血液データ、生活習慣 (糖尿病、高血圧、高脂血症) の有無との相関を解析した。MCIではPearsonにてDWMH容積 (すべての領域) が各種項目と有意な相関を認めなかったが、PVH容積 (両側前角、両側体部、両側後角) がTMT-A/B (p=0.01-0.03/0.03-0.05)、血清シタチンC値 (p=0.01-0.05) と有意な相関を認めた。重回帰分析では各領域ごとのPVH/DWMH容積を従属変数、年齢、シタチンC、生活習慣の有無を独立変数とした際、PVH容積 (右体部、右下角、両側後角) が糖尿病の有無と有意な相関 (p=0.01-0.03) を認め、PVH容積 (左前角) が血清シタチンC値と有意な相関 (p=0.05) を認めた。MCIにおいて、PVH容積は注意・遂行機能障害との関連を認め、血清シタチンC値と糖尿病の有無と有意な相関を示した。血清シタチンCと糖尿病の有無が、MCIにおける大脳白質障害により引き起こされる認知機能障害に対する治療戦略の指標となり得る可能性が示唆された。

P037 安静時機能的MRIを用いたアルツハイマー病治療薬による脳機能的結合変化の研究

山下謙一郎¹, 上原 平², 菊池 一史³, 梅尾 理³, 樋渡 昭雄³, 飛松 省三^{1,4}

¹九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学, ²国際医療福祉大学成田病院脳神経内科, ³九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学, ⁴福岡国際医療福祉大学医療学部

【目的】アルツハイマー病 (AD) に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI) による治療効果の予測因子は未だ明らかになっていない。本研究ではAChEI治療へのResponder群 (R群) と Non-responder群 (NR群) で、初診時の安静時機能的MRI (rs-fMRI) データを用いて脳機能的結合の差異を比較検討した。【方法】AD患者14人と健康高齢者9人を対象とした。初診時にMMSEを行い、rs-fMRI撮像も実施した。AD症例ではAChEI投与を開始し、6か月後にMMSEの再検査を実施した。ADの認知機能低下のMendiondoモデルと比較して、点数が増加した者をR群とした。rs-fMRIデータで独立成分分析を行い、R群とNR群での機能的結合の差分を計算した。【結果】AChEI治療によるR群は9人、NR群は5人であった。MMSE下位項目ではR群で場所見当識がNR群よりも有意な改善を認めた。rs-fMRIデータではR群ではNR群よりも右下前頭回にて有意な機能的結合の増加を認め、右下前頭回と右海馬の領域間の機能的結合と場所見当識の点数が有意な相関を示した。【結論】AChEIが奏功するAD患者では右下前頭回の機能的結合が増加していた。また右下前頭回と右海馬間の機能的結合増強は治療後の場所見当識改善に関連し、AChEIによる治療効果の生理学的基盤であると考えられた。

P039 AIによるMRIの画像診断

椎野 顯彦

滋賀医科大学神経難病研究センターMR医学研究部門

認知症の病理はAD以外にもDLB, TDP-43, 4R-tauopathy, PART, 血管性, アミロイドアンギオパチー (CAA) など複雑な病態を呈している。我々はADNIデータベースからstructural MRIによるADの診断のためのAIをVBM解析ソフトであるBAADに搭載したが、AIの予測結果が病理診断とどのような関係になっているかを調べた。国際アルツハイマーコーディネイトセンター (NACC) に登録されている症例で、脳の3D-MRI検査をしている429MRI, 302例を対象とした。BAADのquality controlで9件のMRIが除外され、363MRI, 293例を対象とした。この中で病理検査は57例に実施された。なおMACCに登録されている臨床診断は、研究機関以外に一般の病院での診断が含まれているため、実臨床に近いモデルと思われる。経過観察中にADにコンバートした健常者 (NL) またはMCIの症例をAD spectrum, 健常者, 不安神経症, 4年間MCIに留まった症例をNL spectrumとした際にAIのADSのカットオフ値を0.84にした際の正答率, 感度, 特異度, MCCは87.3%, 81.1%, 92.0%, 74.0%であった。病理診断はpure AD13, 混合型AD8, AD病理 (ADNP) のMCI11, AD病理のNL7, PART11, などであった。Pure ADと混合型ADとそれ以外におけるAIの正答率, 感度, 特異度, MCCは89.7%, 100%, 78.9%, 81.1%であった。ADの病態は混在していることが多いが、BAAD-AIは90%近い診断精度を示すことが明らかとなった。

P041 可逆性扁桃体腫大を認めたアルツハイマー型認知症に伴う高齢発症側頭葉てんかんの一例

松平 敬史^{1,2}, 寺田 達弘^{1,2}, 近藤 聡彦³, 荒木 保清¹, 川口 典彦¹, 小尾 智一¹, 尾内 康臣²

¹国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経内科, ²浜松医科大学学生体機能イメージング研究室, ³国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科

【背景】アルツハイマー病 (AD) のてんかん合併率は高く、側頭葉てんかん (TLE) がその多くを占める。一方、扁桃体腫大 (AE) を伴うTLEの原因は自己免疫性脳炎などが知られているが、不明点が多い。今回、可逆性AEを認めたADに伴う高齢発症TLEの一例について報告する。【症例】症例は73歳男性。65歳頃より、物忘れを自覚し、軽度認知機能障害 (MCI) と診断された。72歳時のMRIで左扁桃体の軽度腫大が認められた。73歳時に意識減損を伴う発作が出現し、長時間ビデオ脳波にて発作時に左前側頭部から起始するてんかん波が捕捉された。MRIではさらなる左AEを認めたが、VGKC抗体・GAD抗体・NMDA抗体は陰性であった。髄液検査でリン酸化タウ蛋白増加、Aβ42減少を認めた。11C-Pittsburgh compound B PETではアミロイド沈着を認め、この時点のMMSEは25点であった。アミロイド病理を背景としたMCIが疑われ、AEを伴う高齢発症TLEと診断した。ラコサミドとレベチラセタムにより、発作は抑制された。74歳時のMRIでは、73時と比べ左AEは軽減していたが、認知機能低下の進行 (MMSE 18点) を認め、最終的にADと診断した。【考察】ADでは、てんかん発症前から潜在的なてんかん性放電・活動が生じており、その後のTLE発症に関連していると考えられている。本症例では、左AEはてんかん発症時に最も腫大し、発作抑制後は軽減しており、類回てんかん性活動の為、AEが可視化された可能性が考えられた。

P038 アルツハイマー病患者における、PiB PET 所見とMRI上脳虚血性変化との定量的解析

笠原 浩生¹, 池田 将樹², 池田 佳生¹

¹群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学, ²埼玉医科大学保健医療学部共通教育部門

【目的】PiB PETを施行した認知症患者について、PiB PET所見と頭部MRI所見との関連を検討した。【方法】2011年から2017年にPiB PETを施行した78例を対象とした。頭部MRIは視診で大脳白質病変 (white matter lesions: WML) のGrade分類を行い、さらにImageJを用いて半定量的評価も行った。PiB PETは視診で陽性・陰性を判別し、対象の一部では各皮質領域のSUVR (standardized uptake value ratio) 値の平均からmean cortical SUVR (mcSUVR) 値を算出し半定量的評価を行った。なお本研究は群馬大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を受けて実施し (承認番号: HS2017-091), 事前に研究教育同意書が得られた患者を対象に行っている。【結果】PiB陽性者は陰性者に比べてWMLの重症度が高かった。WMLの重症度が高い患者ほど、脳血管障害のリスク因子 (vascular risk factors: VRFs) を有する頻度が高かった。臨床的にアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と診断したPiB陽性者では、mcSUVR値とWMLの重症度に負の相関を認めた。VRFsの調整を伴う重回帰分析でもmcSUVR値とWMLの重症度に関連を認めた。【結論】AD患者ではmcSUVR値とMRI上の脳虚血性変化の重症度に負の相関があり、AD患者では脳β蓄積が比較的軽度であっても、脳虚血性変化が重度であれば、臨床的に認知機能低下を来す可能性が示唆された。また前頭葉皮質における脳β蓄積が脳虚血性変化と強く関連していると考えられた。

P040 脳神経ネットワークと言語障害の関連について

太田 深秀, 越部 裕子, 根本 清貴, 新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神神経科

【目的】アルツハイマー型認知症における言語障害の責任病巣として頭頂側頭連合部や紡錘状回, 下前頭回などがあげられているが、表音文字である仮名と表意文字である漢字の両方を含む言語における言語障害の責任病巣を検討した研究はほとんどない。今回我々はアルツハイマー型認知症患者を対象に標準失語症試験と頭部MRI検査を行い、言語障害と局所脳ネットワークとの関連について検討を行った。【方法】22名のアルツハイマー型認知症患者を対象に標準失語症試験と3次元T1強調画像の撮影を行った。T1画像より脳神経ネットワーク画像を算出し、標準失語症試験の各項目との関連を検討した。【倫理的配慮】本研究は筑波大学附属病院倫理委員会の承認を得て実施した。【結果】漢字単語の音読の得点と両側傍海馬領域, 左紡錘状回, 右頭頂側頭葉領域のClustering coefficientと有意な負の相関が認められた。【考察】左の紡錘状回は漢字の読み、右の頭頂側頭葉領域は音韻の処理に関与している領域であることが先行研究より明らかとなっている。一方、海馬傍回は漢字の読みの際の意味性記憶との関与が示唆された。先行研究より、漢字のシステムとして二重経路モデルが想定されている。今回のネットワーク解析を用いた結果からも、漢字の読みと海馬を含めた語彙経路、および紡錘状回と頭頂側頭葉を含めた非語彙経路といった二重経路モデルが関与していることが示唆された。

P042 アルツハイマー型認知症における脳血流低下と心の理論の関係

竹之下慎太郎¹, 寺田 整司¹, 林 聡¹, 河野 禎子¹, 住友 佳代², 三木 知子^{1,3}, 横田 修^{1,3}, 山田 了士¹

¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学, ²慈恵病院精神科, ³きのこエスポール病院精神科

【目的】社会認知の主たる機能は、他者の心理を推察する「心の理論」であり、「誤信念課題」を用いて評価する。社会認知が障害されると、協調的な振る舞いができず、孤立しやすくなる。古くから、自閉症や前頭側頭型認知症において社会認知機能が障害されることが知られていた。我々はAlzheimer型認知症においても病初期から社会認知障害が生じることを報告してきた。本研究の目的は、Alzheimer型認知症の社会認知障害に関連する神経基盤を明らかにすることである。【方法】2012年から2018年に岡山大学病院精神科神経科で、脳血流検査および誤信念課題を実施したAlzheimer型認知症患者について、正答群と非正答群の脳血流を比較した。本研究は本施設の倫理委員会の承認を得て実施し、参加者および家族から同意を取得できた例を対象とした。【結果】対象は63例、29例が誤信念課題に正答し、34例が正答しなかった。MMSEや記憶の得点には両群間で有意差はなかったが、非正答群は正答群に比べ、両側後部帯状回 (PCG) の取り込みが有意に低かった。【結論】PCGは、個人的な出来事を想起する際や、他者の精神状態を推測する際に活性化することが報告されている。本研究から、PCGの担う記憶と精神機能の低下が、Alzheimer型認知症患者における社会認知機能障害に関連していることが推測される。

P043 認知症重症度評価における、脳磁図検査の役割

古川 博規¹, 平田 容子^{1,2}, 保子 英之³, Poza Jesus⁴, 深沢 敬亮⁵,
小林 桃子⁶, 坂本 悠希⁶, 嶋原 良仁⁷

¹熊谷総合病院脳神経外科, ²東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科, ³北斗病院精密医療センター, ⁴ヴァロドリッド大学, ⁵熊谷総合病院臨床検査科, ⁶熊谷総合病院リハビリテーション科, ⁷熊谷総合病院MEGセンター

【目的】本研究では、脳磁図検査 (Magnetoencephalography; MEG) と Voxel based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) を比較し、認知機能障害の重症度を反映するかどうか検討した。

【方法】熊谷総合病院ものわすれ外来を、2019年4月から2020年5月までの間に受診し、認知機能検査としてMini-Mental State Examination (MMSE) と、VSRAD と MEGを受けた患者、51名を対象とした。VSRADの代表値としてはVOI内委縮度: Severity of VOI atrophyを用い、MEGの代表値としてMedian Frequency (MF) と Shannon Entropy (SE) を計算し、これらの指標の間の関係を検討した。

【結果】MMSE と VSRAD の間には相関が見られなかったが、MF との間には正の相関が見られた。MMSE と SE は、一次相関は示さないものの、MMSE スコア 20 点付近を最小とする U 字型の相関が見られた。

【結論】MEG から得られる代表値は、VSRAD よりも認知症の重症度をよく反映した。MEG は非侵襲かつ簡便な検査であり、認知症の臨床分野でのさらなる利用が期待できる。

P044 演題取り下げ**P045** 認知症における脳磁図の有用性とその特性

平田 容子^{1,2}, 保子 英之³, ポーザ ヘスース⁴, 金藤 公人⁵, 岡田 豊治⁶,
清水 浩和⁷, 深沢 敬亮⁸, 坂本 悠希⁹, 小林 桃子⁹, 嶋原 良仁^{3,10}

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ヴァロドリッド大学, ⁵北斗病院脳神経内科, ⁶北斗病院臨床検査科, ⁷熊谷総合病院診療放射線科, ⁸熊谷総合病院臨床検査科, ⁹熊谷総合病院リハビリテーション科, ¹⁰熊谷総合病院MEGセンター

【目的】脳磁図検査 (Magnetoencephalography; MEG) は非侵襲で検査時間も短く長時間の安静が難しい患者にも使いやすい検査である。先行研究では MEG は認知症診断に有用である事が明らかだが、構造検査や脳血流検査との相関に関する検討は少ない。本発表では他の検査と比較した際の MEG 検査の特徴を検討した。【方法】当院認知症外来を受診した患者が対象。問診や画像検査 (MRI, SPECT), 神経心理検査 (MMSE-J, かひろい検査, FAB) に加え安静時 MEG を施行した。特徴量として Median Frequency (MF), Individual Alpha Frequency (IAF), Shannon Entropy (SE) を計算し、それらを健常群、認知症群のデータベースと比較した。【結果】認知症外来を受診し認知症と診断された65歳以上の患者26名。内訳は軽度認知機能障害8名、レビエ小体型認知症2名、アルツハイマー型認知症13名、その他3名であった。MEGの特徴量 (MF, IAF, SE) はいずれも認知機能検査との相関が見られたが、SPECTのアルツハイマー型認知症の関心領域におけるSeverityと認知機能検査との相関は認められなかった。【結論】MEGの特徴量は、認知症の重症度と相関する事が確かめられ先行研究に一致した。この相関は構造検査 (MRI) や脳血流検査 (SPECT) に比較してより高かった。MEGは被曝や磁場リスクも少なく繰り返し行う事が出来る客観的検査であり臨床現場において更なる利用が期待できる。

P046 アルツハイマー病において嗅覚障害と関連する脳領域の検討

小島 一步, 小河原一恵, 小沢 義典
千葉労災病院認知症疾患医療センター

【目的】アルツハイマー病 (AD) で早期より嗅覚障害を呈することが知られているが、実臨床において嗅覚障害の程度にばらつきがある。本研究では、AD患者において嗅覚障害の重症度と関連する脳領域を探索することを目的とした。【方法】2019年4月から2020年3月31日までに当院物忘れ外来を受診し、ADと臨床診断に至った患者を対象とした。嗅覚評価はスティック型嗅覚同定能力検査 (OSIT-J) を用いた。脳領域の評価は灰白質容積を脳構造 MR 画像を SPM12 で Voxel-based morphometric 解析を用いた。MMSE 総得点、年齢、性別を交絡因子として用い、統計学的閾値は cluster FWE < 0.05 とした。【結果】解析対象となった AD 患者は 16 名であった。嗅覚障害の重症度に応じて、重症群 (OSIT-J ≤ 4, n = 8) と軽症群 (OSIT-J > 4, n = 8) の 2 群に分け群間比較を行った。2 群間で MMSE 総得点に有意差は認めなかった。しかし重度嗅覚障害群で内側前頭前皮質から前部帯状皮質での脳灰白質容積の有意な低下 (801 voxels, cluster FWE < 0.05) を認めた。【結論】重度嗅覚障害を有する AD 患者では、前頭葉内側面での脳灰白質容積の潜在的な低下が示唆された。

P047 アルツハイマー病における神経心理評価尺度と関連する灰白質容積と脳血流部位

平野 成樹¹, Tai Hong¹, 櫻井 透¹, 仲野 義和¹, 石川 愛¹,
小島 一步¹, 李 洪亮¹, 島田 斉^{1,2}, 柏戸 孝^{1,3}, 桑原 聡¹

¹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学, ²量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部, ³柏戸病院

【目的】本研究では、ミニメンタルステート検査 (MMSE) とアルツハイマー病評価尺度 (ADAS-cog) が脳構造 MRI 画像および脳血流画像によりアルツハイマー病における認知機能の責任部位を明らかにすることを目的とする。【方法】155 例のアルツハイマー病 (年齢: 76.0 ± 8.0 歳, MMSE: 21.2 ± 4.4, ADAS-cog: 15.9 ± 7.8) に対し三次元 T1 強調画像と [123I] IMP SPECT を施行した。MMSE 総点, ADAS-cog 総点, ADAS-cog 下位項目について関連する部位を SPM12 を用いて、年齢、性別の影響を除いて、多重回帰分析を行った。【成績】MMSE 総点と ADAS 総点は、共に両側側頭頭頂葉における灰白質容積と脳血流の両者に関連した。MMSE 総点では後部帯状回の灰白質容積と脳血流の両者と関連したが、ADAS-cog では同部位に関連を認めなかった。側頭葉内側・外側の灰白質容積はと単語再生、口頭言語能力、観念運動関連し、おおむね対称性であった。脳血流では単語再生、喚語困難、物品呼称、観念運動などの ADAS-cog 下位項目が左側頭頭頂葉と、構成行為項目が右側頭頭頂と関連し、左右非対称な結果であった。【結論】MMSE は後部帯状回の機能とも関連し、アルツハイマー病の画像的異常と類似していた。脳血流画像の方が認知機能を捉えるのに優れており、言語機能は左、行為機能は右側頭頭頂葉機能と関連する。

P048 アルツハイマー型認知症の診断において嗅覚能は髄液 Aβ42 低下の代用になり得る

井桁 之総^{1,3}, 逸見 功², 今井 康昌³, 山本 恭子³, 大内 尉義^{3,4}

¹国家公務員共済組合連合会虎の門病院認知症疾患センター認知症科, ²日本赤十字看護大学, ³虎の門病院高齢者総合診療部, ⁴虎の門病院

【背景】我々は、嗅覚能が髄液 Aβ42, pTau/Aβ42 と相関し AD 診断マーカーとして有効と報告し、昨今、高感度 (fg/mL) 血漿 pTau181 の診断有用性が報告されている。【目的】ELISA で測定した髄液 (Aβ42, pTau/Aβ42) と血漿 pTau (pg/mL)、嗅覚能の AD 診断の判別力を検討した。【方法】2017/7 月から 2018/6 月までの患者 60 人 (年齢 71.8 ± 7.3) を AD (n = 23), MCI (14), 正常 (23) に分類し、MMSE, HDSR, FAB, ADAS, GDS, 論理的記憶 II, 嗅覚能 (Open essence) を評価した。ELISA 法で Aβ42, pTau を測定後、高次機能との相関を調べた。ROC 分析し診断 cutoff 値を定め、AUC 差の検定し髄液・血漿マーカーに対する嗅覚能の AD 診断の有用性を検討した。【結果】髄液、嗅覚能は GDS 以外の高次機能と相関し、血漿は GDS のみ相関し他の高次機能と相関しなかった。髄液 Aβ42 は AUC 0.8, 診断 cutoff 642.8 (fmol/mL) とした感度 0.70, 特異度 0.86 で判別力があり、同 pTau/Aβ42 は AUC 0.76, cutoff 0.15 とした感度 0.48, 特異度 0.92 だが、低感度で判別力はなかった。血漿 pTau は AUC 0.51, cutoff 21.9 (pg/mL) とした感度 0.39, 特異度 0.76 で判別力はなかった。嗅覚能は AUC 0.76 で、cutoff 4.5 (点) とした感度 0.57, 特異度 0.84 で判別力があった。AUC 差の検定で髄液 Aβ42 と嗅覚能で有意差なく (p = 0.65)、嗅覚能は髄液 Aβ42 と代用可能と判断した。【結論】ELISA 血漿 pTau (pg/mL) は AD 診断に適さず、嗅覚能は感度で劣るが髄液 Aβ42 の代用になり得る。

P049 血中 miRNA 測定による海馬萎縮の評価

大森 智織¹, 須藤 裕子¹, 市川真紀子¹, 伊藤 健吾², 重水 大智²,
加藤 隆司², 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】認知症の早期医療介入には客観的かつ簡便な診断方法が必須である。海馬萎縮はアルツハイマー病 (AD) の早期から、また AD 以外の認知症でも高頻度に認められる認知症と関連の深い形態学的変化である。本研究は、海馬萎縮を反映する血液バイオマーカーを開発する目的で、海馬容積と関連して変動する血中マイクロ RNA (miRNA) を探索した。【方法】国立長寿医療研究センターのバイオバンクが保有する AD 患者、軽度認知症患者、認知機能正常者の計 269 例の血清検体から miRNA を抽出・測定して得られた網羅的発現データと、脳 MRI 画像解析プログラム icobrain (miRNA) を探索した。【結果】相対的に海馬萎縮が認められる被験者 80 例と、認められない被験者 80 例を比較した結果、有意差のある miRNA は 108 種存在した。更に説明変数として miRNA に臨床情報を追加し、PLS 法により海馬容積を推定できる回帰式を構築した。81 種の miRNA、年齢、ApoE4 から成る推定値は、被験者の海馬容積と高い相関を示した (検証群の相関係数 R=0.77)。【結論】血中 miRNA により被験者の海馬容積を推定できる可能性が示唆された。今後は miRNA と神経変性や海馬萎縮との関連が AD に特異的か、認知症全般で認められるかについて追加検証し、信頼性の高い血液バイオマーカー検査としての開発を進める。

P051 神経変性疾患の血漿・脳脊髄液バイオマーカー解析と新規タウ ELISA の開発

瓦林 毅^{1,2,3}, 清野 祐輔⁴, 中村 琢洋², 高玉 真光¹, 東海林幹夫¹
¹老年病研究所附属病院, ²群馬大学大学院脳神経内科, ³弘前大学大学院社会医学科,
⁴国立病院機構弘前病院脳神経内科

【目的】脳脊髄液 (CSF) のアミロイド β 蛋白 (Aβ) 42 とタウはアルツハイマー型認知症 (ADD) のバイオマーカーであるが、他の神経変性疾患の変化は確立していない。我々は各種神経変性疾患の CSF および血漿でバイオマーカーの変化を検討した。さらに総タウ (t-tau) および 181 スレオニンリン酸化タウ (p181tau) の ELISA を作成し、その有用性を検討した。【方法】ADD、軽度認知障害 (MCI)、非 ADD 認知症、他の神経疾患および正常コントロールの CSF 213 検体および血漿 183 検体を Aβ40、Aβ42、t-tau、p181tau と α-synuclein の ELISA で測定した。また、T-tau と p181tau の新規 ELISA を作成し、AD と他の神経変性疾患 72 例の CSF を用いて従来の t-tau、p181tau ELISA との比較検討を行った。【結果】Aβ42 の低下と Aβ40/42 比の増加は ADD と MCI の CSF で有意に認められた。T-tau の有意な増加は ADD、MCI、脳炎、多系統萎縮症の CSF で認められた。p181tau の有意な増加は ADD、MCI の CSF で認められた。α-synuclein の測定は CSF、血漿のいずれにおいてもパーキンソン病、多系統萎縮症の診断に有用ではなかった。我々の t-tau と p181tau ELISA は従来の ELISA と良好な相関を示した。【結論】CSF の Aβ42、Aβ42/42 比、p181tau および t-tau は ADD と MCI のバイオマーカーとして同定された。我々の t-tau と p181tau ELISA は従来の ELISA と良好な相関を示し、ADD 診断に有用と考えられた。

P053 血漿中アミノ酸プロファイルを用いた軽度認知障害の簡易スクリーニング検査

池内 健¹, 矢野 由紀², 古河 泰², 森川 文淑³, 融 衆太⁴,
西村 知香⁵, 宮沢 伸彦⁶, 田中 晋⁷, 内海久美子⁸, 春日 健作¹,
徳武 孝允⁹, 黒羽 泰子⁹, 成瀬 聡¹⁰, 濱野 忠則¹¹, 小野賢二郎¹²,
金子 英司¹³, 山門 實¹⁴, 北村 明彦¹⁵
¹新潟大学, ²味の素株式会社, ³旭川圭寿会病院, ⁴新潟戸記念中野総合病院, ⁵くるみクリニック, ⁶甲府脳神経外科病院, ⁷三島病院, ⁸砂川市立病院, ⁹西新潟中央病院, ¹⁰みどり病院, ¹¹福井大学, ¹²昭和大学, ¹³東京歯科大学, ¹⁴足利大学, ¹⁵東京都健康長寿医療センター

【目的】我々は軽度認知障害 (MCI) 者の血漿中アミノ酸プロファイルが認知機能健康と異なることを報告してきた。本研究は、複数の血漿中アミノ酸濃度および生化学指標を組み合わせた多変量解析により、性能が高くかつ頑健性のある判別式を得ることを目的とした。【方法】11 の医療機関から 220 例の MCI 者を、4 つの地域コホートから 220 例の認知機能健常者をリクルートし、訓練コホートと検証コホートに分割した。空腹時採血を行い、血漿中のアミノ酸濃度を LC-MS により測定し、さらに Alb 等の一般生化学検査値を測定した。訓練コホートを用いてロジスティック回帰による多変量解析を行い、MCI の有無を目的変数とする複数の候補式を得た。得られた候補式を検証コホートにあてはめ、判別性能を検証した。【結果】アミノ酸 19 種および生化学指標 (Alb 等) を変数とした 6 変量の候補式のうち、訓練時の ROC_AUC が 0.7 を上回る 390 種の式が得られた。特に性能の優れた 60 式の検証を行った結果、検証時の ROC_AUC が 0.65 を上回った 32 種の式が得られた。候補式中には Alb、必須アミノ酸等の変数が頻度高く出現した。【結論】血中必須アミノ酸の濃度や Alb 等は MCI の判別式に活用できる可能性が示された。MCI は必須アミノ酸濃度や Alb の低下と関連しており、たんぱく栄養不良との関連が考察された。

P050 脳脊髄液バイオマーカーの縦断的变化から考察するアルツハイマー病態の進展

春日 健作^{1,5}, 月江 珠緒^{1,5}, 菊地 正隆^{2,5}, 原 範和¹, 樋口 陽¹,
Zhu Bin¹, Liu Lixin¹, Adyfitrah Yusran¹, 宮下 哲典^{1,5}, 桑野 良三^{3,5},
岩坪 威^{4,5}, 池内 健^{1,5}

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学, 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旭川総合研究所, ⁴東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ⁵J-ADNI コンソーシアム

【目的】アルツハイマー病 (AD) に対する疾患修飾薬の開発を行う上で、適切な対象の選定が重要である。脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーを用いて、比較的短期間で AD 病態が進展する群を同定することを目的とした。【方法】国内多施設共同研究 J-ADNI に参加し、開始時と 12 か月時に CSF を採取された 141 例 (認知正常高齢者 43 例、軽度認知障害 62 例、AD 型認知症 36 例) を、CSF バイオマーカーにより ATN (A=アミロイド, T=病的タウ, N=神経変性、陽性+、陰性-で表記) 分類を行い、開始時と 12 か月時の各 CSF バイオマーカーの変化および ATN status の移行を解析した。【結果】12 か月の追跡期間において、A-T-N 群と A+T-N 群でのみ T マーカーの有意な上昇を認めた。110 例 (78%) の ATN status は移行しなかったが、A+T-N 群と A+T+N 群の 19% は A+T+N 群と A+T+N 群にそれぞれ移行した。【結論】A マーカー陽性者は 12 か月と比較的短期間の追跡でも T マーカーが陽転することが有意に多く、疾患修飾薬の臨床試験の対象に適している。

P052 成人ダウン症候群患者の血漿 NfL 上昇と ApoE フェノタイプとの関係

笠井 高士¹, 篠本真紀子¹, 建部 陽嗣², 森井美貴子¹, 大道 卓摩¹,
近藤 正樹¹, 水野 敏樹¹, 徳田 隆彦²

¹京都府立医科大学医学部神経内科学, 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

【背景・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。一般に獲得能力低下は 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い。この認知症発症時期の個人差に ApoEε4 保有の有無が関与しているという仮説は古くから提唱されていたが、個々の患者における認知症発症を客観的に診断する方法がなかったため報告間で一致した結論が得られてはいない。本研究では DS 患者における神経変性の有無を血漿中神経線維軽鎖 (NfL) 上昇をもって代替的に評価し ApoEε4 フェノタイプを有する群: E4 (+) 群と有さない群: E4 (-) 群との間で比較する。【方法】本施設に通院する成人 DS 患者コホートにおいて保管する血漿サンプルを対象とした。血漿 NfL は Simoa を用いて測定した。ApoE フェノタイプは等電点電気泳動法を用いて解析した。【成績】29 例中、20 例が E4 (-) 群、9 例が E4 (+) 群に相当した。いずれの群においても血漿 NfL は年齢依存性に上昇した (E4 (+): P=0.0053, E4 (-): P=0.0003)。統計学的有意性を検出するには至らなかったが、E4 (+) 群と年齢・NfL の相関係数は E4 (-) 群における年齢・NfL の相関係数に比べて高い (すなわち、E4 (+) 群は年齢依存性 NfL 増加傾向が E4 (-) 群に比較して強い) 傾向にあった (P=0.113)。【結論】ApoEε4 保有は成人 DS における神経変性を促進し認知症発症時期を早めている可能性がある。

P054 p3-AIcβ 機能部位遺伝子変異の評価

林 理沙¹, 羽田沙緒里², 齊藤 貴志³, 春日 健作⁵, 西道 隆臣⁴,
池内 健¹, 鈴木 利治¹

¹北海道大学大学院薬学研究院, ²産業技術総合研究所メディカル研究部門, ³名古屋市立大学脳神経科学研究所, ⁴理化学研究所脳神経科学研究センター, ⁵新潟大学脳研究所

【目的】p3-AIcβ は Aβ42 オリゴマーによる神経毒性を抑制する脳内存在ペプチドであり、前駆体 Alcaideinβ から α 及び γ セクターゼの切断により生成する。p3-AIcβ の機能コア配列 p3-AIcβ 9-19 内にレアバリエーション Arg822His が見いだされた。この変異が p3-AIcβ の機能に及ぼす影響を評価した。【方法】ヒト型 Aβ を産生する APP^{FLNL-F} マウス由来培養神経細胞を野生型および変異型 p3-AIcβ37 存在化で 24 時間作用させ Viability を測定した。両ペプチドを AIcβ-KO マウスの脳室投与し、時間経過を追って CSF を採取し代謝変化を sELISA により解析した。【結論】p3-AIcβ37 存在化でマウス神経の viability は有意増加するが、変異はこの活性に影響を示さなかった。脳室内に投与した変異 p3-AIcβ37 の代謝は野生型と優位な差を示さなかった。これらの結果より、Arg822His 変異は、脳内で機能・代謝に影響をしない変異であることが示唆された。

P055 アルツハイマー病における CAA と血中ホモシステインとの関連

金丸 和富, 仁科 裕史, 村山 繁雄
東京都健康長寿医療センター神経内科

【目的】ホモシステイン (Hcy) と AD との関連が注目されている。Hcy が、CAA と関連しているとの報告もある。今回、AD における CAA と血中 Hcy 濃度との関連について検討した。【方法】対象は、臨床的に診断された AD 136 例 (75.2±8.8 歳, 女性 83 例, 男性 53 例)。頭部 MRI を施行し、T2* 強調 MRI によって認められる脳葉型微小出血を CAA の指標とした。CAA の有無で 2 群 (CAA- 90 例, CAA+ 46 例) に分け、血中 Hcy 濃度を比較検討した。また、脳脊髄液バイオマーカー (CSF Aβ42, tau, ptau-181) や MMSE についても検討を加えた。CSF Aβ42, tau, ptau-181 は、ELISA (Fujirebio, Belgium) により測定した。【成績】AD 全例において Hcy の上昇は MMSE の低下と有意に相関した ($p < 0.05$)。Hcy は、CAA-: 11.6±4.0, CAA+: 14.3±10.5 nmol/ml と CAA+ において高値の傾向はあったが、有意差は認めなかった。バイオマーカーでは、CSF Aβ42 が、CAA+ で優位に低下 (CAA-: 316.8±112.1, CAA+: 274.2±108.7 pg/ml, $p < 0.05$, t 検定)。また、MMSE 値が、CAA+ で優位に低下 (CAA-: 20.3±6.3, 16.5±7.0, $p < 0.005$, t 検定) していた。CSF tau, ptau は、両群間で有意差は認めなかった。【結論】Hcy は認知機能低下と関連する。CAA+ 群において、血中 Hcy は、高値の傾向はあったが、有意差は認めなかった。CAA+ において、CSF Aβ42, また、MMSE は有意に低下していた。

P057 認知症研究におけるブレインバンクの役割—日本ブレインバンクネットワークの構築とその意義

森島 真帆^{1,2,3}, 村山 繁雄², 高尾 昌樹¹, JBBN メンバー¹, 齊藤 祐子^{1,2}
¹国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部, ²東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク/神経病理, ³北海道大学大学院薬学研究院

【背景】アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患の研究は、初期の病理学的解析に始まり、生化学、分子遺伝学など、様々な手法を用いて、患者の脳を解析することにより発展してきた。その後、研究の主流は細胞や動物を用いた *in vitro* 実験系に移行したが、いまだに発症の原因は明らかになっていない。脳の疾患の原因を明らかにするためには、*in vitro* 実験系に加えて、ヒト脳を用いた研究が不可欠である。そこで、それらの研究を支援するために、日本でも欧米に倣ってブレインバンクが構築された。さらにそのネットワーク化が図られ、2016 年に 8 か所のブレインバンクが連携して、日本ブレインバンクネットワーク (Japan Brain Bank Net; JBBN) を構築した (AMED 支援)。【目的】本研究では、JBBN 構築によるこの 4 年間の研究成果を提示し、その役割について考える。【結果と考察】JBBN の各ブレインバンクは、独自に活動することに加えて、互いに協力してリソース蓄積と提供のための整備を進めている。また、神経疾患だけでなく精神疾患の脳も積極的に収集している。これらの活動の結果を通じて、認知症研究におけるブレインバンクの役割やネットワーク構築の意義、現状の問題点について考察する。また、リソース活用推進のために、ブレインバンクを用いた研究の実例を紹介し、ブレインバンクの利用方法について解説する。

P059 デーサービスによるアルツハイマー型認知症への介入効果

本城 靖之^{1,2,3,4}, 井出 和希⁵, 武地 一⁶
¹京都市民連あすかひ病院脳神経内科, ²琵琶湖養育院病院脳神経内科, ³京都回生病院脳神経内科, ⁴京都精華町国民保険病院脳神経内科, ⁵京都大学IPS 細胞研究所上廣倫理研究部門, ⁶藤田医科大学認知症・高齢診療科

【目的】デイサービス (DS) は、居宅において自立した日常生活を営むことができるよう生活機能の維持・向上を目指し、家族の身体・精神的負担の軽減を図ることが本来の目的であるが、近年、アルツハイマー型認知症への非薬物療法としても注目されており、その効果について検討してみる。【方法】初診時にアルツハイマー型認知症 (AD) と診断された 5 病院の合計 119 名を対象患者とし、DS の利用開始した 79 名と利用しない 40 名の 2 群に分けて、初診時と半年後の長谷川式認知症スケール (HDS-R) の各項目を比較検討した。点数の変化はカテゴリ化し、ロジスティック回帰分析を行った。投与された抗 AD 薬の処方比率には、2 群間で有意差はなかった。なお、この研究は各病院の倫理委員会の承認を得ている。【結果】高学歴、男性、若年の AD 患者は有意に DS を利用しないが、DS を利用開始した群は半年後に HDS-R の点数に改善を認めた。特に第 2 項目の日時の見当識と第 9 項目の野菜の名前 (語彙の流暢性) で DS の利用により、点数の改善が有意に認められた。【考察】DS の利用は AD への非薬物療法としても有益であり、DS の利用による人間的な交流や会話等により、日時の見当識や語彙の流暢性の改善において効果的と考えられる。【結語】DS の利用は、日時の見当識や語彙の流暢性の改善にも有効であり、AD の非薬物療法としても有益であると考えられる。

P056 アルツハイマー病遺伝学的リスク因子 BIN1 がタウ取り込みに及ぼす効果の解析

鶴巢 正樹, 根本 侑, 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

【背景・目的】アルツハイマー病 (AD) 発症において、神経細胞死に関わる神経細胞内タウ蓄積病理は細胞間を伝播して脳全体に広がることが示唆されており、その伝播に関わる分子機構解明は AD 発症機構の解明という点で重要である。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細胞内輸送関連因子である 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することからタウ蓄積病理形成への関与が示唆されるが、タウ伝播に対する BIN1 の影響については不明な点が多い。そこで本研究では、伝播過程の中でも特にタウ取り込みに着目し、タウ取り込みに対する BIN1 の関与を明らかにすることを目的に研究を行った。

【方法・結果】マウス線維芽細胞 Neuro2a 細胞において、siRNA により内因性 Bin1 をノックダウンした。この細胞に、タウ蓄積を呈するタウトランスジェニックマウス脳由来タウを投与したところ、Bin1 ノックダウンにより細胞内に取り込まれたタウ量の減少が明らかになった。さらに、Bin1 ノックダウン細胞に対し human BIN1 isoform 1 を過剰発現させたところ、タウ取り込み量の減少が回復した。

【考察】本研究から、BIN1 がタウの取り込みに関与することが示唆された。タウ取り込み量の制御により、タウ伝播に寄与する可能性が考えられる。今後、Bin1 ノックアウトマウスを用いた解析により、タウ蓄積病理に対する影響を明らかにしたい。

P058 Zooming into CPC 在宅剖検事業「おだやかな看取りを明日に活かすみち」WebCPC の試み

内原 俊記¹, 融 衆太¹, 山根 道雄², 岡田 猛³, 新宅 洋⁴,
北川 昌伸⁴, 廣川勝い⁵, 入江 徹也²
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内科, ³新渡戸記念中野総合病院医療情報システム, ⁴東京医科歯科大学病理部, ⁵新渡戸記念中野総合病院病理診断科

【目的】剖検脳をより良い形で解析し、より多くの関係者とその結果を共有することは医療者の責務である。在宅看取り例を含め年 20 例程度の病理剖検で、脳の病理解析から CPC の院外共有まで一般病院の中で実現した当院の体制を報告する。【方法】1) 一般病理医による脳検索: 全身病理を担当した病理医自身が脳神経の提示を行えるように、brain cutting, 染色, 検鏡を支援。2) 研修医による CPC 司会: 臨床と病理の情報を事前に把握した研修医が司会をし、CPC での議論をふまえて各例のまとめを複製 3) 遺族、在宅医へのフィードバック: そのまとめを遺族、臨床医へフィードバックし、アンケート集計 4) Zoom による CPC 共有: 匿名化した臨床病理情報を準備し、CPC 参加希望者に Real time で WEB 配信する。【結果】一般に難しいと敬遠されがちな神経病理を一般病理医と解析し、研修医が司会をすることでわかりやすく再構成できた。肝要なまとめが複製され、臨床医や遺族へのフィードバックにも役立つ。その CPC を Zoom を通じて院外とも共有する試みを開始している。【結論】神経疾患の剖検や CPC に関与する機会が激減するなか、一例一例を丁寧に解析し、わかり易い形で臨床にフィードバックする意義はますます増えている。それを Web 配信で共有することで、病理解剖の意義をより多くの医療者と共有して、認知症の臨床・教育・研究の発展につなげたい。

P060 演題取り下げ

P061 アルツハイマー型認知症のBPSD（拒薬、妄想、興奮）に対し Blonanserin tape が著効した 1 例

鈴木 匠, 森川 文淑, 飯田 愛弓, 田端 一基, 直江寿一郎
医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院

【はじめに】認知症の行動心理症状（BPSD）のなかでも対応に苦慮する症状の一つとして服薬拒否（拒薬）が挙げられる。Blonanserin tape（BLO-T）は、1日1回の貼付で血中濃度が安定するため過鎮静や錐体外路系の有害事象が少なく、経口剤の投与が困難な症例でも良好なアドヒアランスが期待されるが、現時点で先行研究はみられない。今回アルツハイマー型認知症（AD）のBPSD（拒薬、妄想、興奮）に対し、BLO-Tが著効した1例を経験したため報告する。【症例】83歳男性、診断はAD（NIA-AA, 2011）、X-6年頃より徐々に認知機能が低下し易刺激性、暴言もみられた。X-1年頃からは物盗られ妄想が出現し、興奮、暴言、暴力により家族が対応困難となりX年2月当院を初診し入院。BPSDに対し抗精神病薬による治療を試みるも、拒薬が著しく、経口剤の内服は困難であった。患者は貼付剤の使用に同意したためBLO-T 20mgを投与し、4週間の加療によりBPSDはほぼ消失した（NPI - 10は43点から11点へ低下した）。皮膚障害、過鎮静、錐体外路症状はみられず、認知機能やADLの低下はなく経過した。【結論】本研究よりBLO-Tが経口剤の使用が困難なADのBPSDに対し、有効かつ安全な治療選択肢となりうる可能性が示唆された。症例報告に際しては個人情報の保護及び倫理面に関して十分に配慮を行った。

P063 若年性アルツハイマー型認知症の臨床病態の検討

長沼 博文, 小宮 桂治
国立病院機構甲府病院脳神経外科

【目的】若年性AD（early onset AD; EOAD）は、老人性AD（late onset AD; LOAD）と比べ病状の進行が速く、頭頂葉の代謝低下がより強くみられ、LOADとは異なる病態とされる。当科で経験したEOADの臨床病態を検討した。【方法】物忘れを主訴として受診した患者に対して、頭部MRI検査、神経心理検査、脳血流SPECT検査を行った。「結果」64才以下の95例のうち、AD型でMCI或は認知症と診断し長期に経過を見た例は17例であった。その17例の内、進展の早かった例は8例（A群；4~7年間観察）、進展しないか遅かった例は9例（B群；3~11年間観察）であった。神経心理検査の比較では、A群は徐々に低下がみられたが、B群では殆ど変化がないか低下は軽微であった。脳血流SPECT検査でのe-ZIS（easy Z-score imaging system）解析結果の比較では、A群の方が有意に閾値よりかなり高かった。B群の2例では、頭頂葉の血流低下がA群のパターンであったが、進展は遅かった。【結論】今回の検討の結果、EOAD患者では、脳血流SPECT検査で頭頂葉の血流低下程度が高く進行の早い群と、血流低下程度が低く進行の遅い群がみられた。EOAD患者は、頭頂葉の萎縮、代謝低下が強く、病理学的にも変化が著明とされているが、全ての症例が頭頂葉の変化が強く進行が速いわけではなく、予後を予測する上で脳血流SPECT検査の重要性が示唆された。

P065 アルツハイマー型認知症患者における食行動とグレリンとの関係

佐藤 克也¹, 下田 航¹, 赤羽 寅彦¹, 難波 裕幸², 永田 済², 夫津木いづみ²

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学専攻）、²南長崎クリニック

【背景】認知症の進行は、摂食・嚥下における食物の認知や摂食に影響し、嚥下障害の増悪因子となるが、詳細な検討は行われていない。本研究ではアルツハイマー型認知症（AD）の食行動について明らかにし、アルツハイマー病治療薬による効果を明らかにし、血中のグレリン濃度の変化をあきらかにすることを本研究の目的とする。【方法】3年間で各施設の外来受診した、軽度認知機能障害（MCI）23症例、AD患者（軽度32症例、中等度32症例、高度21症例）についてアンケート、HDS-R、MMSE、Behave-AD、AD治療薬の内服の有無について検討した。さらにその患者の血漿中活性型グレリンについても測定した。【結果】食欲はMCIの時期から食行動に異常があり、ステージごとに増加し、AD治療薬投与によってステージの改善度は異なるが、MCIや軽度の時の方が改善度よい。治療薬の中で、アンケートの集計はリバスチグミンの方が改善し、体重増加はドネペジル塩酸塩やリバスチグミンの方が改善度よかった。又自宅での生活率は体重増加した患者の方が体重減少した患者より良かった。一方患者における活性型グレリンは2.67 fmol/mL治療薬によって食行動が改善している症例では活性型グレリンは低下し、ADLが改善例ではグレリンは低下した。【結論】食欲はMCIの時期から食行動に異常があり、ステージごとに増加するが、早期に介入するほど食行動は改善し、体重及び予後も改善させる。

P062 高齢者アルツハイマー病における凝固活性化及び血管障害マーカーの検討

齊藤 正典^{1,2}, 山口 成良¹, 松原 三郎¹
¹社会医療法人財団松原愛育会松原病院、²医療法人社団仁智会金沢春日ヶアセンター

【目的及び背景】アルツハイマー病（AD）の発症には血管性因子の関与が言われている。血管性因子の中には血液凝固異常や血管障害が含まれ、今回高齢者ADにおいてその関与を検討した。【方法】対象はDSM-5の診断基準のAD47例（経口抗凝固薬服用者を除く）でCTにて脳血管障害例は除外した。凝固活性化マーカーとしてDダイマー（ $\mu\text{g/mL}$ ）、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）（ $\mu\text{g/mL}$ ）、プロトロンビンフラグメント1+2（F1+2）（ pmol/L ）、血管障害マーカーとして血清トロンボモジュリン（TM）（ FU/mL ）を測定し、年齢の一致した健康高齢者群20例（コントロール：C）と比較検討した。【成績】AD群でC群に比較してF1+2が有意に上昇（269.3 vs 199.8；平均値の比較 $p < 0.05$ ）、TMが有意に上昇していた（3.5 vs 2.8 $p < 0.05$ ）。またF1+2とTMの間で有意な正の相関関係を示した。高血圧、高脂血症、II型糖尿病の3つのうち2つ以上持つ群ではDダイマー（2.0 vs 0.9）、TAT（4.0 vs 2.4）もC群に比較して有意に上昇していた（ $p < 0.05$ ）。また改訂長谷川式スコア（HDS-R）とTATとの間で有意な逆相関を認めた。【結論】ADではF1+2の上昇により凝固活性化状態が存在し、同マーカーと相関して血管障害も認められた。さらに生活習慣病を2つ以上もつ群では複数の凝固活性化マーカーの上昇も認められた。さらにTATの上昇とともにHDS-Rの低下を認めた。今後MRIでの虚性病変の有無での検討も必要である。

P064 家族と同居している女性の地震被災後のMCIリスク上昇及びC3値低下について

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, 阿蘇品昌昭⁶, 猿渡 淳³, 松田 博史⁶, 納 光弘⁷

¹医療法人田中会武蔵ヶ丘病院、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国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、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4年後までのA β 排泄関連血液バイオマーカー（ApoA1, TTR, C3）測定値によるMCI検査と頭部MRI検査のVSRAD分析による脳萎縮度について解析した。【方法】MRI撮影群1179名とMCI検査を受けた206名（地震後174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。受診時期は半年毎に、地震前（0期）及び地震後（1期~8期）の計9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撮影群の解析では、女性（N=745）で時間の経過と共に海馬体積が減少傾向にあり、特に左側海馬は、0期と比較して4, 7, 8期で有意に低かった（それぞれ $P < 0.05$ ）。地震後にMCI検査を受けた女性（N=115）では、MCI検査の「陽性率」が単身群と比べて、同居群でオッズ比として6.84倍高かった（ $P < 0.01$ ）。さらに、同居群は単身群と比べて、「C3基準値外低下」のオッズ比が3.04倍高かった（ $P < 0.05$ ）。MMSE及びその他の項目については、差を認めなかった。【考察】地震被災後は「単身生活」が寧ろMCIリスクを下げる要因の一つである可能性が示唆された。被災地での認知症予防支援に於いては、画一的な支援だけでなく、個別のリスク変化を捉えるためのMCI関連バイオマーカーの積極的な活用が重要である。

P066 生活習慣病と運動習慣がAlzheimer型認知症患者の12ヵ月後の認知/身体機能に及ぼす影響

都河 明人, 清水聡一郎, 廣瀬 大輔, 竹野下尚仁, 金子 義嗣, 佐藤 友彦, 櫻井 博文, 羽生 春夫, 金高 秀和, 平尾健太郎
東京医科大学高齢総合医学分野

【目的】生活習慣病はAlzheimer型認知症（AD）の発症に深い関与を示す報告は多く、運動習慣を中心とした生活習慣の改善によりADの発症予防や進行抑制が期待されている。【方法】当科の忘れ外來を受診したAD患者203例を対象とした。生活習慣病（VRF）をDM, HT, HLとし、保有数でVRF0群, VRF1群, VRF2-3群とした。認知機能はMMSEとMoCA-J、身体機能はMNA-SF、握力、歩行速度、下腿周囲長およびバイオインピーダンス法を用いて体組成およびSMIを算出、サルコペニア有病率を評価した。運動習慣は日常的な運動と1回/月以上の定期的な運動を行っていることを条件とした。各項目を初診時と12ヵ月後で測定、3群間で比較した。【結果】VRF0群71例、VRF1群70例、VRF2-3群62例だった。初診時では3群間で患者背景と認知機能に有意差を認めなかったが、サルコペニア有病率はVRF2-3群で他の2群に比して有意に高かった（ $p < .05$ ）。12ヵ月後の変化量で比較すると、認知機能でVRF0群と比較してVRF1群（ $p < .05$ ）、VRF2-3群（ $p < .001$ ）で有意な低下を示した。身体機能ではVRF0群がVRF1群（ $p < .05$ ）、VRF2-3群（ $p < .001$ ）に比較して有意に低栄養状態にあった。また12ヵ月後ではサルコペニア有病率がVRF0群で他の2群に比較して有意に高かった（ $p < .05$ ）。【考察】VRFのないAD患者では、認知機能は維持されるものの体組成の資源が乏しく、運動効果を認めず筋量が低下する可能性が示唆され栄養状態に留意する必要性が窺えた。

P067 Plasma biomarkers measured on a fully automated system predict amyloid status

山下 和人¹, 渡部 俊介¹, 三浦 雅央¹, 飯野 琢也¹, 岩永 茂樹¹, David Verbel², Shobha Dhadha², 網野 宏行³, 伊野 充洋³, 小山彰比古², 宮川 武彦³, 吉田 智一¹
¹シスメックス株式会社, ²Eisai Inc., ³エーザイ株式会社

[Objective] Plasma biomarkers that detect brain amyloid positivity are gaining reputation as affordable and less invasive alternatives to amyloid PET scans or CSF tests. Having developed plasma Abeta40 and Abeta42 immunoassays on our fully automated system, we evaluate here the capability of our assays to predict amyloid positivity as determined by amyloid PET scans or CSF tests. [Methods] Plasma samples were sourced from the screening phase of the Eisai Elenbecast Phase 3 program, and from a vendor selling plasma samples paired with CSF samples. Amyloid positivity was determined by amyloid PET visual read or CSF tests. The predictive power of our assays was evaluated by receiver operating characteristic analyses performed using logistic regression and reporting the area under the curve (AUC). [Results] The plasma Abeta42/Abeta40 ratio predicted amyloid positivity determined by amyloid PET or CSF tests with AUCs of 0.74 and 0.78, respectively. APOE4 status increased the performance in amyloid PET. [Conclusions] Our plasma immunoassay system can predict brain amyloid positivity, indicating its potential to reflect the nature of pathological processes in the brain.

P068 アルツハイマー病関連バイオマーカーの国際クオリティコントロールプログラム

月江 珠緒¹, 春日 健作¹, 原 範和¹, 長谷川舞衣¹, 樋口 陽¹, Zhu Bin¹, Liu Lixin¹, Yusran Adyfitrah¹, 宮下 哲典¹, 桑野 良三^{1,2}, 池内 健¹
¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²旭川荘総合研究所

[目的] 脳脊髄液 (CSF) 中のアミロイドβ (Aβ), タウの濃度は、アルツハイマー病診断への有効性が多くの研究で認められている。しかし、多施設共同研究では、これらの値が施設によってばらつくことが示されている。そこで、これらのバイオマーカー測定値の標準化を目的として、国際共同研究 The Alzheimer's association quality control program (QC Program) が2009年から開始され、当施設は2011年からこのプロジェクトに参加している。本研究では、これまで9年間のデータを解析し他施設との比較の結果や測定値の安定性について考察した。【方法】3種類のアッセイ系によるAβ, 総タウ, リン酸化タウ測定でQC Programに参加した。研究プロトコルに従い、各参加施設に提供される同一ロットのCSFを年3回(2月, 5月, 10月)測定しデータを登録した。測定後に送付されるレポートで当施設の測定値を他施設と比較した。【結果・考察】当施設の測定値は、他のQC Program参加施設と比較して大きな差はなく、全体の平均値付近で推移していた。また、同一サンプルの測定値は各アッセイいずれも長期間安定していた。当施設では今後も継続してQC Programに参加する予定である。今後、測定方法の改良によりバイオマーカー測定値の標準化に向けた検討が進むことが期待される。

P069 Deep learning を用いた顔写真 Face AI score からのアルツハイマー病弁別能

亀山 祐美¹, 亀山 征史², 深澤 誠³, 飯塚 友道³, 飯島 勝矢^{4,5}, 田中 友規¹, 矢可部満隆¹, 小島 太郎¹, 小川 純人¹, 秋下 雅弘¹
¹東京大学医学部附属病院老年病科, ²東京都健康長寿医療センター病院放射線診断科, ³複十字病院認知症疾患医療センター, ⁴東京大学高齢社会総合研究機構, ⁵東京大学未来ビジョン研究センター

[目的] 昨年の本学会にて、deep learning を用いた認知症と正常者の弁別能の学習曲線を発表した。今回は、deep learning のスコアとMMSE、年齢との相関について検討した。
【方法】121人のAD患者、117人の正常の患者の顔写真を使い、Xception、のモデルとAdamのoptimizerを使用し、10分割交差検証にて確認をした。最終のAIが算出するスコアをFace AI scoreとして、MMSE、年齢との相関を検討した。
【結果】全体の感度、特異度、精度、ROCのAUCはそれぞれ、87.31%、94.57%、92.56%、0.9717であった。Face AI scoreとMMSEとの相関は有意であった($r = -0.599, p < 0.0001$)。Face AI scoreとの年齢との相関も有意であった($r = 0.321, p < 0.0001$)。MMSEとの相関の方が年齢よりも有意に強かった($p < 0.0001$)。
【結論】この結果から、このようなAIシステムにより、非侵襲的で簡便なバイオマーカーを作る基礎となるかもしれない。

P070 アルツハイマー病と軽度認知障害患者におけるバランス能力の検討

井出亮太郎¹, 太田 深秀², 新井 哲明²
¹筑波大学人間総合科学研究学術院医学学位プログラム精神医学分野, ²筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

[目的] アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、その前駆状態である軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の時点からバランスや歩行障害を呈する。しかし認知症患者に対するバランス評価方法は一定の見解を得ておらず、またADバイオマーカーとの関連は明らかでない。今回我々はバランス指標である姿勢安定度評価指標 (index of postural stability: IPS) をADとMCIを対象に施行し、バランス能力について検討した。また、バランス指標と脳ネットワーク指標との関連を調査した。
【方法】対象はMCI14名AD19名であった。バランス評価としてIPSを施行した。またMCI9名AD8名に対し1.5-TMRI撮像を施行し、構造画像MRI解析より得られたネットワーク指標とバランス指標の関連を評価した。【結果】AD群はMCI群よりも有意にIPSが低値であった。また、AD群およびMCI群に施行したミニメンタルステートエグザミネーションの総得点とIPSのスコアに有意な正の相関を認めた。MRI指標については、IPSと左海馬傍回の媒介中心性との間に有意な正の相関を認めた。【結論】ADでは認知機能低下に伴いバランス能力も有意に低下する。ADにおけるバランス障害は海馬を含む脳のネットワーク障害を反映している可能性がある。

P071 座位で行うマルチタスクプログラムの通所介護利用者に対する効果

鈴木 麻理¹, 水上 勝義²
¹日本ホームヘルスコーチ協会, ²筑波大学大学院人間総合学術院

[目的] 運動と認知課題を同時に行うデュアルトレーニングは、高齢者の認知機能に効果が報告されている。さらにタスクを増やしたマルチタスクトレーニングも提唱されているがいまだ効果の報告は少ない。LifeKinetic (LK) は、ドイツで開発された視覚運動メニューが特徴のマルチタスクトレーニングである。今回要介護高齢者の認知機能、精神健康度、脳機能、運動機能へのLKの効果を検討した。【方法】通所介護利用者22名(男性3名、女性19名、年齢65歳~97歳、要支援2~要介護4)を無作為に2群に分け、介入群に週2回1回15分6週間のLKトレーニングを実施した。【成績】介入群は、MMSE、遅延再生、精神健康度、逆ストループ課題の正答数、NIRSによる左前頭葉機能の改善、バランス能力、歩行速度に改善がみられた。認知機能、精神健康度、ストループ課題は有意な交互作用もみられた。【考察】MMSE得点やストループ課題の改善はマルチタスクトレーニングによる効果と考えられた。また座位で実施したにも関わらずバランス能力や歩行速度が改善した背景に、LifeKineticに特徴的な視覚運動メニューの効果の可能性が考えられた。【結論】LifeKineticは心身機能が低下したフレイル高齢者に対する認知、精神健康、運動機能改善の一助となる可能性が示唆された。

P072 レビー小体型認知症の診断でREM睡眠行動障害スクリーニング質問票を用いる際の課題

眞鍋 雄太^{1,2}
¹神奈川歯科大学附属病院認知症・高齢者総合内科, ²藤田医科大学救急総合内科

[目的] REM睡眠行動障害 (RBD) は終夜ポリソムノグラフィ (PSG) により確定診断されるが、レビー小体型認知症 (DLB) の鑑別診断も含め、実際にはRBDスクリーニング質問票 (RBDSQ-J) で代用されることが多い。とはいえ、RBDSQ-JはあくまでもiRBDに対するスクリーニングツールであり、スクリーニング陽性をもってDLBに伴うRBDと診断してよいのか否かは検討されていない。RBDSQ-Jの結果をDLBの診断に用いることの信頼性を改めて検討した。
【方法】神奈川歯科大学附属病院高齢者内科を初診した患者のうち、RBDSQ-Jが5点以上のスクリーニング陽性患者で、DLBの鑑別診断を要する症例を対象とした。PSGでRBDと確定診断され、同意を得た連続22症例を統計解析対象とした。DLBの鑑別診断は、全例で脳MRI、脳血流シンチグラフィ (IMP-SPECT)、MIBG心筋シンチグラフィ (MIBG)、DaT-SPECT (DaT) を撮像して行った。本研究は、神奈川歯科大学倫理審査委員会の承認下に行った。
【結果】解析対象22症例の内訳は、LBD群が15例、非LBD群7例 (MIBGおよびDaTが正常で、IMP-SPECTはアルツハイマー病の所見を呈するamnesic MCIが6例、統合失調症1例)であった。ROC曲線のAUCは0.684であった。下位項目の検討では、Q6-2でAUC0.752、Q6-3がAUC0.723であった。
【結論】RBDSQ-Jによるスクリーニング結果をもってDLB臨床診断基準改定2017年版の中核的特徴に該当するとした場合、DLBを過剰診断する可能性が示唆された。

P073 MCI-DLB と DLB における視覚認知障害と RBD 様症状および幻視の関連

小林 信周, 深瀬 亜矢, 荒井 宏文, 芹山 尚子, 石橋 望, 池田真由美, 市川 俊介, 吉田 光宏, 坂本 宏
国立病院機構北陸病院

【目的】特発性 RBD と視覚認知障害の関連を認める報告と DLB の幻視と視覚認知障害の関連を認める報告がある。我々は DLB において視覚認知障害は幻視より RBD 様症状に随伴していることを示したが、RBD 様症状のみ、幻視のみ、両症状を有する割合はほぼ同比率であった。MCI-DLB と DLB を対象に視覚認知障害と RBD 様症状および幻視の関連を分析した。【方法】対象は 2012 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日の当院認知症疾患医療センター初診患者のうち、MCI-DLB41 例と DLB8 例、対照群の MCI-AD と AD である。MMSE の五角形模写 (PCT)、ADAS の立方体模写 (CCT) 等をデータベースより後方視的に抽出して統計的解析を行った。有意水準は 5% に設定した。【結果】MCI-DLB と DLB は平均年齢 78.9 歳、男性 27 例、女性 22 例、MMSE 平均値 19.8 であった。MCI-DLB と DLB は MCI-AD と AD より時間見当識と遅延再生は良好で、PCT は不良であった。幻視のみは 15 例で女性が多かった。RBD 様症状のみは 14 例で男性が多く、幻視のみより年齢が若く、両症状より全般的認知機能が高く、MCI-AD と AD より時間見当識と遅延再生が良好だが、視覚認知機能は前述の認知機能と均等ではなかった。両症状は 17 例で他より CCT が不良であった。【結論】RBD 様症状と幻視のいずれも視覚認知障害との関連が示唆され、各サブタイプの特徴も明らかになった。視覚認知課題がマーカーとなり得る RBD と幻視の縦断的関連や性差についてさらなる研究が必要である。

P075 PDD と DLB の認知機能、情動機能、脳血流画像の比較

武本 麻美, 田所 功, 表 芳夫, 菱川 望, 山下 徹, 阿部 康二
岡山大学病院脳神経内科

【目的】Parkinson's disease with dementia (PDD) とレビー小体型認知症 (DLB) は、進行期ではほぼ同様の臨床症状を呈すが、発症早期の段階での PDD と DLB の認知機能、情動機能、脳血流画像を検討してみた。【方法】当医局における PDD52 名、DLB46 名における臨床経過 (発症初期の主訴、身体所見)、MMSE/HDSR/FAB、情動機能 GDS/Apathy/ABS、そして両疾患患者の ECD-SPECT 画像の血流分布の違いを比較検討した。【結果】発症初期の患者の主訴では、PDD では妄想 (PDD 患者全体の 13%)・幻覚 (6%)・浮動感 (2%) を訴える患者が目立ったが、DLB では妄想 (DLB 患者全体の 67%)・幻覚 (23%) の訴えが目立ち、「浮動感」や「ふらつき」を訴えた患者が 11% と PDD に比べて目立っていた。また、PDD では認知症発症時ほぼ全例の患者に振戦が認められたのに対し、DLB では振戦を認めた患者が 18% とあまり目立たなかった。認知機能検査では FAB で有意差があった。情動機能検査では阿部式 BPSD スコア (ABS) で有意差を認めた。ECD では DLB のほうが PDD よりも血流の高い部分が帯状回全体で、PDD のほうが血流の高い部分が楔前部という結果であった。【考察】PDD と DLB を発症早期に鑑別する上で、FAB、ABS が有用であると思われた。【倫理的配慮】本研究は当大学倫理委員会の承認を受けており、個人情報管理は厳重に施行した。本研究遂行にあたって COI はありません。

P077 演題取り下げ

P074 長期経過で多様な精神症状を示す psychiatric-onset prodromal DLB の 1 例

水村 莉瑛^{1,2}, 笠貫 浩史^{1,3}, 小口 芳世¹, 袖長光知穂¹, 神山 昌也¹, 田所 正典¹, 木下 英子¹, 古茶 大樹¹

¹聖マリアンナ医科大学神経精神学教室、²慶應義塾大学医学部精神神経科学教室、³順天堂東京江東高齢者医療センターPET-CT 認知症研究センター

【目的】現行の dementia with Lewy bodies (DLB) 診断基準は「認知症」の存在が必須で、「将来 DLB へ進展し得る段階の適切な早期診断」について臨床的課題を残している。この課題に答え、2020 年に prodromal DLB 操作診断基準が策定された。その亜型には精神症状主体に発症する一群が挙げられている。今回、初発期発症以降多様な精神症状を示し、神経画像バイオマーカー結果がレビー小体病を示唆し、psychiatric-onset prodromal DLB と診断し得る症例を経験したため、報告する。

【方法】症例報告。

【結果】65 歳男性。40 歳代後半に抑うつを生じ、部分寛解と再燃エピソードを繰り返している。62 歳時より批判性幻聴、要素性幻聴、変形視を認め、非定型抗精神病薬には過感受性を示した。65 歳時に遷延する幻聴に左右された自殺企図があり、入院となった。15 年以上の長期経過中、精神症状増悪時期に全般的認知機能障害は生じることが、進行性に認知症に至ることはない。心疾患の既往はないが MIBG 心筋シンチグラフィにて洗い出し率高値を示し、ドパミントランスポート SPECT で線条体結合率低下、脳血流 SPECT で一次視覚野低代謝所見を認めた。

【考察】初発期・老年期精神障害の長期予後と認知症への移行については、レビー小体病を含む神経変性疾患に関する視座が必要である。神経画像バイオマーカーを用いた精査は、多様な臨床類型を求しうる精神疾患の病態類推に有用である。

P076 レビー小体型認知症患者における末梢血好中球—リンパ球比 (NLR) の意味

石崎 賢一
青葉病院リハビリテーション科

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) 患者における NLR と認知機能の関係を検討し、その意味を考察した。

【方法】対象は MCI を含む DLB 患者 52 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 17.6 点、MRI VSRAD の Z 値の平均は 1.48、NLR の平均は 2.90 であった。また、AD 合併例は 18 例 (34.6%) にみられた。NLR 値と初診時 HDS-R 総得点、1 年後 HDS-R 総得点の変化、AD 合併率、側頭葉内側萎縮の指標としての VSRAD おける Z 値との関係を検討した。

【結果】NLR が高値になるほど、HDS-R 総得点は低下する傾向にあった。NLR と 1 年後 HDS-R 総得点の変化は関連性がみられなかった。NLR が 3.5 以上の症例では AD 合併率が約 61.5% と高値であった。AD 合併例と非合併例の NLR はそれぞれ 3.46、2.60 と AD 非合併例でも AD 単独例 (2.77) と同等の値であった。MRI VSRAD の Z 値が 2 以上の症例とそれ以下の症例の NLR 値はそれぞれ 3.68、2.69 であった。

【結論】DLB における好中球—リンパ球比 (NLR) の傾向として

- 1) NLR 高値になるほど HDS-R が低い傾向にある。
- 2) 健常例ならびに AD-MCI より高値の症例が多い。
- 3) AD 非合併例でも AD 単独例と NLR は同等の値である。
- 4) AD 合併例では、非合併例より NLR が高値。
- 5) 側頭葉内側の萎縮のある (Z 値 > 2) 症例では NLR が高値以上より DLB における NLR 高値は AD 病理の合併を示唆すると考えられた。

P078 A machine learning classification algorithm of EEG discriminating DLB from AD

Yukiko Suzuki^{1,2}, Maki Suzuki¹, Kazue Shigenobu³, Kazuhiro Shinosaki³, Yasunori Aoki⁴, Hirokazu Kikuchi⁵, Toru Baba⁶, Mamoru Hashimoto², Toshihiko Araki⁷, Kristinn Johnsen⁸, Manabu Ikeda², Etsuro Mori¹

¹Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, Osaka Univ., ²Psychiatry, Osaka Univ., ³Psychiatry, Asakayama General Hosp., ⁴Psychiatry, Nippon Life Hosp., ⁵Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical Univ., ⁶Neurology, Sendai Nishitaga National Hosp., ⁷Medical Technology, Osaka Univ. Hosp., ⁸Research and Development, Mentis Cura

【Purpose】This study was carried out in Japan to validate a FFT/PCA/SVM-based machine learning algorithm of EEG, MC-004, for discriminating DLB from AD, which developed based on a database of EEG records from two different European countries.

【Methods】In a prospective multicenter study, patients with probable DLB or with probable AD were enrolled in a 1:1 ratio. A continuous EEG segment of 150 seconds was recorded, and the EEG data was processed using MC-004 with all clinical information blinded except for age and gender. 【Results】Eighteen patients with probable DLB and 21 patients with probable AD were included for the analysis. The performance of MC-004 differentiating probable DLB from probable AD was 72.2% for sensitivity, 85.7% for specificity, and 79.5% for accuracy. 【Conclusions】MC-004 was able to discriminate between DLB and AD with fairly high accuracy. MC-004 is a promising biomarker for DLB, and has the potential to improve the detection of DLB in a diagnostic process.

P079 AD と DLB の脳血流 SPECT の有用性

二村 明德¹, 森 友紀子¹, 杉本あずさ¹, 笠井 英世¹, 黒田 岳志¹, 矢野 怜¹, 稗田宗太郎¹, 春日 健作², 池内 健², 小野賢二郎¹
¹昭和大学内科学講座脳神経内科学部門, ²新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学分野

【目的】 The cingulate island sign (CIS) は 2017 年にレビー小体型認知症 (DLB) の診断基準に指標的バイオマーカーの一つに診断基準として加えられた。我々は CIS と髄液所見を加味した DLB とアルツハイマー型認知症 (AD) の鑑別について検討した。【方法】 2015 年から 2018 年まで当院当科通院していた 9 例の DLB と年齢をあわせた AD23 人とパーキンソン病 (PD) 11 人を対象にした。罹病期間、神経心理学的所見 (MMSE-J)、脳 MRI での海馬萎縮度 (MTA)、ECD 脳血流 SPECT での CIS を評価した。各疾患群で脳脊髄液バイオマーカー (Aβ42, Aβ40, リン酸化タウ、総タウ) を検討した。【成績】 DLB では 9 人中 7 人で髄液中 Aβ42 は低下し pTau の上昇を認めた。CIS は DLB と AD で有意差を認めた ($p < 0.05$)。eZIS 解析による後頭領域の脳血流は DLB で低下し ($p < 0.1$)、帯状回後部は有意差はなかった。AD では後部帯状回の血流は髄液中 Aβ42 と負の相関を認めた ($p < 0.1$)。しかし、DLB では認められなかった。DLB では MTA と髄液中リン酸化タウが正の相関を認めた ($r = 0.63, p < 0.1$)。【結論】 CIS は AD と DLB の鑑別に有用である。

P080 Striatal magnetic susceptibility links with dopaminergic deficits and cognition

打田 佑人^{1,2}, 菅 博人³, 櫻井 圭太⁴, 高田 幸児², 継 泰城², 植木 美乃⁵, 松川 則之¹
¹名古屋市立大学脳神経内科, ²豊川市民病院脳神経内科, ³名古屋大学医学画像工学講座, ⁴国立長寿医療研究センター放射線科, ⁵名古屋市立大学リハビリテーション医学

【Objective】 To assess the relationship between magnetic susceptibility and dopamine transporter abnormality and their associations with behavioral and cognitive impairments in Parkinson's disease (PD). 【Methods】 We enrolled 41 patients with PD and 20 age-matched healthy controls. All participants underwent global physical and cognitive assessments, 3-Tesla MRI including quantitative susceptibility mapping (QSM; iron deposition measure), and 123I-Iofupane SPECT (dopamine transporter measure). 【Results】 The striatal dopamine transporter-specific binding ratios were inversely correlated with the QSM values (putamen, $r = -0.478$; caudate nucleus, $r = -0.462$). The QSM values of the putamen were positively correlated with motor parkinsonism scores (MDS-UPDRS Part III, $r = 0.505$), and those of the caudate nucleus were inversely correlated with cognitive impairment scores (Montreal Cognitive Assessment, $r = -0.525$). 【Conclusions】 This study showed that striatal iron accumulations were correlated with dopaminergic deficits and neurophysiological signs in patients with PD, highlighting the potential of QSM as an auxiliary biomarker for parkinsonism and cognitive dysfunction.

P081 演題取り下げ**P082** Spatial metabolic profiles to discriminate DLB from AD

飯塚 友道¹, 亀山 征史²
¹複十字病院認知症疾患医療センター, ²東京都健康長寿医療センター放射線診断学

Objective: We aimed to produce spatial metabolic profile (SMP) to discriminate DLB from AD and to identify the characteristics of the profiles using SSM/PCA, an unsupervised artificial intelligence. Methods: 50 individuals each with DLB, AD and NL underwent 18F-FDG-PET and MRI. The SMP to differentiate DLB from AD (DLB-AD discrimination profile) was determined using SSM/PCA with 10-fold cross validation. For comparison, we also produced disease-related profiles that can discriminate AD and DLB from NL (AD- and DLB-related profiles, respectively). Results: The DLB-AD discrimination profile significantly differentiated DLB from AD with comparable accuracy to that of DLB and AD from NL. The AD- and DLB-related profiles comprised metabolic imaging features typical of each pathology. In contrast, the DLB-AD discrimination profile emphasized preservation in the posterior cingulate cortex and medial temporal lobe, and occipital hypometabolism. Common hypometabolic findings between DLB and AD were less noticeable in the profile. Conclusions: SMP that could discriminate DLB from AD emphasized different imaging features and eliminated common findings between DLB and AD.

P083 深層学習を用いた形態 MRI 画像に基づく認知症原因疾患鑑別の診断補助技術の開発

根本 清貴¹, 笠井 航², 坂口 潤将², 藤林 大毅², 新井 哲明¹, 朝田 隆³

¹筑波大学医学医療系精神医学, ²株式会社 Splink, ³東京医科歯科大学

【目的】 形態 MRI だけでは、視察によるアルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) の判別は困難である。そこで、我々は深層学習を用いることにより、形態 MRI 画像だけで AD と DLB をどれだけ判別できるか試みた。そして、脳画像解析の前処理が深層学習の結果にどれだけ影響を与えるかも検討した。【方法】 対象は、DSM-5 における DLB 101 名、AD 69 名、健常者 39 名である。全例に 3 次元 T1 強調 MRI 撮像を行い、Voxel-based morphometry (VBM) を用いて、灰白質画像を抽出した。灰白質画像はもともとは灰白質の存在確率を画像化したもの (灰白質密度画像) であるが、非線形変換情報を与えることで容積画像に変換することができる。そこで、灰白質密度画像と灰白質容積画像の 2 つを用いて、深層学習による AD/DLB 鑑別精度の変化を検証した。【結果】 灰白質密度画像では、精度 $73.0 \pm 5.44\%$ 、感度 $69.23 \pm 10.88\%$ 、特異度 76.77% で DLB と AD が判別できた。一方、灰白質容積画像を用いた場合では、精度 $76.85 \pm 5.44\%$ 、感度 $76.92 \pm 11.88\%$ 、特異度 76.77% と結果がさらに改善した。【結論】 深層学習を用いることで、形態 MRI 画像のみで DLB と AD が判別できる可能性が示唆された。さらに、データ数が限られる中で微細な差異を用いて判別するためには、VBM では容積画像を用いることが好ましいと考えられた。

P084 幻聴で発症した Lewy 小体型認知症に対して修正型電気痙攣療法が奏功した 1 例

宮本 哲慎¹, 末廣 聖¹, 里 梨節², 森 康治¹, 岩瀬 真生¹, 池田 学¹

¹大阪大学医学部附属病院神経科精神科, ²大阪精神医療センター

【背景】 Lewy 小体型認知症 (DLB) は繰り返す幻視・認知機能の変動・パーキンソン症状・REM 睡眠行動異常症を中核的特徴とする疾患だが、稀に幻聴を初発症状とする場合がある。Lewy 小体型認知症の幻聴は、抗精神病薬やドネペジルの効果が限定的である例が多いとされている。今回幻聴を主症状とする DLB に対して修正型電気痙攣療法 (mECT) が奏功した症例を経験したので報告する。

【症例提示】 78 歳右利き女性。X 年 3 月頃より音楽性幻聴が出現し、次第に増悪した。X 年 9 月から悪口などの内容の幻聴も認められ、2 度の自傷行為が見られた。リスベリドン 0.25mg が開始されたが、パーキンソン症状が増悪し症状改善見られなかったため X 年 12 月に当院入院となった。入院時 MMSE は 23/30。認知機能の変動および筋強剛を認め、DaTSCAN で両側基底核での取込み低下もあり probable DLB と診断した。リスベリドン、アリピプラゾール、アセナピン、プロナンセリン、ドネペジルを投与するも症状は改善しなかった。入院後持続する抑うつ症状も見られ食欲不振も顕著となったことから、うつ病併発と考え本人の同意を得て mECT を施行した。mECT 施行後は副作用なく抑うつ症状の改善を認めた。同時に幻聴、パーキンソン症状の著明な改善も見られた。

【考察】 DLB の抑うつ・幻聴・パーキンソン症状に対して mECT が副作用なく奏功した。薬物療法で難渋する例では mECT を考慮すべきと考えられた。

P085 Delusions in a patient with PDD showing severe involvement of Meynert nucleus

Kenji Sakai¹, Tokuhei Ikeda², Chiho Ishida², Kiyonobu Komai², Masahito Yamada¹

¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Iou National Hospital

Objects: We described an autopsy case of Parkinson disease with dementia (PDD) showing early-onset delusions and hallucinations with limbic-type Lewy body (LB) pathology. **Case report:** A 72-year-old man at the death developed hand tremor at the age of 45. Jealousy delusion appeared at the age of 50. His jealous delusion made him hit his wife at the age of 63, and visual hallucinations were demonstrated. Brain magnetic resonance imaging at the age of 65 revealed mild frontal lobe atrophy. At the age of 72, apparent dementia appeared. Total clinical course was 27 years. **Neuropathological findings:** The brain showed mild frontal atrophy and weighed 1,295 g before fixation. Depigmentation of the substantia nigra and locus ceruleus was macroscopically apparent. Neuronal loss with gliosis were noteworthy in the substantia nigra, locus ceruleus, dorsal vagal nucleus, and nucleus basalis of Meynert (NBM). Widespread occurrence of LBs with a few Lewy neurites were demonstrated (limbic-type). Noticeable LB pathology in the NBM was shown in contrast to that in other limbic system structures. **Conclusions:** Prominent LB pathology in the NBM could be related to visual hallucinations and delusions.

P087 認知症の無いパーキンソン病における視覚機能の個別変化：1年の追跡研究

大嶽れい子¹, 川畑 和也², 渡辺 宏久³, 原 一洋², 小倉 礼², 加藤 隼康², 榊田 道人², 勝野 雅央², 祖父江 元⁴
¹名古屋大学脳とこころの研究センター, ²名古屋大学神経内科, ³藤田医科大学, ⁴愛知医科大学

【目的】パーキンソン病 (PD) の認知機能は、認知症の無い段階から縦断的に変動し、認知機能変動と認知症発症との関連が指摘されている。また PD の約 80% で視覚機能異常があるとの報告もある。今回視覚を中心に縦断的に認知機能を評価し、変化の頻度やスコアの相関、影響する臨床的因子を検討する。**【方法】**対象は 2017 年 4 月～2019 年 8 月に当院で施行した PD36 名 (男性 18 名, 平均 67.9 歳)。除外基準は発症 40 歳未満, Probable PD-D, 重度の精神疾患や眼疾患の既往。視覚 (視知覚, 視覚構成能力, 視空間認知) に加え, 注意・ワーキングメモリ, 遂行機能, 記憶, 言語の各ドメインを評価。他に嗅覚障害, レム睡眠行動異常, 幻覚の有無を確認。認知機能変化は重回帰分析, 予測因子はロジスティック回帰, スコアの相関はスピアマンの順位相関を実施。**【結果】**PD で最も変化したのは視知覚の Incomplete Letters (IL) であり, PD の 61.1% が健常者に比し有意に変化した ($p < 0.0001$)。視知覚 IL の変化は記憶の単語再生と最も相関し ($r = 0.672, p < 0.001$)。言語の意味流暢性課題 ($r = 0.389, p < 0.05$)。視空間認知の Judgment of Line Orientation ($r = 0.379, p < 0.05$) が続いた。IL 変化の予測因子は嗅覚低下, 非運動症状の悪化, 若年発症で判別の中率は 94.4% であった。**【結論】**IL は欠損した文字を認知する視覚課題である。PD は縦断的に視知覚が変化しやすく, 他スコアとの相関や予測因子から視覚腹側路や広範囲な側頭葉機能, 認知的予備力との関連が示唆された。

P089 脳深部刺激療法における定量的磁化率マッピング画像の有用性

松浦 慶太^{1,2}, 伊井裕一郎², 前田 正幸³, 佐藤 正之⁴, 田部井賢一⁵, 新堂 晃大¹, 海野 真記⁶, 梶川 博之², 荒木 朋浩⁷, 富本 秀和¹
¹三重大学脳神経内科, ²鈴鹿回生病院神経内科, ³三重大学地域支援神経放射線診断学講座, ⁴三重大学認知症医療学講座, ⁵東京都立産業技術大学院大学産業技術研究科, ⁶三重大学放射線科, ⁷鈴鹿回生病院脳神経外科

【目的】パーキンソン病 (PD) への脳深部刺激療法 (DBS) において, 治療前の定量的磁化率マッピング (QSM) と術後幻覚出現との関連について検討を行うこと。**【方法】**PD 症例に対して術前に QSM 画像を撮影した DBS 患者 24 例を対象とした。QSM 上の視床丘 (Pul) を関心領域とし, その信号値および術後幻覚出現との関連を検討した。**【結果】**術後幻覚 (一過性のものも含める) あり群 (H+) が 7 例, 無し群 (H-) が 17 例であった。Pul の磁化率は, H+ が 50.9 ppm で H- が 30.2 ppm と有意差を認め (Student's t-test, $p = 0.004$)。Pul の磁化率が 45 ppm 以上の症例が 9 例あり, 9 例中 6 例に幻覚が出現し, 45 ppm 未満だった 15 例中幻覚が出現したのは 1 例だった (Fisher's exact test, $P = 0.0037$)。Pul の磁化率とパレイドリアテストでの錯視出現率とは逆相関を認め ($r = -0.57$)。**【考察】**過去に我々は, 磁化率強調画像 (SWI) にて, Pul の視覚的低信号と DBS 術後の幻覚の出現に関連があることを報告している。SWI を用いた報告では視覚的な異常の有無を判断基準としていた。今回, QSM で Pul の磁化率が 45 ppm 以上で術後幻覚との関連を定量的に示した意義は大きいものと考えられるが, パレイドリアテストとの関係についてはさらなる検討が必要である。

P086 パーキンソン病に伴う軽度認知障害 (PD-MCI) と脳血流 SPECT 所見の検討

黒羽 泰子^{1,3}, 荒井 祐生², 吉野美穂子², 長谷川有香¹, 高橋 哲哉¹, 松原 奈絵¹, 春日 健作³, 池内 健³, 小池 亮子¹

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心理療法師士, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】パーキンソン病 (PD) では, 注意, 実行, 視覚認知障害が多い。本研究では, PD の認知機能障害のうち, 特に記憶領域に着目し, 記憶障害を有する例の脳血流 SPECT 所見の特徴を抽出することを目的とした。**【方法】**対象は WAIS-III, WMS-R, かなひろい, 語の流暢性, Stroop test, AVLT, レーザン色彩マトリクス, 時計描画と脳血流 SPECT (eZIS 解析) を実施した PD 連続 50 症例のうち, うつや PD-D (認知症を伴う PD) を除外した 41 例である。MDS task force criteria level II の診断基準 (cut off 値 -1.5SD) を用い, PD-MCI 群と PD-ND (認知症のない PD) 群を分類し, 両群を比較した。また PD-MCI 群の WMS-R 各 MQ (記憶指数) および AVLT と後部帯状回, 楔前部, 頭頂 3 領域の血流低下の関連性を検討した。**【結果】**33 例 (80.5%) が PD-MCI 群と判定された。PD-MCI 群は PD-ND 群と比較し, 年齢, 発症年齢が有意に低かったが, 罹病期間や UPDRSIII, MMSE, HDS-R に差はなかった。実施した認知機能検査のほとんどは PD-MCI 群で低下していたが, 脳血流 SPECT で, 両群に差は指摘されなかった。一方, PD-MCI 群において, 後部帯状回, 楔前部, 頭頂 3 領域の血流低下の程度や広がりを示すスコアと, 遅延再生 MQ, 視覚記憶 MQ それぞれの間に, 負の相関が認められた。**【結論】**PD-MCI 群では, 記憶障害が進行した例ほど, 後部帯状回や頭頂葉の血流が低下する傾向が示された。このような特徴を有する PD-MCI 例では, PD-D への移行に留意する必要があると考えられる。

P088 パーキンソン病脳深部刺激術後の MRI による浮腫・血管障害の検討

西口 大和¹, 松浦 慶太^{1,2}, 平田 佳寛¹, 水谷あかね¹, 加藤奈津子¹, 石川 英洋¹, 宇都宮貴哉¹, 宮下 紘一¹, 梶川 博之¹, 西川 拓文³, 荒木 朋浩³, 富本 秀和¹

¹三重大学医学部附属病院, ²鈴鹿回生病院神経内科, ³鈴鹿回生病院脳神経外科

【目的】脳深部刺激療法 (DBS) はパーキンソン病 (PD) に有効だが, 術後に脳浮腫や脳血管障害を生じる症例がある。2012 年に MRI 対応のデバイスが出るまでそれらの詳細な評価は難しかった。今回我々は MRI 画像を元に DBS 術後の変化を解析し, 脳浮腫や脳血管障害が認知機能に及ぼす影響を検討した。**【方法】**PD に対する STN-DBS の術前と術後 6 日目に MRI を撮影した連続 13 例に対し, 脳血管障害の有無および術後に生じた脳浮腫の部位を前頭葉皮質下と標的近傍に分けて FLAIR 画像で計測し, 認知機能との関係を比較検討した。**【結果】**手術時の平均年齢 61.2 歳で男性 6 人, 女性 7 人であった。前頭葉皮質下で脳浮腫が 3,000 mm³ 以上の 7 症例 (FE+) とそれ未満の 6 症例 (FE-) で MMSE の術前および術後 1 週間の変化を比較すると, FE+ で 2.4 ± 2.4 点悪化し, FE- では -0.7 ± 1.2 点と有意に FE+ 群で悪化していた ($p < 0.01$) が術後 12 週の時点では改善していた。下位項目では計算・時間見当識・遅延再生で低下している傾向があった。標的近傍で脳浮腫が 1,000 mm³ 以上の 3 症例 (TE+) は, それ未満の 10 症例 (TE-) より有意に術後 1 週間での Δ TMT (partB-partA) が高値だった ($p < 0.05$)。2 症例で術後に微小脳梗塞を発症していたが臨床症状への影響は確認されなかった。浮腫や梗塞を起こした症例で, 高血圧・糖尿病・SVD スコア等との関連は証明されなかった。**【結論】**前頭葉皮質下や標的近傍の脳浮腫は一過性認知機能低下との関連が疑われた。

P090 パーキンソン病の小脳-大脳基底核ネットワークと高次脳機能との関連

川畑 和也¹, 渡辺 宏久^{2,3}, バガリナオ エピファニオ³, 大嶽れい子³, 原 一洋¹, 小倉 礼¹, 榊田 道人¹, 加藤 隼康¹, 坪井 崇¹, 前澤 聡⁴, 勝野 雅央¹, 祖父江 元^{3,5}

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, ²藤田医科大学医学部脳神経内科学, ³名古屋大学脳とこころの研究センター, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学, ⁵愛知医科大学

【目的】小脳は運動感覚機能のみならず, 高次脳機能や感情にも重要な働きを有しており, パーキンソン病 (PD) における小脳の役割が近年注目を集めている。しかし, パーキンソン病の小脳の高次脳機能への役割は十分に解明されていない。我々は小脳と大脳基底核の機能的ネットワークが高次脳機能に関与しているかを明らかにすることを目的とした。**【方法】**PD 患者 99 名と年齢, 性別をマッチした健常者 99 名を対象とし, 安静時 fMRI を撮像した。小脳のみで独立成分分析を行い, 小脳を分割して検討した。分割した各小脳領域を関心領域として seed-based analysis を行い, 視床と尾状核, 淡蒼球, 被殻, 視床下核の機能的結合を抽出した。その後, 健常者との比較および, 運動症状スコア (MDS-UPDRS part3), 高次脳機能スコア (ACE-R) との相関を検討した。多重比較は Bonferroni-Holm 法にて補正を行った。**【結果】**PD 群では, 健常群に比較して小脳と大脳基底核との機能的結合が広範に低下していた。MDS-UPDRS part3 は小脳 Crus 1/2 と視床下核の機能的結合値と相関し ($r = -0.45$, corrected $p = 2.8 \times 10^{-4}$)。ACE-R スコアは小脳 Crus 1/2 と尾状核と相関した ($r = 0.35$, corrected $p = 0.038$)。**【結論】**PD において, 小脳上部後葉はそれぞれ異なる大脳基底核との機能的結合で運動症状および高次脳機能と関連し, 特に小脳-尾状核回路が高次脳機能へ最も関与していた。

P091 早期パーキンソン病での前頭葉機能低下と脳内 GABA 系の PET による評価

高嶋 浩嗣^{1,2}, 寺田 達弘^{1,2}, 松平 敬史^{1,2}, 川口 典彦¹, 荒木 保清¹, 吉川 悦次³, ニッ橋昌実⁴, 小尾 智¹, 尾内 康臣²
¹国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター脳神経内科, ²浜松医科大学先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室, ³浜松ホトニクス中央研究所PET 医用グループ, ⁴浜松光医学財団浜松PET 診断センター

【目的】パーキンソン病 (PD) ではドパミン系だけでなく GABA 系の異常が知られているが、早期 PD での GABA 系の変化が認知機能へ及ぼす影響については良く検討されていない。そこで、GABA-A 複合体に結合する [¹¹C] FMZ を用いたポジトロン断層撮影 (PET) を行い認知機能との関係を検討した。【方法】対象は PD 患者 13 人 (平均 62.1±7.2 歳, Hoehn-Yahr stage 1-2) と年齢を合致させた健常対照者 15 人とした。PD 患者に [¹¹C] FMZ-PET と [¹¹C] CFT-PET を施行した。小脳を参照として [¹¹C] CFT SUVR を算出し、Logan plot 法で算出した [¹¹C] FMZ の結合能 (BP_{ND}) を PD 患者と健常者間で比較した。PD 患者では MMSE, FAB を評価し [¹¹C] FMZ BP_{ND} との相関を検討した。【結果】PD 患者では [¹¹C] CFT SUVR が被殻で低下していた。PD 患者の FAB の点数は 13.8±3.7 と正常値と比較し低下していた。 [¹¹C] FMZ BP_{ND} は前頭葉と頭頂葉および [¹¹C] CFT 低下側の被殻で低下していた。FAB と上中下前頭回、視床の [¹¹C] FMZ BP_{ND} の低下に有意な相関を認めた。【結論】早期 PD では線条体から大脳皮質における GABA 神経系が障害されている。全般的認知機能が保たれている早期の PD であっても前頭葉機能の低下を認めた。皮質-基底核ループの GABA 系の機能低下が早期 PD の前頭葉機能低下にも関与している可能性がある。

P093 もの忘れ外来患者における MDS-PSP criteria を用いた臨床診断の難しさ

久徳 弓子, 三原 雅史, 砂田 芳秀
川崎医科大学神経内科

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は、垂直性核上性注視麻痺、偽性球麻痺、項部ジストニア、認知症を特徴とするが、進行期にならないと典型的な臨床像を呈さないことが多い。2017 年に報告された MDS-PSP criteria は発症 3 年以内の PSP 診断感度、陽性的中率ともに高くはない。また頭部 MRI では中脳蓋の萎縮が支持的特徴とされているがこれは他疾患でもしばしば見られる。今回、運動症状よりも健忘や皮質症状が目立ち当院のもの忘れ外来を受診した PSP 患者の臨床的特徴をアルツハイマー病 (AD) と比較する。【方法】もの忘れを主訴に当科のもの忘れ外来を受診した PSP 患者 7 名と AD 患者 8 名の臨床的特徴 (病歴、神経心理検査、画像所見、臨床経過) を比較する。【結果】平均年齢 75.8 歳、男性 8 名女性 7 名。いずれも運動症状の出現より数年前から健忘や皮質症状が目立ち、“もの忘れ”や“意欲低下”を主訴に当外来受診に至った。現在の暫定診断は AD 7 名、AD-CBS 1 名、PSP-CBS 3 名、PSP-F 3 名、PSP-P 1 名であるが複数の亜型を満たす症例があり混乱した。PSP 患者の神経心理検査では健忘よりも前頭葉機能低下が目立った。【結論】神経変性疾患は様々な症状が緩徐に出現、進行するため、正確な診断には詳細な病歴聴取と神経学的診察、前頭葉機能にも着目した神経心理検査と注意深い経過観察が必要である。

P095 Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies

Yusran Adyfitrah¹, Norikazu Hara¹, Akinori Miyashita¹, Hiroshi Shimizu², Yo Higuchi¹, Zhu Bin¹, Liu Lixin¹, Tamao Tsukie¹, Kensaku Kasuga¹, Ikuko Aiba³, Akiyoshi Kakita², JALPAC Consortium⁴, J-VAC Consortium⁵, Takeshi Ikeuchi¹

¹Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ²Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, Higashi-Nagoya Hospital, ⁴JALPAC Consortium, ⁵J-VAC Consortium

[Background]: A recent study has indicated that corticobasal degeneration (CBD), a type of tauopathies, is associated with intermediate repeat expansions in C9orf72 in Caucasian. This study aims to examine whether intermediate C9orf72 repeats also contribute to the risk of tauopathies in Japanese. [Methods]: Screening of C9orf72 repeats was determined by PCR-based fragment analysis in 155 control subjects and 270 patients with tauopathies that consist of progressive supranuclear palsy (PSP, n=166), corticobasal syndrome (CBS, n=66), CBD (n=30), and other (n=8). [Results]: The repeat size of C9orf72 ranged from 2 to 15 repeats in tauopathies and 2 to 12 repeats in controls subjects. The mean repeat of C9orf72 was 3.6 in PSP, 3.8 in CBS, 3.0 in CBD, 3.1 in other tauopathies, and 3.5 in control subjects. No significant difference in the mean repeat size among groups (p=0.48). [Conclusion]: The results suggest the frequency of intermediate repeat expansion is very rare, and C9orf72 may play scanty role in the risk of tauopathies in Japanese.

P092 パーキンソン病患者における MRI ニューロメラニン画像と認知機能との関係性について

宇都宮貴哉¹, 松浦 慶太¹, 新堂 晃大¹, 伊井裕一郎¹, 海野 真記³, 前田 正幸², 冨本 秀和¹
¹三重大学医学部脳神経内科, ²三重大学地域支援神経放射線診断学講座, ³三重大学放射線科

【目的】パーキンソン病 (PD) のニューロメラニン画像 (NMI) と認知機能・幻視との関連を明らかにすること。【方法】NMI, MoCA-J, バレイドリアテスト (PDT) などを行った PD 患者 58 例を対象とした。NMI は黒質面積 (SNAREA), コントラスト比 (SNCR) と青斑核のコントラスト比 (LCCR) を評価した。また、幻視の有無で二群に分け各因子との関係も検討した。【結果】平均年齢 66 歳、男性 41%, Hoehn-Yahr stage (H-Y) 平均 3.2, 罹病期間は平均 9.2 年だった。LCCR は H-Y, TMT-A と負の相関 (rs=-0.26, -0.24) を示した。SNAREA は罹病期間と H-Y で負の相関 (rs=-0.29, -0.28) を示した。SNCR は罹病期間, PDT, アパシススケール (AS) で負の相関 (rs=-0.26, -0.24, -0.26) を示した。幻視有り群は 20 例、幻視無し群は 38 例で、PDT, CES-D, MoCA-J (14.3 vs 2.9%, 22.8 vs 15.4, 21.3 vs 25.0) で有意差を認めしたが、NMI では差異は認めなかった。【結論】LCCR の低下は TMT-A の延長と関連した。SNCR 低下が AS と相関することは、L-dopa 補充が時にアパシーを改善することと一致する。NMI は認知機能やアパシーとの関連がみられた。(倫理委員会承認済み 承認番号 3148)

P094 脳脊髄液中総タウ高値を示す進行性核上性麻痺症例の臨床的特徴の検討

野崎 一郎¹, 篠原もえ子¹, 進藤 桂子¹, 小松 潤史¹, 坂井 健二¹, 浜口 毅¹, 岩佐 和夫², 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石川県立看護大学看護学部健康科学講座

【目的】進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) では脳脊髄液中総タウ値は特異的な上昇を示さないことが報告されているが、臨床現場では高値を示す症例もしばしば経験する。総タウ高値を示す PSP 患者と総タウが基準値内の PSP 患者の間の臨床的な違いを明らかにする。【方法】2010 年 11 月から 2019 年 5 月まで当科において MDS-PSP 基準にて probable および possible PSP と診断され、重度の認知機能低下を認めなかった症例 (MMSE 20 点以上) を対象とした。脳脊髄液中の総タウ値が当科基準値である 202 pg/ml 以上の群 (総タウ高値群) とそれ以下の群 (総タウ正常値群) において、検査時年齢、発症から検査までの期間 (罹病期間)、脳脊髄液中のリン酸化タウ値、アミロイド β1-42 (Aβ42) 値、MMSE スコア、FAB スコア、WAIS-III の各 IQ および各群指数、WMS-R の各指標を比較した。【結果】PSP の総タウ高値群は 8 例、総タウ正常値群は 6 例であった。総タウ高値群は総タウ正常群と比較して、高齢で罹病期間が長く、リン酸化タウ値、Aβ42 値、動作性 IQ が高かった。【結論】脳脊髄液中の総タウが高い PSP 患者は、総タウ正常の患者とは臨床背景や脳脊髄液マーカー、認知機能障害のパターンが異なっていた。

P096 嗅覚低下を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床放射線学的特徴

榊田 道人¹, 渡辺 宏久², 小倉 礼¹, 大嶽れい子³, 川畑 和也¹, 原 一洋¹, 中村 亮一¹, 熱田 直樹¹, 勝野 雅央¹, 祖父江 元³
¹名古屋大学脳神経内科, ²藤田医科大学脳神経内科, ³名古屋大学脳とここの研究センター

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における嗅覚低下に関連する臨床放射線学的特徴を明らかにする。【方法】30 人の ALS 患者と年齢および性別が一致した 53 人の健常者 (HC) に対してにおいスティック (OSIT-J) を施行した。ALS 患者では罹病期間、重症度 (ALSFRS-R), 発症部位, 肺活量, 認知機能を評価し、OSIT-J と臨床的特徴との関連を検討するとともに、Voxel-based morphometry (VBM) 分析を用いて OSIT-J と関連する萎縮部位を検討した。【結果】ALS 患者の OSIT-J は、HC と比較して有意に低値であり (6.9±3.2 vs 9.8±1.9, p<0.001), 高度の嗅覚低下を示す症例も認めた。ALS の OSIT-J スコアは検査時年齢, ACE-R, FAB, 単語の流暢性, 数唱 (順唱), ADAS-Jcog 再認識課題と有意な相関を認め、教育歴, 病型, 罹病期間, ALSFRS-R, および %VC とは有意な相関を認めなかった。有意な相関を示した項目についてステップワイズ法を用いた重回帰分析を行ったところ ACE-R とのみ有意であったため、年齢, 性別, 脳容積, ACE-R を共変量として VBM を施行した。ALS の OSIT-J のスコアは両側直回および内側眼窩回からなる領域の萎縮と有意に相関していた。【結論】ALS の嗅覚は、健常群に比して有意に低下していた。また OSIT-J スコアは前頭・側頭葉機能を反映する認知機能検査、ならびに両側眼窩面の萎縮と相関していた。嗅覚検査は、ALS の前頭側頭葉機能低下を検出する有用なマーカーとなる可能性が示唆された。

P097 残存する認知機能を活用し就労継続に効果が得られた意味性認知症の1例

荒木 亜希¹, 春日 健作¹, 樋口 陽^{1,2}, 徳武 孝允², 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, ²新潟大学脳研究所脳神経内科学

【背景】意味性認知症 (semantic dementia SD) は側頭葉前部の顕著な萎縮に伴って生じる喚語障害, ならびに語の理解障害を特徴とする神経変性失語である。多くは若年で発症するため, 就労しており業務に支障をきたす一方, 有効な薬物療法が存在しないため就労の継続が困難である。【目的】神経心理学検査より得られた残存認知機能に着目し臨床的支援を行うことで就労を継続し得た症例を報告する。【症例】本人・家族より同意を書面にて取得した, 40代女性。保育士として就労しているが2年前より園児や知人の名前, 園内の道具や玩具の名が出ない事が増え, 名前を聞いても初めて聞くように感じ当科を受診。MMSE 28/30点, 会話は流暢ながら, 喚語困難および語義理解の低下, 表層失読を認め, 「爬虫類」や「神戸」に対し既知感がなかった。ベントン視覚記銘検査 即時再生では正答数8 誤読数5と年齢と比し視覚記憶は保たれていた。頭部MRI画像では左側頭葉皮質の萎縮を認めSDと診断した。本症例は病識もあり記憶や読解, 書字など残存する認知機能をもとに家庭や職場での支援内容を作成した。日常生活上及び業務上使用頻度の多い単語の呼称及び書字, 連絡帳記載の練習や内容確認, 分からない言葉を調べる習慣化などの支援内容に意欲的に取り組む。語彙力や聴理解の保持が可能となった。【結論】有効な薬物療法のないSDに対して, 残存する認知機能を把握し, 現状に合わせた支援を指導する事で就労の継続につながった。

P099 意味性認知症における TDP-43 の進展様式

河上 緒^{1,2}, 野中 隆¹, 根本 清貴³, 品川俊一郎⁴, 加藤 英生^{2,5}, 新里 和弘², 大島 健一², 女屋 光基⁵, 斎藤 祐子⁶, 村山 繁雄⁶, 新井 哲明³, 長谷川成人¹

¹東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, ²東京都立松沢病院精神科, ³筑波大学精神医学, ⁴東京慈恵会医科大学精神医学, ⁵下総精神医療センター精神科, ⁶東京都健康長寿医療センター神経病理

【目的】前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) のサブタイプの一つである, 意味性認知症 (semantic variant PPA, svPPA) は, 側頭葉前部に限局性萎縮を伴い, Transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) を病因蛋白とする認知症疾患である。臨床では意味記憶の選択的障害が特徴である。近年, 変性性認知症における病変の進行様式として, 異常蛋白のプリオン様伝播が提唱されるようになってきたが, svPPA における TDP-43 病変の進展過程には未だ不明な点が多い。

【方法】svPPA の臨床像を呈し, FTLD-TDP 型cC の病理診断を満たす7例に対し, 非リン酸化・リン酸化 TDP-43 抗体を用いて封入体形成および病変分布を評価した。

【結果】側頭葉前部を主体とする初期に進展する領域では, グリア細胞質内陽性封入体や太い変性突起が多く, 前頭葉穹窿面や頭頂葉などの中期・後期に進展する領域では比較的長い変性突起が多いことが特徴であった。変性突起の数は少ないものの, 後頭葉においても確認された。

【考察】TDP-43 陽性構造は, 側頭葉前部から神経線維連絡を受ける領域に加え, 近接領域に広く進展していた。脳部位による TDP-43 の病理形態の違いの背景に, TDP-43 のプロセッシング等が関連している可能性があり, さらに生化学的・超微形態的に検索する予定である。

P101 小脳変性疾患における認知機能障害の検討

中元ふみ子, 杉山 雄亮, 佐藤 達哉, 勝又 淳子, 坂内 太郎, 関 大成, 椎尾 康
東京通信病院神経内科

【目的】多系統萎縮症 (MSA) と純粋小脳型脊髄小脳変性症における認知機能障害の病態を検討する。【方法】2017年3月から2020年4月までに当科に入院した脊髄小脳変性症のうち, 年齢が50歳以上で Frontal Assessment Battery (FAB), 長谷川式評価スケール (HDS-R), 99mTc ECD-SPECT のいずれかを行った35人 (純粋小脳型10人 (皮質性小脳萎縮症, 4人; 家族性脊髄小脳変性症6人 (SCA6, 4人; SCA31, 2人)), MSA 25人) を対象とし, 高次脳機能検査と SPECT での局所脳血流量 (rCBF) との関係を検討した。【結果】MSA 3人, 純粋小脳型4人で FAB の総点数の低下, MSA 1人で FAB, HDS-R 両方の総点数の低下を認めた。MSA では FAB の系列動作の点数と角回, 側頭葉, 後頭葉, 脳梁, 小脳の rCBF との間に相関を認めた。純粋小脳型では, 認知機能検査と rCBF との相関は認めなかった。MSA-C と純粋小脳型において小脳の rCBF と大脳領域の rCBF との相関を認めた。【結論】MSA では角回, 側頭葉, 後頭葉, 脳梁, 小脳の機能障害が認知機能障害に影響している可能性があるが, その病態として大脳領域自体の変性の他, 小脳変性や各領域の機能的結合の減弱の影響も考慮される。今回の検討では純粋小脳型での認知機能障害と特定の領域との相関は認められなかった。

P098 左利き者の意味性認知症の1例

加藤 英生^{1,2}, 河上 緒^{1,3}, 大島 健一¹, 新里 和弘¹, 三村 将², 斎藤 正彦¹

¹東京都立松沢病院精神科, ²慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, ³東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

【背景】側頭葉前部の限局性の萎縮を伴う意味性認知症は, 語義失語を呈する認知症である。今回, 左利き者の意味性認知症を経験したため報告する。【症例】60歳代後半の女性。左利き, 教育歴16年。主婦。X-1年より, 「蛇口って何」などと言葉の意味が分からなくなり, 多弁になった。X年に当院もの忘れ外来を初診した。構音障害はなく, 言語は流暢で復唱は良好だったが, 物品呼称は困難だった。梅雨を「うめあめ」, 大工を「だいこう」と読むなど類音的錯読を認めた。診察場面では有名人の写真の提示に名前を答えられないことがあったが, 日常における明らかな相貌失認は認めなかった。MMSE は26/30点 (見当識, 遅延再生, 物品呼称で失点) で, 標準失語症検査はおもに口頭命令, 呼称, 語の列挙で失点した。頭部MRIで軽度の側頭前頭葉の萎縮と, 左優位の側頭葉前部の萎縮があり, ECD-SPECT では萎縮部位に一致した取り込み低下を認めた。意味性認知症と診断し, 適応外ではあるがマンチンによる治療を開始し, 言語リハビリテーションを導入した。習慣的にジム通いを行ない, 生活能力は比較的維持され経過しているが, 若干の発話量の低下を認めるようになってきている。【考察】意味記憶障害や多弁で発症した左利き者の意味性認知症を経験した。左利き者の左半球損傷による失語症はしばしば経験するが, 左利きの左>右側頭葉萎縮に伴う意味性認知症は稀少であり, 文献的考察を交えて報告したい。

P100 行動異常型前頭側頭型認知症によるディオゲネス症候群の一例

埜本 大喜, 橋本 衛, 森 康治, 佐竹 祐人, 大西 陽之, 吉山 顕次, 岩瀬 真生, 池田 学
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

古代ギリシアの犬儒学派であるディオゲネスは大樽を住処とし, 犬のような生活を送ったため, 「犬のディオゲネス」とも「樽のディオゲネス」とも言われたとされている。1975年にClarkらはセルフネグレクトによる不衛生な外見を示し, 汚い, 散らかった家で生活しているが羞恥心を示さない高齢者に対してディオゲネス症候群を提唱した。ディオゲネス症候群は認知症性疾患以外にも様々な精神疾患で生じるため, 原因疾患の鑑別を正確に行い, 診断に応じた治療が重要である。今回行動異常型前頭側頭型認知症によるディオゲネス症候群の一例を経験したため報告する。症例は50歳代男性。X-3年からの脱抑制行動。X-1年からの無為, 共感や感情移入の欠如, 強迫的な行動, 食習慣の変化が出現したため, X年に当科受診となった。電気ガスが止まり半年開始と入浴しておらず, 約300本のエナジードリンクなどの食品とごみで自宅の床は覆われていた。神経心理検査での前頭葉機能低下, 頭部MRI, 脳血流SPECTでの前頭葉の萎縮, 血流低下を認め, 行動異常型前頭側頭型認知症によるディオゲネス症候群と診断して, 施設入所に向けての環境調整を行った。行動異常型前頭側頭型認知症によるディオゲネス症候群の原因として洞察力の欠如, 強迫的な行動, 被影響性の亢進が指摘されており, 本症例での神経心理学的考察を踏まえて発症する, 症例報告については同意を取得し, プライバシー保護に留意した。

P102 脊髄小脳変性症 31 型における認知機能

融 衆太¹, 安達 彩織¹, 宮下 彰子¹, 石田 尚子², 北川 昌伸², 廣川勝いく³, 石川 欽也⁴, 内原 俊記¹

¹新渡戸記念中野総合病院脳神経内科, ²東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科包括病理学分野, ³新渡戸記念中野総合病院病理, ⁴東京医科歯科大学長寿健康人生推進センター

【目的】脊髄小脳変性症 31 型 (SCA31) の認知機能について, 臨床病理学的検討を行う。【方法】対象は当院において診断した SCA31 患者 4 例で, 検査時 62-84 歳。遺伝子検査で確定診断されている。各例の臨床所見, 認知機能検査, 脳 MRI につき検討した。1例については, 病理学的検討も行った。【結果】小脳失調の発症年齢は 55-72 歳。MMSE では症例 1・2 は 30 点, 症例 3 は 29 点, 症例 4 で 26 点であった。高次機能検査では, 症例 1 ではほぼ正常, 症例 2 で注意力・記憶機能の軽度低下, 症例 4 で記憶力・遂行機能の障害を認めた。脳 MRI では小脳萎縮を全例で認めた他, 前頭葉-側頭葉の萎縮を 3 例 (症例 2-4) で認め, 症例 4 では側頭葉内側の萎縮に軽度の左右差を認めた。症例 4 は全経過約 15 年で剖検を行った。中枢病理所見ではプルキンエ細胞の変性・脱落と周囲に Halo 様構造物がみられ, SCA31 に矛盾しない所見であった。アルツハイマー病理は NFT stageII, Aβ stageB と軽度に留まっており, 一方で嗜銀性顆粒が迂回回から側頭葉内側に多数分布していた。【考察・結論】SCA31 における認知症の合併頻度やその病理背景については明らかではなく, 系統的な研究が必要と考えられる。本研究では, 病理学的に認めた嗜銀性顆粒が認知症に関与していたと考え得る 1 例を認めたが, 今後, SCA31 例の病理所見の蓄積が必要である。

P103 レビー小体病を心配して当科を受診した多系統萎縮症疑いの1例—T2*画像の有用性—

鶴岡 克行^{1,2}

¹総合上飯田第一病院老年精神科, ²名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

【目的と方法】多系統萎縮症(MSA)は、病理組織学的にオリゴドンドログリアのαシヌクレイン蓄積を特徴とする疾患で、パーキンソン病(PD)・レビー小体型認知症(DLB)と共にシヌクレインopathyの範疇に含まれる。確定診断には病理学的検討が必須で、臨床的には症状が類似する他疾患(PD・DLB・進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症等)との鑑別を要する。他院にてレム睡眠行動障害(RBD)と診断され、DLBの可能性を心配し当科を受診した症例を、文献の考察も加えて提示する。患者の同意を得、匿名性に配慮する。【結果】70代女性。睡眠時の無呼吸を夫に指摘され、A病院を受診。終夜睡眠ポリグラフィが実施され、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診断でCPAPが導入された。激しい寝言を伴うREM sleep without atonia(RWA)も確認され、DLBを心配し当科初診。左上肢優位の寝動を認めたが、固縮・振戦は無く、嗅覚障害も認めなかった。MMSE:29, MOCA:24で、軽度の近時記憶障害を認めた。頭部CTでは、基底核の石灰化は無く、前頭葉萎縮を認めた。FABは12と低下。頭部MRIのT2*画像では、被殻とその外側に沿って低信号域を認めた。MIBG心筋シンチグラフィの取り込みは正常であったが、DAT-SPECTでは右被殻優位の集積低下を認めた。軽度のパーキンソンズム、SAS, RBDからMSAを最も疑ったが、MSA臨床診断基準を満たしていなかった。【結論】MSAの臨床診断には、MIBG・DATと頭部MRI・T2*画像が有用の可能性があり、今後の検討が期待される。

P104 多系統萎縮症における脳脊髄液中NG2と認知機能の検討

徳武 孝允¹, 春日 健作², 月江 珠緒², 樋口 陽¹, 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)はオリゴド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、オリゴドンドログリアやオリゴドンドログリア前駆細胞(OPC)の機能障害がおこ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に着目し、脳脊髄液中NG2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(AP42, リン酸化タウ, 総タウ)を測定し、対照群と比較した。また脳脊髄液中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、脳脊髄液中NG2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AP42, 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AP42, 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。

P105 多系統萎縮症におけるグリア内顆粒空胞変性様構造物の免疫組織学的検討

牧岡 幸樹¹, 山崎 恒夫², 佐藤 正行¹, 笠原 浩生¹, 高玉 真光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

【目的】顆粒空胞変性(GVD)はアルツハイマー病(AD)をはじめとした神経変性疾患や加齢脳の神経細胞に出現する顆粒を内部にもつ3-5μmの空胞で神経細胞死の前段階に出現すると推察されている。GVDはリン酸化TauやER stressのマーカーに加えライソゾームやエンドソーム, ゴルジ装置などの細胞内小器官のマーカーが陽性となることも知られている。以前、我々はAD同様神経変性疾患の一つである多系統萎縮症(MSA)のオリゴドンドログリア内に顆粒空胞変性類似の構造物が出現することを報告した。ADにおける神経細胞内のGVDとMSAにおけるGVD様構造物の構成成分(細胞内小器官のマーカーを中心に)を比較することで、これらの構造物の類似性を検討する。【方法】病理学的にADと診断された症例の海馬を含むホルマリン固定パラフィン包埋切片, MSAと診断された症例の橋のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。GVDのマーカーとして知られるpPERK, CHMP2B, TPPPなどに対する抗体を用いて免疫染色を行った。【結果】多くのGVDのマーカーがMSAにおけるGVD様構造物で陽性であった。【結論】MSAにおけるGVD様の構造物は形態のみならず構成成分も非常に類似している。ADにおける神経細胞の変性とMSAにおけるオリゴドンドログリアの変性過程が類似するものと考えられた。

P106 嗜銀顆粒病と双極性障害：扁桃核におけるタウ病理の検討

三木 知子^{1,2}, 横田 修^{1,2}, 石津 秀樹³, 上野 修一⁴, 竹之下慎太郎¹, 寺田 整司¹, 山田 了士¹

¹岡山大学大学院精神神経病態学, ²きのこエスポール病院精神科, ³慈恵病院精神科, ⁴愛媛大学大学院精神神経科学

【目的】高齢発症の双極性障害(BPD)は高頻度に嗜銀顆粒病(AGD)を有すると報告されている。今回我々は双極性障害姉弟例の病理を報告する。【家系】父と同胞3人がBPD, 70代で死亡。【姉】37才, うつ状態で初発。43才, 躁状態で双極性障害と診断され入院。以降、病相を反復。60才, 固縮が増悪し、以後運動障害が進行。66才, 歩行不能。71才, 年令誤答, 寝たきり。73才, 嚥下障害進行, 経口摂取困難となり死亡。脳重980g。Gallyas染色で嗜銀顆粒を迂回回から後頭側頭回に認めた。AT8染色で扁桃核にgranular/fuzzy astrocyte(GFA)を認めた。Braak NFT stage II, Thal Aβ phase 1でAD病理は軽度。病理診断: AGD stage II。【弟】32才, BPD発症。以後、病相を反復。56才, パーキンソンズム出現。64才, 電気の消し忘れ出現。運動障害が進行。70才, イレウス, 肺炎を反復。全介助。72才, 肺炎で死亡。脳重1297g。NFTを内嗅野皮質, 海馬CA1, 外側後頭側頭回に多数, 下側頭回に少数認めた。RD3染色でBraak NFT stage II。AT8染色で扁桃核にGFAを認めた。Aβ沈着なし。病理診断: Primary age-related tauopathy(PART)。MAPT遺伝子変異はなかった。【考察】弟例の病理診断はPARTだが、扁桃核GFAは嗜銀顆粒の先行病変と指摘されており、姉弟例共にAGDに関連した病理であった。AGDは早期病変の段階でも精神症状を呈する可能性があると考えられた。

P107 クロイツフェルト・ヤコブ病の拡散尖度画像

藤田 浩司¹, 原田 雅史², 岩崎 靖³, 赤木 明生³, 島 かさ音¹, 谷口浩一郎⁴, 吉田 眞理³, 和泉 唯信¹

¹徳島大学病院脳神経内科, ²徳島大学病院放射線科, ³愛知医科大学加齢医学研究所, ⁴国立病院機構徳島病院脳神経内科

【目的】クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)では脳病変が拡散強調画像(DWI)で検出できる。DWIは水分子の拡散現象を利用して生体組織の性質を画像化するが、拡散の遷移確率密度分布を正規分布と仮定している。それに対して、非正規分布に従う拡散を計測する方法として拡散尖度画像(diffusion kurtosis imaging: DKI)が知られ、組織の微細構造をより鋭敏に反映すると期待される。本研究ではDKIによってCJDの脳組織変化を検出することを目的とした。【方法】倫理委員会承認のもと、CJD患者4例を対象に、3 Tesla MRI装置TRILLIUM OVAL(日立)でDWI, DKIを撮像した。尖度テンソルから導かれる指標として、空間方向の平均値であるmean kurtosis(MK), 拡散テンソルの主軸方向のaxial kurtosis(AK)を使用した。【結果】DWIでは4例とも線条体, 大脳皮質に高信号を認め、DKIでは以下の所見を得た。症例1(61歳女性): 両側基底核, 頭頂葉, 後頭葉でMKの上昇を認めた。症例2(76歳男性): 両側基底核, 頭頂葉, 後頭葉でMKの上昇を認めた。症例3(70歳女性): 両側基底核でMKの変化は乏しいがAKの軽度上昇を認めた。症例4(58歳男性): 両側基底核でMKの軽度上昇を認めた。【結論】CJDにおいてDKIを施行しMK, AKの変化を検出した。

P108 Sporadic Creutzfeldt Jakob disease complicated by intracerebral hemorrhage

赤木 明生¹, 山本 暁大^{2,3}, 松浦 博志², 池田 知雅¹, 陸 雄一¹, 宮原 弘明¹, 岩崎 靖¹, 吉田 眞理¹

¹愛知医科大学加齢医学研究所, ²名古屋徳洲会総合病院, ³りんくう総合医療センター

We report a case of early phase sporadic Creutzfeldt Jakob disease (sCJD) complicated by intracerebral hemorrhage (ICH). A 61 years old Japanese man presented to our hospital experiencing speaking difficulties and using the same words repeatedly. He was hospitalized on the 7th day after symptom onset and diffusion weighted magnetic resonance imaging revealed hyperintense regions in the frontal cortex and caudate nucleus. On the 11th day after symptom onset, head computed tomography revealed ICH in the right occipital lobe parietal lobe. He passed away on the 103rd day after symptom onset. Postmortem examination revealed ICH in the right posterior cingulate gyrus. No pathological findings were observed that might have caused ICH, such as arteriosclerotic changes, microaneurysms, or amyloid angiopathy. This is the first report to reveal that ICH might occur in early phase sCJD. To our knowledge, only one report on sCJD has been published that revealed massive right hemispheric ICH at autopsy. However, in the present case, ICH was revealed during early phase sCJD. To improve sCJD prognosis, treatment of complications and careful follow ups are important.

P109 MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria

Tsuyoshi Hamaguchi¹, Nobuo Sanjo², Ryusuke Ae³, Yosikazu Nakamura³, Kenji Sakai¹, Masaki Takao⁴, Shigeo Murayama⁵, Yasushi Iwasaki⁶, Katsuya Satoh⁷, Hiroyuki Murai¹, Masafumi Harada⁸, Tadashi Tsukamoto⁴, Hidehiro Mizusawa⁴, Masahito Yamada¹
¹Kanazawa University, ²Tokyo Medical and Dental University, ³Jichi Medical University, ⁴National Center of Neurology and Psychiatry, ⁵Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, ⁶Aichi Medical University, ⁷Nagasaki University, ⁸International University of Health and Welfare, ⁹The University of Tokushima

Objective: To diagnose MM2-cortical (MM2C) and MM2-thalamic (MM2T) type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). **Methods:** We reviewed the results of CJD Surveillance Study in Japan, which included 254 patients with pathologically confirmed prion diseases, and 607 with non-prion diseases. **Results:** Compared with other types of sCJD, patients with MM2C-sCJD showed slower progression and cortical hyperintensity lesions on DWI of brain MRI. Patients with MM2T-sCJD also showed relatively slow progression and negative results for MRI, EEG and CSF studies. To diagnose MM2C-sCJD, we propose the new criteria; diagnostic sensitivity and specificity were 77.8% and 98.5%, respectively. As for MM2T-sCJD, clinical and laboratory features are not characterized enough to develop its diagnostic criteria. **Conclusions:** MM2C-sCJD can be diagnosed at earlier stage using the new criteria with high sensitivity and specificity, although it is still difficult to diagnose MM2T-sCJD clinically.

P111 PART と思われる症例の臨床的検討: AD との比較

田平 武^{1,2,3,4}, 河村 真実³, 工藤 千秋², 朝田 隆⁴, 松田 博史⁵
¹順天堂大学大学院医学研究科認知症診断・予防・治療学, ²河村病院, ³くどうちあき脳神経外科クリニック, ⁴メモリークリニックお茶の水, ⁵国立精神・神経医療研究センター

【目的】 Primary age-related tauopathy (PART) はアルツハイマー病 (AD) に類似した臨床所見を示す非 AD 疾患の中で最も多いが、両者の鑑別はバイオマーカーなしには難しい。本研究は MRI と脳血流 SPECT 検査を行いえた症例について観察研究により両者を比較検討することを目的とする。**【方法】** 臨床的に AD が疑われるが SPECT 検査で AD パターン (頭頂葉連合野, 後部帯状回, 頭頂葉楔前部の血流低下) がなくあっても部分的に軽度の症例 45 例を PART 疑いと見、AD 50 例と比較検討した。なお、症例源である施設 2 と 4 は倫理委員会の承認を得て、施設 3 は包括同意書を取得して行った。**【結果】** 初診時の年齢, 発病年齢, 男女比, 初診時 MMSE, HDSR, ADAS-Jcog, 症状の頻度 (幻覚, 妄想, 抑うつ, 易怒) に有意差は見られなかった。当然の結果 SPECT の SVA は Severity, Extent, Ratio いずれも AD で有意に高値であった。MRI による VSRAD の VOI 内萎縮度, VOI 内/全脳の萎縮比, VOI 内萎縮領域の割合は PART で有意に高く (それぞれ $P=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.009$)。全脳萎縮領域 (灰白質) の割合には有意差は見られなかった。**【結論】** PART と AD を臨床的に鑑別することは難しいが、海馬および海馬傍回の萎縮は PART でより顕著である。

P113 非アルツハイマー型認知症の神経画像の特徴 — 病型診断困難例を中心とした画像提示 —

櫻井 圭太¹, 二橋 尚志¹, 加藤 隆司^{1,2}, 岩田 香織², 木村 泰之^{1,2}, 武田 章敬³, 岡田 裕介³, 櫻井 孝³, 鷺見 幸彦³, 中村 昭範², 伊藤 健吾^{1,2,4}, ADSAT group^{2,3}

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治療・臨床研究推進センター

【目的】 認知症の日常診療では、特定の病型にあてはまらない症例に遭遇することは珍しくない。本発表の目的は、臨床病型の診断が困難であった非アルツハイマー型認知症の神経画像所見を検討し、その特徴を明らかにすることである。**【方法】** 国立長寿医療研究センター内の臨床研究で、MRI 及び FDG, PiB, 18F-THK-5351 (THK) PET が施行され、Amyloid PET が陰性判定で、特定の認知症の臨床診断基準を満たさない 5 症例 (男性 2 名, 女性 3 名, 74~84 歳) を対象とした。**【結果】** MRI では 4 例が辺縁系や側頭葉の非対称性萎縮を呈し、そのうち 3 例で萎縮に対応した糖代謝低下が認められた。加えて、後部帯状回の糖代謝低下が 3 例に認められた。THK PET では 5 例中 1 例が右側頭葉に強い集積を呈し、その他の 4 例では辺縁系や側頭葉下部などに様々な程度の集積が認められた。**【結論】** 今回の検討では高齢者タウオパチーなど想起させる辺縁系や側頭葉の非対称性萎縮に加え、Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology の既報告に一致する後部帯状回の糖代謝低下などが見いだされた。アストログリオーシスを示すと考えられる THK の集積は辺縁系や側頭葉を主体とするもの、程度や分布は様々であった。神経変性の分布と程度が異なる背景病理の存在が疑われるが、その診断にはさらなる検討を要する。

P110 MV2K 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例

松尾 宏俊¹, 後藤 大輝², 長谷川 正人³, 荻田 謙治⁴, 小山 威夫¹, 赤木 明生⁵, 吉田 眞理⁵, 岩崎 靖⁵

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循環器内科, ³近江温泉病院内科, ⁴近江温泉病院精神科, ⁵愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】 MV2K 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の 1 剖検例を報告する。**【症例】** 死亡時 72 歳, 女性。X 年 1 月からもの忘れ, 同年 3 月頃から歩行困難, 妄想的発言が出現した。同年 6 月に当科入院。複視, 体幹失調あり。MMSE は 21/30 点, 頭部 MRI 拡散強調画像では両側尾状核, 被殻, 視床, 海馬で高信号を認めたが, 大脳皮質では目立たなかった。脳波での周期性同期性放電はなし。画像所見は非典型的だったが, 急速な認知機能の低下を認めたことから CJD を疑い, 髄液の総 tau 蛋白, 14-3-3 蛋白を調べると, いずれも陽性だった。prion 蛋白遺伝子の解析では変異はなく, Codon129 が Met/Val (MV 型) だった。同年 12 月に死亡。全経過は約 11 か月。**【病理所見】** 脳重は 1,050 g。肉眼的には全体的な大脳萎縮を認めた。組織学的には大脳皮質に小型で境界明瞭な海綿状変化を認めた。gliosis や肥大型 astrocyte の増生は比較的程度だった。小脳皮質には Kuru 斑を認め, 分子層に海綿状変化, Purkinje 細胞層と顆粒細胞層に軽度の神経細胞脱落を認めた。Western blot 解析は intermediate+2 型 PrP^{Sc} の所見を呈した。**【考察】** CJD には様々な病態が存在し, MV2 型は Kuru 斑型 (MV2K) と皮質型 (MV2C) に分けられ, 両者の混在例, MV1 型を合併する例もあり, 孤発性 CJD の中で最も分類が複雑である。Western blot 解析所見, 神経病理学的所見から本症例は MV2K と考えられた。MV2 型の正確な亜型分類のためには, 詳細な神経病理学的検索が必要である。

P112 人格変化を伴ったハンチントン病症例の神経病理学的考察

関口 裕孝^{1,2}, 入谷 修司^{1,2,3}, 吉田 眞理⁴, 藤田 潔^{1,2}

¹桶狭間病院藤田こころケアセンター, ²NPO 法人脳神経オーガナイズド医療研究センター, ³名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野, ⁴愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】 ハンチントン病 (HD) は進行性不随意運動, 精神症状, 認知症を主症状とする遺伝性疾患である。自己中心的で性的抑制の欠如した人格変化が先行し, 関連する神経病理学的所見が推量されたため報告する。本発表にあたり個人情報保護に努め院内倫理委員会の承認を得た。

【症例】 死亡時 76 才, 40 代から約束事の断りを家人にさせ, 妻に愛妾を用意しよう要求した。50 代に頃から愛人宅に居候し離婚を持ちかけたが取り合わず次第に易怒性, 被害的な言動がみられ, 一貫しない言いがかりをつけて他責的な振舞いが目につくようになる。70 歳頃から記憶障害, 見当識障害を認めた。75 歳より四肢や頸部の舞踏運動, 舌のジストニア様不随意運動が出現し, 一方で威圧的, 易怒的な口調が顕著となる。以後誤嚥性肺炎を繰り返して 76 歳で永眠。遺族の同意のもとで脳病理解剖を行った。

【病理所見】 脳重 1154g, 肉眼所見で尾状核, 被殻の中程度萎縮を認め Vonsattel Grade 2 と診断された。病理では, 1C2 免疫染色にて大脳皮質, 尾状核, 被殻, 淡蒼球, 視床, 海馬, マイネルト核, 橋核に陽性封入体を認め, 他にも側坐核, 前部帯状回, 島回, 扁桃体にも観察された。CAG リピート数は 45 で HD と診断された。

【考察】 HD の人格変化ではこころの理論が障害されており, 本症例の前頭葉ふくめた広範な病理の広がりや臨床像を反映している可能性が示唆された。

P114 本邦における CADASIL の全国調査と多施設データベースの構築

新堂 晃大¹, 田部井賢一², 谷口 彰¹, 小野寺 理³, 安東由喜雄⁴, 卜部 貴夫⁵, 北川 一夫⁶, 羽生 春夫⁷, 平野 照之⁸, 脇田 英明⁹, 福山 秀直¹⁰, 鍵村 達夫¹¹, 宮本 恵宏¹², 竹上 未紗¹³, 水田 依久子¹⁴, 猪原 匡史¹⁵, 水野 敏樹¹⁴, 富本 秀和¹

¹三重大学医学部脳神経内科, ²三重大学医学部認知症医療学講座, ³新潟大学脳研究所脳神経内科, ⁴熊本大学脳神経内科, ⁵長崎国際大学アミロイドーシス病態解析学分野, ⁶順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科, ⁷東京女子医科大学脳神経内科, ⁸東京医大高齢総合医学分野, ⁹杏林大学脳卒中医学講座, ¹⁰藤田医科大学七葉記念病院内科, ¹¹京都大学医学部附属脳機能総合研究センター, ¹²医療イノベーション推進センター (TRI) 医学統計グループ, ¹³国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター, ¹⁴国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部, ¹⁵京都府立医科大学循環器内科, ¹⁶国立循環器病研究センター脳神経内科

【目的】 本邦における CADASIL の特徴を明らかにするため全国調査を行い, さらにデータベースを構築した。**【方法】** 学会認定施設に対し, 有病者数および臨床所見の調査を実施した。また研究班において REDCap データベースを構築し 6 病院に登録した。**【結果】** 遺伝子検査により確認された患者数は 88 例 (男性 50, 女性 38)。発症時平均年齢 49.5。60 歳以上の高齢発症は 16 例 (18.2%) であった。前兆を伴う片頭痛を 13 例 (13.6%) に認めた。頭部 MRI は 86 例で施行され, 白質病変を 85 例 (98.8%) で認めた。側頭極病変は 73 例 (84.9%), 微小出血は 41 例 (47.7%) で認められた。本研究から CADASIL の日本における有病率は日本人あたり 1.20~3.58 人と算出した。**【考察】** 本邦における初の CADASIL 全国調査を行った。本邦では前兆を伴う片頭痛患者が低いという特徴がある。REDCap データベースは今後の診療に役立てたい。

P115 CADASIL における腸内細菌叢の解析

水野 敏樹¹, 松浦 潤¹, 井上 亮², 高木 智久³, 渡邊 明子¹, 小泉 崇¹, 向井 麻央¹, 水田依久子¹, 内藤 裕三³
¹京都府立医科大学医学研究科神経内科学, ²摂南大学農学部応用生物科学科, ³京都府立医科大学消化器内科学

【目的】CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy) は脳小血管病から脳梗塞を繰り返す、血管性認知症に至る。NOTCH3 が原因遺伝子で脳小血管病を引き起こすと考えられているが、CADASIL 患者で発症する脳梗塞発症年齢などは様々であり、NOTCH3 に加えて追加的な修飾因子が存在する可能性がある。本報告では CADASIL の脳梗塞発症に腸内細菌が影響を及ぼしている可能性を考慮し、便検体から抽出した細菌 DNA を用いてメタ 16S 解析を実施した。【方法】対象は当院受診中の CADASIL 患者 19 名と、健常者群 18 名、CADASIL 群と健常者群、CADASIL 群における脳梗塞既往あり群となし群との、2 群間で腸内細菌叢の多様性解析および菌叢解析を実施した。【結果】α 多様性および β 多様性についてはいずれの群間においても有意差を認めなかった。菌叢解析では、健常者群と比較して CADASIL 群においては属レベルで 6 つの菌叢での有意な増加、2 つの菌叢での有意な減少を認めた。また脳梗塞既往あり群となし群では、脳梗塞既往あり群で、属レベルで 2 つの菌叢 (Phascolarctobacterium, Paraprevotella) で有意な減少を認めた。また OTU レベルからは Clostridiales 目 Christensenellaceae 科などで増加を認めた。【結語】脳梗塞既往がある CADASIL 群で有意な差が認められた細菌については脳梗塞発症の修飾因子である可能性があり、今後の検討が必要である。

P117 心房細動アブレーション治療後に出現する embolic microbleeds の検討

平田 佳寛¹, 加藤奈津子^{1,3}, 村賀香名子¹, 新堂 晃大¹, 松浦 慶太¹, 伊井裕一郎¹, 志賀真理子², 田部井賢一³, 佐藤 正之^{2,3}, 藤田 聡⁴, 香川 芳彦⁵, 藤井英太郎⁴, 伊藤 正明⁵, 海野 真記⁵, 前田 正幸^{5,6}, 富本 秀和^{1,2}
¹三重大学大学院神経病態内科学, ²三重県幹幹型認知症疾患医療センター, ³三重大学認知症医療学講座, ⁴三重大学大学院循環器・腎臓内科学, ⁵三重大学放射線診断科, ⁶三重大学先進画像診断学講座

【目的】頸動脈ステント留置術 (CAS) 後 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) の割合と分布を明らかにする。【方法】当院循環器内科で平成 29 年 8 月～平成 30 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, 高感度三重大プロトコルで行い、DWI, 3D-double inversion recovery (3D-DIR), 3D-FLAIR, 3D-T1WI, susceptibility-weighted imaging (SWI) の各画像を比較した。【結果】術直後、慢性期とも全例で神経学的異常は認めなかった。病変総数の評価では、微小梗塞は術直後 DIR で 296 個認め、慢性期 DIR で 19 個 (6%) が遺残した。一方、MBs は術直後 SWI で 137 個を認めたが、慢性期にはこれらに加え 71 個が出現し総数 208 個となった。新規 71 MBs のうち 56 個 (79%) の局は、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。【結論】アブレーション後の微小梗塞の 9 割以上は慢性期に消失する。一方、一部は MBs に移行すると考えられた。

P119 脳アミロイド血管症における皮質微小梗塞と脳小血管病スコア

伊井裕一郎¹, 石川 英洋¹, 新堂 晃大¹, 松田 佳奈¹, 松山 裕文¹, 松浦 慶太¹, 吉丸 公子², 佐藤 正之², 谷口 彰¹, 海野 真記², 前田 正幸⁴, 富本 秀和¹
¹三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, ²三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, ³三重大学大学院医学系研究科放射線医学, ⁴三重大学大学院医学系研究科神経放射線診断学

【目的】皮質微小梗塞 (CMI) は病理学的に認められる脳アミロイド血管症 (CAA) 関連病変で、径 2mm 程度であれば in vivo 3T-MRI で描出される。CAA の MRI マーカーには脳室型微小出血 (lobar CMBs)、脳表ヘモジリン沈着 (cSS)、半卵円中心の血管周囲腔拡大 (CSO-PVS) と白質病変 (WMH) があり、これらの重症度を点数化した「CAA-脳小血管病 (SVD) スコア」が背景にある CAA 病理の重症度を反映する (Charidimou A, JAMA Neurol 2016)。今回われわれは、probable CAA 患者で CMI と CAA-SVD スコアの関連を 3T-MRI を用いて検討した。【方法】Probable CAA 患者 80 例を対象とし、CMI の有無と CAA-SVD スコアを評価した。各スコアは既報告に則り、lobar CMBs 4 個以下を 1 点、5 個以上を 2 点、cSS が 3 脳溝以下を 1 点、4 脳溝以上を 2 点、CSO-PVS20 個以上を 1 点、Fazekas scale で深部 WMH2 以上が脳室周囲 WMH3 を 1 点とした。【結果】13 例 (16.3%) に CMI を認めた。CMI 有り群と無し群で、年齢、性別、血管リスクに有意差は認めなかった。CMI 有り群は無し群より CAA-SVD スコアの総計が有意に高かった (P = 0.009)。CAA-SVD スコアの総計と CMI 陽性率に正の相関を認め (ρ = 0.943, P = 0.005)、多重ロジスティック回帰分析で CAA-SVD スコアの総計と CMI 陽性に有意な関連を認めた (OR 2.318; 95% CI 1.228-4.376, P = 0.01)。【結論】probable CAA 患者における CMI 陽性は、背景の CAA 病理変化がより重度であることを示唆する。

P116 In-vivo MRI で脳微小出血と診断された病変の病理所見

石川 英洋¹, 丹羽 篤¹, 加藤 信哉², 伊井裕一郎¹, 新堂 晃大¹, 橋詰 良夫³, 富本 秀和¹
¹三重大学脳神経内科, ²三重大学先端科学研究支援センターアイトープ医学部実験施設, ³福社村病院神経病理研究所

【目的】脳微小出血は、MRI の T2 * 強調画像や磁化率強調画像で低信号として検出され、血管性認知障害の半数以上に合併するとされる。In-vivo MRI で脳微小出血と診断される病変そのものを病理で確認した報告は極めて少ないため、新たな手法で確認を試みた。【方法】In-vivo MRI 画像で脳微小出血を認めた 2 例について、死後剖検脳をマイクロ MRI で撮像した。Ex-vivo マイクロ MRI の T2* 強調画像で生前の MRI で脳微小出血とされた部位が低信号であることを確認し、同部の病理所見を確認した。【結果】1 例目の In-vivo MRI では 2 個、2 例目では 1 個の脳微小出血が指摘されていた。1 例目の In-vivo MRI で認めた 2 個の病変は HE 染色でヘモジリン沈着を認め、鉄染色で鉄の沈着を認めた。2 例目の脳微小出血と臨床診断されていた病変は、病理所見では微小出血ではなく venous angioma であった。【結論】In-vivo MRI で脳微小出血の基準を満たす小円形の低輝度域を示す病変の中に、出血とは異なる病変が含まれていた。このことは、脳ドックや臨床の MRI で検出される小円形の低信号病変を慎重に解釈すべきかもしれないことを示唆する。さらに症例数を増やし、その割合や好発部位を検証する必要がある。

P118 心房細動のアブレーション治療による認知機能改善効果と局所脳血流の変化に関する検討

榎 亮¹, 館脇 康子¹, 山本 修三¹, 佐藤 弘和², 小林亜紀子³, 戸恒 智子¹, 高野 由美¹, 武藤 達士¹, 八木 哲夫², 瀧 靖之¹
¹東北大学加齢研機能画像医学分野, ²仙台市立病院循環器内科, ³東北大学加齢研応用脳科学分野

【目的】近年、心房細動 (AF) 患者での認知機能低下のリスクが着目されている。AF 根治術としてのカテーテルアブレーション治療による認知機能改善効果が報告されつつあるが、詳細な神経基盤に関する研究は皆無に近い。本研究は AF 患者のアブレーション治療前後での局所脳血流の変化について脳血流画像に標準化解析法を適用することで定量的にとらえ、認知機能改善効果の脳内基盤を明らかにすることを目的とした。【方法】アブレーション治療を行った 20-80 歳の男女 8 名の AF 患者を対象とし、治療前と治療約 6 か月後の二回にわたり、認知心理検査 (MMSE, RAVLT) と、MRI の非造影脳灌流画像 (ASL) を行った。対応のある t 検定で治療後に改善した認知機能指標を調べるとともに、ASL を SPM12 を用いて解剖学的標準化および部分容積効果補正を行い、治療後に局所脳血流に改善の見られる部位をボクセルベースで明らかにした。【結果】治療後に認知心理検査の RAVLT で有意な改善を認め (p < 0.001)、ASL では左後部帯状回で有意な血流の改善がみられた (p < 0.05, MNI 座標 = -9 -45 5)。【考察】左後部帯状回はアルツハイマー病での代謝・血流低下が早期より検出され、空間記憶や海馬など記憶中枢との強い関連が示唆される部位である。治療後に言語記憶の指標である RAVLT の結果が改善したことから、アブレーション治療が左後部帯状回の血流改善を介して AF 患者の認知機能の改善に関与する可能性が示された。

P120 物忘れ外来受診時に偶然検出される微小脳梗塞と脳アミロイド血管症関連 VCI

川崎 照晃, 森川ひろか, 福井香代子, 竹中 麻衣, 柿本明日香, 川田 正人, 秋口 一郎
京都認知症総合センタークリニック

【考察】脳アミロイド血管症 (CAA) は、高齢者のアルツハイマー型認知症 (AD) に高率に合併し、微小梗塞や微小出血の多発に関連し、Vascular cognitive impairment (VCI) の原因となる。また、これらは無症候に経過し MRI 検査で偶然発見されることも少なくない。今回、我々は、物忘れ外来初診時およびフォローアップ検査時に MRI-DWI で偶然発見された微小脳梗塞について、CAA との関連を含めて検討した。【対象および方法】2 年間に当院物忘れ外来を受診した患者 872 例のうち、1.5T MRI 拡散強調画像 (MRI-DWI) で異常所見を認めた 30 例を対象とした。年齢、性別、微小脳梗塞・微小出血の有無、血管性危険因子、神経心理検査、認知症病型などについて検討した。【結果】平均年齢 80.0 歳、男性 14 例、女性 16 例、MRI-DWI 所見の内訳は、脳梗塞 24 例 (微小脳梗塞 17 例、脳塞栓症 7 例)、脳出血 2 例、慢性硬膜下血腫 3 例、脳腫瘍 1 例であった。高血圧を 26 例に認め、微小出血は 16 例に見られた。画像上、海馬領域の萎縮を呈する AD 合併例以外に、CAA-VCI (Charidimou/Greenberg) を少なくとも 9 例 (30%) に認め、神経心理検査では、遂行機能や視空間認知の低下が見られた。【考察】物忘れ外来受診時の MRI-DWI で 3.4% に異常所見を認め、微小出血を併存する微小脳梗塞が多かった。高齢者の認知症診療では、AD のみならず CAA-VCI を念頭におく必要がある。

P121 実は見逃されている血管性認知症の危険因子

山下 徹¹, 野崎 洋明², 涌谷 陽介³, 田所 功¹, 野村 恵美¹,
 菱川 望¹, 武本 麻美¹, 太田 康之¹, 小野寺 理², 阿部 康二¹
¹岡山大学大学院脳神経内科学, ²新潟大学脳研究所神経内科, ³倉敷平成病院神経内科

High temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1) 遺伝子のホモ接合変異は、常染色体劣性遺伝性の白質病変をとまなう脳小血管病 Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) を引き起こすことが知られている。一方、HTRA1 のヘテロ接合変異でも、常染色体優性遺伝性の脳小血管病が引き起こされることが最近明らかになってきた。今回、我々は HTRA1 ヘテロ接合変異 (c.496 C>T (p. R166C)) を持つ日本人の 1 家系を経験した。本家系の発端者ならびにその叔父は、禿頭や腰痛は認めない一方で既報と類似した多発性脳梗塞ならびに認知機能障害を認めた。また、2 症例とも外傷性も膜下血腫を呈した点特徴的であった。以上のことから、このような遺伝性疾患が実は見逃された形で、血管性認知症患者に存在している可能性が示唆された。今回、若干の文献的考察も含め報告する。

P123 脳微小出血と認知機能障害

服部 頼都¹, 齊藤 聡¹, 細木 聡¹, 池田 宗平¹, 山本 由美²,
 竹上 未紗³, 野村 良太⁴, 仲野 和彦⁴, 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病態代謝部, ³国立循環器病研究センター予防医学・疫学情報部, ⁴大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学

【背景】脳微小出血 (CMBs) は、MRI-T2* 強調画像における点状低信号域であり、血管外へ流出した赤血球が血管周囲のマクロファージ内に取り込まれた結果生じるヘモジデリン集合体であり、障害された小血管からの小出血に起因すると推定されている。複数の横断研究で、CMBs は健康高齢者より、アルツハイマー病、皮質下血管性認知症患者で多くみられ、認知機能障害と関連していると考えられているが、現時点で詳細な機序は不明である。一方、CMBs 増加の要因として、近年、Cnm 陽性 Streptococcus mutans (齲蝕原性細菌) による菌血症を介して脳出血が誘発されることが報告された。コラーゲン結合蛋白である Cnm は毛細血管基底膜に結合し、脳出血を増悪させ、Cnm 陽性株の脳微小出血の有無にかかわらずオッズ比は、検診コホートで 14.4 倍、脳卒中コホートでは脳内出血発症のオッズ比を 7.1 倍に高めた。そこで、Cnm 陽性 S. mutans は CMBs を増加させ、認知機能を増悪させると仮説を立てた。【方法】脳卒中発症 1 年以内で脳深部領域に CMB を 1 個以上認める患者 (40 歳以上) を対象とし、2 年縦断的に CMBs 増加数と認知機能の変化 (MoCA, CDR) を追跡する多施設研究を開始した。【結果・考察】CMBs と認知機能障害との相関については、研究によってその結果は一致しない。今回、CMBs 増加が顕著な、Cnm 陽性 S. mutans 保有脳卒中患者を含めた臨床研究を行うことで、CMBs と認知機能障害との関係が明らかになることが期待される。

P125 軽度認知機能障害 (MCI) ・軽度認知症患者の脳小血管病 MRI スコアと認知機能との関連

松田 佳奈^{1,2}, 新堂 晃大², 伊井裕一郎², 上田有紀人¹, 田部井賢一^{2,3},
 石川 英洋², 松浦 慶太², 吉丸 公子^{3,4}, 谷口 彰², 加藤奈津子^{2,3},
 田村 麻子², 佐藤 正之^{3,4}, 富本 秀和^{2,4}

¹三重大学医学部附属病院リハビリテーション部, ²三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, ³三重大学大学院医学系研究科認知症医療学, ⁴三重大学医学部附属病院認知症センター

【目的】脳小血管病 (SVD) における画像上の重症度評価として、高血圧と関連する HA-SVD スコアと脳アミロイド血管症 (CAA) を反映する CAA-SVD スコアがある。前者は知的機能と有意に関連するとされているが、後者に関する報告はない。今回、軽度認知機能障害 (MCI) ・軽度認知症患者で、両スコアと認知機能との関連を比較した。また CAA の画像所見として、皮質微小梗塞 (CMI) や後方優位の白質病変も特徴としてあげられ、これらの項目を CAA-SVD スコアに追加し検討した。【方法】対象は、2017 年 2 月～2019 年 7 月に当院脳神経内科で MCI ・軽度認知症と診断され、CDR の施行と脳 MRI (3T-MRI で FLAIR, DIR, SWI, T1WI, T2WI) の撮像が可能であった 42 名 (75.3±9.12 歳)。認知機能として知的機能・記憶・前頭葉機能・構成機能を評価した。各 SVD スコアを従属変数、認知機能を独立変数として線形回帰分析を行った。また、白質病変定量解析ソフト FUSION で白質病変容積を定量し、後方優位の白質病変と CAA に起因する CMI を加え検討した (Modified CAA-SVD スコア)。【結果】CAA-SVD スコアは決定係数が有意であったが ($R^2=0.63$, $p=0.016$)、HA-SVD スコアは有意ではなかった ($R^2=0.41$, $p=0.35$)。また、Modified CAA-SVD スコアでも決定係数は有意であった ($R^2=0.65$, $p=0.008$)。【結論】MCI ・軽度認知症患者には CAA-SVD スコアでの評価が適している。また、Modified CAA-SVD スコアは有用である。

P122 RNF213 関連血管症と脳小血管病変の関連性

千葉 哲矢, 鷲田 和夫, 吉本 武史, 江藤 大, 福岡 一樹, 田中 智貴,
 服部 頼都, 猪原 匡史
 独立研究開発法人国立循環器病研究センター脳神経内科

【目的】もやもや病の疾患感受性遺伝子として RNF213 が同定され、その p.R4810K 多型はもやもや病患者の約 80% に見られる。もやもや病の合併症として認知機能障害があり、従来の MRI では指摘できない微細な脳障害が関与していると考えられる。しかし、RNF213 関連血管症と脳小血管病変の関連は未だ報告がない。【方法】2016 年から 2017 年に脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作で入院し、RNF213 遺伝子検査を施行した症例を後方視的に検討した。【結果】RNF213 遺伝子検査を施行した症例は 383 例、うち p.R4810K 多型を 20 例 (5.2%, 全てヘテロ) に認めた。頭部 MRI を施行した p.R4810K 多型 19 例 (平均 57.0±15.2 歳) と、年齢・性別・高血圧症・脂質異常症・糖尿病・喫煙の有無をマッチング因子として調整した非多型 19 例 (平均 58.7±15.1 歳) の比較目的で、微小脳出血、ラクナ梗塞、血管周囲腔 (半定量評価で中等度以上)、大脳白質病変 (Fazekas 分類で脳室周囲白質は grade3 以上、深部白質は grade2 以上) の有無を評価した。多型保有群は非保有群と比べて大脳深部白質病変は多い傾向 (オッズ比 1.73 95%CI 0.37-8.24)、微小脳出血は少ない傾向 (オッズ比 0.41 95%CI 0.03-3.45) を認めたが有意差はなかった。総 SVD スコアに統計学的有意差は認めなかった ($0.73±0.23$ vs. $0.89±0.30$, $p=0.69$)。【結論】RNF213 p.R4810K 多型と大脳深部白質病変が関連する可能性があるが、さらなる症例数の蓄積が必要である。

P124 多発脳微小出血での認知スクリーニング検査による神経心理学的特徴の検討

村賀香名子, 畠 星羅, 西村 拓哉, 須田 智, 木村 和美
 日本医科大学大学院医学研究科神経内科学分野

【目的】脳微小出血 (CMBs) は、認知症リスクの無症候性マーカーである。多発 CMBs に関する検討は少なく、認知機能における神経心理学的特徴について検討を行った。【方法】2016 年 12 月 1 日から 2017 年 11 月 30 日までに脳卒中 (脳梗塞 279 例、脳出血 76 例、一過性脳虚血発作 23 例) の診断で入院した 378 例 (年齢 68.8±13.2 歳、男性 260 例) を対象とした。T2*にて評価した CMBs を 0 個、5 個未満、5 個以上の 3 群に分け、Mini Mental State Examination (MMSE) を用いて認知機能を評価し、各ドメインとの関連につき検討した。【結果】247 例 (65.3%) が CMBs 0 個、96 例 (25.4%) が 5 個未満、35 例 (9.3%) が 5 個以上を有していた。時間見当識 ($4.07±0.09$ vs. $3.06±0.3$, $p=0.0008$)、場所見当識 ($3.81±0.10$ vs. $3.02±0.27$, $p=0.0203$)、計算・注意 ($4.46±0.12$ vs. $3.09±0.32$, $p=0.0154$)、図形模写 ($0.69±0.03$ vs. $0.44±0.08$, $p=0.0129$) にて、0 個に比し 5 個以上で有意な低下を認めた。これらドメインにおいて、5 個未満に比し 5 個以上での明らかな有意差はないが、各々の能力低下傾向は認められた。【結論】CMBs 多発に伴い、近時記憶および注意・実行機能における能力低下傾向が認められた。多発 CMBs 症例数が少なく、今後更なる症例の蓄積を行う必要がある。

P126 抗凝固薬中止により症状が改善した脳表ヘモジデリン沈着症の 1 例

小阪 崇幸, 津田麻友美, 津田 幸元, 天野 朋子, 幸崎弥之助
 国立病院機構熊本医療センター脳神経内科

【はじめに】脳表ヘモジデリン沈着症の原因として脳動脈瘤奇形、アミロイド血管症、頭部外傷、硬膜異常症などが報告されているが原因不明なことも多い。今回我々は抗凝固薬中止により症状の改善を認めた脳表ヘモジデリン沈着症の 1 例を経験したので報告する。

【症例】症例は 76 才、男性。2 年前から認知機能障害、歩行障害が緩徐進行性に出現。当院に紹介受診となり、頭部 MRI にて脳表ヘモジデリン沈着症を示唆する画像所見を認めたことから当院に精査加療目的に入院となった。各種画像検査にても膜下腔に出血をきたすような疾患は認めなかった。髄液はキサントクロミーで、細胞診ではヘモジデリンを貪食したリンパ球を認めた。発作性心房細動の治療のため新規抗凝固薬を内服中であったが、ご家族と相談し抗凝固薬を中止したところ、数か月の経過にて認知機能、歩行障害ともに劇的に改善した。

【考察および結論】高齢化社会の到来により発作性心房細動の罹病率も高くなり、抗凝固薬の内服を要する患者も増加することが予想される。抗凝固薬内服により脳梗塞などの塞栓症を予防することは重要である。一方で、抗凝固薬の内服によってさまざまな出血合併症のリスクが高くなる。抗凝固薬内服中の症例において原因不明の脳表ヘモジデリン沈着を認めた場合、抗凝固薬の内服を中止することで慢性的なくも膜下腔への出血が減少し脳表ヘモジデリン沈着症が改善する可能性があることが示唆された。

P127 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (CAA-ri) に対する治療の後方視的検討

佐藤 恒太¹, 下村 怜¹, 姫野 隆洋¹, 寺澤 由佳¹, 高松 和弘¹, 下江 豊¹, 佐藤 倫由², 郡山 達男¹

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脳神経外科

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (CAA-ri) に対する治療の検討を行う。【方法】CAA-ri の診断の下, 当院で入院治療を行った2症例についての後方視的検討を行った。【結果】症例1; 68歳女性。元々鬱病で精神科病院に入退院を繰り返していた。当院には亜急性性発症の左麻痺と認知機能低下を主訴に受診し, 頭部MRIで大脳皮質に無数の微小出血を認め, 両側前頭葉や左頭頂葉の皮質下白質の浮腫性変化を認め入院となる。ステロイドパルス (IVMP), エンドキサンパルス (IVCY) に良好に反応し, ステロイド後療法を行ったが易怒性など精神症状のため早期漸減したところ, 再発し2回目の入院。再度IVCYを行うも治療反応性は不良であった。症例2; 81歳女性。脳出血後遺症のため食事摂取以外には介護が必要な状態であった。痙攣重積を主訴に受診し, 頭部MRIで大脳皮質に無数の微小出血を認め, 右頭頂葉や左後頭葉に皮質下白質の浮腫性変化を認め入院となる。痙攣重積の治療とIVMPを2クール行ったところ白質の変性は徐々に改善し, 元々のADLに回復した。後療法は行わなかったが, 半年間再発なく経過した。2症例とも急性期の免疫治療に良好に反応したが, 後療法の実施に難渋した。【結論】CAA-riは短期的には免疫療法に良好に反応するが, 高齢であることや認知機能低下や精神症状を伴っている場合に維持療法が困難である症例が多い。最適な治療法検討のため, 今後も症例蓄積が必要である。【倫理的配慮】本研究は当院の倫理委員会第213号で承認済みの臨床研究である。

P129 脳生検で診断した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症5例の長期経過

守吉 秀行^{1,2,3}, 小倉 礼^{1,2}, 古川 宗磨^{1,2}, 稲垣 良輔¹, 伊藤 泰広¹, 吉田 眞理², 勝野 雅央²

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, ²トヨタ記念病院脳神経内科, ³愛知医科大学加齢医学研究所

【目的と方法】脳生検を行い, 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation; CAARI) と診断した連続5例の長期経過を検討する。【結果】平均初発年齢68.2才, 全例が男性で, 初発症状は左半身の運動障害1例, 痙攣1例, 亜急性に悪化する認知症3例であった。全例で髄液細胞数および蛋白が軽度から中等度増加していた。各症例で多様なMRI所見を呈した。4例ではT2*およびSWIで多発する低信号を認め, 微小脳出血が示唆されたが, 1例では認めなかった。全例で後頭葉より脳生検を施行した。全例で高度な脳アミロイドアンギオパチーを認め, くも膜下腔を中心に様々な程度の炎症細胞浸潤像を伴いCAARIと診断した。また同時に様々な程度のAT8陽性神経細胞や老人斑が共存していた。全例ステロイドで治療し, 治療反応性は様々であった。その後約2-5年間治療経過を観察しているが, 急速に認知機能障害が進行し, ADLが低下した例, MRI所見や臨床症候が改善した例なども様々であった。【考察】CAARIは脳血管に沈着したアミロイド蛋白に対する免疫応答により発症すると考えられるが, 炎症の程度や並存するタウ・老人斑の関与により多彩な臨床経過を辿ると考えられた。同疾患について生検脳病理所見評価後の長期経過の報告は少なく, 貴重な症例と考え報告する。

P131 認知機能低下と高齢発症てんかんを合併した2例の神経心理学的特徴

森本 耕平¹, 立花 久嗣², 岡山 公宣¹, 十河 正弥¹, 上田 健博¹, 関口 兼司¹, 古和 久明³, 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社会医療法人愛仁会高槻病院脳神経内科, ³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】認知機能低下と高齢発症てんかんの合併がしばしば経験されるが, 詳細な病態は依然明らかでない。このような病態を呈する症例の神経心理学的特徴を検討した。【方法】2019年度の1年間に当院入院し, MRIで明らかな異常がなく認知機能低下と高齢発症てんかんを有する症例を後方視的に検討した。【結果】2症例が該当した。症例1は78歳女性。料理の段取りがわからない, 夜間の右上肢自動症を主訴に受診。頭部MRIで両側扁桃体と海馬に軽度腫大あり, 脳波所見で両側側頭葉てんかんと診断した。MMSE-J 24点, WMS-Rは一般的記憶76, 特に遅延再生52と低下, 論理的記憶で直後6点, 遅延0点と著明に低下していた。WAIS-3は全検査IQ 88, 言語性IQ 85, 動作性IQ 94だった。症例2は82歳女性。突然口を動かし意識減損する。最近の旅行の忘却を主訴に受診。頭部MRIで両側右優位に軽度扁桃体腫大あり, 脳波所見で左側頭葉てんかんと診断した。MMSE-J 28点, WMS-Rは遅延再生66, 論理的記憶で直後14点, 遅延5点と低下していた。WAIS-3では明らかな低下はなかった。2症例とも抗てんかん薬加療で認知機能改善はなかった。【結論】本症例は軽度の認知機能低下に比して遅延再生が低下しており, 一般的な高齢発症てんかんとは違い治療反応性が乏しかった。本症例における背景疾患は現時点で明らかでなく, 今後の症例蓄積が望まれる。

P128 Clinical and CSF analyses in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation

池田 将樹¹, 小平 明果³, 笠原 浩生², 牧岡 幸樹², 長嶋 和明², 藤田 行雄², 漆田 優樹⁴, 甘利 雅邦⁴, 針谷 康夫⁵, 岡本 幸市⁴, 樋口 徹也³, 対馬 義人³, 池田 佳生²

¹埼玉医科大学保健医療学部共通教育部, ²群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学, ³群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学, ⁴前橋赤十字病院神経内科, ⁵老年病研究所附属病院神経内科

【Objective】We elucidate CSF biomarkers in the patients of CAA-RI. 【Methods】We examined distributions and the number of CMBs, cSS and lobar ICH in 9 CAA-RI patients detecting MRI T2*WI. We measured CSF levels of Aβ1-42, Aβ1-40, phosphorylated tau 181 (P-Tau) and total tau (T-Tau). We also compared the CSF levels of Aβ1-42, P-Tau and T-Tau amongst Alzheimer's disease (AD) patients and non-dementia subjects (ND). This study was approved by the Gunma University Ethical Review Board for Medical Research Involving Human Subjects of Gunma University, the Geriatrics Research Institute and Hospital and Maebashi Red Cross Hospital. The spouse or family members of each AD patient were provided written informed consent for the patient to participate in the study. 【Results】In 9 CAA-RI patients, male was 33.3%, age at onset was 70.0±9.7 years-old. 8 patients (88.9%) showed lobar CMBs and 2 patients showed cSS (22.2%). CSF Aβ1-42 levels of CAA-RI and AD were significantly lower than those of ND. P-Tau levels of AD were significantly higher than those of CAA-RI and ND, while P-Tau levels of CAA-RI were similar levels as ND without significant difference. T-Tau levels of CAA-RI and AD were significantly higher than those of ND. 【Conclusions】CSF T-tau is significantly higher than those of ND, but P-Tau is comparable levels as ND, which CAA-RI might exist different vascular dysfunction from AD.

P130 重度脳血管障害の手術後, 社交ダンスを始め, 25年経過した80歳男性の現状報告

堂本 洋一
全心会伊勢慶友病院脳神経外科

【目的】超高齢者社会を迎え, 5人に1名は認知症と言われる時代が迫っている。「認知症疾患ガイドライン2017」によると, 非薬物療法には, 運動療法や音楽療法などが有効である可能性が記載されている。社交ダンスでは, 一定のステップという知的活動に, 衣裳などの感情が関与し, 特に男女ペアになるなどの刺激あり, 脳が活性化されると思われます。重度な脳血管障害の手術後に, 夫婦で社交ダンスを始め, 退院後25年経過して, 現在80才でダンスをしている男性の高次脳機能などを検討したので報告する。【方法】平成4年6月24日クモ膜下出血で入院。巨大脳底動脈終末部脳動脈破裂と未破裂の巨大左中大脳動脈瘤の手術施行。その後, 意識障害あり, 気管切開と脳室腹腔シャント術など7回の手術施行。平成5年11月20日退院。その後, 社交ダンスを始めて現在に至る。今回, 高次脳機能検査を行った。【結果】高次脳機能検査では, MMSEは25点・長谷川式簡易知能評価スケールは19点。その他の機能検査の結果, 知能は年齢相応で, 軽度の記憶力低下と注意機能低下が認められた。しかし, 日常生活には特に問題なく, 現在もダンスパーティーに参加し, 社交ダンスを踊っている。【結論】重度な脳血管障害での手術と意識障害で気管切開と脳室腹腔シャント術などの加療。手術後25年の現在も社交ダンスを楽しんでおり, 社交ダンスが認知症予防に有効であったと思われる1例を報告した。

P132 Posterior Cortical Atrophy の視知覚症状と FDG-PET を用いた機能画像との関連

武田 景敏¹, 皆谷 忍¹, 河邊 謙治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科

【目的】Posterior Cortical Atrophy (PCA) は緩徐進行性の視知覚機能障害を主徴とし, アルツハイマー病理 (PCA-AD), レビ-小体病理 (PCA-LBD) などが背景病理として知られている。我々はPCA患者の視知覚障害の特徴と画像異常の広がりとの関連を検討した。【方法】対象はPCA患者4名 (59.5±4.1歳, 男性1例, 女性3例, 罹病期間5.3±0.5年)。本研究は倫理委員会より承認を得て, 全被験者に書面での同意を得た。視知覚機能検査として標準高次視知覚機能検査 (VPTA), パレイドリアテストを施行した。また全例に頭部MRI, FDG-PETを施行した。【結果】3例はPCA-AD, 1例はPCA-LBDと診断した。全例で同時失認, 失算, 失書などの頭頂葉症状を認めた。またPCA-LBDでのみ幻視を認めた。VPTAでは全例で高度な障害を認めたが, 特にPCA-LBDでは相貌認知, 色彩認知, シンボル認知の障害が顕著であった。全例でパレイドリア反応を認め (平均15±5.2), 錯覚率37.5±12.9%であった。なかでもPCA-LBDが最も成績が悪かった。脳MRIでは全例で両側頭頂-後頭葉優位の萎縮を認めた。またPCA-ADでは頭頂葉から側頭葉にかけての糖代謝低下が顕著であったが, PCA-LBDでは後頭葉の糖代謝低下がより顕著であった。【結論】PCA-LBDはPCA-ADと比較して, 幻視の出現, 重篤な視知覚障害, 後頭葉の糖代謝低下などがより顕著であり, 重度な後頭葉障害がこれらの視知覚機能障害を引き起こす可能性が示唆された。

P133 Neuropsychological tests are useful for predicting comorbidities of iNPH

中島 円¹, 蒲原 千尋¹, 秋葉ちひろ², 川村 海渡¹, 宮嶋 雅一²

¹順天堂大学医学部脳神経外科, ²順天堂大学東京江東高齢者医療センター脳神経外科

【Objectives】 This study aimed to predict the comorbidities of idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH) using neuropsychological tests and cognitive performance evaluation.

【Methods】 Fifty patients with iNPH were divided into three groups: iNPH without comorbidity, iNPH with Alzheimer's disease (AD), and iNPH with or Parkinson's spectrum (PS) comorbidity, according to CSF biomarkers such as phosphorylated tau and DAT imaging. Scores on the new EU-iNPH-scale, which is based on 4 neuropsychological tests (Rey Auditory Verbal Learning Test, Grooved Pegboard test, Stroop colour-naming test and interference test), were compared for each group. In addition, the scores before and 12 months after CSF shunting for each group were compared.

【Results】 Neuropsychological tests could distinguish iNPH without comorbidity showed a remarkable increase in memory and learning ability after shunt by AUC values of 0.787 with AD comorbidity and 0.851 with PS comorbidity, respectively. iNPH with AD comorbidity performed significantly poorer than without comorbidities on memory testing, and iNPH with PS comorbidity performed significantly worse especially on Stroop tests.

P134 アルツハイマー病と正常圧水頭症の鑑別における脳脊髄液バイオマーカーの有用性

黒田 岳志¹, 森 友紀子¹, 二村 明徳¹, 杉本あずさ¹, 矢野 怜¹, 笠井 英世¹, 稗田宗太郎¹, 春日 健作², 池内 健², 小野賢二郎¹

¹昭和大学医学部内科神経内科学部門, ²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】 アルツハイマー病 (AD) と特発性正常圧水頭症 (iNPH) は共に脳室拡大を呈し、画像や心理検査での鑑別が難しいことがある。また AD において脳脊髄液 Aβ1-42 が低下することは知られているが、脳脊髄液のクリアランスが低下する疾患でも Aβ1-42 が低下するため、Aβ1-40 や Aβ1-38 との比を用いた方が AD の診断に有用であることが近年示された。今回我々は AD と iNPH の鑑別における脳脊髄液バイオマーカーの有用性について検討した。【方法】 AD (NIA/AA の診断基準において probable AD を満たす患者: n=26)、iNPH (本邦の診療ガイドライン改訂版において probable iNPH を満たす患者: n=11) において脳脊髄液バイオマーカー (Aβ1-38, Aβ1-40, Aβ1-42, リン酸化タウ, 総タウ) の測定と、画像、心理検査を実施した。【結果】 AD の 42.3% は possible iNPH の診断基準を満たした。Aβ1-42 は AD で低下していたが両群で有意差は認めず、Aβ1-38, Aβ1-40 は AD に比して iNPH で有意に低下していた。一方で Aβ1-42/1-38 および Aβ1-42/1-40 比は iNPH に比して AD で有意に低下しており、リン酸化タウ、総タウは AD で有意に上昇していた。【結論】 AD と iNPH の鑑別は画像や心理検査のみでは時に困難であり、脳脊髄液バイオマーカーの併用を考慮する必要がある。また Aβ1-42 値のみではなく Aβ1-42/Aβ1-40, Aβ1-42/Aβ1-38 比やリン酸化タウ、総タウの値に留意する必要がある。

P135 演題取り下げ

P136 アルツハイマー型認知症合併 iNPH 患者の術後経過の検討

青山 雄一, 合田 和生, 青山 信房

平成記念病院脳神経外科

【目的】 治療可能な認知症である特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、治療としてシャント術が施行されるが、アルツハイマー型認知症 (AD) を併存しやすく術後経過に大きな影響を与える。今回 AD 合併 iNPH 症例の術後経過について検討した。【方法/結果】 対象は 2015 年 4 月から 2018 年 4 月までにシャント術施行した iNPH+AD 患者で現在まで経過観察を継続できている 39 例で、FAST4 の軽症 AD 合併例 25 例、5 の中程度 AD 合併 10 例、6 のかなり重症 AD 合併 2 例、7 の重症 AD 合併 2 例であった。FAST4 の AD26 例中では AD が進行し FAST で 1 以上の上昇を認めたのは 5 例で全例自宅での生活を送っている。5 では 5 例が 1 以上の上昇をみとめ 6 例が施設入所となった。6 ではもともと 2 例とも施設入所中であったが、1 例が 1 以上の上昇でねたきりとなり、1 例は ADL 面での改善を認めた。7 の 2 例も施設入所中であったが術後に食事の飲みこみ、食量や呼びかけへの反応などで改善を認め、現在までその状態を維持している。【結論】 AD 治療においては施設入所までの期間の延長が治療効果の重要な指標のひとつとされ、軽症 AD 合併例では積極的かつ専門的な AD 治療の併用が必要ではあるが、シャント術によって施設入所に至るのを回避することができた。中程度以上の AD 合併例では、認知症治療とケアにもよるが高率で施設入所に至った。重症 AD 合併例では、限定的ながらも程度の改善はみられ、生命予後に良い影響があるのではと思われた。

P137 若年性アルツハイマー型認知症の経過中に正常圧水頭症を合併した二例

荻原 朋美¹, 村上 寛², 田名部はるか², 植原 秋児^{1,3}, 鷲塚 伸介²

¹信州大学医学部地域精神医療学講座, ²信州大学医学部精神医学教室, ³長野県立こころの医療センター駒ヶ根

【はじめに】 正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus: NPH) に Alzheimer 型認知症 (Alzheimer's disease dementia: AD) が、高頻度で合併することが報告されている。若年性 AD の診断後、数年の経過を経て歩行障害が出現し、NPH を合併したと考えられた二例を報告する。【症例】 症例 1: 初診時 50 代前半女性。X-1 年頃より健忘が出現した。X 年の MMSE は 21 点。頭部 MRI では、軽度の内側側頭葉萎縮。X+1 年に PiB-PET 陽性で AD と診断した。X+6 年末より歩行障害が出現。小刻み歩行とすくみ足が顕著になった。X+7 年の頭部 MRI で画像上 NPH 所見を認めた。症例 2: 初診時 60 代後半女性。Y-4 年 (60 代前半) より健忘が出現した。Y 年の MMSE は 14 点。頭部 MRI では、内側側頭葉の顕著な萎縮を認めたが、高位円蓋部の狭小化は認めず、AD と診断した。Y+6 年秋から歩行障害が出現し、すり足様の歩行となった。Y+7 年の頭部 CT で NPH 所見を認めた。【考察】 NPH は高齢になるほど有病率が高く AD の合併が多い。若年性 AD にも NPH が併発する可能性があり、临床上、留意が必要である。【倫理的配慮】 報告に当たって、代諾者である家族からの同意を得、記載に際してはプライバシーの保護に配慮した。

P138 髄液中 microRNA を用いた特発性正常圧水頭症と進行性核上性麻痺の鑑別マーカーの探索

秋葉ちひろ¹, 中島 円², 川村 海渡², 荻野 郁子², 宮嶋 雅一¹

¹順天堂大学東京江東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】 特発性正常圧水頭症 (iNPH) は髄液シャントによる治療が確立されており診断の重要性の高い疾患であるが、認知機能障害に加え歩行障害やパーキンソン病等の運動障害など、他の変性疾患と類似の臨床像を呈し、特に進行性核上性麻痺 (PSP) との鑑別はしばしば困難である。本研究では、PSP を iNPH および他の変性疾患から鑑別するマーカーを探索した。

【方法】 2008 年から 2015 年に当施設にて髄液採取を行った PSP, iNPH, パーキンソン病 (PD) およびアルツハイマー病 (AD) 患者を対象とした。髄液検体を用いて MicroRNA array により網羅的に解析し抽出された microRNA を、quantitative real-time PCR 法 (qRT-PCR) を用いて測定し、microRNA の発現増加量を判定した。

【成績】 PSP3 例・iNPH3 例・PD1 例・AD1 例の髄液検体を用いた microRNA PCR array により、PSP で発現が増加していた 4 個 (miR-330-3p, miR-372-3p, miR-500a-5p, miR-525-3p) を抽出した。次にこの 4 個の microRNA を、PSP10 例・iNPH10 例・PD12 例・AD10 例の髄液検体において qRT-PCR によりサイクル数 (Ct) を測定した結果、miR-500a-5p と miR-525-3p は、PSP において他の 3 群と比較し有意に Ct 値が低値であり (p = 0.003, p = 0.001), miR-330-3p と miR-372-3p では有意差を認めなかった。

【結論】 髄液中 miR-500a-5p および miR-525-3p は、PSP で特異的な発現増加を示し、有意差をもって iNPH, PD, AD との鑑別を可能にした。

P139 演題取り下げ

P140 若年性認知症で当科受診された、脳腫黄色腫症の兄弟例

松野 淳洋¹, 池田 淳司¹, 高曾根 健¹, 日根野晃代¹, 小山 信吾², 関島 良樹¹
¹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, ²山形大学医学部第3内科

【目的】脳腫黄色腫症は認知機能低下, 失調, 錐体路徴候等の神経症状の他, 全身症状として腫黄色腫, 下痢, 白内障, 冠動脈疾患, 骨粗鬆症等, 多様な臨床像を呈する。本症は疾患修飾療法が可能で早期診断・治療が重要なことから, 自験例につき臨床的特徴を整理し早期発見に必要な観点を再検討する。【方法】認知機能低下を主訴に受診され当院で診断した, 古典型脳腫黄色腫症の2例につき臨床的特徴を検討した。【結果】症例1は41歳男性。専門学校を経て運輸業に就職し18年間勤務した。38歳頃から記憶力障害や性格変化が進行, 業務遂行困難となり退職した。41歳時当科受診。認知機能低下, 錐体路徴候を呈し, 頭部MRI T2強調像で大脳・オリブ核・小脳歯状核周囲・脳幹部に高信号を認めた。両側腫黄色腫を認め, 血清コレステロール値上昇, CYP27A1 遺伝子 c.1214G>A (p.R405R) (homo) 変異より診断確定した。症例2は43歳男性。症例1の実兄。弟と同一業種で勤務中。41歳時に心筋梗塞を発症, その後記憶力低下が出現し業務に支障が出るようになった。頭部MRIで大脳白質病変を指摘され, 認知機能低下, 両側腫黄色腫を認め症例1と同一遺伝子変異が確認された。【結論】自験例では古典型の初発症状に多い下痢や白内障を欠き, 神経症状も認知機能低下が主体であったが, 腫黄色腫や特徴的なMRI所見を認めた。若年性認知症の鑑別に本疾患が挙げられ, 黄色腫やMRIの特徴的な所見を見逃さないことが重要である。

P141 高齢てんかん患者の認知機能障害の特徴と経年変化

松本 圭司^{1,2}, 影山 恭史¹
¹兵庫県立尼崎総合医療センター脳神経内科もの忘れ外来, ²松の木診療所

【目的】もの忘れを訴える高齢てんかん患者の認知機能障害の特徴と経年変化を調べる。【方法】もの忘れ外来初診150名で, てんかんの関与を疑う8名中, 発症前から発作のある3名で年2回の認知機能検査を施行した。【結果】初診時71, 77, 80歳(症例1, 2, 3以下同様)。てんかん罹患期間は4, 20, 50年。既往症は左前頭葉梗塞, SAH術後, 右小脳梗塞, 全期動作停止と意識減損(症例1のみ口部自動症, 凝視), 間欠期脳波ではT3(症例1, 3はF7, 症例1, 2は対側にも)棘, 鋭波を認めた。症例1, 3はMRI, VSRADで萎縮なし。症例2はCTで左側頭葉白質LDAがあるが, 萎縮の進行は認めず。症例2, 3はSPECTで両前頭〜一部頭頂葉内側面の集積低下あり。全例で前向き健忘, 自伝的社会的遠隔記憶障害を認め, 症例2, 3で易怒性等の気分変動を伴った。治療はCBZ+LTG(症例1), LEV(症例2, 3)で症例3を除き発作なし。経過期間83, 34, 27ヵ月でMMSEは26→28, 21→19, 23→21(+0.35, -0.71, -0.89/年), HDS-Rは21→23, 26→20, 25→21(年+0.29, -2.12, -1.77/年)。全例で計算, 遅延再生の低下と変動が目立ち, 症例2では復唱, 口頭指示, 図形, 症例3で時の見当識, 口頭指示, 物品, 言語で失点を認めた。また症例1で言語, 症例2で遅延再生, 症例3で時の見当識と言語で経年的悪化を認めた。【結論】側頭葉てんかんの認知機能障害は多彩で程度と進行に罹患期間が関係する報告(Hermann, 2007)に一致した。

P142 発病当初認知症が疑われた自己免疫性脳炎患者の臨床像の検討

木村 暁夫¹, 時村 瞭², 小坂田陽介³, 名取 高広⁴, 林 祐一¹, 金井 数明², 阿部 康二³, 瀧山 嘉久⁴, 下畑 享良¹
¹岐阜大学医学部脳神経内科, ²福島県立医科大学医学部脳神経内科, ³岡山大学医学部脳神経内科, ⁴山梨大学医学部脳神経内科

【目的】発病当初認知症が疑われた自己免疫性脳炎患者の臨床像を明らかにする。【方法】岐阜大学医学部脳神経内科で抗神経抗体を測定した。自己免疫性脳炎患者の中, 発病当初認知症が疑われた患者の臨床データを, 後方視的に検討した。【結果】12名の自己免疫性脳炎患者が該当した。内訳は, 抗LGI-1抗体陽性脳炎3名, 抗GFAP抗体陽性脳炎3名, 抗AMPA受容体抗体陽性脳炎2名, 橋本脳症2名, 既知の抗神経抗体陰性の自己免疫性脳炎2名であった。年齢の中央値は72歳, 男性6名(50%), 認知機能障害以外の症状として, ミオクロウスム・振戦・痙攣発作をそれぞれ4名(33%)ずつに認めた。髄液検査所見では, 細胞数の中央値は3/μL, 7名は髄液細胞増多を認めなかった。8名の頭部MRI検査で, 大脳にT2高信号変化を認めたが, 残りの4名は正常であった。全例に免疫療法が施行され, 1名を除く全例で, 認知機能障害を含む症状の改善が得られた。【結論】自己免疫性脳炎は, 高齢者に発症することもあり, 認知症の鑑別疾患の1つとして重要である。髄液検査や頭部MRI検査に異常を認めないことも稀ではなく, 診断に抗LGI-1抗体, 抗GFAP抗体, 抗AMPA抗体などの抗神経抗体の測定が有用である。早期に診断し, 免疫療法を行うことにより認知機能の改善が期待できるため, 振戦やミオクロウスムなどの不随意運動, 痙攣発作などを合併した症例では, 自己免疫性脳炎を鑑別疾患として考慮する必要がある。

P143 早期神経梅毒患者の高次機能障害について

武久 康¹, 川口 洋子¹, 鶴川 春佳², 守本 佐保², 山口 麻里³, 中井 友美³, 妹尾 美美³
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岡山赤十字病院皮膚科

【目的】全国で梅毒患者が増加しており, 早期神経梅毒はTreponema Pallidumが第1-2期梅毒の時期に中枢神経に浸潤し, 感染早期の中枢神経に浸潤する頻度は25~60%で, 大部分は無症候性で, 症候性は5%程度でほとんど髄膜炎であるが, その他脳神経炎, 眼症状, 髄膜血管梅毒をきたし, 脳MRIで脳萎縮や白質病変, 高次機能障害を認めることがある。【方法・対象】当院皮膚科より紹介された梅毒2期患者7名(男性3名, 女性4名(年齢17-50歳, 平均年齢28.6±11.3歳))の初発症状, 治療前後での血性抗体価の推移, 髄液検査, HIV検査, 心機能, 脳MRI, 脳血流SPECTおよび高次脳機能検査等の検討を行った。【結果】全例無症候性髄膜炎を呈し, 髄液検査ではすべて細胞数5/μL以上で, 蛋白は軽度上昇し, OCB陽性2例で, 脳MRIでは脳室拡大2例, HIV陽性1例, 各種自己抗体は全て陰性で, 脳血流SPECTは7例すべて全脳で血流低下, 高次脳機能は軽度低下, 特に遂行機能や注意機能等の前頭葉機能障害を認める例が2例あった。【考察】今回梅毒2期患者7名は全例無症候性髄膜炎および脳血流の低下を認め, 早期に積極的な治療を行ったほうが良いと考えられた。【結論】血性梅毒反応陽性患者は, 早期神経梅毒の可能性があり, 注意が必要である。【倫理的配慮】高次脳機能検査等施行する際に, 口頭で説明し文書で同意を得た。

P144 11年の長期観察中のLissauer型進行麻痺の1例

谷口 彰, 富本 秀和
三重大学医学部脳神経内科

【目的】高度な限局性の脳萎縮とその部位の巣症状を認める実質型神経梅毒は, Lissauer型進行麻痺とも呼ばれる。11年の長期経過を観察できた1例を経験したので報告する。【症例】75歳男性。64歳頃に, 易怒性, 異常行動, 認知機能低下(MMSE 10点)などが出現した。頭部CTにて両側前頭葉・側頭葉に目立つ萎縮を認め, 前頭側頭型認知症が疑われたが, 血清と髄液の梅毒反応陽性から神経梅毒と診断し, ペニシリンGによる駆梅毒療法を行った。MMSE 19点に改善しADLはほぼ自立ようになっていたが, テレビの内容に対する易怒性は遷延した。現実のものとの区別がつかないようであったが, 妻に対する易怒性はなく, デイサービスでは他の利用者・職員にも協力的であった。抗認知症薬や向精神薬, 抗てんかん薬などは, 易怒性に対して無効であった。71歳時にはMMSE 24点で, 脳MRIでは両側前頭葉・側頭葉の著明な萎縮と, 中等度の大脳白質病変とラクナ梗塞を認めたが, 脳血流シンチでは有意な集積低下を認めなかった。その後, 脳梗塞の再発と緩徐に進行する脱抑制が加わり, 簡単な指示には応じられるが, 会話は逸脱して多弁で, FAB 8点の状態となっている。【結論】本例は, 神経梅毒治療後に脳梗塞の再発と前頭葉症状を呈し, 11年の長期経過を観察できたLissauer型進行麻痺が疑われる1例である。本病型は, 失語や片麻痺などが重急性に発症し, それに対応する脳萎縮を特徴とするまれなものであるが, 近年, 神経梅毒はAIDSの合併症として増加していることから, 本病型の存在も念頭に入れておく必要がある。

P145 薬剤性認知症と薬剤性パーキンソン症が同時に存在していた1例

片山 由理¹, 松崎 丞¹, 西川 節²

¹守口生野記念病院脳神経内科, ²守口生野記念病院脳神経外科

【目的・方法】認知機能障害が薬剤と関連する割合は2-12%と推定されているが、因果関係を証明することが困難な場合も少なくない。今回、うつ、パーキンソン症状に対する処方薬を中止し認知機能が劇的に改善した症例を経験したため、薬剤性認知症に関し検討を行った。【結果】76歳男性。もの忘れと気力の衰えを主訴に受診、近医ですでにリバスチグミンが処方されていた。初診時MMSE23点、HDS-R20点、FAB6点、頭部MRIにて海馬を含めた萎縮を認めリバスチグミンを継続、介護保険サービスを開始した。4ヶ月後転倒したまま起き上がれない、左へ傾くといった訴えあり、6ヶ月後、転倒頻回となり記憶障害進行、8ヶ月後固縮・すり足が出現し、内服薬を確認したところ近医にてスルピリド、ビベリデンが処方されていた。両剤の中止を依頼し、中止後3ヶ月で転倒は消失、MMSE26点、HDS-R28点で一人で外出可能となり、6ヶ月でMMSE・HDS-R30点、FAB14点となった。中止後うつ症状は悪化せず経過した。【考察】抗精神病薬、抗パーキンソン薬はいずれも中枢神経系の有害事象を起こす薬剤である。今回うつに対するスルピリドによりパーキンソン症を発症し、パーキンソン症に対するビベリデンにより認知機能が悪化したと考えられる。複数の医療機関で多剤を処方される高齢者においては、認知症の原因として常に薬剤性を念頭に置く必要がある。

P146 非痙攣性てんかん重積の早期診断にMRI-ASL 灌流画像が有用であった症例

山本 修三^{1,2}, 武藤 達士¹, 館脇 康子¹, 高野 由美¹, 鶴谷 尚信², 渡部 憲昭², 斎藤 博³, 米谷 元裕², 荒井 啓行^{4,5}, 瀧 靖之², 安井 信之²

¹東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野, ²仙台東脳神経外科病院脳神経外科, ³仙台東脳神経外科病院脳神経内科, ⁴東北大学病院加齢・老年病科, ⁵東北大学加齢医学研究所老年医学分野

【目的・方法】高齢者でのてんかんでは、痙攣を伴わない意識減損発作の複雑部分発作が多く、特に初発の非痙攣性てんかん重積 (NCSE) 状態では認知症や脳卒中との鑑別に難渋する。今回、初発のNCSEに対しArterial spin-labeling (ASL) が早期診断に有用であった症例を報告する。【結果】65歳女性。高血圧症、片頭痛の既往歴あり。自宅で反応が鈍く、発語緩慢になる事があった。家族は様子を見ていたが次第に頻度増し、持続時間も長くなるため、救急要請となった。来院時の意識レベルはGCS 14 (E4V4M6) で果症状無く、脳MRIでは明らかな脳の器質的病変は認めなかった。Pseudo-continuous ASL法による脳灌流画像では、右中大脳動脈領域に過灌流を認めた。初発のNCSEと判断し、ジアゼパム5mgの静注を行い症状は早やかに改善した。脳波では光刺激後に全誘導で律動的筋電図群発が観察され、光過敏性発作に関連したNCSEの可能性が示唆された。入院後も同様の症状を繰り返したため、バルプロ酸400mg/日の投与を行い症状は改善し、発作間欠期でてんかん性放電も著減した。フォローアップのASLで過灌流は消滅し、発作間欠期でてんかん性放電も著減した。その他NCSEの補助診断にASLが有用であった認知症もしくは脳卒中症例につき、画像上の特徴を含めて数例提示する。【結論】急性期脳外科病院におけるMRI-ASLプロトコルの普及は、初発のNCSEの早期・鑑別診断に有用と考えられる。

P147 矢巾コホート962名における脂質と認知症の横断的検討

石塚 直樹¹, 赤坂 博¹, 米澤 久司², 高橋 純子³, 工藤 雅子¹, 小原 智子⁴, 佐藤 光信¹, 前田 哲也¹

¹岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野, ²盛岡赤十字病院神経内科, ³盛岡つなぎ温泉病院脳神経内科, ⁴独立行政法人国立病院機構盛岡医療センター神経内科

【目的】岩手県紫波郡矢巾町在住の65歳以上の地域住民における脂質と認知症の関連について、登録時の横断的検討を行う。【方法】血液検査での脂質(TC, LDL-C, HDL-C)の項目の欠損がある参加者と脂質異常症の服薬の記載がない参加者を除外した対象の年齢、性別、MMSEの合計得点を調査した。脂質の項目については、年齢と性別を調整し統計学的解析を行った。【結果】対象は正常対照(NC)606名、軽度認知障害(MCI)287名、アルツハイマー病(AD)41名となった。平均年齢はNC 71.6±5.6, MCI 76.0±6.8, AD 81.4±6.8で、NC, MCI, ADの順で年齢が高かった(p<0.001)。性別は男性がNC 255名(42.1%), MCI 145名(50.5%), AD 10名(24.4%)。MMSEの平均点はNC 28.3±1.8, MCI 25.0±2.5, AD 19.8±4.5とNC, MCI, ADの順に有意な低下を認めた(p<0.001)。TCはNC 198.8±1.3, MCI 198.3±2.0, AD 197.7±7.9。LDL-CはNC 110.8±1.2, MCI 113.0±1.8, AD 112.1±7.1。HDL-CはNC 61.4±0.6, MCI 57.6±1.0, AD 62.2±3.8。MMSEと脂質に関連性は認めず(相関係数はいずれも<0.2)。MCIでHDL-Cが低値であった(p=0.012)以外は有意差を認めなかった。【考察】既報との相違については、すでに脂質異常に対して治療中の参加者が含まれていることが影響している可能性が考えられ、さらなる解析が必要と考えられた。今回の横断研究をベースラインとして、今後縦断調査を行い関連性を明らかにする計画である。

P149 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：中島町研究

柚木 颯¹, 篠原もえ子¹, 阿部智絵美¹, 堀本 真以¹, 森 彩香¹, 岩佐 和夫^{1,2}, 駒井 清暢⁴, 山田 正仁¹

¹金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(脳神経内科学), ²石川県立看護大学看護学部健康科学講座, ³国立病院機構医大病院北陸脳神経筋疾患センター

【目的】社会的孤立は認知機能低下のリスクと考えられている。主観的認知障害(subjective cognitive impairment: SCI)と他者との交流頻度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、同居者以外との交流頻度(ほとんど毎日、週に数回、月に数回、ほとんどなしのいずれかを選択)およびもの忘れの自覚に関する質問(everyday memory checklist: EMC)を実施した。EMC得点10点以上をSCIあり群、9点以下をSCIなし群に分類した。認知機能正常と判定された661名(男性308名、女性353名、平均年齢70.0歳)について、年齢、性別、教育年数、居住形態、年収、飲酒、喫煙、睡眠、握力、歩行速度、運動習慣、余暇活動、アポE E4有無を調整し、交流頻度を説明変数、SCI有無を目的変数としたロジスティック回帰分析をおこなった。【結果】SCIありに対する多変量調整オッズ比は、“ほとんど毎日”群を1.00(参照)としたとき、“週に数回”群、“月に数回”群、“ほとんどなし”群のオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ、0.82(0.41-1.65)、1.29(0.69-2.44)、2.73(1.16-6.45)だった。【結論】地域高齢者において他者との交流頻度が少ないことがSCIと関連していた。

P148 高齢者における認知機能障害と生活習慣因子

木村 成志, 麻生 康弘, 数内 健一, 松原 悦朗
大分大学医学部神経内科学講座

【目的】科学的根拠の高い認知症予防法の開発がきわめて重要な課題である。今回、我々は地域在住高齢者を対象としてリストバンドセンサで収集した生活習慣因子と認知機能の関連を明らかにする。【対象と方法】65歳以上の白杵市在住の高齢者855例(男:女=317:538、平均年齢73.8±5.8歳、教育年11.8±2.1年)を対象とした。リストバンド型生体センサを平均7.8days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、夜間覚醒時間、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。MMSE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、Random forest (RF) regression analysisを用いて解析した。さらに、partial dependence plotsを用いて危険因子と防御因子を検討した。【結果】データの収集期間は、平均31.3±7.1日/年であった。RF regression analysisにおいてMMSEと関連する因子は、歩数、会話時間、睡眠時間、心拍数であった。partial dependence plotsでは、歩数と心拍数の増加するにともないMMSEが高値となった。会話時間は321.1分、睡眠時間は434.1を頂点とした逆U字カーブを示した。【考察】地域在住高齢者では、運動、睡眠、会話が認知機能と関連する。

P150 高齢者の昼寝と抑うつに関連する認知機能の縦断的検討：中島町研究

阿部智絵美^{1,2}, 篠原もえ子^{1,2}, 堀本 真以¹, 森 彩香¹, 柚木 颯¹, 岩佐 和夫^{1,3}, 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認知症先制医学講座, ³石川県立看護大学看護学部健康科学講座, ⁴国立病院機構医大病院北陸脳神経筋疾患センター

【目的】高齢者の認知機能低下に関する昼寝と抑うつの影響を縦断的に検討する。【方法】60歳以上の認知機能正常高齢者を対象に、ベースライン調査(2015年)では昼寝時間に関する質問とうつ尺度(GDS)を実施した。昼寝は昼寝時間で3群(Napping: NN, Napping short: NS, Napping long: NL)に、抑うつはGDSで2群(Depression low: DL, Depression high: DH)に分類した。この調査に参加した対象のうち262名[初回調査時年齢71.81±7.55(平均±標準偏差)歳]は、追跡調査(2016-2018年)にて軽度認知障害(MCI)と認知症の発症を調査できた。追跡期間は15-42ヶ月であった。追跡調査時のMCIまたは認知症の発症を認知機能低下ありとした。年齢と追跡期間を調整した上で、昼寝時間と抑うつを説明変数、認知機能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。【結果】NN-DL群に対する認知機能低下発症の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)はNN-DH 2.38(0.76-7.49)、NS-DL 0.63(0.19-2.10)、NS-DH 1.86(0.56-6.19)、NL-DL 1.96(0.74-5.18)、NL-DH 5.52(1.52-20.08)であった。【結論】昼寝時間が長く抑うつが高いことが、MCIや認知症の発症と関連する可能性が示唆された。

P151 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 久¹, 梅垣 宏行¹, 山田 洋介¹, 櫻井 孝², 葛谷 雅文¹
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様々な有害事象に関連する重要な問題である。フレイルの進行もまた予後の悪化と関連しているが、外来でも測定しうる簡便なフレイルの指標として歩行速度の低下がある。いくつかの研究ではポリファーマシーが歩行速度の低下と関連していることが報告されているが、本研究では国立長寿医療研究センターもの忘れ外来に通院する高齢患者について、認知機能正常群、MCI群、アルツハイマー型認知症群それぞれについてポリファーマシーと歩行速度の関連を検討した。【方法】認知機能正常群、MCI群、アルツハイマー型認知症群、合計1503名の患者を登録した。参加者は歩行速度正常と、低下 (<1 m/s) の2つのグループに分けられた。それぞれの群について背景特性をグループ間で単変量解析し、有意差のついた因子について多変量解析を行って関連因子を検討した。【結果】重回帰分析の結果、内服数は認知機能正常群 ($\beta = -0.02$; 95% CI = -0.03 - 0.00 ; $p = 0.02$) と MCI 群 ($\beta = -0.01$; 95% CI = -0.02 - 0.00 ; $p = 0.01$) で歩行速度低下と有意に関連していた。二項ロジスティック分析でもポリファーマシー状態であることは認知機能正常群 (オッズ比 = 1.37 ; 95% CI = 1.33 - 1.71 ; $p = 0.01$) と MCI 群 (オッズ比 = 1.67 ; 95% CI = 1.04 - 2.74 ; $p = 0.03$) において関連していることが示された。【結論】これらの結果から、ポリファーマシーは認知機能正常群と MCI 群で歩行速度低下の関連因子であることがわかった。

P152 知的障害者における認知症の疫学研究、全国調査

竹之下慎太郎¹, 寺田 整司¹, 桑野 良三², 井上 友和², 黒住 卓², 末光 茂^{2,3}, 山田 了士¹
¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学, ²社会福祉法人旭川荘, ³川崎医療福祉大学医療福祉学科

【目的】ダウン症の認知症リスクは知られているが、それ以外の知的障害における認知症については殆ど研究されていない。知的障害者における認知症は簡易検査でスクリーニングができず、本邦では有病率に関する大規模な調査がない。知的障害者が認知症について適切な支援を受けるために、実態を明らかにする必要がある。【方法】日本財団の助成を受けて、2019年からの全国的知的障害施設の入所者1745例を対象に調査を実施している。認知症専門医が1年以上対象者を観察した介護者と面接を行い、生活と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、参加者からの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。【結果】既に調査が完了した1197名のうち、112名が認知症、39名が軽度認知障害と診断された。調査前に認知症と診断されていたのは65例 (58%) だった。全体の年齢 (平均値±SD) は 56.37 ± 12.91 歳、ダウン症を持つ認知症患者は 59.2 ± 5.91 歳、ダウン症を持たない認知症患者は 69.8 ± 8.83 歳だった。【考察】知的障害者の高齢化に伴い、認知症は急増している。在宅を含め知的障害者コミュニティにおいて、未診断の認知症例が相当数存在すると推測される。認知症のアセスメントと、適切な時期に介護や医療を導入することが必要である。

P153 APOE 多型と糖尿病の認知機能や寿命への交互作用の検討

篠原 充¹, 鈴木 香¹, Bu Guojun², 里 直行¹
¹国立長寿医療研究センター, ²メイヨークリニック

【目的】糖尿病と Apolipoprotein E (APOE) 遺伝子多型は共にアルツハイマー病を含む認知症の危険因子であるが、認知症のリスクや寿命、神経病理にどのように互いに関連しているかは十分に検討されていない。そこで両者の関係性を臨床病理データから評価した。【方法】認知症者および非認知症者を含む2万人以上が登録されている米国のアルツハイマー病コーディネーティングセンター (NACC) が管理するデータベースを解析し、APOE 多型ごとの糖尿病の認知機能や神経病理、寿命に対する影響を評価した。【結果】糖尿病と APOE 多型の間には有意な交互作用が存在し、APOE3 保因者や APOE2 保因者では、認知機能の低下作用や寿命が短くなる効果が強く認められたが、APOE4 保因者では糖尿病の影響を認めにくかった。また APOE3 保因者では糖尿病によって血管病変の有無が増したが、APOE4 保因者では既にプラウトに達しており、糖尿病の影響を認めることが出来なかった。【結論】糖尿病は、APOE4 非保因者では血管障害を促進することで認知機能の低下や短命化をもたらす一方で、APOE4 保因者では既に血管障害が起きやすくなっており、糖尿病の影響を認めにくいことが考えられた。

P154 大規模認知症コホート研究：荒尾サイト MRI を用いた地域高齢者の脳小血管病変の検討

津野田尚子^{1,2}, 石川 智久², 小山明日香³, 福原 竜治², 宮川 雄介², 吉浦 和宏², 橋本 衛⁴, 竹林 実³
¹医療法人医誠会みつぐま診療所, ²熊本大学病院神経精神科, ³熊本大学大学院生命科学部神経精神医学講座, ⁴大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

【目的】脳小血管病は血管性認知症やアルツハイマー病との関与が知られている。今回、頭部 MRI を用いた地域高齢者の認知症実態調査におけるベースラインの調査結果が完了した。当地域におけるラクナ梗塞、大脳白質病変、微小出血等脳血管病変の有病率及びリスク因子との関連を中心に報告する。【方法】AMED 認知症研究開発事業「健康長寿社会の実現を目指す大規模コホート研究」にて2016年11月から2017年2月に当地域の健康診断に参加した65歳以上の地域住民1577名中、頭部 MRI 及び研究同意を得られた1501名 (男性590, 女性911) を対象に、生活調査、身体測定、血液検査、MMSE 等一次調査結果とラクナ梗塞、微小出血、大脳白質病変等視覚的評価結果について検討した。【結果】対象年齢は平均 74.3 ± 6.5 歳、MMSE 平均 27.0 ± 3.3 。認知機能低下有病率は MCI 16.1% 、認知症 3.9% だった。疾患有病率は高血圧 72.4% 、糖尿病 13.3% 、脂質異常症 52.0% 、心房細動 6.6% 。頭部 MRI における有病率はラクナ梗塞 24.5% 、大脳白質病変 19.2% 、微小出血 14.7% だった。小血管病変のロジスティック回帰分析結果は、白質病変で高血圧、MMSE、Timed Up & Go Test が、ラクナ梗塞及び微小出血では高血圧と男性に有意な関連がみられた。微小出血で心房細動は有意傾向だった。【結論】本調査で、脳小血管病に関連する因子は先行研究と同様いずれも高血圧と強い関連を呈し、白質病変は認知機能低下に関連していた。

P155 大規模認知症コホート研究：荒尾サイト 頭部 MRI を用いた地域高齢者の iNPH の検討

日高 洋介¹, 津野田尚子^{1,2}, 石川 智久¹, 小山明日香³, 福原 竜治¹, 宮川 雄介¹, 吉浦 和宏¹, 橋本 衛⁴, 竹林 実³
¹熊本大学病院神経精神科, ²医療法人医誠会みつぐま診療所, ³熊本大学大学院生命科学部神経精神医学講座, ⁴大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

【目的】特発性正常圧水頭症 idiopathic normal pressure of hydrocephalus (iNPH) は近年 Community based study での有病率と共に、無症状の asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) も報告されている。頭部 MRI を用いた地域高齢者の認知症実態調査から iNPH、AVIM の有病率及び関連因子を報告する。【方法】対象は AMED 認知症研究開発事業「健康長寿社会の実現を目指す大規模コホート研究」にて2016年11月から2017年2月に健康診断に参加した65歳以上の地域住民1577名中、頭部 MRI 撮影及び研究同意を得た1501名 (男性590, 女性911)。iNPH の MRI 所見 (Evans Index (EI)、高位円蓋部狭小化、シルビウス裂拡大、限局性くも膜下腔拡大、脳梁角 (CA) 測定) を視覚的に評価し、結果はロジスティック回帰分析を行った。【結果】EI > 0.3 は152例 (10.1%)、disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) 38例 (2.5%)、AVIM26例 (1.7%)、possible iNPH with MRI support 12例 (0.8%) だった。全所見が認知機能低下 (MMSE) と、EI 以外で微小出血と関連し、その他、男性、高血圧、糖尿病、喫煙指数 (400等) と関連した。歩行障害は高位円蓋部狭小化のみ関連した。【結論】当地域の有病率は先行研究に一致し、歩行障害は高位円蓋部狭小化との関与が示唆された。また、DESH lesion 形成には小血管病変など血管障害が関与する可能性が示唆された。

P156 COVID-19 流行端境期中規模病院もの忘れ外来の実情

津本 学
JCHO 東京高輪病院脳神経内科

【目的】本邦では2020年1月16日 SARS-CoV-2 に伴う COVID-19 第一例が報告された。3月11日 WHO がパンデミックと認定。COVID-19 流行下で本邦流行中心地域に位置する中規模総合病院もの忘れ外来の状況を医療経済的視点を除去し検討した。【方法】2020年3月1日-31日に当科もの忘れ外来を受診した52名の動向を検討した。【結果】性別は女性31名 (59.6%)、平均年齢 80.1 ± 7.8 歳、平均学歴 12.9 ± 2.5 年、住形態は独居 13.5% 、配偶者と二人暮らし 38.5% 、子供と二人暮らし 23.1% 。介護保険は未使用 53.8% 、要介護1以上 44.2% であり、サービスは訪問看護利用率 13.7% が最多だった。病型は合併例を含むアルツハイマー型認知症 48.1% が最多であり、MMSE 22.1 ± 5.8 、MoCA-J 18.6 ± 5.8 。服薬対応必要な BPSD は 37.5% で幻視や幻聴が主だった。転機は他科統合 6% 、開業医紹介 23% 、電話診療 8% 、離脱 4% 。2019年同月より外来も新患も減少した一方、2007年以降増加していた独居患者は減少した。【結論】SARS-CoV-2 リスクに高齢が含まれるなど診療時点で既に判明していたが、病院全体ではまだ対応できていなかった COVID-19 流行端境期の動向を検討した。独居患者は自ら自宅に待機し、家族同居患者の受診が相対的に増加。積極的に開業医紹介と長期処方+電話診療への誘導を行ったが3月時点で実効性はなかった。BPSD 対応患者は外来受診を継続した。

P157 新型コロナウイルス感染症による認知症者に対する影響に関する調査

石井 伸弥¹, 秋下 雅弘^{2,4}, 久保 達彦³, 老年医学会新型コロナウイルス対策チーム⁴

¹広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座, ²東京大学大学院医系科学研究科生殖・発達・加齢医学専攻加齢医学講座, ³広島大学大学院医系科学研究科公衆衛生学講座, ⁴老年医学会新型コロナウイルス対策チーム

【目的】新型コロナウイルス感染に対して長期的な対策が必要となる可能性が指摘されている。一方、認知症高齢者においては、外出自粛など感染拡大予防の取組がそもそも困難であったり、あるいはそうした取組によって、身体機能の低下や行動心理症状の増悪など悪影響が生じる可能性が指摘されている。今回、感染拡大下における認知症患者の実態やニーズ、それに対する取組について明らかにすることを目的として一連の調査を行った。

【方法】2020年6月から7月にかけて以下の調査を実施した。

①新型コロナウイルス感染症による医療・介護施設入所中の認知症者に対する影響に関する緊急調査：調査票へのリンクを医療・介護施設に周知し、施設担当者がオンラインで回答を行った。

②新型コロナウイルス感染症予防のための認知症高齢者に対する支援のあり方に関する調査：認知症疾患医療センターを対象として調査票を郵送し、センター勤務医師が回答を行った。

③新型コロナウイルス感染症による居宅サービス受給認知症者に対する影響に関する緊急調査：調査票へのリンクを介護支援専門員に周知し、オンラインで回答を行った。

【結果・結論】一連の調査は演題登録時実施中もしくは解析中であるが、感染拡大下における認知症患者の実態や行われた支援を明らかにすることによって、今後感染予防を実践するため認知症者に対して必要な支援を検討するための基礎資料となる事が期待される。

P159 演題取り下げ

P158 日本認知症学会専門医を対象にした、新型コロナウイルスによる認知症の診療等に対する影響に関するアンケート調査結果報告

新美 芳樹^{1,2}, 新井 哲明², 粟田 圭一², 片山 禎夫², 富本 秀和², 都甲 崇², 中西 亜紀², 羽生 春夫², 福井 俊哉², 藤本 直規², 森 啓², 山田 正仁²

¹藤田医科大学脳神経内科学, ²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

【目的】新型コロナウイルスによる感染症（COVID-19）が世界各地に拡大している。十分な治療・予防手段のない中、緊急事態宣言が発出され、認知症の医療や介護についてもこれまでにない状況が出現した。この影響がいかなるものであったのかを明らかにし、今後の“新型コロナウイルスを想定した「新しい生活様式」”に役立つ知見を得ることを目的にアンケート調査を行った。

【方法】日本認知症学会の認知症専門医を対象に、現状の把握のためのアンケートを令和2年5月25日にメールを利用して送付し、2週間の期間で回答を収集した。

【結果】357名から回答を得た。勤務先は一般病院（36%）、大学病院（18%）、無床診療所（16%）、精神病院（12%）が主であった。外来患者、入院患者の減少に関して「大変そう思う」「まあそう思う」という回答はあわせて88%であった。認知症の患者さんに関して、受診頻度は「著しく減少している」「やや減少している」をあわせて89%だった。介護サービス利用、認知症カフェや家族会などインフォーマルサービス利用についてはそれぞれ、64%、46%であった。症状の悪化については「多くみとめる」「少数認める」をあわせて40%、内訳として認知機能の悪化は計47%、BPSDの悪化は46%、合併症の悪化は34%であった。

【結論】COVID-19流行下、認知症の医療・介護・インフォーマルサービスについて利用減少が認められた。認知症の人の症状悪化も認められており、今後の再流行に向けた課題と考えられた。

P160 認知症患者・家族の災害の備えに対する意識調査（第1報）

藤本 雅子¹, 林 ゆみ¹, 檜垣 綾¹, 穴戸 太郎², 西川 智和², 上利美智子², 山崎 雅美², 福場 浩正², 宮地 隆史^{1,2}

¹国立病院機構柳井医療センター地域医療連携室, ²国立病院機構柳井医療センター脳神経内科

【目的】本邦では毎年様々な災害が発生している。災害に対する準備を行うことで減災が期待される。今回、認知症患者・家族の災害の備えに対する意識調査を行い地域での現状把握と災害に対する啓発を行うことを目的とする。【方法】当院脳神経内科外来に通院中で災害の備えに対する調査について口頭で説明し同意を得られた認知症患者・家族を対象としてアンケート調査を行う。当院倫理審査委員会が審議・承認（Y-1-10）。【結果】症例21名（男5名、女16名）、年齢70歳代11名・80歳代以上10名。回答（一部抜粋）「災害について家族等と話し合ったことがあるか」：あり14.3%、「地域の避難所を知っているか」：はい66.7%、「災害の種類によって避難所の場所が異なることを知っているか」：はい33.3%、「福祉避難所を知っているか」：はい0%、「災害に向けての備えを行っているか」：はい47.6%、「避難行動要支援者名簿を知っているか」：はい4.8%。【結論】認知症患者は災害の理解、避難の判断や避難行動、避難所での生活等が困難なことがある。事前の災害への備えは必要であるが、実際には準備ができていない現状があった。今回は少数例での報告だが、今後新型コロナウイルス感染症等の感染拡大時の「分散避難について」のアンケート項目を加えて調査する予定である。

P161 Effects of matrix metalloproteinase on disease progression in MCI due to AD

阿部 紀絵, 千葉 悠平, 服部 早紀, 吉見 明香, 井出 恵子, 浅見 剛, 須田 顕, 菱本 明豊
横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門

Objective: We investigated the effects of plasma matrix metalloproteinases (MMPs) on longitudinal changes in AD-related biomarkers, brain atrophy, and cognitive function in patients with mild cognitive impairment due to AD (MCI-AD). Methods: We used data from the AD Neuroimaging Initiative database. We included 95 ApoE4-positive patients with MCI-AD confirmed to have low $A\beta_{42}$ and/or high phosphorylated-tau (p-tau) in cerebrospinal fluid (CSF). We obtained baseline demographic data, plasma MMP levels, including MMP-1, -2, -7, -9, and -10, longitudinal data on $A\beta_{42}$, p-tau in CSF, MRI-measured hippocampal volumes, and cognitive function tested by the Mini-Mental State Examination and AD Assessment Scale-11 over 4 years. We examined the effects of baseline MMP levels on longitudinal changes in CSF AD biomarkers, hippocampal volumes, and cognitive function using a linear mixed model. Results: Declines in hippocampal volumes and cognitive function were significantly faster in MCI-AD patients with high-MMP-9 levels than in those with middle and low MMP-9 levels. Conclusion: High plasma MMP-9 levels in MCI-AD patients might enhance neurodegeneration and cognitive decline.

P162 認知症の早期発見のためのL-ストルーペテストの考案と有効性の検討

李 雲柱, 橋本 通子, 朴 勤植, 田中 健一
イークリニック

【目的】本研究ではMCIスクリーニングにつながる手法としてL-ストルーペテストを考案しその有効性を検討した。【方法】A4用紙横に1行6文字の漢字を5行にランダムに配置。文字の色は一致しない赤、黒、黄、青、緑を各6回繰り返し、合計30文字で構成した。文字を漢字ではなくインクの色で読んでもらい、正しく読み終える時間をストップウォッチで測定した。【結果】対象は2019年2月から2020年2月まで同意を得た46歳から96歳の外来患者、男性90名、女性107名で、計197名に行った認知機能検査の結果を解析した。L-ストルーペテストはPearsonの相関係数で、MoCA-J 0.723, HDS-R 0.714, MMSE 0.597を認め、MoCA-Jとの強い相関を示した。MoCA-Jで区分された3群（正常群, MCI群, 認知症群）は、L-ストルーペテストでは、正常群 29.49±5.38秒, MCI群 38.92±9.05秒, 認知症群 60.36±20.37秒であった。【結論】L-ストルーペテストは検査時間が短く簡便で、多忙な一般臨床や介護の場での認知障害のスクリーニング検査として適し、認知障害テストに敏感な高齢者には精神的な苦痛を与えることなく繰り返し行うことができる。30秒未満なら健常者、40秒以上なら認知症疑いで、軽度認知機能障害（MCI）は30-40秒範囲で診断可能と考えられる。

P163 高齢男性における認知機能低下・サルコペニアと皮膚終末糖化産物蓄積

大八木 保政, 越智 雅之, 松本 清香, 伊賀瀬道也
愛媛大学医学部脳神経内科・老年医学

【目的】皮膚の終末糖化産物 (AGEs) は加齢や糖尿病などで増加する。我々は、軽度認知障害 (MCI) と皮膚 AGEs (Igaase et al, 2017), MCI とフレイル (Ohara et al, 2017), 皮膚 AGEs とサルコペニア (Matsumoto et al, 投稿中, 2020) の相関を見出した。今回はこれら 3 因子を多数の高齢者で検討した。【方法】2013 年 12 月から 2018 年 12 月の当院抗加齢ドック受診者 561 名 (68.5±9.8 歳, 男性 264 名) で, AGE-Reader (Diagnoptics 社) を用いて前腕皮膚の自家蛍光強度 (Skin autofluorescence, SAF), 両側握力の平均, タッチパネルテスト (日本光電) のスコアを測定した。AGEs と各指標間の Pearson 解析, および一元配置分散分析の群間比較を男女別に行った。【結果】男性で, SAF は年齢 ($r = 0.434$), 握力 ($r = -0.316$), タッチパネルテストスコア ($r = -0.170$) と有意な相関を認めた ($p < .05$)。SAF レベルで 3 分位した高値群 ($n = 77$) は低値群 ($n = 78$) に対し, タッチパネルテストスコア (13.7 vs 14.4, $p = .03$) および握力 (33.3 vs 37.0 kg, $p < .001$) が有意に低かった。逆に, スコアおよび握力でそれぞれ高値・低値の 2 分位で 4 群に分類すると, スコア・握力とも高値群 ($n = 73$) に対し, 低値群 ($n = 65$) では有意に SAF が高かった ($p = .001$)。女性では有意な相関は認めなかった。【結論】皮膚 AGEs は高齢男性のサルコペニア・認知機能低下に深く関係し, バイオマーカーや治療標的となる可能性がある。

P165 MCI due to AD の早期検出における IADL 乖離現象の有用性

赤坂 博¹, 米澤 久司², 高橋 純子³, 石塚 直樹¹, 工藤 雅子¹, 小原 智子⁴, 佐藤 光信¹, 前田 哲也¹

¹岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野, ²盛岡赤十字病院神経内科, ³盛岡つなぎ温泉病院神経内科, ⁴国立病院機構盛岡医療センター神経内科

【目的】老研式活動能力指標 (老研式) の本人家族回答の不一致, すなわち IADL 乖離現象は外来 MCI の検出に有用であった。本研究では地域住民を対象に有用性を検討した。

【方法】JPSC-AD コホートおよび当科外来受診者を対象とし, それぞれの MCI を健診 MCI 群および外来 MCI 群とし, JPSC-AD の認知機能正常例を健常群とした。本人とその家族に老研式を施行し, 得点と本人家族回答の不一致数を算出し, 年齢等を調整し統計的に比較した。検出精度の指標として AUC を算出した。

【結果】健常群 187 名 (71.4±5.5 歳), 健診 MCI 群 98 名 (75.5±6.9 歳), 外来 MCI 群 39 名 (76.6±7.0 歳) を登録した。MMSE は健常群 28.4±0.2, 健診 MCI 群 25.4±0.3, 外来 MCI 群 23.2±0.5 の順で有意に低値を示した。老研式家族評価得点は健常群 (12.3±0.2 点) と健診 MCI 群 (12.1±0.2 点) に有意差を認めず, 外来 MCI 群 (8.8±0.4 点) は 2 群に比し低値を示した。不一致数は, 健常群 (0.7±0.1), 健診 MCI 群 (1.3±0.2), 外来 MCI 群 (4.0±0.3) の順で増加した。不一致数の精度は, 外来 MCI 群 AUC=.858, 外来 MCI 群 AUC=.638 で低かった。

【考察】IADL 乖離現象は健診 MCI の早期検出にも有用である可能性が認められた。一方, その精度は外来 MCI より低い可能性が示唆された。健診 MCI は外来 MCI より AD への移行率が低いとの報告から, 健診 MCI には due to AD が少ない可能性もある。IADL 乖離現象を認めた健診 MCI を前向き観察し MCI 早期検出における有用性を明らかにしたい。

P167 注意機能検査と長谷川式簡易知能評価スケールとの関連—うつつ傾向の有無による違い—

渡辺めぐみ¹, 鯨岡 裕治²

¹常磐大学人間科学部心理学科, ²茨城県立中央病院

【目的】本研究では, もの忘れ外来患者に実施する長谷川式簡易知能評価スケール (以下, HDS-R), 日本語版 Geriatric Depression Scale (以下, GDS), 注意機能検査である新ストループ検査 1 の指標, ストループ干渉率 (ST), 逆ストループ干渉率 (RST) との関連を検討した。ST, RST は, 妨害刺激 (色名単語か色) を抑制しながら課題を遂行する (色・文字照合か文字・色照合) 注意制御の困難さを示す。【方法】1) 検査対象と手順: 40 歳以上のもの忘れ外来受診患者 83 名 (平均年齢 74.67), 70-80 歳の健常者 34 名 (平均年齢 75.06)。臨床心理士が診察前の患者に対して上記 3 つの検査を実施した。健常者には新ストループ検査 1 のみを実施した。2) 分析方法: 3 つの検査を完了した患者を GDS10/11 点を境に鬱傾向群 10 名と鬱傾向なし群 67 名に分け, HDS-R, RST, ST の偏相関分析を実施した。鬱傾向なし群は ST に, 鬱傾向群は RST にのみ HDS-R と有意な相関がみられた。次に 70 歳以上の鬱傾向なし群のみを, HDS-R の 20/21 点を境に認知症疑い群 (32 名, 平均年齢 80.53), 認知症疑いなし群 (26 名, 平均年齢 76.46) に分けた。患者 2 群と健常者群を併せた 3 群に GLM: TYPE3 と事後多重比較を実施し, RST と ST の 3 群間の違いを分析した。【結果】認知症疑い群は, 疑いなし群, 健常者群よりも有意に ST が悪いこと ($F = 10.17$, $df = 2$, $p = 0.01$) が示された。【考察】ST は HDS-R と関連が深く, 認知症診断に有用であるが, 鬱傾向者には RST も参照の必要性が示唆された。

P164 Plasma Aβ42/40 and Aβ clearance proteins as blood biomarkers for MCI and AD

Hitomi Ito¹, Shan Liu¹, Naoko Hata Sugi¹, Koen Dewaele², Erik Stoops², Britta Brix³, Hiroyasu Akatsu⁴, Noriyuki Matsukawa⁴, Takashi Asada⁵, Tetsuaki Arai⁶, Kazuhiko Uchida⁶

¹MCBI Inc., ²ADx NeuroSciences, Belgium, ³Euroimmun, Germany, ⁴Nagoya City University, ⁵Tokyo Medical and Dental University, ⁶University of Tsukuba

【Background】Blood biomarkers for MCI and preclinical stage provide critical opportunity for prevention of AD. Plasma Aβ is correlated to brain amyloid load, however, its clinical usefulness in detection of early cognitive dysfunction is not clear. 【Methods】Total of 910 samples, in which 364 subjects were diagnosed according to ADNI neuropsychological criteria (178 AD, 146 MCI, 40 NDC), in the multicenter clinical study were analyzed. Plasma Aβ42, 40 and BACE1 and Triple marker (ApoA1, C3 and TTR) were measured. 【Results】Plasma Aβ40/42 ratio showed ROC AUC values of 0.71 and 0.64 in AD vs. NDC and MCI vs. NDC, respectively. Comparing to NDC, AUC of Triple-marker are 0.81 (vs. AD) and 0.74 (vs. MCI), respectively. Combination of Aβ42/40 and Triple marker increased AUC to 0.85 in NDC vs. AD and to 0.76 in NDC vs. MCI. Moreover, addition of BACE1 to these biomarkers showed AUC=0.87 (89% sensitivity and 75% specificity) in NDC vs. AD and AUC=0.81 (82% sensitivity and 73% specificity) in NDC vs. MCI. 【Conclusion】Although clinical potential of plasma Aβ was limited in early diagnosis, combination of Aβ, BACE1 and Triple marker is useful blood test for both MCI and AD.

P166 血液中 COASY DNA メチル化量の上昇はアルツハイマー病の初期バイオマーカーとなる

小林 伸行¹, 品川俊一郎², 新村 秀人³, 喜田 恒³, 永田 智行², 互 健二², 嶋田 和也¹, 岡 直美¹, 色本 涼³, 野田 賀大³, 中島振一郎³, 斉藤 貴志^{4,5}, 西道 隆臣⁴, 三村 将³, 繁田 雅弘², 近藤 一博¹

¹東京慈恵会医科大学ウイルス学講座, ²東京慈恵会医科大学精神医学講座, ³慶應義塾大学精神・神経科学教室, ⁴理研 CBS 神経老化制御研究チーム, ⁵名古屋市立大学認知症科学分野

【目的】我々はアルツハイマー病 (AD) 及びその前段階である軽度認知障害 (MCI) で血液中 COASY DNA メチル化量が上昇することを報告した。本研究では, サンプル数を増やし, 結果の再現性, AD 以外の認知症疾患, さらに, AD モデルマウスである *App* knock-in (KI) マウスの脳での変化を検討することを目的とした。

【方法】methylation-sensitive high resolution melting (MS-HRM) 法によって, 健常高齢者 (NC) ($n = 200$), MCI ($n = 22$), AD ($n = 151$), 脳血管性認知症 (VaD) ($n = 21$), レビー小体型認知症 (DLB) ($n = 13$) 及び前頭側頭葉変性症 (FTLD) ($n = 18$) 患者群で血液中 COASY DNA メチル化量を測定した。さらに, *App* KI マウス及び野生型 (Wt) マウスで, 脳, 血液の加齢による DNA メチル化量の変化を測定した。

【結果】NC と比較して, MCI, AD, DLB, FTLD で COASY DNA メチル化量が有意に高かった。さらに, AD 群で, VaD 合併の有無で比較すると VaD を合併しない群で血液中 COASY DNA メチル化量が有意に高かった。さらに, 動物実験において, Wt マウスでは加齢による COASY DNA メチル化量の上昇を認めなかったが, *App* KI マウスでは, 血液のみならず, 脳の上昇でも, アミロイド β が蓄積する前から, COASY DNA メチル化量の加齢による上昇を認めた。

【結論】血液 COASY DNA メチル化レベルは脳における変化を反映し, さらに, AD 顕在発症前から変化する事が示唆された。

P168 認知症最初期に起こる嗅内野機能低下を検出する VR-ゴーグルの開発

添田 義行¹, 笠井 淳史², 源田 公平², 甲斐 英隆², 高島 明彦^{1,2}

¹学習院大学理学部生命科学科高島研究室, ²MIG 株式会社

【目的】認知症が始まる数十年前に嗅内野では神経原線維変化の蓄積と機能低下が起こる。嗅内野機能の一つに空間情報処理としてナビゲーション機能がある。この役割を果たしているのが格子細胞 (Grid cell) である。実際, グリッド細胞の活動とナビゲーション機能を測定する path integration performance との間に相関がある。Path integration performance は健常者と比べ, MCI で有意な低下を示す。この研究では仮想現実技術を利用し, 嗅内野機能である path integration performance と海馬機能である Spatial cognition の測定に挑戦した。【方法】20-80 代の健康ボランティアを対象とし, VR ゴーグル (Oculus) を用いて path integration performance と Spatial cognition task を測定した。実験は学習院大学倫理規定に則り, 倫理委員会の許諾を得た方法で行った。【結果】Path integration performance の測定から, 20 代の中央値は 1.7 Vm, 50-60 代は 6 Vm, 70 歳以降は 9 Vm であり, 年齢に依存して performance は低下した。この結果は Braak らの年齢依存的な神経原線維変化の病理観察の結果とほぼ一致しており, VR ゴーグルによる path integration performance の測定は神経原線維変化形成に伴う嗅内野機能低下を反映していると考えられた。また, Spatial cognition の測定から, 年齢依存的に空間学習能力が低下していた。【結論】今回開発された VR ゴーグルによってヒトを対象とした嗅内野/海馬機能測定が可能となった。

P169 軽度認知障害および認知症診断における ACE-III, Mini-ACE, MMSE, MoCA, HDS-R の有用性

今井 奈緒¹, 寺田 整司², 竹之下慎太郎², 林 聡², 矢部 真弓¹, 堀内真希子¹, 千田真友子², 山田 了士²

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

【目的】軽度認知障害 (MCI) や認知症の早期発見は、適切な治療を速やかに開始するために重要である。しかしながら、一般の臨床現場では長時間にわたる徹底した認知機能検査を用いて患者を診察することは困難である。本研究では、MCI と認知症を識別するための Addenbrooke's Cognitive Examination - III (ACE-III), Mini-ACE (M-ACE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R), Mini-Mental State Examination (MMSE) の診断妥当性を検討することを目的とした。【方法】本研究の対象者は、物忘れ外来の 249 名 (正常者群 = 50 名, MCI = 94 名, 認知症 = 105 名) で、ACE-III, M-ACE, MoCA, HDS-R, MMSE を実施した。全ての検査終了後、カンファレンスを行い臨床診断を確定した。【結果】MCI の診断における ACE-III, M-ACE, MoCA, HDS-R, MMSE の ROC 曲線下面積 (AUC) は、それぞれ 0.891, 0.856, 0.831, 0.808, 0.782 であり、ACE-III の AUC は MoCA, HDS-R, MMSE よりも有意に高かった。また、認知症の診断における ACE-III, M-ACE, MoCA, HDS-R, MMSE の AUC は、それぞれ 0.930, 0.917, 0.854, 0.871, 0.856 であり、ACE-III と M-ACE の AUC は MoCA, HDS-R, MMSE よりも有意に高かった。【結論】ACE-III は MCI の検出において有用な認知機能検査である。また、認知症患者と非認知症患者を区別するためには、ACE-III と M-ACE は MoCA, HDS-R, MMSE よりも優れていると考えられる。

P171 外来受診した非認知症患者の CDT スコアと認知症進展リスクの検討

山田 洋介, 渡邊 一久, 梅垣 宏行
名古屋大学医学部附属病院老年内科

【目的】外来診療での認知機能のスクリーニングには MMSE や改訂長谷川式認知機能スケール (HDS-R) を用いることが多いが、時計描画テスト (clock drawing test; CDT) も簡便で有用な評価方法である。今回、外来を受診した非認知症患者の CDT スコアと認知症への進展リスクの関連を調査することを目的とした。【方法】2015 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日に名古屋大学医学部附属病院老年内科外来を受診し神経心理検査を実施され、初回の神経心理検査実施時に認知症と診断されていない患者を対象とした。2 回目の神経心理検査実施までに認知症に進展した群としなかった群に分けて比較検討し、CDT スコアとの関連を調査した。【結果】234 人 (平均年齢 75.31±8.3 歳) が対象となった。そのうち 40 人 (17.1%) が認知症に進展した。進展群では CDT 定量スコアが有意に低かった (P=0.06)。年齢、性別、教育歴を調整因子としてロジスティック回帰分析を行ったところ、同様に進展群で有意に CDT 定量スコアが低かった (P=0.03)。【結論】非認知症から認知症へ進展した群はしなかった群と比べて CDT 定量スコアが有意に低かった。CDT は MMSE や HDS-R と比して簡便に外来で実施でき、非認知症患者の認知症への進展リスクの評価に有用な可能性がある。

P173 データドリブンな軽度認知障害のサブタイピングおよびアルツハイマー病発症予測

菊地 正隆¹, 小林 香織^{1,2}, 春日 健作³, 宮下 哲典³, 池内 健³, 湯本 英二⁴, 伏見 泰人², 武田 理宏², 真鍋 史朗⁵, 上條 憲一², 松村 泰志⁵

¹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, ²NEC 医療ソリューション事業部, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学, ⁴NEC パイオメトリクス研究所, ⁵大阪大学大学院医学系研究科医療情報学

【目的】軽度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment) はアルツハイマー病 (AD: Alzheimer's disease) の高リスク群であるが、必ずしもすべての MCI が AD へ移行するとは限らない。MCI を妥当なサブタイプに分け、AD への移行を予測することができれば、治療の早期介入や治療の際に少ない症例数で薬の有効性を評価できると考えられる。そこで本研究では脳画像データや髄液バイオマーカーデータなどの客観的指標を用い、機械学習のアプローチにより MCI のサブタイピングおよび AD 発症の予測を試みた。【方法】米国の ADNI プロジェクトに登録されている 474 名の MCI 患者を解析対象とした。AD 発症の予測モデルは異種混合学習により生成した。異種混合学習は決定木によりサンプルを似た性質を示すサブタイプに分け、それぞれのサブタイプに応じた予測モデルを生成する。本研究では 3 年以内に AD へ移行する MCI 患者と移行しない MCI 患者を学習データとし異種混合学習を行った。またこのとき生成される決定木により MCI をサブタイピングした。入力データはベースライン時の 5 種類の髄液バイオマーカーデータと 5 種類の脳 MRI データを用いた。【結果・結論】MCI 患者は健康者に近いサブタイプと AD に近いサブタイプ、そして中間サブタイプの大きく 3 つに分類された。さらに中間サブタイプはいくつかのサブタイプに細分化された。また生成した予測モデルは一般的な手法と比べて高い精度で AD への移行を予測した。

P170 精神神経科・脳神経内科で協力して行う認知症検査入院の試み

仲野 達¹, 古田龍太郎², 齊藤 菜穂², 安部 克哉¹, 武田むつき¹, 山下亮太郎¹, 田中 章景³

¹横浜栄共済病院脳神経内科, ²横浜栄共済病院精神神経科, ³横浜市立大学大学院神経内科学・脳卒中医学

【目的】当院では 2019 年 4 月より、精神神経科、脳神経内科で協力して認知症検査入院を開始した。検査入院を行った患者の背景、臨床的特徴等の検討を行った。【方法】2019 年 4 月から 2020 年 3 月末までに精神神経科あるいは脳神経内科へ物忘れを契機に受診した患者さんのうち、検査入院を希望された 10 名を対象とした。3 泊 4 日の入院期間で、検査項目としては、脳 MRI、脳血流シンチグラフィ、頸動脈エコー、ABI、心電図、脳脊髄液検査を行い、精神神経科医師による回想法のカウンセリング、脳神経内科医による神経学的診察、臨床心理士による生活状況の聞き取り、神経心理検査を行った。検査結果を総合して臨床診断を行った。【結果】平均年齢は 79 歳、男性 5 名、受診のきっかけは、本人希望が 5 名、家族希望が 5 名であった。HDSR 22±6 点、MMSE 25±3 点。検査入院で得られた結果からの診断は、アルツハイマー型認知症 (AD) が 3 名、脳血管性認知症 (VaD) が 1 名、混合型認知症 (AD+VaD) が 1 名、軽度認知機能障害 (MCI) が 2 名、大脳皮質基底核症候群が 1 名、うつ病が 1 名、年齢相応が 1 名【考察】入院生活に耐えうる患者層を想定して開始した検査入院であり、MCI から軽度認知症患者がほとんどであった。抑うつ状態による見かけの認知機能低下例や、パーキンソンズを伴う認知機能低下例も認められ、精神神経科ならびに脳神経内科で協力して診療を行うことでより正確な診断につながる事が考えられた。

P172 文字入力型 Brain-Computer Interface による認知症スクリーニング、心理検査との関連性

深澤 雷太¹, 平尾健太郎¹, 都河 明人¹, 金高 秀和¹, 櫻井 博文¹, 羽生 春夫¹, 清水聡一郎¹, 田中 久弥², 馬原 孝彦³

¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²工学院大学大学院, ³水野記念リハビリテーション病院

軽度認知障害 (MCI) や認知症は、注意力の低下が初期よりみられる。今回、事象関連電位 P300 を用いた文字入力型 BCI (Brain-Computer Interface) を利用し、注意集中課題を実行した際の誤入力の距離 (SEDV; Spelling-Error Distance Value) を求め、注意力を数値化し、各種神経心理検査との関連を検討した。正常例および MCI 含む認知症患者 87 例 (それぞれ NC7, MCI33, AD29, DLB18 例) に対し文字入力型 BCI を施行し、SEDV と MMSE, MOCA-J, FAB, Trail Making Test, DST, GDS, やる気スコアとの相関を Pearson で検討した。全対象の平均年齢は 79 歳で平均 MMSE 点数は 25 点 (NC29, MCI27, AD22, DLB23 点) であった。Pearson では全対象で SEDV と MMSE, MOCA-J, FAB, DST が有意な負相関を認め (それぞれ p=0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.001), TMT-A, TMT-B が有意な正相関を認めた (それぞれ p=0.001, 0.008)。また MMSE, MOCA-J の下位項目では特に注意遂行課題においてそれぞれ SEDV との間に負相関がみられた。また認知症群 (AD+DLB) では MCI 群と比較し SEDV 値が有意に高かった。以上の結果から SEDV は特に注意遂行機能の評価に有用であり、認知症スクリーニング検査となる可能性が示唆された。

P174 項目反応理論によるタッチパネル式簡易認知機能検査の有用性

山田 啓太¹, 金藤 公人^{2,3}, 大倉 雄一¹, 松田 彩¹, 井出 渉⁴, 鎌田 一⁴

¹社会医療法人北斗北病院臨床心理科, ²社会医療法人北斗北病院検診センター, ³社会医療法人北斗北病院脳神経内科, ⁴社会医療法人北斗北病院脳神経外科

【目的】当院脳ドックは年間受検者が 2,500 名を超え、原則 60 歳以上にタッチパネル式簡易認知機能検査 (MSP) による認知症スクリーニングを行っている。脳ドックにおける MSP の有用性・妥当性を再確認することを目的とした。

【方法】2016 年から 19 年までの延べ 4,970 名、実受検者 4,237 名を対象にカットオフ値 12 点以下で健康群と認知機能低下疑い群 (以下低下群) の 2 群に分け、基礎統計量を算出した。さらに項目反応理論 (IRT) を用いて項目ごとの項目反応曲線から識別度と困難度を算出、受検者の類型化のためにクラスター分析を行い、カットオフ値による群分けとの一致率を検討した。

【結果】IRT の結果、図形認識 2 で困難度が 0.4 と他の項目に比べて高く、即時再認では識別力が 2.99 と高値を示した。クラスター分析で抽出した 2 群と MSP による群分けをクロス集計すると陰性的中率は 96.5% であった。

【結論】アルツハイマー型認知症では病初期から視空間認知機能の低下や構成障害を認めることが多いとされるが、図形認識課題は低下群のみならず健康群でも難易度が高く、認知症スクリーニング検査としての妥当性に関して今後も検討を要することが示唆された。即時再認は識別力が高く、この項目の得点が下がると認知機能低下の可能性が極めて高い。また、本尺度は陰性的中率が高く、検診における 1 次スクリーニング尺度としての有用性が示された。

P175 嗅覚識別テスト (UPSIT-J) を用いた認知症の早期診断の試み

小路 純央^{1,2}, 森田喜一郎^{2,3}, 柳本 寛子², 山下 裕之^{2,3}, 加藤 雄輔^{2,3}, 吉本 幸治², 大川 順司², 児玉 英也², 内村 直尚^{1,2}

¹久留米大学高次脳疾患研究所, ²久留米大学医学部神経精神医学講座, ³相和会中村病院

【目的】認知症早期診断を目的に日本版ポケット嗅覚識別検査 (UPSIT-J) の有用性を報告してきた。今回新たに家庭用ガス、シップ葉、線香、てんかふんを有する Version2 (V2) を初回の Version1 (V1) と比較検討したので報告する。【対象・方法】外来受診者 268 名 (F: 176 名, M: 92 名, 75.8±9.4 歳) である。当研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得ている。対象者には UPSIT-J と、HDS-R, MMSE, CDR 及び頭部 MRI を施行した。対象を、認知症群、低スコア群、高スコア群及び健常群に分け、認知症群は、アルツハイマー型認知症群、混合型群、血管型群、レビー小体型認知症群、他に分類した。【結果】UPSIT-J の正答数は、V1, V2 とも、認知症群及び低スコア群が、高スコア群や健常群より有意に小さかった。認知症群と低スコア群に有意差は無く、認知症群の各群には有意差は無かった。5 個以上の正答率は、V1 では、アルツハイマー型認知症群 (13.9%), 混合型群 (7.2%), 血管型群 (35.7%), 他 (25.0%), レビ小体型認知症群 (16.7%), 低スコア群 (25.0%), 高スコア群 (73.7%), 健常群 (95.5%) で、V2 では、認知症群 (13.8%), 低スコア群 (45.1%), 高スコア群 (90.0%), 健常群 (95.2%) であった。V1V2 とも正答数と HDS-R, MMSE スコアに、有意な正の相関が、CDR に有意な負の相関が観察され、さらに正答数と VSRAD の Z スコアに考察的な負の相関が観察された。【考察】以上より UPSIT-J を用いた嗅覚機能検査は、認知症の早期診断に有用な精神生理学的指標と考えられた。

P177 日本版ポケット嗅覚識別テスト (UPSIT-J) の初回と 1 年後との比較検討

森田喜一郎^{1,3}, 森 圭一郎³, 佐藤 守^{1,2}, 山下 裕之^{1,2}, 加藤 雄輔^{1,2}, 吉本 幸治², 柳本 寛子², 小路 純央^{1,2}

¹久留米大学高次脳疾患研究所, ²久留米大学医学部神経精神医学講座, ³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、認知症の早期診断の補助や経過観察の有用性を明らかにすることを目的に、中村病院及び久留米大学も忘れ外来の患者に用い、初回と 1 年後を比較検討した。【対象・方法】被験者を、アルツハイマー型認知症群、血管型認知症群、レビー小体型認知症群および非認知症群に分けた。被験者 60 名 (F: 37 名, M: 23 名, 73.5±9.3 歳) であった。アルツハイマー型群 (12 名), 血管型群 (8 名), レビ小体型群 (11 名) 及び非認知症群 (26 名) であった。UPSIT-J は、初回 (S1) と 11.9±2.1 ヶ月後 (S2) に施行した。Version1 (いちご, チョコレート, オレンジ, 桃, 石けん, ぶどう, タマネギ, ばら) 及び、Version2 (線香, シッカロール, 家庭用ガス, シップ葉等を含む) を施行した。症状評価として HDS-R, MMSE, CDR を施行した。また、初回時に頭部 MRI を施行し VSRAD advance で解析し Z スコアを求めた。当研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得て行っている。本研究に関連した利益相反はない。【結果】嗅覚識別点数の平均と標準偏差は、Version1 の初回で、4.3±1.6 で、1 年後は、4.2±1.6 であり、Version2 では、4.5±1.8 と 4.6±1.6 であり、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。【考察】UPSIT-J は、認知症の早期診断の補助や経過観察に有用な非侵襲的な精神生理学的指標となると考えられた。

P179 軽度認知障害と認知症における遂行機能障害の検討

前島伸一郎¹, 大沢 愛子², 近藤 和泉², 神谷 正樹², 植田 郁恵², 櫻井 孝², 荒井 秀典²

¹金城大学大学院総合リハビリテーション学研究所, ²国立長寿医療研究センター

【目的】軽度認知障害 (MCI) は認知症の前段階とされ、Clinical Dementia Rating (CDR) で 0.5 (認知症疑い) に相当する。遂行機能障害は認知症だけではなく、MCI の患者にもみられることがある。しかし、その頻度や重症度による違いは明らかではない。我々は CDR を用いて認知機能障害の重症度を分類し、遂行機能障害の頻度とその特徴について検討した。【対象と方法】脳・身体賦活リハビリテーションを実施している 86 名 (男性 40, 女性 46) を対象とした。年齢は 50-90 歳で、教育年数は 7-18 年。発症から受診までの期間は 2-84 ヶ月であった。CDR は 0.5 が 45 名, 1 が 30 名, 2 以上が 11 名であった。遂行機能障害の評価として BADS を施行し、その有無を調査した。加えて、手段的 ADL などの評価を実施し、遂行機能障害との関係について検討した。【結果】CDR 0.5 の 14 名 (31%), 1 の 21 名 (70%), 2 以上の全例 (100%) で遂行機能障害を認めた。BADS 総プロフィール点や年齢補正得点、規則変換、行為計画、規則変換、鍵探し、動物園地図、修正 6 要素は CDR 重症度との間に差を認めたが、時間判断課題では 3 群間に差を認めなかった。BADS 総プロフィール点は手段的 ADL と高い相関を認めた。【結語】遂行機能障害は日常生活活動が保たれている MCI でもみられる場合があり、その頻度は認知機能障害が進行するに連れて増加することから、MCI や認知症の日常生活指導においては、遂行機能への配慮が必要であると思われる。

P176 老年期における安静時 DMN 皮質活動量の特徴～認知症リスク早期発見の可能性を探る～

浅海 靖恵^{1,2}, 森田喜一郎², 小路 純央², 大川 順司², 児玉 隆之³, 谷口 直也⁴

¹大分大学福祉健康科学部福祉健康科学学科, ²久留米大学高次脳疾患研究所, ³京都橋大学, ⁴明野中央病院

【目的】近年、認知症に関連した Default Mode Network (以下 DMN) 報告が fMRI 研究を中心に多数みられるようになり、2013 年のメタアナリシスにおいて、アルツハイマー型認知症 (以下 AD) では、進行に伴い DMN の活動は低下するが、MCI や初期 AD では DMN の代償的上昇が起こるとされている。本研究では AD の病期において DMN の活動に違いがあることに着目し、脳波計を用いて AD 群、中間群 (以下 MG)、健常群 (以下 HG) の安静時 DMN の皮質活動量を計測・解析することで、認知症リスク早期発見の指標としての有用性を検討した。【方法】3 群 (各 18 名) の被験者に 18ch のアクティブ電極キャップを装着し、薄暗く静寂なシールドルームにおいて、目前 2m においた黒い用紙を 2.5 分間見させ、この時の EEG を安静脳波として計測した。得られた頭皮上データから安定した 2 分間のデータを抽出し sLORETA 手法を用い解析した。【結果】MG と HG の比較では、 $\alpha 2$ 帯域において MG が HG に比べ有意に活動性が低下し、その領域はブロードマンエンリア 23 野と 31 野であった。最も活動値に差があった 31 野の値を用い、MG と HG を鑑別するカットオフ値を ROC 曲線より設定した。ROC 曲線の AUC は 0.728 と高い予測能があることが示され、カットオフ値は 0.00143。この時の感度は 0.778、特異度は 0.667 であった。【結論】安静時 DMN の皮質活動量は、認知症リスクの早期発見に有用な精神生理学的指標となることが示唆された。

P178 音楽性幻聴を認めた 1 例

西田 浩¹, 加藤 雅彦¹, 柴田 英明¹, 櫻井 岳郎¹, 林 祐一²

¹岐阜県総合医療センター脳神経内科, ²岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

【症例】85 歳男性。主訴：音楽が聞こえる。既往歴：後縦帯骨化症、口腔癌。現病歴：X-9 年頃から難聴があり、補聴器を使用していたが、特に問題はなかった。X 年 Y 月に民謡や歌謡曲が聞こえるようになった。症状改善しないので耳鼻科受診したが、幻聴を疑われ当院紹介受診。所見上、歩行障害以外特記すべき異常はなく、明らかなパーキンソン症状や失調症状は認めなかった。認知機能検査では MMSE 29, HDSR 30, MOCAJ 23, FAB 17 で軽度の認知機能障害を認めた。シェロングテストでは明らかな起立性低血圧は認めなかった。嗅覚検査 OSITJ 6 で軽度の嗅覚障害を認めた。頭部 MRI では脳萎縮、虚血・加齢性変化を認めたが、VSRAD 2.38 でアルツハイマー型認知症に関係する部位の萎縮を認めた。脳血流シンチでは両側頭頂葉から後頭葉にかけて血流低下を認めた。DAT シンチでは明らかな集積低下は認めなかった。PiB-PET ではアミロイドの沈着を認めた。【考察】本例は極軽度の認知機能障害を認めるが、日常生活には支障なく軽度認知障害と診断した。音楽性幻聴の原因は多彩であるが、本例の音楽性幻聴には難聴とアルツハイマー型認知症の病理が関与した可能性があると考えられた。

P180 認知症患者の脳卒中急性期におけるせん妄とその対処法についての検討

中瀬 泰然, 畠 愛子, 高橋 和孝, 清水 宏明

秋田大学医学部脳神経外科脳卒中包括医療センター

【背景】入院患者におけるせん妄は、急性期治療やリハビリテーションの阻害因子であり、また予後の悪化要因でもある。脳卒中はせん妄の直接因子に挙げられ、高齢や認知症はせん妄の準備因子といわれている。特に脳卒中急性期においては急性期治療や合併症の治療などもあり、せん妄の対応にはしばしば苦慮する。そこで本研究では、認知症でかつ脳卒中急性期入院となった患者における急性期のせん妄やそれに対処した方法の有効性を検証した。【方法】2018 年度、19 年度に急性期脳卒中 (脳梗塞および脳出血) で入院した患者の中から、入院前より認知症を有していた症例を対象とした (20 例, 平均年齢 82.8 歳, 男 11, 女 9)。脳卒中病型、病巣、脳卒中重症度、入院 1 週間以内のせん妄の有無、入院前内服薬、せん妄に対する治療薬や対処法を後方視的に調べた。【結果】せん妄を認めなかったのは 5 例 (25%) で、3 例は病前からの抗認知症薬を継続されていた。せん妄を認めたのは 15 例 (75%) だった。その内、せん妄のコントロールができた症例は病前からの抗認知症薬の増量継続 (2 例)、病前の抗認知症薬なしで薬物治療開始 (4 例) だった。せん妄コントロール不良症例は病前からの抗認知症薬を中止 (2 例)、病前の抗認知症薬なしで薬物治療開始 (4 例) だった。非薬物治療で対応したのは 2 例だった。【結論】認知症患者が脳卒中で入院すると高率にせん妄を発症する。病前からの抗認知症薬の継続で予防できる可能性がある。

P181 ABC 認知症スケールの妥当性について～タイプ別、重症度別に分け相関を求めて～

下田 航¹, 佐藤 克也²

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻, ²長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻

【目的】現在使用されている認知症の評価は様々あるが、近年 ADL, BPSD, 認知機能を簡便かつ短時間で、包括的に評価できる ABC 認知症スケールが開発された。先行研究では AD の妥当性が示されているがその他の様々な認知症で使用できないか検討されていない。本研究では様々なタイプでの ABC 認知症スケールの妥当性についての検討を行った。【方法】外来通院、または施設に入所している認知症患者で ABC 認知症スケール, DAD, BPSD, MMSE, CDR をそれぞれ評価し、相関を求めた。【結果】症例数は 102 名 (AD 38 名, VaD 23 名, 混合型 23 名, DLB 6 名, AGD 9 名, MCI 3 名)。ADL に関して混合型を除き中等度以上の相関が見られた。BPSD に関しては DLB, AGD を除き中等度以上の相関が見られた。認知機能に関しては DLB を除き中等度以上の相関が見られた。合計点に関しては AD, VaD のみで中等度以上の相関が見られた。重症度別では軽度では ADL でのみ相関が見られ、中等度、重度ではそれぞれ中等度以上の相関が見られた。【結論】先行研究と同じように AD では妥当性が証明された。また VaD でも AD と同じような結果が見られ、使用できる可能性が高い。その他の認知症では中等度以上に限り使用できる可能性があるため、今後さらに検討が必要である。

P183 H2 ブロッカーによりせん妄を生じ、脳梗塞を疑われ救急搬送された認知症患者の一例

遠藤 雄司, 遠藤 勝洋, 金森 翔太, 石川 敏仁, 佐藤 直樹, 太田 守
辰星会併記念病院脳神経外科

【目的】高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 をはじめ多くの文献にヒスタミン阻害剤 (H2 ブロッカー) による認知機能低下、せん妄が記載されている。しかし、鎮痛薬と一緒に処方されることも多い、食欲低下と突然の異常行動を主訴に脳梗塞を疑われ救急搬送された H2 ブロッカーが原因の一例を経験したので報告する。【症例】94 才女性。近医でアルツハイマー型認知症の治療をされていた。腰椎圧迫骨折を生じ、他医で H2 ブロッカーと鎮痛剤を処方された。徐々に食欲低下し、早朝に部屋を散らかした状態 (異常行動) で倒れているところを発見され、脳梗塞疑いで救急搬送された。搬送時 JCS3, 四肢運動麻痺は認めず、MRI で脳梗塞は認めなかった。採血で腎機能低下、薬手帳から H2 ブロッカーと酸化マグネシウムの処方認め、H2 ブロッカーにより認知機能低下、食欲低下を生じ、脱水、腎機能低下から高 Mg 血症を合併し、認知症がさらに悪化し、せん妄を生じたのではないかと考え、内服薬を中止し点滴を施行した。入院当日夜にせん妄を認め、夜間せん妄と確定診断した。入院後高 Mg 血症が確定した。点滴により腎機能改善し、内服中止により全量食事摂取するようになり、入院後 23 日目に JCS2 で独歩自宅退院した。【結論】軽度意識障害とせん妄の鑑別は容易ではなく、高齢者、認知症患者においては、H2 ブロッカーの処方極力避けるように周知徹底が必要である。

P185 循環器専門病院入院患者における認知症の臨床的特徴

長澤 陽子^{1,2}, 鷺田 和夫¹, 馬明 克成², 大内 淳¹, 澤田 浩之³, 猪原 匡史¹

¹国立循環器病研究センター脳神経内科, ²国立循環器病センター看護部, ³国立循環器病センター薬剤部

【目的】脳卒中や心臓血管病などの血管危険因子は認知症の強いリスク因子であり、循環器専門病院では認知機能障害を呈する入院患者も多い。本研究では、当院の認知症患者の臨床的特徴について解析した。【方法】2019 年 4 月から 2020 年 3 月に認知症サポートチームが介入した患者 398 名 (男性 54%, 78±10 歳) を対象に、認知機能、行動・心理症状、薬物療法、リハビリテーション、社会的支援の有無を解析した。【成績】入院診療科は脳内科 241 名、脳神経外科 51 名、心臓内科 91 名、心臓外科 15 名で、基礎疾患は脳梗塞 (54%)、心不全 (42%)、心房細動 (32%)、脳出血 (28%)、心筋梗塞 (14%)、狭心症 (14%)、腹部大動脈瘤 (7%) であった。入院前に認知症の確定診断がなかった患者は全体の 70% を占め、最終的な診断内訳は、アルツハイマー型認知症 40%、血管性認知症 30%、混合型認知症 15%、レビー小体型認知症 15% であった。平均 MMSE19.6 (±6.0) 点、約 10% に BPSD を認めた。介入内容は各診療科 (脳内科、脳神経外科、心臓内科、心臓外科) において、認知機能検査 (29%, 25%, 15%, 15%)、薬物療法 (17%, 8%, 30%, 13%)、リハビリテーション療法 (93%, 90%, 65%, 67%)、介護保険 (56%, 41%, 75%, 60%) であった。【結論】脳内科に加えて、脳神経外科、心臓内科、心臓外科の入院患者においても多くが認知症に罹患していたが、大半が客観的な認知機能検査および十分な薬物療法、社会支援を受けていなかった。

P182 認知機能障害患者におけるバウムテストとレーヴン色彩マトリックス検査の相関性の検討

越部 裕子^{1,2}, 東 晋二^{1,3}, 原田 寛之^{3,4}, 内田 由寛^{1,3}, 庭瀬美智子¹, 桜井 礼二^{1,5}, 朝田 武^{1,6}, 新井 哲明^{2,7}, 井上 猛³

¹東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科, ²筑波大学附属病院認知症疾患医療センター, ³東京医科大学精神医学分野, ⁴成仁病院精神科, ⁵桜井病院精神科, ⁶朝田病院精神科, ⁷筑波大学医学医療系精神医学

【目的】軽度認知障害と認知症患者におけるバウムテストとレーヴン色彩マトリックス検査 (RCPM) の相関を調べた。

【方法】東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科外来を受診した 12 症例 (軽度認知障害 4 例, アルツハイマー型認知症 3 例, レビ小体型認知症 4 例, 前頭側頭型認知症 1 例, 平均年齢 57.8±5.4 歳, 男:女=4:8, MMSE21.1±3.1) を対象とした。バウムテストの空間象徴的な分析は小林らの報告を基に用紙を横方向に 14 等分、縦方向に 20 等分して、左右上下に 4 分割した A, B, C, D 領域、中央部の横 6、縦 10 の O 領域、全体を T 領域とし、A, B, C, D, O, T 領域にて検討を行った。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】12 症例の RCPM の結果は、総得点の平均が 22.3±5.7 点、セット A が 9.5±1.7 点、セット AB が 7.3±2.8 点、セット B が 5.4±2.0 点であった。バウムテストの幹の高さ、樹冠の高さ、全長、幹の太さ、幹の高さ/樹冠の高さ、幹の太さ/全長は RCPM と相関が認められなかったが、T 領域ではセット A, セット AB, セット B とそれぞれ 0.443, 0.588, 0.651 の相関係数が、O 領域ではそれぞれ 0.509, 0.638, 0.800 の相関係数が得られた。

【結論】バウムテストにおける用紙の中心部の描画領域の広さは、RCPM のセット AB, セット B と強い相関性を示した。これは単純な視覚表象の認知能力ではなく、知覚全体の統合機能やその類推機能に関連していると考えられた。

P184 活動・睡眠日誌の使用経験の報告

青木 稔枝, 田井 健
医療法人財団健和会みさと健和病院

【背景・目的】精神科リエゾンチーム (以下リエゾンチーム) 活動を開始して 1 年になる。対象者は認知症や精神疾患の既往がある、既往はないが精神的な症状がある方と多岐にわたる。精神科医師 1 名、認知症看護認定看護師 1 名の 2 名で回診を週 2 回行っている。認知症がある方は、複数の中核症状があり、BPSD が出現している場合もあり、その人を複雑にしている。不眠や昼夜逆転などは多くの場合症状の一つとして存在していたので睡眠に着目し、活動・睡眠日誌を作成した。

【方法】リエゾンチームの回診で認知症がある、認知症の疑いがある方で不眠、昼夜逆転している人の活動・睡眠日誌の記載を病棟看護師に依頼する。それを見ながら毎週 1 回リエゾンチームの回診時に病棟スタッフとアセスメントしてケアや薬物療法の検討を行った。

【倫理的配慮】この研究は倫理委員会により承認を受け、プライバシーの配慮として、記述内容で研究対象者が特定できないようにした。

【結果】記入を簡便にすることで継続できた。一目で睡眠状況が明確になり、適切な薬物療法の使用ができた。また日中の覚醒状況や活動の様子が分かり、不眠や昼夜逆転の改善には日中の対策も必要であることが分かった。

【結論】認知症の方の生活パターンを知ることができ、ケアプランに個性が出せるようになった。

P186 2 年間の認知症ケアサポートチームの回診が病棟看護師の業務に与える影響について

吉井 康裕¹, 林 弘毅², 望月 強³

¹日本鋼管病院神経内科, ²日本鋼管病院看護科, ³日本鋼管病院リハビリテーション科

【目的】認知症ケアサポートチームの回診 (以下、認知症回診) による病棟看護師の認知症患者への対応の変化をアンケートにより調べた。【方法】当院は病床数 400 弱の市中病院で内科、外科、整形外科、泌尿器科、耳鼻科、皮膚科などを有する総合病院 (精神科は外来のみ) である。認知症関連の問題がある患者に対して、神経内科医、看護師、リハビリスタッフ、薬剤師等でチームを編成し、各種 BPSD のガイドラインに基づきアドバイスを行った。【結果】2018 年 5 月より 2020 年 5 月まで約 180 人の入院患者へアドバイスを行った。認知症回診の介入前のアンケート (n=129) で、看護師が困ることは認知症の症状そのもの (指示に従えない、理解ができない)、症状への対処法 (トイレ頻回、点滴自己抜去)、BPSD への対応 (不眠、帰宅願望、易怒性、昼夜逆転、興奮、内服拒否)、暴力行為への対応などであった。認知症回診の介入後のアンケート (n=141) では、アドバイスにより症状が改善したという意見があり、認知症の患者のケアを面倒に感じるものが減った (回診前 50% → 回診後 35%)。そして認知症に対する知識や非薬物療法の重要性の認識が改善したが、多忙により対応が悪くなることについては改善がなかった (80.6% → 80.9%) 【結論】認知症回診は看護業務の負担軽減に役立つ一方、看護業務の多忙さにより認知症患者へ十分なケアができない可能性があることが分かった。

P187 外来診療場面において妄想行動化へ多職種協働で対処した1例～亡母の存在を紐解く～

吉武 亜紀^{1,2}, 吉田美稚子³, 松岡 美保⁴, 和田 健二^{5,6}
¹川崎医科大学総合医療センター患者診療支援センター, ²川崎医療福祉大学大学院医療福祉学研究所, ³川崎医科大学総合医療センター看護部, ⁴川崎医科大学総合医療センター居宅介護支援事業所かわさき, ⁵川崎医科大学認知症学, ⁶川崎医科大学総合医療センター内科

【目的】BPSDには、夕方～夜間など診療時間外に生起するものもある。医療福祉専門職は症状の現場に立ち会えない中での支援を求められる。今回経験した妄想行動化に家族が悩む支援を振り返り、外来診療場面でアプローチする際のポイントを探る。
【方法】症例：80代後半女性。夫と2人暮らし。約5年前から健忘症状があったが、半年前より妄想による行動化が頻回となった。娘がケアマネジャーに相談し当院専門外来へ紹介初診した。ADと診断し、以後1～3週間隔で継続受診している。診療録から、妄想が行動化する背景理解と症状緩和に奏功したポイントを振り返った。
【結果】初診時、本人の礼節は保たれ娘が心配する夜間の言動について夫も本人も多くを語らなかつた。多職種が個別に話を聞き継続受診する中で、行動化の背景には「実母の存在」が引き金となっている可能性が見いだされた。診察時に本人と家族に対し「実母への想い」を汲み取る関わりを行ったところ症状の回数や程度が漸減した。
【結論】診察場面が「安心して語ることのできる場」として機能したこと。多職種がそれぞれの立場から情報収集と共有をおこない、現在だけでなく家族の歴史にもふれる時間軸の視点をもち関わったことが症状緩和に役立ったと思われる。発表時は、本人の視点・夫の視点・娘の視点をそれぞれ図式化して報告する予定である。
【倫理的配慮】本報告にあたり個人が特定されないよう配慮をおこなった。

P189 当院倫理サポートチームが治療方針決定に関わった血管性認知症の一例

森永 千尋¹, 向井 寛弘¹, 若槻 百美¹, 森川 一史¹, 岡 松彦¹, 吉澤 朝弘², 上村 恵一³
¹NHO北海道医療センター, ²国家公務員共済組合連合会斗南病院, ³北海道労働者医療協会徳島協札幌西区病院

当院では2018年度より、認知機能障害又は精神障害のために本人から医療同意を得られない患者、意思決定能力があるか判断できない患者など推定意志の把握が困難な患者に対して、精神科医や他職種からなる倫理サポートチーム（以下、EST）が介入し、患者本人の同意能力の評価や意思決定の支援を行ってきた。
症例は72歳男性、血管性認知症。早期胃癌が発覚したが、全失語があり当院ESTでも本人の意思決定能力の評価が困難であった。身寄りはなかった為、入院先の施設職員に加えて、かかりつけ内科医と保護課ケースワーカーからも情報収集して本人の推定意思の把握に努めたが、やはり意思の推定は困難であり、倫理カンファレンスの結果、最善の治療方針として内視鏡治療を選択した。術後経過は良好で、その後はかかりつけ内科医にフォローされている。
本人の推定意思の確認においては主治医、担当看護師及び家族と十分に協議を重ねる他、当院ESTでは、かかりつけ医や訪問看護師、ケースワーカーからも情報収集を行っているが、本症例では意思の推定が出来なかった。患者の意思を尊重した医療を行うためには、アドバンス・ケア・プランニング（ACP）及び、ESTの普及啓発が急務である。意思決定能力や、決定に至った過程についての慎重な評価や検討が必要であり、意思決定が困難な人の治療方針の選択を支援するあり方について、さらなる知見の蓄積が望まれる。

P191 認知症初期集中支援チームの現状と課題

岡 秀雄, 東森百百子
医療法人河崎会水間病院認知症疾患医療センター

【目的】拒否的・中断する事例の調査。【方法】大阪府介護支援課主催の認知症初期集中支援チーム員フォローアップ研修に際し、H30年のn181と令和元年度は地域の特性から3群に分け、合計n512を分析した。【結果】介護・医療拒否8～21%。妄想被害慮6～15%。大声・暴力4～15%。金銭問題4～7%。一人歩き等4～7%。意欲低下5～8%。アルコール問題0～1%であり、対象者の依頼0～3%。介入時、拒否的29～43%であった。DASC、DBD13施行不可能は23～25%、52～58%であった。転帰は、受診困難が19～25%で、本人家族の拒否40～54%。介護保険利用不可22～43%。本人家族拒否が4～42%であった。終結後モニタリング不可では、10～25%。介護保険は継続不可が25～40%、中断理由は、予想内17～50%であった。【考察】入口で認知症以外の疾患が混在。出口は、約30%が継続できず、各段階で非対象者の振り分けが必要と結論でき、社会的・心理学的介入と精神保健の必要性について述べる。

P188 認知症ケアチーム介入による睡眠薬の処方動向と転倒患者における睡眠薬との関連

江澤 直樹¹, 田尻 正輝¹, 平山 武宏², 牛山 祐子³, 伊藤 正子⁴, 古谷 力也¹
¹信州上田医療センター脳神経内科, ²信州上田医療センター薬剤部, ³信州上田医療センター看護部, ⁴信州上田医療センター地域医療連携室

【目的】当院は2017年7月に認知症ケアチームが発足し、入院中の認知症患者やせん妄患者の対応にあっている。転倒・転落のリスクが高まるとされるベンゾジアゼピン（BZP）系睡眠薬や非BZP系睡眠薬は、チーム介入で院内処方動向が変化している。またBZP系・非BZP系睡眠薬の内服後に転倒した患者の推移との関連を検討する。【方法】2017年4月1日から2020年3月31日の入院患者を対象とした。BZP系、非BZP系、スボレキサント、ラメルテオンの処方患者数の推移を調査した。また同期間における夜間から早朝にかけての転倒報告者のうち睡眠薬を内服していた患者数と処方内容を後方視的に調査した。【結果】睡眠薬の処方を受けた患者のうち、2017年度は88.5%がBZP系・非BZP系睡眠薬の処方を受けていたが、2018年度は74.3%、2019年度には67.2%と減少傾向を認めた。一方、スボレキサントは5.2%→13.1%→17.0%、ラメルテオンは6.3%→12.6%→15.8%といずれも増加傾向であった。処方の変化に伴い、睡眠薬を内服後の転倒者のうちBZP系・非BZP系睡眠薬を内服していた患者は95.8%→85.4%→75.0%と減少し、全転倒者のうち睡眠薬内服していた患者も21.4%→19.0%→18.3%と減少傾向であった。【結論】認知症ケアチームの存在により、睡眠薬やせん妄といった問題点のある患者に早期介入可能となったことから適切な睡眠薬を処方できるようになり、睡眠薬を内服した患者の転倒リスクを減少できる可能性がある。

P190 急性期病院である当院における認知症ケアチームへの相談内容～BPSDだけではなく～

北蘭 久雄¹, 高畑 良子², 鳥海 幸恵², 斉藤久美子³, 安部 恭嗣¹, 相馬 裕樹¹, 布施 彰久¹, 甲斐 瑞恵², 古山 美佐², 野崎 博之¹
¹川崎市立川崎病院神経内科, ²川崎市立川崎病院看護部, ³川崎市立川崎病院医事課

【目的】急性期病院である当院では、認知症患者への対応やケアの質を上げるため、2018年10月より認知症ケアチームを設立し、回診を定期的に行っている。回診ではBPSDの相談が予想されたが、実際に現場で困っていることはそれだけではなかった。今回、相談内容を調査し報告する。【方法】回診は10病棟（ICU、小児科、産婦人科、救命救急センター、精神科病棟を除く全病棟）を対象とし、週1回、相談のあった患者に対しカンファレンスを実施している。2019年度の回診による介入件数は645件であり、新規患者は265人だった。新規患者の相談内容を後方視的に調査した。【結果】新規患者265人の平均年齢は80.23歳。性別は男性164人、女性101人だった。相談内容は、焦燥感69人、易怒性/苛立ち51人、不眠40人、チューブ類の自己抜去27人、大声で叫ぶ25人、興奮24人、ケア拒否/服薬拒否24人、帰宅欲求23人等であり、典型的なBPSDが大半を占めていた。ただ、難聴、痛み、血圧変動、失語患者への接し方、視神経炎/筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン病患者のケア時の注意事項等、典型的なBPSDとは言えない相談内容も散見された。相談内容は様々だったが、カンファレンスを行うことで、既存の認知症の悪化予防のみでなく、認知症疾患の新たな発見やせん妄の予防を行うことができた。【結論】相談内容はBPSD以外も散見され、実際に現場で困っている内容を把握することができた。急性期病院では、認知症ケアチームの存在意義は高く、今後も活動を続けていく。

P192 当院における認知症サポートチームの関わりを振り返る～園芸療法の関わりから～

坂田 綾子¹, 村口 英恵¹, 村杉 冴香¹, 秋山 慶文¹, 遠藤 祐紀¹, 蛸名 尚子², 竹中 宏幸¹, 平田 雅文¹
¹東苗穂病院リハビリテーション部, ²東苗穂病院看護部

【目的】当院は平成31年2月に認知症サポートチーム（以下DST）を発足した。DST活動の一環として、令和1年6月～10月に園芸療法を実施したため、ここに報告する。【方法】当院回復期リハビリテーション病棟入院中の患者のうち12名（87.2±6.5歳）を対象とした。評価指標として、淡路式園芸療法評価表（以下AHTAS）、VitalityIndex、HDS-R、を開始時と終了時に実施した。統計解析はWilcoxonの符号付順位和検定を実施。有意水準を5%とした。【結果】結果は前後で記載する。AHTASは16.0（13.5-18.3）→18.0（16.8-20.8）（P<0.01）。VitalityIndexは6.5（4.0-7.0）→7.5（6.0-8.3）（P<0.01）。HDS-Rは8.5（4.0-12.8）→11（6.3-14.8）（P=0.08）。【考察】山根は、園芸療法は人によって好みの差が少なく、日常生活の基本的な機能がすべて含まれているとした。これらの要因から意欲や期待感の向上が得られたことが示唆される。今回の効果検証については、主観的な評価が多いこと、症例数が少なく更なる検証が必要であることが課題である。【結語】DSTとして一定期間継続して園芸療法に介入することは、認知機能面の維持向上が期待でき、回復期リハビリテーション病棟での介入は有効性が示唆される。

P193 認知症ケアチーム活動におけるデータベース作成の意義

中野 美佐
市立吹田市民病院脳神経内科

【目的】当院の認知症ケアチームには脳神経内科医、看護師、社会福祉士、薬剤師、作業療法士、公認心理士が参加している。多職種によるチーム医療を有機的に効果的に運用し、チーム活動の意義、効果を調べるためにデータベースを構築した。【方法】FUJITSU電子カルテ内で認知症ケアチーム登録画面を作成し、チェックシートに認知症ケアに必要な項目を登録できるようにした。入力したデータをDWHで抽出し、データベースを作成し、後方視的に結果を検討した。【結果】相談内容は転倒のリスク、せん妄、せん妄のリスク、ルートトラブルが多かった。原疾患は肺炎、骨折、癌、感染症が多かった。せん妄を来す内服中の薬剤としては短時間型睡眠導入剤、循環器用薬、ドネペジル、抗精神病薬が多かった。身体抑制は72%になされ、抑制介助できたのは4%であった。リハビリは46%で施行され、てんかん有病率は14%であった。転帰先は在宅45%、転院39%であった。依頼は整形外科、消化器内科が多かった。認知症患者への接し方の工夫、薬剤調整等を提案した。意識妄容のある患者3名において、脳波でてんかんを合併していることを見出した。【結論】重点的にチェックする項目があることは、病棟スタッフに認知症患者の管理、臨床上の注意点を伝達していくことに役立つ。今後認知症ケアチームのデータベースから得られた情報を活用し、転倒等リスク分析を行っていく。

P195 認知症の行動心理症状に対するプレクスピプラゾールの有効性および安全性の検討

森川 文淑、飯田 愛弓、田端 一基、直江寿一郎
医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院

【目的】非薬物療法や抗認知症薬で改善困難な認知症の行動心理症状(BPSD)に対し、抗精神病薬が時に使用される。プレクスピプラゾール(Brex)は受容体プロファイルより安全性は高く、様々なBPSDの改善が期待できると推測されるが、その報告は乏しい。今回我々はBPSDに対するBrexの有効性、安全性を検討した。

【方法】2019年3月1日～11月30日の間に旭川圭泉会病院(当院)を受診し、DLB8例、FTD1例、HD型認知症1例の背景、Brex使用量、有効性(Brex使用前後の疾患重症度(CGI-S)の変化)、安全性(有害事象と中止の有無)、転帰などを後方視的に調査した。

【結果】Brexの開始用量は0.80±0.25mg、3か月間の最高用量は1.30±0.56mg、3か月の維持用量は0.99±0.52mgであった。Brex使用前後において15例中15例のCGI-Sが改善し、CGI-S平均値は5.1±0.8から3.3±0.6と有意に改善した(p<0.001)。Brex使用中に15例中4例(26.7%)で有害事象(過鎮静1例、流涎過多1例、CK上昇1例、外傷性くも膜下出血1例)が出現した。Brex投与中止に至った1例はCK上昇であったが、薬剤中止後速やかに改善し、その他の有害事象もBrex減量や経過観察により回復した。3か月時点での転帰は、施設または自宅12例(80.0%)、入院継続3例(20.0%)であった。

【考察】本研究よりBrexが様々なBPSDに対し有効かつ安全に使用できる可能性が示唆された。

P197 MCI レジストリ (ORANGE-MCI) の進捗状況の報告

辻本 昌史¹、鈴木 啓介¹、佐治 直樹²、櫻井 孝²、伊藤 健吾¹、
鳥羽 研二³

¹国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター、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

【目的】近年、治療薬の開発・治験の障壁となっている対象患者の選定について、その効率化を目指す「トライアルレディコホート(以下、TRC)」の考えが提唱されている。我々はTRCに資する軽度認知機能障害(以下、MCI)を中心とした全国規模のレジストリの構築を開始しており、経過について報告する。【方法】MCIレジストリ(ORANGE-MCI)は、日本医療研究開発機構支援のもと、当センターを含め全国で30余の施設が参加する多施設共同臨床研究である。2015年度から構築を開始し、今回は初回登録データおよび登録後1年のデータについて検討した。【結果】2020年5月時点で1565例の同意取得が行われている。初回データの登録が完了している933例(男410例、女523例)について、平均年齢は77.8±7.0歳、MMSEは25.2±3.2点であった。登録後1年のデータがある245例で、MCIから認知症へコンバートしたのは47例(19.0%)、健常へリポートしたのは3例(1.2%)であった。認知症に進行しなかった群と比較して、女性、教育歴、高血圧、糖尿病、高脂血症がコンパートの危険因子として挙げられた(χ^2 乗検定、P<0.05)。【結論】認知症治験の対象となる年齢、認知機能の層が登録されており、TRCに資するレジストリ登録は順調に進んでいる。また、1年後のデータについての解析では、MCIから認知症へのコンパートの割合は既報告と比較してやや高めであるが、危険因子は既報告と同様であった。

P194 認知機能低下高齢者における難聴および補聴器使用の実態

永井久美子¹、小柴ひとみ¹、名古屋恵美子²、庄司 真美²、神崎 恒一¹
¹杏林大学医学部高齢医学、²杏林大学病院もの忘れセンター

【目的】補聴器の適切な使用は認知機能だけでなくQOLの改善も期待できる。今回我々は補聴器使用の有無で問題行動や家族の介護負担感に差が見られるか横断的に検討した。【方法】65歳以上のもの忘れセンター初診患者379名に対してCGAに加え難聴および補聴器使用の有無を調査した。【結果】難聴を自覚している者は26.1%、そのうち補聴器を使用している割合はMCI: 21.4%、VaD: 26.3%、AD: 19.0%であった。補聴器使用の有無でCGAの結果を比較すると、AD患者ではDBDの質問項目「特に根拠もないのに人に言いがかりをつける」に対する得点が補聴器なし: 1.0点に対して補聴器あり: 0点であった。一方、VaD患者ではDBDの質問項目「日常の物事に関心を示さない」「人に言いがかりをつける」、Zaritの質問項目「患者さんがあなたに頼っている」「自分のプライバシーを保つことができない」「友達を自宅に呼びたくても呼べない」への得点が、補聴器あり群で有意に高値であった。なおMCIではこのような差は見られなかった。【結論】補聴器を使用していないAD患者は一部のBPSDの発現が多いことがうかがえた。一方補聴器を使用しているVaD患者はBPSDが起りやすく、家族の介護負担感が強いと考えられた。

P196 認知機能低下を自覚する健常中高齢者に対するGABA摂取の認知機能改善効果

中村 唱乃¹、山津 敦史¹、堀江 典子¹、横山 靖浩²、金 武祥¹、
遠藤 英俊³

¹株式会社ファーマフーズ、²三菱商事ライフサイエンス株式会社、³聖路加国際大学

【目的】認知症予防の一つの方法として認知機能の低下を抑制する食品の摂取が挙げられる。本試験では、アミノ酸の一種であり食品素材であるGABA(γ -aminobutyric acid; ギャバ)を経口摂取することで加齢によって低下する認知機能が維持または改善するか検証することを目的とした。【方法】認知機能の低下を自覚する健常な40歳以上の日本人男女で、MMSEスコアが24点以上の者を被験者として登録した。性別、年齢、摂取前検査のCognitrixおよびRBANSの記憶力に関する項目のスコアを群分け因子とし、4群(1群30名)に分けた。群は試験A-プラセボ群、試験A-GABA200mg群、試験B-プラセボ群、試験B-GABA100mg群である。試験A、Bともに被験者を3か月間摂取し、認知機能の評価はCognitrixおよびRBANSを実施した。両試験ともランダム化二重盲検二群並行群間比較試験であった。【結果】<試験A>GABA200mg群において、Cognitrixの論理思考、ワーキングメモリー、持続的注意力のスコアと、RBANSの視空間/構成、遅延再生のスコアがプラセボ群と比較して有意に高値を示した。<試験B>GABA100mg群において、RBANSの視空間/構成、遅延再生のスコアがプラセボ群と比較して有意に高値を示した。【結論】食品素材であるGABAを経口摂取することで、記憶力や注意力といった認知機能が維持または改善することが明らかとなった。

P198 認知機能低下とClock Reading Test (CRT) の関連

下坂 桃代¹、西本 博之²、奥田 充一³、小柳 智義⁴、木下 彩栄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設センターデータマネジメント部門、³(株)memesスクエア、⁴筑波大学医学医療系

【背景】Clock Drawing Test: CDTの障害に関して、軽度ADでは構成障害等の要素よりも意味記憶障害によるところが大きいという報告がある。これまでに時計「読む」能力に関して、特にアナログ/デジタル時計の比較は十分に検討されていない。【目的】認知機能低下と「時計を読む能力」及び「時計の概念障害」の関連を検討する。【方法】外来に通院する認知機能低下を有する患者(n=104)を対象とし、CDT及び我々が作成したClock Reading Test: CRTを実施。CRTは、デジタル/アナログ時計を提示し、時間を読み上げてもらい、各5点満点で評価した。認知機能評価はMMSEを用いた。【結果】軽度認知症群(MMSE20~24点)では、CDTにおいて約40%に「時計の概念障害」と見られる描写(不適切な針の配置等)が確認され、CDTで概念障害のある群はない群に比べ、デジタル/アナログ共にCRTの正答率が有意に低かった(p<0.05)。CRTでは、アナログの正答率がデジタルと比較して有意に低かった(p<0.05)。【結論】CDTから(アナログ時計に関する)概念障害があると考えられる軽度認知症患者でも、デジタル時計は比較的読むことができた。これは、時計の概念障害に加えてアナログ時計を読むには複雑な認知プロセスを要することが関係しているのではないか。今後は「時間の概念の有無」との関連を検討する。

P199 認知症領域の神経心理検査評価者支援チェックリストの信頼性の検討

倉坪 和泉¹, 室谷 健太², 永田理紗子¹, 伊藤 健吾¹, 鷺見 幸彦¹
¹国立長寿医療研究センター, ²久留米大学バイオ統計センター

【目的】 認知症領域の臨床研究や治験における主要な評価項目として神経心理検査があるが、検査の施行方法や採点方法以外で、検査を実施する前の準備段階から検査後に至るまで、評価者が確認すべき事項を明示した指標は僅少である。今回、認知症領域の神経心理検査評価者支援チェックリストを開発し、その信頼性を検討した。【方法】 対象は認知症領域の臨床研究及び治験で神経心理検査を実施している評価者 34 名であった。対象からの意見を集約し、チェックリスト項目を作成した。その後、認知症領域の臨床研究あるいは治験で神経心理検査を実施した後に 2 回評価者支援チェックリストを付けてもらい、再テスト法で級内相関係数 (intraclass correlation coefficient, ICC) を、内部一貫法で Cronbach's α 係数を算出した。【結果と考察】 神経心理検査評価者支援チェックリストは 50 項目になった。ICC (1,1) は 0.833 (95% confidence Interval: 0.638 - 0.928), Cronbach's α 係数は 0.86 (95% confidence Interval: 0.78 - 0.94) であり、高い再現性と内的整合性が認められた。【結論】 新規開発した認知症領域の臨床研究及び治験における神経心理検査評価者支援チェックリストには高い信頼性があることが示された。

P201 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

富田 泰輔^{1,2}, 蓼沼 豊², 鈴木 宏幸³, 大島 典子⁴, 栢森 藍佳⁵, 加藤美和子⁵, 岩中 伸幸⁶, 中村健太郎⁷, 藤原 佳典³, 徳淵慎一郎^{1,5}
¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²東京大学薬学部, ³東京都健康長寿医療センター研究所, ⁴株式会社キャピタルメディカ, ⁵株式会社ハビタスケア, ⁶JR 東日本スポーツ株式会社

【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 回日本認知症学会学術集会)。今回、被験者における 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。その前後で MoCA-J を行った。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自動的に取得した。【結果】 被験者の中から、MoCA-J を運動プログラム前後で受け、かつ MoCA-J を行う前後一ヶ月の睡眠データが存在する 69 名について、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 スコアについて相関解析を行った。その結果、睡眠時間を除く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】 MoCA-J スコアの改善と睡眠パラメータが関連する可能性が示唆された。今後さらに長期的に継続しデータの集積と解析を進める。【倫理的配慮】 本研究は東京大学大学院薬学系研究科ヒトを対象とする研究倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号 29-4)。

P203 ビタミン B12 欠乏を伴う認知機能障害に対するビタミン補充療法の効果判定

上野亜佐子^{1,2}, 濱野 忠則¹, 白藤 法道¹, 林 浩嗣¹, 佐々木宏人¹, 井川 正道¹, 山村 修¹, 永田美和子³, 栗山 勝¹, 中本 安成¹
¹福井大学第二内科 (脳神経内科), ²福井県済生会病院, ³中村病院

【目的】 ビタミン B12 (Vit B12) 欠乏は、高ホモシス테인 (Hcy) 血症、認知機能低下、海馬萎縮と関連することが知られている。今回 Vit B12 補充が Hcy, および認知機能に及ぼす影響を検討した。【方法】 対象は物忘れ外来受診者のうち Vit B12 欠乏 (<233 pg/ml) を示した例である。Vit B12 補充 (メコバラミン 1,500 μ g 日前後の Hcy, MMSE, HDS-R 値, および MRI VSRAD z score との関連性を検討した。【結果】 Vit B12 欠乏は全 1091 例中 38 例 (3.4%) (男性 21 例, 女性 17 例) に認め、平均年齢 79.4 \pm 9.5 歳であった。平均 Vit B12 は 177.1 \pm 46.3 pg/mL, 平均 Hcy は 29.7 \pm 27.1 mmol/L (3.7-13.5) であり、VitB 12 と Hcy は負の相関を認めた ($p < 0.05$)。Vit B12 補充後の Hcy 値は 10.6 \pm 4.2 mmol/L へと著しく低下した ($p < 0.01$)。HDS-R は 16.6 \pm 5.9 から 19.9 \pm 5.8 ($p < 0.01$), MMSE は 21.0 \pm 5.5 から 22.6 \pm 4.5 ($p < 0.01$) へとそれぞれ改善した。Hcy の改善の程度と HDS-R, MMSE の改善、海馬萎縮の程度とは相関はなかった。【結論】 Vit B12 欠乏症では Hcy は上昇しており、Vit B12 補充により Hcy のみならず、認知機能の改善も認めた。

P200 新旧リバスチグミン貼布剤の比較

初田 裕幸
 脳神経内科はつたクリニック

【目的】 リバスチグミンの貼付剤は、シリコン系基剤を使用した従来の (旧) 基剤に対し貼付部位の紅斑や掻痒症などの皮膚症状の副作用報告が寄せられたこと (>30%) から、皮膚刺激性を軽減するため合成ゴム基剤を使用した新基剤の開発が進められ、2019 年に承認、流通も切り替えられた。皮膚症状の軽減が期待されるとともに、導入当時より、旧基剤は粘着が強かったことから、はがれやすい懸念もあり、旧基剤と新基剤とで皮膚症状およびはがれにくさについて検討した。【方法】 当院物忘れ外来に通院している旧基剤と新基剤両方の使用歴のある症例 125 例を対象とした。皮膚症状およびはがれにくさについて、旧基剤から新基剤へ変更したことで、消失、著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化、中止の 7 つのいずれに該当するか分類した。【結果】 有効回答は 120 例、内訳: 男:女 = 43:76, 平均年齢 80.1 歳であった。皮膚症状は消失 7, 著明改善 7, 改善 39, 不変 43, 悪化 6, 著明悪化 3, 中止 15 例、はがれにくさは改善 2, 不変 76, 悪化 29, 著明悪化 9, 中止 2, 評価不可 2 例であった。【結論】 皮膚症状が改善している症例が半数近くいる一方、悪化している症例も少数ながら存在した。またはがれやすくなっている症例が 13 存在し、その一部の症例は対策が必要であったり、止めざるを得なかった。

P202 文字入力型 BCI による認知症タイプ分類モデルの提案

福島 暁洋¹, 田中 久弥¹, 平尾健太郎², 都河 明人², 羽生 春夫², 馬原 孝彦³
¹工学院大学大学院工学研究科, ²東京医科大学高齢総合医学分野, ³水野リハビリテーション病院

【目的】 日本では認知症患者の増加と専門医不足が深刻な問題となっている。また認知症の受診を嫌がり病院に行かない例なども問題となっている。そこで脳波を用いて認知機能を評価する手段を調査することで、認知症診断の支援システムや病院外で実施することで受診を勧奨できるツールを提案することを目的とする。【方法】 文字入力型 BCI のタスクを実施中に発生する特有の脳波、事象関連電位 P300 を計測する。脳波の反応をもとにして特徴量を抽出し、NC (高齢健常者), MCI (軽度認知障害), AD (アルツハイマー型認知症), DLB (レビー小体型認知症) の分類モデルを作成する。【成績】 実験協力者は NC, MCI, AD, DLB のいずれかに属し、合計 63 名であった。認知症タイプ間で差が確認された特徴量は、独自指標である SEDV (Spelling-Error Distance Value), 脳波の反応のはやさ、前頭部と後頭部の反応の差、の 3 種類であった。分類モデルはツリー構造を想定し、階層 1 は NC, MCI 群と AD, DLB 群の分類、階層 2 は AD 群と DLB 群, NC 群と MCI 群である。階層 1 の分類精度は 80% 程度であった。階層 2 の AD 群と DLB 群の分類では 80% を超える分類率が確認された。一方で NC 群と MCI 群の分類では 50% を下回る分類率が確認された。【結論】 今回の実験の結果、文字入力型 BCI を用いた認知機能評価では NCoMCI 群, AD 群, DLB 群の分類が可能であることが示唆された。一方で NC と MCI の分類は困難であることが示された。

P204 MCI へのリハビリテーションの取り組み～要介護を防ぐために～

神澤 孝夫^{1,5}, 中島 崇暁², 中島亜紗美², 籠島 望², 風晴 茉美², 平田 容子¹, 美原 盤³, 嶋原 良仁⁴, 保子 英之⁴

¹公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院群馬県認知症疾患医療センター, ²公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院リハビリテーション科, ³公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院脳神経内科, ⁴社会医療法人北斗北斗病院精密医療センター, ⁵医療社団法人群雄会伊勢崎クリニック

【背景目的】 認知症に対するリハビリテーションは、研究報告は急速に増加するとともに、早期介入が重要といわれる。しかし、現状の介護保険下の制度で、これらの人にリハビリを提供する機会はない。【方法】 当院倫理承認後、記憶障害など何らかの認知機能低下を呈し、軽度認知障害の診断を受けた者のうち、Activities Daily of Living (ADL) が自立しており、介護保険未申請、非該当であった患者を対象とした。作業療法士または言語聴覚士 2 名体制の下、1 グループ 4 人から 6 人の集団とし、参加承諾が得られ、リハビリテーション介入となった 22 名のうち、介入前後で認知機能検査が可能であった 16 例 (年齢: 77 \pm 6.2% 男; 44%) を対象とし、MMSE, ADAS 変化量とリハビリテーションの日数、回数、頻度との相関を解析した。【結果】 リハビリテーションは回数 (22.4 \pm 4.5)、頻度 (回数/日数; 0.124 \pm 0.015)、期間日数 (184.6 \pm 32.3) で行われ、Mini-Mental State Examination (MMSE) は、25.8 \pm 2.9 から 26.8 \pm 2.6 と改善し、The Alzheimer's Diseases Assessment Scale-Cognitive (ADAS) に関しては有意な改善していた。リハビリテーションの頻度は、ADAS の改善とは相関せず、回数および期間が有意な差を示した。【結論】 軽度認知障害患者において、リハビリテーションを継続することが重要である。

P205 原発性進行性失語に対する Melodic Intonation Therapy 日本語版 (MIT-J) の効果の検討

志賀真理子¹, 佐藤 正之^{2,3}, 加藤奈津子³, 田部井賢一⁴, 松浦 慶太³, 松山 裕文³, 伊藤 愛³, 橘 徑³, 冨本 秀和^{1,2,3}
¹三重大学医学部附属病院基幹型認知症疾患医療センター, ²三重大学医学部附属病院認知症センター, ³三重大学医学部附属病院脳神経内科, ⁴東京都立産業技術大学院大学産業技術研究所

【目的】MIT は脳卒中中の失語症に対する有効性が報告されているが, 原発性進行性失語に対する報告は少なく, 失語のタイプ別の効果の検討はされていない。今回, 進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia: PNFA) 患者と, 意味性認知症 (semantic dementia: SD) 患者に対して日本語版 MIT-J を実施したので報告する。

【方法】対象は PNFA 2 例, SD 2 例の全 4 例 (年齢平均 64.8±12.6 歳)。MIT-J を 45 分/日, 約 9 日間実施した。SD の訓練には, 訓練語に対応する絵カードを, 音声刺激と同時に提示した。訓練前・後, 1 年後に WAB 失語症検査と 90 単語呼称課題を実施し, 成績と呼称の反応時間 (Reaction time: RT) を比較した。fMRI は訓練前後で, 3 例の呼称課題時の脳活動部位を調べた。

【結果】訓練前→後→1 年後の WAB 失語指数は, 平均 70.6→74.5→60.3 で, 訓練直後は改善したが 1 年後には訓練前より低下した。90 単語呼称課題は, 正答数平均 52→58.5→26, RT 平均 5.54→4.73→6.87 秒で, 訓練後は改善したが, 1 年後には正答数は訓練前の半分で時間も延長した。いずれも多重比較では有意差はなく, PNFA と SD 間に差はみられなかった。fMRI では, PNFA 1 例と SD 1 例は, 訓練後に両側大脳半球の活動が増加したが, WAB 失語指数が最も高い別の SD 患者では減少していた。

【結語】MIT-J の短期集中訓練により 原発性進行性失語の患者の脳に再構成が生じるが, 言語機能への改善効果は一時的である。

P207 軽度認知障害の方におけるビフィズス菌摂取による認知機能改善作用

大野 和也¹, 勝又 紀子¹, Bernier Francois¹, 山内 勇毅¹, 小田巻俊孝¹, 吉川 健二², 伊藤公美恵³, 金子 俊之⁴, 清水 (肖) 金忠¹
¹森永乳業株式会社研究本部基礎研究所, ²株式会社 HUMA R&D, ³日本橋さくらクリニック, ⁴とうきょうスカイツリー駅南内科

【目的】認知症の前段階である軽度認知障害 (MCI) の方の認知機能の低下抑制または改善は, 認知症発症への予防戦略として重要である。ビフィズス菌 *Bifidobacterium breve* MCC1274 (A1) は, アルツハイマー病モデルマウスの脳内炎症を抑制し, 認知機能を改善させることが確認されている。そこで MCI が疑われる方における B. breve MCC1274 摂取の認知機能改善作用について検証した。【方法】80 名の MCI が疑われる方を対象に, プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。B. breve MCC1274 カプセル (2×10^{10} CFU 含有) またはプラセボカプセルを 16 週間経口摂取し, 摂取前後における認知機能への影響を確認した。認知機能の評価には, 主要評価項目としてアーバンス神経心理テスト (RBANS), 副次評価項目としてあたまの健康チェックを実施し, 摂取前後のスコアを検証した。【結果】B. breve MCC1274 の摂取により, RBANS の総合評価点ならびに, 即時記憶, 遅延再生, 視空間構成の 3 領域において, 実測値ならびに摂取前後の変動値に群間有意差 ($p < 0.0001$) が認められ, 有意な改善が確認された。あたまの健康チェックにおいても, プラセボ群と比較して有意なスコアの改善が認められた。試験食品摂取と関連する有害事象は確認されなかった。【結論】B. breve MCC1274 の摂取は MCI が疑われる方の認知機能を改善する可能性が確認され, 認知症発症の予防戦略の一つとして期待できると考えられる。

P209 健常高齢者ボランティアにおける嗅覚機能低下と認知機能障害の関連

野木 怜¹, 内田健太郎¹, 丸田 純平², 黒住日出夫¹, 赤田 聡¹, 井上 幸紀¹
¹大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学, ²大阪市立弘済院附属病院精神科

【目的】認知症疾患と嗅覚機能低下の関連は以前より報告されている。嗅覚識別検査 (UPSIT-J) はその簡便さから, 認知機能のセルフチェックツールとしての応用が期待されるが, 認知症とは診断されていない健常高齢者における嗅覚機能低下と認知機能障害の関連についての報告は乏しい。本研究では健常高齢者を対象に嗅覚機能低下と認知機能障害の関連を評価した。本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得ている。【方法】大阪府大東市における健康測定会等のイベント参加者のうち, 年齢が 65 歳以上 85 歳未満の認知症と診断されることがない高齢者を対象にした。対象者には MMSE-J, UPSIT-J (20 項目), MCISJ (Mild Cognitive Impairment Screen Japanese version) を施行した。全 186 例を MMSE-J と MCISJ の結果を用いて, 認知症疑い群 (20 例, 平均年齢: 80.8±3.2 歳), MCI 疑い群 (85 例, 平均年齢: 78.3±3.8 歳), 健常者群 (81 例, 平均年齢: 73.6±4.3 歳) に分けて UPSIT-J の正答数の分析を行った。【結果】UPSIT-J の正答数は健常者群に比べて MCI 疑い群で有意に低い正答数となった ($p < 0.05$)。MCI 疑い群に認知症疑い群を加えても, UPSIT-J の正答数は健常者群に比べて有意に低い正答数となった ($p < 0.01$)。また UPSIT-J の正答数と MCISJ の点数に有意な正の相関を認めた ($r = 0.38, p < 0.01$)。【結論】UPSIT-J を使用した嗅覚識別検査は高齢者において MCI ないし認知症スクリーニングの一助となる可能性が示唆された。

P206 当院認知症外来における ABC 認知症評価スケールの有用性

松田 彩¹, 金藤 公人², 大倉 雄一¹, 山田 啓太¹
¹社会医療法人北斗北斗病院臨床心理科, ²社会医療法人北斗北斗病院脳神経内科

【目的】当院の認知症診療では画像診断や認知機能評価に加え, 家族から ABC 認知症スケール (ABC-DS) を用いて日常生活の聞き取りを行っている。これはアルツハイマー型認知症の重症度を 13 項目 9 件で評価する日本発の行動観察式スケールで, 評価者は介護者から患者の最近のエピソードを聴取し採点する (スコアが低いほど認知機能低下が重度)。今回, その新たな有用性について検討した。

【方法】当院認知症外来受診者 40 名 (平均: 81.6 歳±6.7, MMSE 平均: 19.5 点±5.6) を対象に, 検査時点の介護保険における認定区分である要介護度を従属変数, ABC-DS の各項目を独立変数とする重回帰分析を実施し, 次に要介護度を従属変数, ABC-DS のドメイン (ABC) 毎の合計点を独立変数とした重回帰分析を実施した。

【結果】ドメインごとの合計点を独立変数とした場合には, ドメイン A 得点が要介護度に有意に負の影響を認めた ($\beta = -0.083, p = .001$)。

【結論】今回, ABC-DS 得点と要介護度との関連が示唆され, ドメイン A 得点が低下する (自立度が失われる) ほど, より重い要介護認定を受けていた。ABC-DS は認知機能の重症度判定のみならず, 退院後の自立度や在宅復帰等の判断のための一基準としての活用も期待される。

P208 回復期病棟入院患者に対して, コグニバイクトレーニングが認知機能に与える効果

山内 克哉¹, 山下 裕太郎², 黒飛 陽平², 蓮井 誠²
¹浜松医科大学附属病院リハビリテーション科, ²JA 静岡厚生連遠州病院リハビリテーション科

【目的】コグニバイク (インターリハ社製) とは, ベダリング運動と同時にパソコン画面上の認知課題を行う二重課題 (Dual Task 以下 DT) 方式のエルゴメーターである。回復期リハビリテーション病棟入院患者に対し, コグニバイクによる二重課題エクササイズを積極的に取り入れることによる認知機能に与える効果を検証した。【方法】2018 年 5 月～2019 年 5 月に当院回復期病棟に入院していた患者のうち, コグニバイクの認知予防エクササイズと歩行が可能である 19 名 (脳血管疾患 11 名, 運動器疾患 8 名) を対象とした。男女比は, 男性 7 名, 女性 8 名, 平均年齢は 73.7 歳±9.4 歳であった。週 6 回, 約 15 分間の認知予防エクササイズを 4 週間実施し, 介入前後の変化を比較した。測定項目は, 10m 快適歩行速度, 最大歩行速度, TUG, MMSE, TMT-A, TMT-B とした。【結果】介入前後で快適歩行速度, 最大歩行速度 TUG が有意に改善した。認知機能面では, TMT-A には有意差がみられなかったが, TMT-B ($252 \pm 125 \rightarrow 219 \pm 127, p = 0.02$) と MMSE ($26.5 \pm 2.6 \rightarrow 27.5 \pm 2.7, p = 0.04$) では改善がみられた。【結論】4 週間のコグニバイクによる二重課題認知予防エクササイズは, 歩行機能の改善だけでなく, TMT-B と MMSE の認知機能も改善した。

P210 健常高齢者の睡眠動態の検討第 2 報～適度な仮眠と睡眠効率の関係～

泉澤 恵¹, 金谷 潔史², 大橋 聖矢¹, 渡邊 文之¹, 清水聡一郎³, 羽生 春夫³

¹日本大学薬学部, ²東京医科大学八王子医療センター高齢診療科, ³東京医科大学高齢診療科

【目的】高齢者は, 一般に昼間の覚醒レベルが加齢の影響で低下することが知られている。本研究では, 健常高齢者における睡眠効率に係る要因を睡眠の実測値を詳細に検討し, アテネ質問尺度 (以下 AIS) の自覚的睡眠評価を加え, 健常高齢者の睡眠効率への影響要因を検討した。【方法】健常高齢者群 50 例 (平均年齢 75.0±5.13 歳, MMSE29.48±1.19) に AMI 社製アクチグラフを 3 日間連続装着し各パラメータの実測に加え日常生活を日誌帳上アンケートで自覚的な意識も評価した。仮眠時間は午前 (9～12 時未満) と午後 (12～18 時) に分け詳細に分析した (倫理審査委員会承認済み)。【結果】健常高齢者群の睡眠効率は 92.4±4.9%, 平均仮眠時間のうち午前 4.0 分, 午後 14.9 分, 総計の 9～18 時は 19.8 分, 仮眠回数平均 3.5 回で, AIS で不眠を感じる群に仮眠時間の短縮を認めたが 2 群間に有意差はなかった。午前中の仮眠時間は睡眠効率 ($r = -0.37, p < 0.01$) と総睡眠時間 ($r = -0.33, p = 0.02$) に有意な負の相関, 仮眠回数と睡眠潜時 ($r = -0.48, p < 0.01$) も有意な負の相関関係を得た。一方, 総仮眠時間が 30 以上 60 分未満では中途覚醒時間は増加せず睡眠効率は 90% 以上に保たれた。【結論】健常高齢者では睡眠不足は午前中の仮眠時間を増やすが, 適度な仮眠は睡眠効率に良い影響を与える可能性が示唆された。

P211 大学病院における継続的な個人回想法の実施

庄司 真美, 平本めぐみ, 名古屋恵美子, 永井久美子, 神崎 恒一
杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター

【目的】 これからの認知症患者とその家族の支援には、『予防と共生』をテーマに、認知機能低下を遅らせることと家族の情緒的な支援や心理教育が必要となってくるのではないかと。そこで、家族同席の個人回想法を行い、認知機能の維持や家族の介護負担軽減に効果があるか検討する。【方法】 対象者は、回想法参加者9名(68歳~91歳、男性3名女性6名、うち家族同伴は7組)で、2018年4月~2019年6月に実施した。個人回想法にはライフレビューブックの作成を用い、10回程度を6か月~1年程度の期間に実施し、2名は中断で7名が完結した。実施前後に認知機能等の評価を行い、変化をみた。【結果】 実施期間中に体調不良で入院をした1名を除き、MMSEの得点に大きな変化はみられなかった。家族との会話が増えた、外出を渋っていたが家族と旅行に行ったというエピソードがあった症例では、Vitality IndexやQOL-Dの数値上昇がみられた。他にもDBDとJ-ZBIの数値の低下がみられた症例があった。【考察】 昔のことを聞いていくと次々と話し出す方が多かった。昔語りは脳の刺激になると考える。家族介護者も患者から初めて聞く話に驚きや喜びを感じているようであった。また、大学病院の特性として継続診療にならない患者が多い中、回想法を継続して行い完結することができた。ライフレビューブックというツールをうまく活用できた結果ではないかと考える。今後も継続し、更なる検証を行いたい。

P213 認知機能障害をもつ高齢者に対する個別回想形式と認知機能の関連

富成 麻帆¹, 魚住 龍史², カール ベッカー³, 木下 彩栄¹

¹京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, ²京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学, ³京都大学医学部内政策のための科学ユニット

【目的】 日本は世界でも有数の超高齢社会である。今後も増加が予想される認知症患者には、認知症ケアの開発が不可欠である。本研究の目的は、軽度認知機能障害を有する高齢者に有効なケアプログラムを開発することである。

【方法】 軽度認知機能障害のある認知症高齢者を対象とした。52人から同意を得て、ランダムに2群(VR群と写真群)に割り当て、8週間の回想療法を行った。介入前後でミニメンタルステート検査(MMSE)、改訂PGCモラル・スケール、高齢者用多元観察尺度(MOSES)、トレイル・メイキング・テスト、および言語流暢性テストを測定した。統計解析には、t検定を用いた。

【結果】 両群でMMSEの得点は増加し、認知機能は改善したが、有意な認知機能改善はVR群のみであった。ただし、群間比較をすると両群ともに差はなかった。また、改訂PGCモラル・スケールの得点は、写真群よりVR群で差があった。他の評価項目からは、介入前後で両群間に差は観察されなかった。

【結論】 回想療法によってもたらされた認知機能の改善は、両群ともに認められた。VR群または従来の写真群のいずれかによって使用された回想刺激方法とは無関係であると結論づける。しかしながら、VRによる回想法の介入がモラルにおいて改善を生み出すことを見出したことは、VRによる介入が患者の幸福感を向上させる可能性を示唆する。本研究は、VRを用いた回想療法の効果に関する最初の報告であるとと言える。

P215 認知症の入院および入所患者のABC認知症スケールによる1年後の評価

北尾 淑恵^{1,2}, 三村 将²

¹医療法人社団葛野会木野崎病院木野崎介護医療院, ²慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

【目的】 当院および当施設における認知症の入院および入所患者についてABC認知症スケール(ABC-DS)により評価した。ABC-DSは日本で開発された行動観察式スケールで、認知症症状の総合的評価を簡易的に行うことができるため、認知症患者の介護負担の評価に適している。

【方法】 対象は認知症の入院および入所患者60名(男性16名、女性44名)、平均79.7歳(2019年12月生存時)である。評価は2018年12月と2019年12月のそれぞれ2週間に受持ち看護師が行った。ABC-DSのQ7, Q8, Q9(B行動心理症状関連)については、認知症が高度に進行し、寝たきり、体幹・四肢の強い拘縮、植物状態等で反応を示せない場合は1点と換算した。

【倫理的配慮】 本研究は医療法人社団葛野会倫理委員会の承認を得ている。

【結果】 ABC-DSのドメインA日常生活動作関連、ドメインB行動心理症状関連、ドメインC認知機能関連、13項目スコア合計、Global CDR推定値のそれぞれの平均は、2018年ではA26.7, B17.4, C11.6, 合計55.6, GCDR2.50であり、2019年ではA24.2, B16.6, C10.8, 合計51.6, GCDR2.63であった。

【結論】 ABC-DSの評価の平均は、同値であったQ10(患者の服薬介助の必要性)を除く全項目において、2018年より1年後の2019年の介護負担がより高い値を示した。当院では認知症が進行し、家庭や施設での介護が困難となり入院および入所するケースが多い。その患者が入院1年後にどのような機能がより低下するのかを評価することは、今後の治療方針を立てる上では重要であると考えられる。今後も定期的に評価・検討を重ねたい。

P212 バウムテストでみられたしあわせプログラム参加前後の軽度認知症患者の心理的变化

田口由貴子¹, 松本 聡子², 音羽 健司¹, 秋山 剛^{1,2}

¹NTT東日本関東病院精神神経科, ²NTT東日本関東病院品質保証室

【目的】 当院では、MCI及び軽度認知症患者と家族への心理的支援として、回想法と運動療法を組み合わせた「しあわせプログラム」を行っている(外来で週1回、全8回)。今回は、プログラム開始前と終了後のバウムテストでみられた、患者の心理的变化を分析した。分析には、言語理解によらない、患者の心理面を検討できる方法としてバウムテストを用いた。【方法】 2017年2月~2019年6月にプログラム参加し、書面にて研究同意が得られた患者28名(平均年齢79.3±6.3歳、男性8名、女性20名)のバウムテストの結果をプログラム開始前と終了後で比較した。バウムテストは、幹の高さ、樹冠の高さ、幹の幅、樹冠の高さに対する幹の高さの比率、木の高さに対する幹の太さの比率、空間使用量を調査した。HDS-R, MMSE, GDS15(高齢者抑うつ尺度)についても確認した。統計的解析としては、Wilcoxonの符号付き順位検定を行った。【結果】 バウムテストでは、プログラム参加後で、樹冠が高く(p<.01)、幹の幅が大きく(p<.05)、空間使用量が増加した(p<.05)。認知機能、GDSに有意な差はみられなかった。【結論】 バウムテストでは、積極性、自我の拡張、精神的エネルギーの増大等の心理的側面の変化がみられた。しあわせプログラムによる心理的支援の目的は達成されたと考えられる。

P214 必須アミノ酸摂取による認知・心理・社会機能への介入効果—属性に着目した追加解析—

鈴木 宏幸¹, 山城 大地¹, 小川 将¹, 小林 桃子¹, 長 大介¹,

飯塚 あい¹, 安居 昌子², 高田 理治³, 藤原 佳典¹

¹東京都健康長寿医療センター研究所, ²味の素株式会社研究開発企画部, ³味の素株式会社バイオ・ファイン研究所

【目的】 中・高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験において認知・心理・社会機能への介入効果がみられた必須アミノ酸摂取介入について、属性情報に関する解析から効果が得られやすい対象者の特徴について検討する。

【方法】 認知症、中枢神経疾患および精神疾患を伴わない健康な105名を対象に実施された介入研究において、必須アミノ酸組成物を1日当たり6g(3g×2回/day)、12週間摂取することを求めた35名のうち、介入を完遂した33名(平均64.5±6.0歳、男性17名、女性16名)を対象とした。介入効果がみられたワーキングメモリ(TMT-B)、心理機能(WHO5)、社会交流指標(LSNS-6)、社会参加指標(JST版活動能力指標の社会参加領域: JST-SP)のそれぞれについて、必須アミノ酸摂取の開始前(事前)から12週後(事後)の評価において向上がみられたもの(向上群)と、そうでないもの(非向上群)とに群分けを行い、年齢、性、教育歴および事前の評価指標における差異について探索的に追加解析を実施した。

【結果】 TMT-B, WHO5, LSNS-6, JST-SPのいずれにおいても年齢、性別、教育歴に向上群と非向上群に有意な差はみられなかった。事前評価指標では、TMT-B, WHO5, JST-SPにおいて事前の評価に差がみられ、向上群は非向上群より評価が低かった(いずれもp<.05)。LSNSでは事前の評価に差はみられなかった。また、JST-SPでは事前のLSNSにおいて両群に有意な差がみられ、向上群の評価が低かった。

【結論】 必須アミノ酸摂取による介入効果に基本属性の影響はみられないものの、機能が低下している対象者に対してより効果がある可能性が示唆された。特に社会交流が低い対象者に社会参加を促す可能性が考えられた。

P216 大分県における多職種連携ネットワークの現状

萩原 聡, 宇都宮和則

医療法人明和会佐藤病院

【目的】 地域において認知症に罹患した人を支えるためには、家族・医療・介護が連携し、本人が必要とする支援を効果的に行うことが重要である。大分県内における多職種連携の現状について報告する。【方法】 大分市内に複数の包括を最小単位として医療介護の地域ネットワークが複数存在しているが、市内のネットワーク同士の連携活動を行政と共に進めている。更に、大分県内にある同様のネットワークの情報交換や発展を目的に全県的なネットワークを構築し、NPO法人化し活動を継続している。

【結果】 発表者が会の代表を務めている城東・上野ヶ丘・碩田地域ネットワークは2012年より会を発足し、様々な職種で運営を行なっている。また、大分市内の同様のネットワークが集まり、大分県・大分市の行政職員と共に課題の解決方法や情報交換を行っている。そして、大分県内の医療介護ネットワークの連携の場として大分県認知症カンファレンスがあり、2011年より会を発足し活動を継続している。2020年にNPO法人化を行い、活動の幅を更に広げている。多職種間での連携は徐々に深まり、認知症患者様に対して共同で介入するなどの成果が出始めている。【考察】 今回、大分県内の多職種連携について現状を報告する。様々な単位で活動を行い、地域単位から全県的に連携する場を構築する事で一定の成果を得ることができた。今後は、更なる地域での認知症患者を支えていく仕組みづくりに取り組んでゆきたい。

P217 CDR0.5-1の患者におけるサルコペニアとQOLの関連の検討

梅垣 宏行, 藤沢 知里, 渡邊 一久, 山田 洋介
名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学老年医学

【目的】近年、高齢者における筋力および筋量の減少であるサルコペニアの重要性が注目を集めており、認知症やMCIとの関連も指摘されている。しかしながら、サルコペニアのQOLへの影響に関しては不明点が多い。本研究では、MCIから軽度認知症患者におけるサルコペニアのQOLへの影響を検討した。【方法】Clinical dementia rating (CDR) 0.5もしくは1の患者でMMSEが20-30点の者を対象とした。神経心理検査とともに、身体機能の計測も実施し、AWGSOP2の基準に従ってサルコペニアを診断した。また、本人と主介護者に対してEQ-5Dを使用してQOLを評価した。サルコペニアの有無の2群で、神経心理検査の結果をT検定で比較した。また、EQ-5Dの効用値を目的変数として、サルコペニアの有無と他の関連因子で調整した多変量回帰分析を行った。【結果】74ペアの患者と介護者において、データが収集された。神経心理検査の結果としては、サルコペニアでは、DSST (9.1 ± 2.4 Vs 10.8 ± 2.3) とTMT-A (97.7 ± 38.0 Vs 70.1 ± 23.3) の成績が非サルコペニアに対して有意に低下していた。EQ-5Dの効用値は、サルコペニアで 0.89 ± 0.14 、非サルコペニアで 0.93 ± 0.08 とサルコペニアで有意に低下していた。サルコペニアの存在は、多因子で調整しても、患者と介護者の評価したQOLの効用値と負の関連を示した。【結論】サルコペニアは、MCIから軽度認知症患者においても、QOLに負の影響を及ぼしている可能性がある。サルコペニアの早期発見と介入が重要であると考えられる。

P219 アルツハイマー病発症が医療・介護費用に及ぼす効果：LIFE Study

福田 治久¹, 小野 玲²

¹九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】本研究の目的は、医療レセプトデータおよび介護レセプトデータを患者単位で突合し、アルツハイマー型認知症(AD)罹患による追加的な医療・介護費を明らかにすることである。

【方法】本研究は福岡県1自治体における2014年4月から2019年3月までの全ての国民健康保険加入者および後期高齢者の医療・介護レセプトデータを突合したデータベース研究(LIFE Study)である。ADは医療レセプトデータの傷病名よりICD10:G30により同定した。ADの新規発症後、3年間追跡可能な症例を解析対象に定めた。

AD発症による追加的な医療・介護費を推定するために、AD発症前を起点とする固定効果モデルを採用した。患者あたり月あたり医療・介護費を目的変数に、曝露変数にはAD発症後経過月数、説明変数に年齢を使用した。

【結果】解析対象者数は594症例であった。AD発症時の平均年齢は83.5歳、女性割合は68.7%であった。固定効果モデルの結果、追加的な医療費はAD発症後1ヶ月目が最も高い134,040円で、時間経過に伴って低下し、18ヶ月目には発症前医療費と同水準になった。一方、介護費用は月々増加し、9ヶ月目には医療費と同水準にまで増加した。AD発症による追加的な医療・介護費の月あたり平均値は、1年目は61,906円、2年目は26,909円、3年目は12,388円であった。

【結論】AD発症による疾病負荷を検討する際には医療費のみならず介護費を考慮することの必要性が見いだされた。

P221 介護施設入居者におけるQoL, 日常生活動作, 医療費, 介護費への認知症重症度の影響

芦澤 匠¹, 阪田 幸則², 東 美恵², 藤本 健一², 富田 清行²,
小林 司³, 五十嵐 中⁴

¹東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学教室, ²エーザイ株式会社, ³株式会社らいふ, ⁴横浜市立大学医学部医学科健康社会学ユニット

【目的】高齢者施設において、認知症の重症度とQoL, 生活動作の程度(ADL), 医療費, 介護費との関係を明らかにする。

【方法】株式会社らいふの運営する介護施設(44施設)に2019年3月に入居していた2,114名を対象に、認知症の重症度, QoL, ADLを調査した。それぞれミニメンタルステートメント検査(MMSE), EQ-5D-5L, バーセルインデックス(BI)を用いた。年間医療費は医療費立替サービスの利用履歴から、年間介護費は介護給付費明細書から推計した。MMSE値により軽度($21 \leq \text{MMSE} \leq 30$), 中等度($11 \leq \text{MMSE} \leq 20$), 高度($0 \leq \text{MMSE} \leq 10$)に分け、Shirley-Williams検定により比較を行った。

【結果】全項目に回答があった1,491名(86.4 ± 8.0 歳, 女性割合71.2%)を分析対象とした。このうち軽度が561名, 中等度が491名, 高度が439名であった。医療費と介護費の推計では、利用履歴があった592名と介護給付費明細書が取得できた1,424名を対象とした。QoL値とBI値の平均は、軽度, 中等度, 高度でそれぞれ0.75, 0.63, 0.40と78.5, 62.4, 24.9であった。同様に、年間の医療費と介護費は、12,082円, 12,586円, 10,764円と207万円, 236万円, 279万円であった。検定の結果QoL値, BI値及び介護費は有意な差があったが、医療費は有意な差はなかった。

【結論】認知症の重症化により、QoL及びADLは有意に低下、介護費は有意に増加していた。医療費に有意な変化はなく、介護費も含めて包括的な評価をすることの重要性が明らかになった。

P218 高齢患者が遺言能力の適正な評価を受けるために主治医が知っておくべきこと

中嶋 浩一^{1,2}

¹医療法人社団青葉会牧野リハビリテーション病院脳神経外科, ²日本医事法学会

【目的】演者は、民間調査機関の鑑定医として、遺言無効確認請求事件の代理人弁護士から、遺言者(死後)の遺言能力に関する鑑定調査依頼を受けることがある。生前の資料が乏しい場合、遺言能力の有無を判断することは非常に困難である。そこで、高齢患者が、遺言能力の適正な評価を受けるために、主治医が知っておくべき点を検討した。

【方法】遺言無効確認請求事件について、演者が弁護士との契約に基づき、鑑定調査を担当した例、TKCローライブラリーで公開されている裁判例の内容から、遺言者の認知症やその評価方法について検討した。

【結果】演者の自験例は、2017年11月から2019年12月の間に7例であった。争点となった認知症は、アルツハイマー型認知症5例, 血管性認知症1例, その他(脳腫瘍)1例であった。公開されている裁判例では、特にアルツハイマー型認知症で、その重症度が重視されていた。

【考察】本検討から、高齢患者の診療を担当する医師にとって、次の3つの点が重要であると考えられた。

1. 遺産相続(遺産分割)の裁判件数が増加傾向であることを認識する。
2. 久山町や大山町の縦断調査では、アルツハイマー型認知症の有病率が経年的に増加を示しているため、その徴候を見逃さない。
3. 高齢患者の診療では、普段から、認知機能の適正な評価をする。

【結論】高齢患者が、遺言能力の適正な評価を受けるために、主治医は、普段の診療で認知機能の適正な評価を行うべきといえる。

P220 演題取り下げ**P222** 演題取り下げ

P223 認知症患者の陽性感情と介護負担度との関係

河野 禎子¹, 寺田 整司¹, 竹之下慎太郎¹, 林 聡¹, 大島 義孝¹,
三木 知子^{1,2}, 横田 修^{1,2}, 山田 了士¹
¹岡山大学大学院医歯薬総合研究科精神神経病態学, ²きのこエスポアール病院精神科

【目的】これまでの認知症患者の介護負担に関する研究は、認知症の行動・心理症状(BPSD)に焦点を当てたものが殆どであった。今回、我々は、患者の示す陽性感情に注目し、患者の陽性感情と家族の介護負担度との関係を明らかにするための研究を行った。さらに、アルツハイマー型認知症(ADD)、レビー小体型認知症(DLB)、行動障害型前頭側頭型認知症(bvFTD)3疾患における介護負担度を比較検討した。【方法】2008年~2012年の間に岡山大学病院のもの忘れ外来を受診し、認知症と診断された337人の患者及びその介護者を対象とした。介護負担度はZarit介護負担尺度日本語版の短縮版(sZBI)で、陽性感情はquality of life questionnaire for dementiaの陽性感情(7項目)で評価した。【結果】重回帰分析の結果、陽性感情スコアは、sZBI総得点と有意な関連を示し、患者の陽性感情スコアが高いほど介護負担度は低くなっていた。また、疾患ごとの比較においては、DLBやbvFTD患者の介護者は、ADD患者の介護者よりも、より大きな介護負担を感じていた。【考察】BPSDとは独立して、認知症患者の示す陽性感情は、介護負担度の低さと関連していた。陽性感情に注目し、それを増やすような介入を行うことで、介護負担度の軽減につながる可能性がある。

P225 認知症患者家族における介護負担の増大および軽減の要因を探る

福井香代子, 森川ひろか, 竹中 麻衣, 堀井 恵子, 柿本明日香, 川田 正人,
川崎 照晃, 秋口 一郎
京都認知症総合センタークリニック

【目的】家族にとって在宅介護の負担は、身体的・精神的な健康を損ね、要介護者に対する介護に大きく関わる。そこでZarit介護負担尺度日本語版(J-ZBI)の初診から1年後の負担が増大または軽減した要因を探り、今後の看護に役立てることを目的とした。【方法】調査期間は2018年3月~2020年4月とした。Aクリニックに通院する患者・家族を対象とし、初診時および1年後のJ-ZBI・地域包括ケアシステムにおける認知症および生活機能アセスメント(DASC-21)、介護サービス導入状況等の記入を家族に依頼した。J-ZBIの1年後の値を初診より上昇(増大群)・低下(軽減群)・変化なし(平行群)に分類し、各群とDASC-21の値および介護サービス導入状況等との関連を分析した。配布・回収した239部のうち、通院中の施設入所・記入不備46部を除外し193部を分析した。【結果】患者の平均年齢80.4歳、初診時のJ-ZBIの平均値は25点、1年後は29点であった。1年後のJ-ZBIの増大群59%、軽減群35%、平行群6%であった。1年後のDASC-21の上昇74%、低下17%、平行9%であった。DASC-21の家庭内外IADL上昇例でJ-ZBI値が有意に増加した。【考察】1年後のJ-ZBI平均値は上昇し、増大群は59%であり、1年間で家族の介護負担が増加していた。DASC-21の家庭内外IADLの悪化は、認知機能の悪化よりも介護負担と関連することが示唆された。家族の介護負担の要因を探ることは家族および認知症患者の看護を考察する上で重要である。

P227 身体拘束ゼロの認知症医療・ケアマニュアルの多施設共同での効果検証

小池 京子¹, 尾中 航介¹, 安原千亜希¹, 内田 智久¹, 富樫千代美²,
福井 亜紀³, 斎藤あけみ⁴, 千原 律子⁵, 森下 聡⁶, 田中 志子¹,
山口 晴保¹

¹医療法人大誠会内田病院, ²鶴岡市立荘内病院, ³医療法人社団和楽仁芳珠記念病院,
⁴医療法人社団永生会永生病院, ⁵医療法人共栄会名手病院, ⁶社会医療法人慈恵会河崎病院

【目的】内田病院では2002年より身体拘束なしの医療・ケアを行っており、今回、これまでのケアを「病棟における身体拘束ゼロのためのケアマニュアル-大誠会スタイル-」(以下、マニュアル)として体系的にまとめ、これを他病院に導入し本マニュアルの有効性について検証した。【方法】5病院に対して病院ごとに当院のスタッフがマニュアルの研修を2~3日行い、各病院の協力責任者が研修後の1か月間程度で院内でのマニュアル浸透を図った。その後3か月間で各病院に入院した認知症患者に入院直前にNPI-Qを実施し、重症度・負担度いずれも2点以上の患者に入院1週間後にもNPI-Qを実施し、有用性を評価した。【倫理的配慮】研究に当たり当院及び各協力病院の倫理審査委員会の審査を受け、データ収集は患者・家族から書面で承諾を得た。【結果】5病院の有効症例数は48名(平均年齢86.6歳、男18名・女21名)となった。全対象者のNPI-Qの2時点の平均得点は、重症度は11.6点から7.6点へ、負担度は12.8点から6.5点となっており、Wilcoxonの順位検定の結果、重症度・負担度いずれも入院前より入院1週間後の得点の有意な低下が示された(p<0.05)。【結論】結果より他病院においても本マニュアルの有効性が支持された。またアンケートなども実施し、「患者になるべく負担がかからないような工夫をするようになった」「病棟全体で患者の接し方が変わった」などの肯定的な意見も多く聞かれている。

P224 認知症グループホーム入居者のADL経年変化と薬剤(抗精神病薬)・認知症重症度の関連

藤生 大我¹, 山口 晴保¹, 佐々木 薫², 繁澤 正彦³, 関本紀美子⁴,
中村 考一¹, 宮崎 直人⁵

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社会福祉法人仙台市社会事業協会, ³有限会社耕グループ, ⁴公益社団法人認知症の人と家族の会東京都支部,
⁵有限会社グッドライフ

【目的】認知症グループホーム(GH)入居者のADLの経年変化及び薬剤との関連を示す。【方法】厚生労働省老人保健健康増進等事業として全国のGHに協力を依頼し、2018・2019年に経時調査した。ADLの指標としてBarthel Index(BI;100点満点)、抗精神病薬の服用状況、内服薬剤数、認知症高齢者の日常生活自立度等を調査し、統計学的に分析した。2017年のBIは2018年に振り返った。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】GH入居者計339名(平均88歳、女性285名)のBI平均点は、2017年(振り返り)73.4±22.4点、2018年67.6±23.2点、2019年59.1±26.8点と毎年有意に低下した。抗精神病薬は2019年に70名(20.6%)が内服し、クエチアピン31名、リスペリドン15名が多かった。BIについて抗精神病薬服用の有無と時間(2018,2019年)を要因とした1反復測定分散分析を行うと有意な交互作用を認め(F=12.7, p<0.001)、服用有群(71.1→56.1点)は服用無群(66.8→59.8点)よりも低下量が有意に大きかった(両群とも有意な低下; Bonferroni)。内服薬剤全体の種類数は平均6剤で、薬剤数とBI低下量に有意な相関はなかった。また、年間BI低下量は、認知症高齢者の日常生活自立度IIa(-3.7点)では有意差なく、IIb(-8.4点)、III(-9.2点)では有意に低下した。

【結論】GH入居者のADLは経年で低下し、特に抗精神病薬服用者や認知症中・重度者で低下量が大きいことが示された。

P226 地域在住高齢者における軽度認知障害リスクの包括的検討

神原 弾^{1,2}, 岡辺 利江², 川出 義浩³, 正木克由樹⁴, 星野 茂⁵,
廣原 正宜¹, 小谷 和彦², 赤津 裕康³

¹昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター実践薬学部門, ²自治医科大学地域医療学センター地域医療学部門, ³名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学, ⁴愛知県厚生農業協同組合連合会足助病院, ⁵蒲郡市民病院

【目的】軽度認知障害(MCI)は400万人と推計(厚労省,2012)されているが、MCIの現状とその影響因子は十分に解明されていない。本研究は地域在住高齢者のMCIの実態とそのリスク因子の検証を目的とした。

【方法】愛知県内地域在住の50歳以上の男女を対象に横断研究を実施した。対象者の基本属性、基礎疾患、服用薬剤等の聞き取り調査と、身体機能を多種の方法で測定した。MCIのスクリーニングは日本語版 Montreal Cognitive Assessment(MoCA-J)を用いた。データはMCI群(MoCA-J≤25)と非MCI群(MoCA-J≥26)の二群比較と、ロジスティック回帰分析によりMCIへのリスク因子を推定した。

【結果】参加者72名(男性25.0%;年齢中央値,71歳)のうち30名(41.7%)がMCIであった。66.7%が基礎疾患を有し、70.8%が薬を服用、内、20.8%は5剤以上の薬剤を服用していたが二群間で有意差は認められなかった。開眼片足立ちで120秒を到達した割合がMCI群で有意に少なく(p=0.047)、舌圧、握力、3.0m歩行、TUG、CS-30等の他の測定項目には有意差は認められなかった。MCIへの影響因子は年齢(OR,1.111;95%CI,1.025-1.204)及び下腿周囲長(OR,1.243;95%CI,1.014-1.523)であった。

【結論】身体機能が良好に保たれていても、加齢と共に、認知機能は身体機能よりも先行して低下し始めている可能性が示唆された。MCIや認知症予防には、運動だけでなく、認知機能低下対策も一緒に講ずることが必要であると考える。

P228 2019年介護・認知症なんでも無料電話相談会を行って

山田 智, 中川 美和
中野共立病院リハビリテーション科

【目的】高齢化が進む中、安心して介護を受けたいという思いは、すべての高齢者・家族の願いです。その思いに寄り添い共有するため、介護の日に全国無料電話相談会を行った。【方法】2019年11月11日、中央社会保険推進協議会、認知症の人と家族の会が中心となり、全国24都道府県に無料電話相談拠点を設置、相談者、相談者の性別、年齢、相談内容について聞き取り調査を行った。相談時間は10時から18時まで実施、テレビ、ラジオ、新聞などマスコミによる配信もおこない、これらは実施を知りえた方法として集計した。【成績】拠点のない県を含む35都道府県に252件の相談が寄せられた。相談者では本人71名、家族161名、友人14名、不明6名、家族の相談が多くなっていた。性別では男性81名、女性160名、不明11名、女性が圧倒的に多くなっていた。年齢では30代以下8名、40代18名、50代37名、60代55名、70代56名、80代42名、90代以上1人、不明35名で、高齢者が多くなっていた。認知症に係わる相談では、1.認知症の診断に係わるもの、2.外来受診拒否、内服拒否への対応困難なもの、3.家族のBPSDへの対応困難なもの、4.本人の拒否によりサービス利用誘導困難なものなどが多くなっていた。知り得た方法ではテレビ120名、新聞27名、ラジオ22名の順であった。【結論】今回9回目の相談会ですが、認知症介護の質の向上がさらに求められる結果となった。

P229 当院における高齢自動車運転免許更新者の認知機能検査の現状と問題点

大日方千春¹, 鳥羽 泰之¹, 山本 泰永¹, 追分 千春², 塚田 大剛², 星野 美幸²

¹小林脳神経外科・神経内科病棟脳神経外科, ²小林脳神経外科・神経内科病棟リハビリテーション科作業療法部門

【目的】2017年3月道交法が改正され免許更新時に75歳以上の高齢者では警察の検査で「認知症のおそれあり」とされた者に医師の診断が義務付けられ3年が経過した。この間当院で診断をした者の傾向と問題点を検討した。【方法】改正から2020年4月までに警察の依頼で診察をした67名を対象とした。検査は、MMSE, MoCA-J, CDR, VSRADを行った。了解を得た29名で警察の検査の結果も検討した。【結果】認知症18例, MCI48例, 正常1例であった。認知症では13例が自主返納し, MCIは、自主返納9例, 停止2例, 35例が継続した。警察の点数は、MMSEとMoCA-Jと相関があるが、VSRADとはなかった。MMSEとMoCA-Jは、認知症とMCIの間で有意差があるが、警察の点数では認めなかった。MCIで経過をfollowした33例中7例が認知症に移行した。しないものと、初診時の検査結果に有意差はなかった。認知症の治療に結びついたのは5例であった。【考察・結語】警察より認知症の疑いがあると受診した者の内認知症は26.9%に過ぎなかった。約3/4はMCIでありその点数は両者で有意差はなかった。MCIでも19.6%は自主返納をしていた。MCIでfollowしたもののうち21.2%が認知症に移行した。これは一般的な報告より高く、警察での検査は意義があると思われる。認知症の治療に結びついたのは27%に過ぎず、治療する立場からは、警察との連携が必要と思われる。認知症とMCIの鑑別は難しく、判断する医師の技術向上が必要と思われる。

P231 高齢者運転免許更新に対する認知症疾患医療センターとしての取り組み

金井 光康, 島崎 裕子, 横田 紗綾, 森田 詠子, 大崎 充子, 美原 盤
公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院認知症疾患医療センター

【目的】75歳以上の運転者免許更新時に講習予備検査で第一分類と判定されると、診断書提出が命令される。診断書を希望する第一分類対象者の状況につき調査する。【方法】県から認知症疾患医療センターの指定を受けている当院に、2019年6月から2020年5月に自動車運転免許関連で受診した70症例について、診療録および画像診断を解析する。認知機能検査(MMSE, FAB, TMT), ADL評価, 脳波検査, 形態的画像(MRI・VSRAD)と機能的画像(脳血流SPECT)診断を原則的に行った。【結果】認知症の診断は32例(Alzheimer型認知症22例, 血管性認知症5例, 混合性認知症2例, 前頭側頭葉変性症2例, Lewy小体病1例), 軽度認知障害(MCI)は30例であった。MCIの7例で半年後の再診察にて、2例がAlzheimer型認知症へ進行した。認知症の診断を受けた一部の症例が、自主返納の勧めに応じた。Alzheimer型認知症や血管性認知症に比し、Lewy小体病の割合が少なかった。記憶力の低下が他の高次脳機能に比し軽度であり講習予備検査で補足できないことが懸念されるが、パーキンソンズムによる運動症状を伴うために運転を取りやめることも、一因と考えられる。認知症の診断後は、地域の医療機関や関係者と協力しつつ治療介入した。【結論】認知症者が運転中止後も生活に支障をきたさずに地域で暮らしていくために、支援策を講じることが望まれる。MCIと診断された患者にも、運転免許返納を含め早期の検討が必要である。

P233 血管性認知症患者の自動車運転評価

浅野 務¹, 笹川 翔平², 荻堂沙也香², 森 一浩², 皆川 絢司², 木越 浩平², 竹内 治夫², 宮永 禎子³, 宮永 威彦⁴, 宮永 忠彦⁵

¹鳳永病院脳神経外科, ²鳳永病院リハビリテーション科, ³鳳永病院内科, ⁴鳳永病院整形外科, ⁵鳳永病院総合診療科

【緒言】日本の脳卒中患者の数は約112万人(2017年)と多いが、この中には幸い運動障害は軽度で済み運転の継続を希望される方がいる。しかし交通事故は社会的問題であり、国では道交法を改正して認知症を初めとする事故リスクの高い者の運転を規制している。認知症では運転免許更新前に講習を受ける必要がある等この規制が周知されているが、脳卒中後運動障害が軽度の場合そのまま運転を継続してしまふ事故の危険性が高い者がいる。ここで血管性認知症と脳卒中後の高次脳機能障害は、その切り口には異なるものの病態としてはほぼ同じものと考えられる。【目的】回復期リハビリテーションを行う当院で、脳卒中後運動障害を比較的維持され運転継続を希望された患者の運転可能性を神経心理検査で探る事を目的とした。【方法】脳卒中後運転希望された24例に対して、HDSR, MMSE, TMT, Kohs立方体テスト, ROCFT, かな拾いテスト, SDSA等の検査を行い運転継続の可能性につき評価した。【結果】運転継続可能と予想されたのは23例中11例で、9例では困難と考えられ、4例は判定困難の結果であった。認知機能は維持されていても注意障害等での運転困難例が見られた。【結論】自動車運転の可否の判断は公安委員会にて行われるものであるが、それに先んじて医療機関で評価を受ける事により、脳卒中後の自動車運転の危険性を自覚させ、運転の継続には運転免許センターでの適正評価が必要である事を認知させられる。

P230 認知症疾患医療センター外来初診患者における生活トラブル

住友 佳代¹, 寺田 整司², 中島 誠³, 浦谷 陽介⁴, 中田 謙二⁵, 久徳 弓子⁶, 近藤 啓子⁷, 石津 秀樹⁸, 牧 陽子⁸, 服部 英幸⁹

¹慈生病院精神科, ²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学, ³岡山赤十字病院精神科, ⁴倉敷平成病院脳神経内科, ⁵こころ診療所, ⁶川崎医科大学神経内科学, ⁷積善病院精神科, ⁸国立長寿医療研究センター長寿医療研修センター, ⁹国立長寿医療研究センター病院精神科

【目的】認知症疾患医療センター外来初診患者を対象として、生活トラブルがどのような頻度で出現しているのか、認知機能とどのような関連を有するのかを調査した。【方法】家族が困っている13領域のトラブルの頻度について、主治医または心理士が本人の状態をよく知る家族からの情報を得て7段階で評価した。認知機能検査が実施されている場合にはそのスコアも情報として収集した。【結果】対象者を正常認知群・軽度認知障害(MCI)群・認知症群の3群に分けて比較した。MCI群で正常認知群より有意に高頻度に出現していたトラブルは財産問題・金銭管理困難・大量で反復する買い物・火災の危険の4項目であった。行方不明は認知症レベルになってから出現し始め進行とともに頻度は増加した。自動車運転のトラブルは出現頻度は低めだがMCIレベルから進行したレベルまで認められた。詐欺の被害にあうのは認知症の軽度のレベルで最も高頻度に出現した。ゴミのトラブルについては認知症の程度が比較的軽い段階と進行した段階で多く認められており出現頻度は二峰性を呈した。暴力や妄想に関しては認知症の進行とともに増加した。【結論】正常認知群では今回調査した生活トラブルは殆ど認められず、このようなトラブルで困っている場合には対象者が認知機能低下を有している可能性が高いと考えられた。

P232 Neural basis of unsafe driving in healthy elderly people

山本 保夫¹, 山縣 文¹, 平野 仁一¹, 上田 亮², 南 房香¹, 吉武 宏³, 根岸 一乃⁴, 小竹 元基³, 三村 将¹

¹慶應義塾大学医学部精神・神経科, ²慶應義塾大学病院放射線技術室, ³東京大学理工学部, ⁴慶應義塾大学医学部眼科学教室

【目的】高齢運転者による死亡事故は増加傾向にあるが、その約半数が認知機能の保たれた健康高齢者によるものである。そのため健康高齢者の運転技能の精緻な評価法の確立が望まれる。本研究では、客観的な運転技能評価の開発、および健康高齢者における不安全運転の神経基盤を明らかにすることを目的とする。

【方法】65歳以上の健康高齢者32名を対象とした。高齢者による交通事故の最も多い、一時停止交差点での運転行動を客観的に評価できる実車運転評価方法を用いて、不安全運転群を抽出した。その後、不安全運転に関与する神経基盤を同定するため頭部MRIを撮像した。不安全運転を予測する機械学習モデルを臨床データ(神経心理検査と視力検査)とFreeSurferによる皮質形態パラメータを用いて作成した。

【成績】32名中11名が不安全運転群に分類された。灰白質体積が他の皮質形態パラメータと比較して高い精度(87.5%)で不安全運転群を予測した。そのモデルでは、年齢と4つの脳領域(左頭頂間溝, 左中心前溝, 右前頭回眼窩部, 右上前頭溝)が予測に必須な特徴量として一貫して選択された。

【結論】本研究より、注意機能、ワーキングメモリーや視空間構成に関与する脳領域の体積異常が、健康高齢者における不安全運転リスクの神経基盤である可能性が示唆された。

P234 2017年3月12日の道路交通法改正後に当院を臨時適性検査で受検する高齢者の特徴

河原田洋次郎, 中西 亜紀, 吉崎 崇仁, 金本 元勝, 丸田 純平, 濱 宏樹

大阪市立弘済院附属病院認知症疾患医療センター

【はじめに】2017年3月12日に道路交通法が改正され、75歳以上の高齢者は運転免許更新前や基準行為に該当する違反をした後の講習予備検査で第1分類に該当した時、運転免許の更新や継続のためには医師の診断書を公安委員会に提出しなければならなくなった。【目的】認知症の人の運転免許の許諾に関わる診療に携わることの課題を明らかにするために、公安委員会からの紹介により臨時適性検査を受検した高齢者の特徴を検討した。【対象と方法】対象は、2017年4月1日から2020年3月31日の間に公安委員会より臨時適性検査で当院を受検した高齢者とし、対象者の背景、診断名、受検後の経過等を調査した。【結果】全受検者は36名(男性32名, 女性4名)、平均年齢は78.2±6.1歳。36名中22名がアルツハイマー型認知症で、改訂長谷川式簡易知能評価スケールの平均点は17.6±3.9点、Mini mental state examinationは19.7±2.9点。「半年毎の診断書提出」となる軽度認知障害は3名であった。認知症と診断後、運転免許証を警察に自主返納するかどうかは同居している家族関係の力動が大きく影響した。【考察】警察庁の報告では第1分類では軽度認知障害の診断が多いとされているが、公安委員会が当院に紹介した方は認知症の人が多かった。診療中、免許取消を納得しない例も多く、診断名のみで免許取消となる現在の法律では取消を納得させる上で限界があると考察される。

P235 認知障害のある高齢ドライバーのスピードメーター値の認識：アナログとデジタルの比較

彭 舟媛¹, 木下 彩栄¹, 下坂 桃代¹, 宮本 将和², 葛谷 聰²
¹京都大学医学研究科人間健康科学系専攻, ²京都大学大学院医学研究科臨床神経学

【目的】認知障害のある高齢ドライバーの速度値の読み取りを調査し、アナログとデジタルスピードメーター (SM) の認識率を比較し、その認識と認知機能の関係を検査する。【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で運転歴を有する者を対象とし、iPadで提示されたアナログとデジタルSMの速度値を制限時間内に読み上げてもらったテストと認知検査を行った。【結果】参加者48名中26名は運転免許を返納し、残りは免許を保持している。全体のSMの認識については、Wilcoxon検定によって、デジタルSMの読み取りテストの結果はアナログSMよりも有意に高かった ($Z = -3.996, p < 0.0001$)。Mann-Whitney U検定によって、現役ドライバーのSMの認識率は元ドライバーと比べ有意な差はなかったが、現役ドライバーのデジタルSMの認識率がより高い傾向が見られた。また、デジタルSMの認識はMMSE, BDT (block design test), CDTと有意な相関関係が認められた一方、アナログSMと各認知検査の有意な相関関係は見いだせなかった。【結論】認知機能が低下すると、安全運転に欠かせない要素である速度値の読み取り能力が影響される可能性がある。認知障害のある高齢ドライバーにおいては、アナログSMよりデジタルSMの方が読み取りやすいことが示され、デジタルSMの認識が認知検査と関連していることを発見された。これらの結果に基づき今後はSMのディスプレイのデザインにも提言していく。

P237 生活様式の側面からみた認知症の一考察

岩路かをり, 杉原 陽子, 山本さかえ, 木原 武士
 神戸市立医療センター西市民病院認知症疾患医療センター

【目的】MMSEで認知機能低下を認めたとしても、自立した生活を送ることが出来る生活様式がどのようなものか。このクニニカルクエスチョンについて、昨年引き続き症例数を追加して検討を行った。【方法】診断にはDSM-5を用いた。2018年4月～2020年3月に受診、MMSEが実施できた569名のなかで、得点が10～19点であったがアルツハイマー型認知症 (AD) と診断された11名 (以下AD群) について、年齢、家族構成、学歴、職歴、初期認知症徴候観察リスト (OLD), IADL等について後ろ向き研究を実施した。【結果】MCI群のうち5名が独居生活、AD群は全例家族と同居だった。OLDのチェックされた平均項目数は、MCI群では2.4項目、AD群では5.8項目であった。学歴は、MCI群は小卒と中卒を合わせると14名であり、AD群は9名が高卒以上だった。職歴はMCI群の5名が自営業、飲食関連は4名だった。【考察・結論】MCI群は、比較的複雑ではない生活様式の中で、できることは自分で行い、役割をもち、対人交流のある生活を送っていると考えられた。困りごとの起こりにくいルーティン化した生活様式に変更・準備していき、社会との関係性を再考することで、認知機能低下があっても自立した生活を維持出来る可能性が示唆された。

P239 認知症初期集中支援事業における認知症カフェ利用の有用性

清塚 鉄人¹, 新田 利恵², 岡田 尚子³, 橋川久美子², 武藤早百合²,
 河野 杏子⁴, 川路 裕子⁴, 前田 順子⁵

¹国家公務員共済組合連合会三宿病院神経内科, ²東京都目黒区健康福祉部福祉総合課,
³国家公務員共済組合連合会虎の門病院医療連携部, ⁴国家公務員共済組合連合会三宿病院医療連携室, ⁵国家公務員共済組合連合会三宿病院リハビリテーション科

【はじめに】当院は東京都目黒区の地域連携型認知症疾患医療センターであり、認知症初期集中支援事業を行い、院内認知症カフェも開催している。【目的】認知症初期集中支援チームの対象者のうち、院内認知症カフェの利用を契機に医療や介護につながった症例を報告する。【方法】2016年4月から2018年11月までの対象者33名のうち、認知症カフェ利用を契機に医療や介護につながった3例の特徴を後方視的に検討した。【結果】全例女性、年齢は79.3±5.4歳、HDS-R14.7±1.2、MMSE18.7±0.9、疾患は全例アルツハイマー型認知症であった。いずれも初期集中支援事業導入前は医療と介護につながらず、支援困難事例であった。カフェ利用は初期集中支援チームの勧誘で全例参加につながった。カフェ利用後に全例外来受診、介護サービス導入につながった。【考察】初期集中支援事業対象者にとって医療や介護は拒否する機会が多いが、支援チームが繰り返し関わることで、「カフェ」という敷居の低さから、参加につながり、それを契機に医療者や介護士、ケアマネージャーなどつながり、医療・介護の導入が可能となった。認知症カフェ、認知症初期集中支援チームとも多職種が関わる組織であり、支援の初期接点として個々に応じて柔軟に対応することができ、両組織が初期から関わることでより支援の輪が広がる可能性が示唆された。

P236 リバスタグミン製剤のADLに及ぼす効果の検証～服薬管理を中心に～

加藤 豊範¹, 小暮 俊明¹, 吉田 章悟¹, 酒井 美理¹, 古川 美貴¹,
 村松 温子¹, 岩月 美紅¹, 小田 高司²
¹医療法人愛生館小林記念病院薬剤科, ²医療法人愛生館外科

【目的】リバスタグミン (以下、RIV) は、貼付型のアルツハイマー型認知症 (以下、AD) 治療薬である。RIV製剤の投薬はADLの向上、特に服薬管理能力の向上が認められることが報告されている。本研究では、AD患者に対しRIV製剤をはじめ認知症治療薬の服薬管理能力に及ぼす効果を検討した。【方法】2019年4月1日から2020年3月31日を対象期間とし、小林記念病院 (以下、当院) でRIV製剤 (N=21) の新規処方が始まった患者を対象とした。評価項目は、MMSE, IADL尺度、内服自己管理率を指標と、新規処方時及び入院3ヶ月後に評価を行った。また、ガラランタミン (N=16, 以下GAL) 及び人參養榮湯 (N=19, 以下人參) を評価対象とした。【結果】各群のMMSEスコアに変化はなかった。IADLスコアは、男性ではRIV群は1.42点から2.25点へ、女性では2.89点から4.00点へと有意に上昇していた。一方、GAL群、人參群で、男性、女性ともに有意に上昇していた。IADL尺度の低位項目の一つである服薬管理スコアは、男性で0.17点から0.67点へ、女性で0.11点から0.67点へ有意に上昇した。また、自己管理移行者はRIV群において21名中7名 (33.3%) から15名 (71.4%) に増加した。GAL群では服薬管理スコアに変化はなかったが、人參群では有意に上昇した。さらにGAL群では4名から6名へ、人參群では5名から10名へと増加していた【結論】リバスタグミンは認知機能を維持しながら、ADL特に服薬管理能力を改善する可能性が示唆された。

P238 75歳以上膵臓がん患者のGAによる化学療法選択における認知機能変化の検討

柳川まどか^{1,2}, 前田 修³, 松岡 歩³, 渡邊 一久², 葛谷 雅文²,
 安藤 雄一³

¹名古屋大学医学部附属病院地域在宅医療学老年科学, ²医療法人馨仁会豊田東リハビリテーション病院, ³名古屋大学医学部附属病院化学療法部

【目的】高齢者のがん患者が増加している。しかし75歳以上を対象とした研究は少なく、治療中の認知機能変化の報告は少ない。我々は名古屋大学化学療法部と共同で「高齢者膵臓がん患者における高齢者総合機能評価：GAによる化学療法最適化に関する研究」を開始。本研究は高齢者総合機能評価に基づき化学療法の治療割り当てを行う介入研究である。今回、特に認知機能、せん妄発症の結果に注目し報告する。【方法】対象は年齢75歳以上、化学療法適応があると診断されている膵臓がん患者。GAは導入前、3か月後、6ヶ月後に施行。GAによりFitと判定された場合はGemcitabineとナブパクリタキセル (GnP) との併用療法群、Vulnerableと判定された場合はgemcitabine単独療法群、Frailと判定された場合はbest supportive care (BSC) 群とする。なおMMSEで15点以下のものはFrailと判断される。【結果】対象者は10名、登録者の平均年齢77.9歳 (±2.7歳) 平均MMSE25.9点±3.8点。平均TTFは4.5か月、平均無増悪生存期間Progression Free Survival (PFS) は5.3か月。治療開始から観察期間中における認知機能低下と全身状態悪化とは有意な相関はなく、認知機能低下のみでレジメンが変更されることはなかった。また期間中のせん妄エピソードの報告、NEECHAMスコアの有意な低下はなかった。【結論】GAは高齢者がん患者の治療法選択の最適化に有用と思われ、認知機能低下リスクを軽減できる可能性が示唆された。

P240 京都府宇治市における認知症初期集中支援を経由し、当院受診に至った症例の検討

中村 陽子¹, 原 真弓², 波戸瀬 亮²

¹京都府立洛南病院, ²宇治市健康長寿部健康生きがい課

【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・暮らしの再構築を行ってきた。本研究では、京都府立洛南病院の受診に至った症例をもとに、宇治市と歩んだ支援体制や活動内容を検証した。【方法】2018年度と2019年度の2年間、当院がチーム員として関与した51症例において、2018年度は5例、2019年度は3例の計8例が当院を受診された。内訳は男性2名、女性5名で、年齢は70代2名、80代4名、90代2名であり、そのうち夫婦が1組であった。【結果】計8例中6例は、チーム員同伴で当院を受診されたが、そのうち1例は拒否が強く6ヶ月間を要した。他2例はチームの動きとは別に、翌年、家族や支援者によって当院を受診され、うち1例は入院加療となった。全ての症例で受診を機に臨床診断を行い、チーム員や支援者らと支援体制を構築した。【考察】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んできた。チームが関わったケースは、医療や介護につながり、宇治市認知症アクションアライアンスに基づき、認知症カフェや就労支援、グループミーティングへの参加に伴っている。チームとしての支援終了ケースでも、これら暮らしの中の活動内容の報告をもとに、外来診療を継続している。

P241 外ヶ浜町「認知症初期集中支援チーム」認知症スクリーニング：脳活バランスの活用

大上 哲也¹、中野 高広²、山上 徹也³、大上今日子⁴、植原 幹夫⁵、
山本 卓資⁶、木浪 幸恵⁷

¹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埼玉県立精神保健福祉センター、⁵杉浦記念財団、⁶スギ薬局、⁷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47%）においては、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（2019年3月時点）。その要因の一つとして、早期の認知症やMCIのスクリーニング体制が整備されていないことがあげられる。そこで、スクリーニング体制の構築を目指して、認知機能の評価の方法と体制について検討した。

【方法】外ヶ浜町（蟹田、平館、三尻地区）で開催した「いきいき脳健康教育」の参加者を対象に、認知症初期集中支援チームで考案した認知症スクリーニングシステムとアンケート（自動車の運転状況等）を実施した。尚、地域包括支援センター職員が、担当する地区から認知症やMCIが強く疑われる住民を選抜し対象者とした。評価項目は、認知機能測定機「脳活バランス CogEvo」（以下、脳活バランス）の他、MMSE、1分間語想起、時計描画、書き写し並びに模倣テストをセットとして実施した。評価は、認知症初期集中支援チーム会議で行った。

【結果】外ヶ浜町認知症初期集中支援チームで考案した「脳活バランスを組み合わせた外ヶ浜町スクリーニング方式」により、MCIと推察された方々を小人数ではあるが発見し、医療機関につなげることができた。

【考察】昨年度までは、実績が皆無であったが、認知症やMCIのスクリーニング体制を始動させることができた。今後、さらなる検討を加え、認知症初期集中支援体制の強化を図っていく計画である。

P243 CANDyを用いた認知症評価における患者家族と臨床心理士の評価者間の関連の検討

山根 健嗣、北口 正孝、梨谷 竜也、平野 徹、川田麻菜美、
岩崎美央子、石川 愛
社会医療法人ベガス馬場記念病院

【目的】認知症患者の症状評価における、患者家族と臨床心理士の評価者間の関連、及び評価結果の一因となりうる認知症に関する知識の両者の差異について検討することを目的とした。【方法】認知症患者6名、及びその患者家族6名の計6組の家族、臨床心理士4名を対象とした。患者家族と臨床心理士にはそれぞれ認知症に関する知識尺度（金・黒田、2011）、日常会話式認知機能評価（CANDy）（大庭・佐藤・数井・新田・梨谷・神山、2017）への回答を求めた。また、臨床心理士は認知症患者に対してMMSEを実施した。【結果】臨床心理士が実施したCANDyとMMSEの間には有意な相関を認めた（ $r = -.812, p < .05$ ）。一方で患者家族が実施したCANDyとMMSEの間には有意な相関を認めず（ $r = .287, n.p.$ ）、臨床心理士と患者家族のCANDyの間にも有意な相関を認めなかった（ $r = -.454, n.p.$ ）。また、臨床心理士と患者家族の認知症に関する知識尺度の得点間には有意差を認め、臨床心理士の方が有意に得点が高かった（ $t(8) = -2.39, p < .05$ ）。【結論】本研究では症状評価における患者家族と臨床心理士の評価者間の有意な関連は認めなかった。これより、患者家族は日常生活面での患者との関わりの中で症状を十分に評価出来るとは言えず、その一因として認知症に関する知識が不十分であることが示唆された。

P245 言語を失った重度アルツハイマー病者の行動を理解する視点

李 傑¹、横井 輝夫²、三好 弥生²、渡邊 浩幸³、福田 敏秀³

¹高知県立大学大学院人間生活学研究科、²高知県立大学社会福祉学部、³高知県立大学健康栄養学部

【目的】言語を失った重度アルツハイマー病者の行動を理解することは難しい。なぜ難しいのか、それは主体と環境は相互依存していることを見逃しているからである。つまりアルツハイマー病者の行動は、主体であるアルツハイマー病者のみを分析してもわからない。そこで本論では、主体と環境の相互依存関係を分析するGibsonの生態心理学からアプローチした。Gibsonは、提供する意味のaffordから環境が動物に準備するものをaffordanceという造語で表現した。本研究の目的は、環境が言語を失った重度アルツハイマー病者に準備する価値や意味を見出すことである。【方法】対象は特別養護老人ホームに入居し、言語を失っている重度アルツハイマー病者5名。今回は、行動の難易度が低く潜在している行動が現れ易い食事場面について、自ら食べる場面と食べない場面に注目して記録した。それらの場面について、潜在している食行動が発現する環境と発現しない環境を整理した。【結果】5名とも右手にスプーンや箸、左手に茶碗や皿、カップをもつことは、自ら食べる行動を準備した。一方、電話音、近くでの他者の会話、行動を制止して食べさせること、テーブル上のライトの反射像、周囲の慌ただしさなどは、潜在している食行動の発現を準備せず、混乱した行動を準備した。【結論】環境が準備する価値や意味を求めると、重度アルツハイマー病者の行動も十分理解できる。行動の理解は介護負担を軽減させる。

P242 アルツハイマー病患者における advance care planning の意識調査

梶本 賀美¹、神崎 和紀^{1,2}

¹和歌山ろうさい病院脳神経内科、²独立行政法人国立病院機構和歌山病院脳神経内科

【目的】近年、高齢者医療においてアドバンス・ケア・プランニング（ACP）が注目されている。今回、アルツハイマー病（AD）患者にACPに関するアンケート調査を行った。【方法】当科通院中のAD患者に対して（1）ACPを知っているか、（2）将来、受ける医療について話しあっているか、（3）話し合っていない理由は何か、人生の最終段階に（4）知りたい情報、（5）最後を迎えたい場所、（6）重要視することを質問した。【結果】有効回答を得た症例は24名（平均年齢80.4歳、男性38%、平均罹病期間4.7年、平均HDS-R14.9）であった。（1）の「ACPは初めて聞いた」が88%と大半を占めた。（2）の「一応、話し合っている」の17%に対して「考えておらず話し合っていない」は50%と多かった。（3）の理由は「何を話していいかわからないから」が50%であった。（4）は「受けられる医療内容」が26%、「過ごせる場所・サービス情報」が23%と続いた。（5）は「自宅」が75%と最多であった。（6）は「苦痛なく過ごせる」が24%で、「家族の負担にならないこと」が16%と続いた。【結論】AD患者においてACPという用語自体の認知度は低かったが、患者は人生の最終段階に受けられる医療やケアの情報を知りたいと考え、自宅で過ごしたいと希望し、苦痛緩和や家族負担にならないようにしたいと考えていた。AD患者に対する早期からACPの導入は重要であると考えられた。

P244 地域在住高齢者におけるライフスタイルの男女差と認知機能の関連-KOCCA研究より-

長山あゆみ¹、渡嘉敷 崇^{1,2}、波平 幸裕¹、石田 明夫¹、大屋 祐輔¹

¹琉球大学病院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学、²国立病院機構沖縄病院脳神経内科

【目的】ライフスタイルや身体機能は男女で異なるが、認知機能にどのように関係しているかは十分に判っていない。80歳以上の高齢者についてライフスタイルの男女差と認知機能との関連を検討した。【方法】KOCCA研究（Keys to Optimal Cognitive Aging）に参加した80歳以上地域在住高齢者を対象に2017年10月～2018年5月に生活基本調査・健康診断・高次脳機能検査を実施した145名を対象にした。全体と男女別にライフスタイル、健康診断結果と認知機能の関係について解析した。【結果】対象者は女性108名（74.5%）男性37名、平均年齢84.9±3.9歳であった。ライフスタイルの男女差では、女性で音楽や手先を使った趣味、社会交流での会話、宗教行事（拝み等）をしている人がより多く、男性は活動量が高い運動をしている人が多かった。認知機能が維持されている人は筋力が保持され、適度な睡眠をとり、余暇活動が多く、社会および家族内交流があり、責任ある仕事を持っていた。性別による認知機能とライフスタイルとの関係では、女性は多趣味、活動強度の高い運動をしていること、男性は運動、社会交流や宗教行事をしていることに正の相関がみられた。【結論】高齢男女でライフスタイルは異なり、認知機能との関連にも特徴の違いがある。認知症やフレイルの予防介入を検討する上で男女による違いに着目する必要がある。

P246 世田谷区認知症在宅生活サポートセンター開設への取組と果たすべき役割（第1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】世田谷区認知症在宅生活サポートセンター（以下、センターという）は認知症に特化した拠点で基礎自治体では他に見ない。そこで、センターが果たすべき役割を明らかにすると共に「認知症になっても希望をもって自分らしく暮らすことができる地域共生社会」（以下、めざす姿という）をどう実現するか明らかにする。【方法】センター構想（以下、構想という）や関連資料を整理・分析し、めざす姿の実現に向けてどう施策展開すべきか、センターに課せられた機能や事業を施策の課題と関連付け検討した。【結果】在宅支援の取組を進めるため拠点が必要、加速度的に進む高齢化対応は地域包括支援センター（以下、包括という）だけの支援では困難なため、センター設置が検討された。課題に、人材活用の仕組みづくり、関係職種の資質向上、早期対応・早期支援体制の確立、若年性認知症への対応があり、諸事業が展開されていた。センターは認知症の専門職員が連携し、区全体を俯瞰し総体的に取組むことが期待されている。【結論】区では身近な相談窓口を包括とし、センターは後方支援を担うとしている。センター設置の経緯や施策の課題から、包括や介護関係者等へのスーパービジョン、区全体に係る連携、区民人材育成及び活用の仕組みづくり、そして認知症の人の意思決定支援を確立させ、認知症スティグマを払拭し、地域共生社会を構築していくことが役割とされた。

P247 高齢者の痛みの認識過程に関する検討—認知機能と不安が痛みの認識に及ぼす影響—

篠崎 未生¹, 山本 成美², 橋爪 美春³, 富田雄一郎⁴, 山岡 朗子², 三浦 久幸¹, 佐竹 昭介⁵, 櫻井 孝⁶, 近藤 和泉³, 新畑 豊²
¹国立長寿医療研究センター在宅医療・地域医療連携推進部, ²国立長寿医療研究センター神経内科, ³国立長寿医療研究センターリハビリテーション科, ⁴国立長寿医療研究センター看護部, ⁵国立長寿医療研究センターフレイル研究部, ⁶国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

【目的】我々の認識は、客観的状況だけでなく、情動による影響を受けることが多くの研究で指摘されている。本研究では、情動の中でも不安に注目し、認知機能と不安が高齢者の痛みの認識にどのような影響を及ぼすのかを検討した。
【方法】急性期治療後に地域包括ケア病棟に転入した65歳以上の患者421名(年齢82.3±7.6歳、女性289名)を対象とした。転入時に認知機能をMMSEで、客観的なADLの状態をFIM motor scoreで、患者の主観的な健康認識をSF-8「GH」で、不安をSF-8「MH」で、痛みの認識をSF-8「BP」で評価した。転入時のMMSE得点を基準とし、24点以上をH群(n=198)、23点以下をL群(n=223)とする2群に分けて、構造方程式モデルによる多母集団同時分析により検討した。
【結果】認知機能H群では客観的なADLの状態が健康認識を介して不安に影響していたが、不安による痛みの認識への影響は認められなかったのに対して、L群では客観的なADLの状態から健康認識への影響は認められなかったが、健康認識から不安を介して痛みの認識への影響は認められた。
【結論】認知機能が高い高齢者と比較して、認知機能が低下した高齢者では、客観的なADLの状態とは関係なく不安を高め、不安が高いと痛いと感じており、認知機能が低下した高齢者の方が、客観的状況よりも情動優位の「熱い認知」によって痛みを認識している可能性が示された。

P249 認知症「神戸モデル」は高齢者のセーフティーネットとして活用できるか？

芳野 弘^{1,2}, 古和 久朋³, 前田 潔⁴, 武地 一¹
¹藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科, ²医療法人社団慈恵会新須磨病院, ³神戸大学医学部保健学科, ⁴神戸学院大学総合リハビリテーション学部

【目的】神戸モデルは認知症の人やその家族が、安全・安心に暮らし続けていくことができるよう全国に先駆けた神戸発の新たな取り組みである。今回、神戸市内の物忘れ外来における神戸モデルの状況について報告する。【方法】観察期間は2019年4月～11月。新須磨病院物忘れ外来神戸モデル1次、2次及び他院から紹介の2次を対象とした。1次はHDS-R,DASC-21, 2次は家族からの問診, MMSE, CDR, MOCA-J, 頭部画像, 採血で評価した。【結果】統計: 559名, 新須磨1次118名, 新須磨1次のみ77名; 平均年齢 79.6±6.1, HDS-R 26.7±2.6, DASC-21 25.6±8.4, 新須磨1次から2次 41名; 平均年齢 83.4±5.7, HDS-R 15.1±6.7, MMSE 19.8±6.0, CDR 1.0±0.5, DASC-21 41.6±11.2, MOCA-J 17.1±3.5, 他院1次から新須磨2次 21名; 平均年齢 84.8±3.8, HDS-R 17.0±6.9, MMSE 21.3±5.1, CDR 1.2±0.7, DASC-21 41.6±11.2, MOCA-J 16.8±5.0, 疾患の内訳: AD 39名, VaD 1名, MCI 17名, DLB 1名, その他3名。【考察】本研究において神戸モデル1次のうち29.3%が2次に移行した。神戸モデルは認知症の早期発見のみならず、認知症患者による事故救済制度が存在し今後の高齢化社会のセーフティーネットとして活用できる可能性がある。

P251 認知機能低下者の日常生活動作に介護者の対応が影響したと考えられた3例

有川 茂雄¹, 松本 勝久¹, 谷口 彰²
¹伊勢総合病院, ²三重大学脳神経内科

【目的】入院後に家族による介護困難・放棄が判明した高齢者3例を報告する。【症例1】78歳女性。血管性認知症で通院中であった。自宅で転倒し全身打撲したが、同居の長男は様子を見ていた。1週間後に問い合わせがあり早期受診を勧めたが、長男は経過観察し、別世帯の次男が救急要請した。長期間の臥床による複数の褥瘡があり、頭部CTでは右被殻出血を認めた。【症例2】86歳女性。血管性認知症。血管性パーキンソニズムがあるが、隣に長男夫婦が在住し独居で生活していた。10日前頃から傾眠傾向、嚥下障害が増悪したが放置した。別世帯の長女と共に受診し、傾眠、仮性球麻痺、歩行障害が増悪しており、左被殻梗塞を認めた。入院後、嚥下障害は改善せず胃瘻を造設した。【症例3】89歳男性。甲状腺機能低下症、めまいで通院中であった。約1週間前に嘔気が出現し、その後倦怠感、脱力のため臥床していた。同居する長男が救急要請し、脱水と低Na血症を認めた。体調不良による食事摂取困難とされていたが、長男による介護放棄で、長期間飲食不能であったことが判明した。【考察】元々の認知症は軽度であっても、介護者である家族の対応が不十分なため、治療介入が遅れた3例を経験した。全例で自宅療養は困難で、施設へ退院した。老々介護ではない同居家族がいっても病状変化を把握できず、治療介入が遅れる場合がある。家族への教育、介護資源の利用、地域との連携を進める必要がある。

P248 岡山県認知症臨床倫理研究会、5年間の歩みを振り返る

寺田 整司¹, 近藤 啓子², 安田 華枝³, 本田 肇⁴, 藤川 顕吾⁵, 児玉 昌純⁶, 中島 誠⁷, 石津 秀樹⁸
¹岡山大学大学院医歯薬総合研究科精神神経病態学, ²積善病院, ³慈恵病院, ⁴岡山ひだまりの里病院, ⁵まきのこエスポアール病院, ⁶こころの医療たいようの丘ホスピタル, ⁷岡山赤十字病院精神神経科

認知症における臨床倫理を勉強するために、2014年に岡山県認知症臨床倫理研究会を発足させた。介護、看護、医療、地域保健、福祉行政など様々な現場で活動している人々を対象として、「地域に臨床倫理の種を蒔く」ことを目的とし、営利企業からの資金は受けず、自分たちの参加費で研究会を開催するという方針を貫いた。2014年6月に、第1回の研究会が開催され、以降、年3回ペースで計15回開催された。1回の研究会は、朝10時から16時30分まで計5.5時間であり、かなりの長時間である。参加費を徴取することもあり、どの程度の参加者が見込まれるかも全く予測できない状況で始まったが、毎回70-100名程度が参加している。研究会の実際について紹介する。日本臨床倫理学会の理事である稲葉一人氏を講師とし、毎回、講義とグループワークという形で行われている。最初のうちは試行錯誤であったが、次第に、復習的な講義、新しい内容の講義、参加者からの症例提示とグループでのケース検討、という3つ構成となっていた。グループでのケース検討も参加者には好評であり、毎回実施しているが、自発的な症例提出は稀である。参加者の職種は、看護師、介護職、医師、福祉職員など、非常に多様であった。参加者を特定の職種や施設に限らず、地域に広く開かれた形で、自主的な倫理の研究会を続けていることは、全国的に見ても比較的特徴ではないかと考え、報告する。

P250 認知症 IT スクリーニング (DITS) における日常生活情報の重要性

川北 澄枝¹, 西川 美幸², 石田 美樹², 吉丸 公子^{1,2}, 佐藤 正之^{1,2}, 富本 秀和^{1,2,3}
¹三重大学医学部附属病院基幹型認知症疾患医療センター, ²三重大学医学部附属病院認知症センター, ³三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

【目的】認知症 IT スクリーニングで、MMSE が正常範囲 (24 点以上) の被検者を (1) 経過観察群 (以下、観察群), (2) 専門医療機関受診勧奨群 (勧奨群) に分け、両群の認知機能と日常生活状況の特徴を検討した。【方法】本研究は三重県の委託事業「認知症ケアの医療介護連携体制構築事業」として実施した。認知症疑いの患者に対して認知症 IT スクリーニング (DITS: Dementia IT Screening) を実施し、認知症専門医が専門医療機関受診の必要性を総合判定した。認知機能は MMSE、BFB (Brain Function Battery)、日常生活は AOS (Action Observation Sheet)、DASC (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-21 items) を参考に評価した。平成27年4月～令和1年3月で593名に介入しMMSEが正常範囲であった334名を対象に両群を比較した。【結果】観察群と勧奨群で、MMSEは各々27.8±1.9, 26.1±2.0 (p<0.01)、BFBは45.5±3.7, 41.9±4.7であり、勧奨群で有意に低値であった (p<0.01)。AOSは20.4±18.6, 34.9±20.6 (p<0.01)、DASCは26.1±6.3, 31.6±7.9であり (p<0.01)、勧奨群で有意に高値であった。受診勧奨の結果、専門医療機関を受診した被検者の52.4%が認知症と診断された。【結論】MMSEが24点以上であっても、勧奨群では日常生活に障害が見られた。AOS、DASCを含め、日常生活の情報を得ることが認知症評価に重要であることが、改めて確認された。

P252 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) : 進捗報告

岸野 義信¹, 杉本 大貴¹, 櫻井 孝¹, 島田 裕之¹, 鈴木 啓介¹, 近藤 和泉¹, 赤津 裕康², 道川 誠², 木下 文恵³, 梅垣 宏行³, 葛谷 雅文³, 芳野 弘⁴, 武地 一⁴, 鈴木 宏幸⁵, 藤原 佳典⁵, 鈴木 裕子⁶, 若山 聡夢⁷, 荒井 秀典¹, J-MINT investigators⁸
¹国立長寿医療研究センター, ²名古屋市立大学, ³名古屋大学, ⁴藤田医科大学, ⁵東京都健康長寿医療センター, ⁶SOMPO ケア株式会社, ⁷SOMPO ホールディングス株式会社, ⁸J-MINT investigators

【目的】J-MINT 研究は、認知症発症リスクの高い高齢者440名を対象として、生活習慣病の管理、運動、栄養、認知機能訓練の複合介入により、認知機能低下の抑制に対する有効性を、ランダム化比較試験で検証することを目的とした多施設共同研究である。また、民間企業と連携して研究を行うことで社会実装を見据えた認知症予防サービスの仕組みの構築を目的としている。【方法】本研究の対象はMMSE 24点以上の65歳以上86歳未満の高齢者で、NCGG-FATで認知ドメインが1つ以上低下した者である。対象者は、登録時における年齢、性別、認知機能を割付因子とした最小化法によって介入群と対照群に割付けされる。介入群は生活習慣病の管理、運動と栄養指導、認知機能訓練による多因子介入プログラムを実施する。対照群には生活習慣病の管理と認知症予防に関するパンフレットを配布し、健康的行動を奨励する。主要評価項目は初回評価時点から18ヵ月後までの認知機能のコンポジットスコアの変化量である。【結果】2019年11月よりスクリーニング及び同意取得を開始し、2020年3月までに計276例の該当者を得た。全施設における18ヵ月の介入が終了するのは2022年6月を予定している。【結論】本研究により認知症発症リスクの高い高齢者の認知障害の進行が抑制されれば、我が国の認知症の発症を減少させる効果的戦略が明らかとなることを期待される。

P253 認知症の重症度並びに介護負担感と日常生活活動との関係—地域包括ケア病棟での検討—

寸村 純哉¹, 大沢 愛子², 宇治 敬浩³, 小田 高司³
¹小林記念病院リハビリ部, 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】 地域包括ケア病棟に入院した認知症患者の病前の認知症重症度や家族の介護負担感が入院中の日常生活活動 (ADL) に影響するか知ることを目的とした。【方法】 対象は2018年8月～2020年3月に地域包括ケア病棟に入院した認知症患者26名(年齢: 88.0±6.2歳)。入院時に、認知・生活機能障害の程度をDASC-21で評価し、介護負担感Zarit-8を主介護者に聴取した。分析は、DASC-21やZarit-8の中央値以上を高値群・未満を低値群とし、群間で入院中のFIM-motor利得 (FIM利得) を対応のないt検定で比較した (p<0.05)。また、FIM利得が向上しなかった4例 (低下群) と向上した22例 (向上群) で年齢、DASC-21、Zarit-8、FIM下位項目を比較した。【結果】 FIM利得と入院期間、転帰先はDASC-21やZarit-8の高値群と低値群で有意な差はなかった。一方、FIM利得低下群は、向上群に比べ年齢と入院前のZarit-8が高く、FIMの下位項目では食事の利得のみが低下した。【方法】 地域包括ケア病棟に入院する認知症患者では、入院中のADLの変化において入院前の認知症の重症度は影響が少ないが、高齢で発症前の介護負担感が高いと入院後にADLが低下しやすく、特に摂食・食事動作に対するADL訓練の重要性が示唆された。

P255 認知症介護者のためのインターネットを用いた自己学習プログラム iSupport 日本版の開発

大町 佳永¹, 山下 真吾¹, 松井 眞琴¹, 野崎 和美¹, 和田 歩¹,
 藤巻 知夏¹, 菅原 典夫², 横井 優磨¹

¹国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院, ²獨協医科大学精神神経医学講座

【目的】 認知症介護者の知識や技術の向上、ストレスの軽減、認知症者と介護者双方の生活の質の向上を目指し、The World Health Organization (WHO) により認知行動療法の技術を用いたオンライン自己学習支援プログラム iSupport が開発された。本研究では、iSupport 日本版を開発する。【方法】 iSupport の日本語化にあたり、わが国の制度や介護環境等に合致するよう内容を修正する。iSupport は介護者の都合の良い時間に実施できるが、脱落率を減らすため、利用者にとってわかりやすく飽きさせないための工夫を行う。また、インターネットを用いた自己学習支援プログラムであるため、利用者のプライバシーへの配慮や安全管理について検討する。【結果】 iSupport 日本版独自のコンテンツとして、動画や音声等を収録した。また、iSupport 日本版 (e-learning) に、個人情報管理システム、心理評価やアンケート調査を行うシステム (ePRO) を合わせたプログラム iSupport-J システムを開発した。【結論】 iSupport 日本版が実用化されることにより、早期から医療や社会資源へのアクセスが促進され、認知症介護者のストレスの軽減や燃えつきりの予防、メンタルヘルスの向上が期待される。今後は iSupport-J システムを用いてランダム化比較試験を行い、iSupport 日本版の有用性を検証する。

P257 東京都認知症疾患医療センターとして当院の認知症支援推進に果たした事業の考察

名古屋恵美子¹, 赤座 麗華², 海老原孝枝^{2,3}, 神崎 恒一^{2,3}

¹杏林大学医学部付属病院患者支援センター, ²同認知症疾患医療センター, ³同高齢医学講座

【目的】 杏林大学医学部付属病院もの忘れセンターは、2012年2月に東京都認知症疾患医療センターに認定され9年目を迎えた。認知症に関わる国の方針、東京都の施策の変遷に伴い、東京都地域拠点型認知症疾患医療センターとして事業を行ってきたことを振り返り、その実績による効果と課題について検討する。【方法】 認知症疾患医療センターとして、鑑別診断 (4,393件)、介護・医療連携協議会 (参加者延べ680人)、人材育成 (専門職延べ1,519人) や専門医療相談 (37,701件) を行うこと他、国や都の認知症施策に対応してセンター事業として取り組んだ内容を時系列で振り返る。【結果】 新オレンジプランを基盤とした新たな施策 (課題) に対し、医療機関の立場で行政や地域関係者と共に取り組んでいる。認知症アウトリーチ事業、初期集中支援事業、認知症ケアバス利用の推進、若年性認知症支援、啓発事業等、研修及び問題提起や検討の場を設け、東京都北多摩南部地域の認知症支援に貢献してきた。さまざまな取り組みによって、認知症に係る地域連携の一推進機関として、認知症の人が地域で安心して生活し続けるための支援体制を構築する役割を果たしている。【考察】 今後は、認知症検診事業の体制づくりや、認知症大綱を受けた具体的施策の推進など、「治療」を行う医療機関としての役割を担いつつ、「認知症」という切り口から「共生のまちづくり」を視野にいたれた展開の必要性を感じている。

P254 70歳以上の入院加療が必要な整形外科患者における認知機能について

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】 急性期病院における整形外科疾患患者における認知症検査は十分にこなされていない現状がある。そこで、当院で整形外科疾患入院加療が必要であった70歳以上の認知機能を調査した。【方法】 対象は2019年1月～12月の1年間で、当院で入院加療を必要とした70歳以上の整形外科入院患者124名のうち、高度難聴および発声不能の5名を除外した119名とした。男性36名、女性83名で、平均年齢80.5±6.7歳。入院時に認知症の既往があった者は15名 (12%) であった。なお、リハビリおよび認知症検査は全て私が担当した。認知症の有無及び程度を把握するため長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) を実施した。HDS-Rのcut offは20/21点とした。【結果】 認知症既往あり群は14名 (男性6名、女性8名)、平均年齢86.1±8.4、HDS-Rは10.9±8.0であった。HDS-Rのcut off以下は12名 (86%) であった。認知症既往なし群は105名 (男性30名、女性75名)、平均年齢79.7±6.2、HDS-Rは21.4±5.5であった。HDS-Rのcut off以下は41名 (39%) であった。【考察】 認知症は精神科や神経内科疾患で診断されることが多い。今回の調査では、整形外科入院における認知症既往なし症例においても39%であり、認知症疑いは多く存在する。急性期の入院期間は術後2週間前後と、短縮傾向ではあるが、認知機能評価は入院初期に非常に重要となる。

P256 演題取り下げ

P258 認知機能低下が発声発語機能に与える影響

梅原 健^{1,2}, 吉丸 公子³, 林 理絵³, 大内 智洋³, 賀川 賢³,
 北川 長生³

¹国立病院機構三重中央医療センターリハビリテーション科, ²神戸大学大学院保健学研究科, ³国立病院機構三重中央医療センター脳神経内科

【目的】 発声発語機能検査の最長発声持続時間 (MPT: 出来るだけ長く「あー」と発声) および oral diadochokinesis (DDK: pa.ta,ka.pataka の各々の音節を5秒間の間に反復) は簡便に嚥下機能や咳嗽能力を評価する有用なスクリーニングツールだが、認知機能低下が影響を及ぼす可能性があるといわれている。しかし、認知機能低下による影響を明らかにした研究はない。そこで本研究は認知機能低下がMPTおよびDDKに及ぼす影響を検討することである。

【方法】 対象は2017年1月から2018年12月末日に物忘れ外来を受診した241名とし、AD、MCI、健常群の3群に分けて分析した。統計解析は単変量解析として一元配置分散分析を行った。MPTおよびDDKを目的変数とし、年齢、性別、BMI、喫煙歴、VSRAD、MMSE、を説明変数として重回帰分析を実施した。有意水準は5%未満とした。

【結果】 解析対象者は健常20名、MCI23名、AD27名の計80名であった。単変量解析の結果、MPTおよびDDKに有意な差を認めなかった。MPTを目的変数とした重回帰分析ではMMSEのみが有意に関連していたが、DDKは各説明変数と関連を認めなかった。

【結論】 MPTは最大時間を計測するため最後まで発声に注意を持續する必要がある。しかし、DDKは5秒間と短い計測であり注意の持續を必要としない。そのため、DDKは認知機能低下の影響を受けなかったと考える。

P259 演題取り下げ**P260** 中山間地の高齢者における井戸端会議的交流と意欲低下の関係黒田 陽子¹, 安部 孝文², 武田美輪子², 並河 徹², 長井 篤¹¹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】中山間地の高齢者を対象に井戸端会議的交流と意欲低下の関連を検討した。【方法】対象は60歳以上の898名(男性389名女性509名 年齢72.5±5.9歳)の高齢者であった。井戸端会議的交流参加は、週1回未満の参加(参加なし)と、週1回以上参加(参加あり)と定義した。意欲は、やる気スコア(Apathy Scale)で評価し、16点以上を意欲低下ありと定義した。ロジスティック回帰分析にて井戸端会議的交流参加の有無を従属変数とし、意欲低下の有無を説明変数とし、全ての共変数を含む場合(解析1)と、意欲低下の有無で層別した場合(解析2)で検討した。【結果】井戸端会議的交流の参加ありは19.3%(173人)であった。また、対象者の30%が意欲低下に該当した。解析1の結果、井戸端会議的交流参加に対し、意欲低下との関連は認めなかった(OR=1.29, P=0.319)。解析2の結果、意欲低下あり群においては、歩く速度が井戸端会議的交流参加と関連した(OR=2.56, P=0.028)。また、意欲低下なし群では、女性(OR=0.37, P=0.000)、高卒以上の最終学歴(OR=0.58, P=0.018)、気軽に行ける施設や友人宅がある(OR=2.74, P=0.001)、軽負荷の運動習慣があること(OR=1.63, P=0.037)が、井戸端会議的交流参加ありとの関連を認めた。【結論】井戸端会議的交流の参加は、意欲と関連が認められなかった。意欲低下の有無で分類すると井戸端会議的交流参加と関連する因子が異なっていた。

P261 レセプトデータを利用した、介護サービス利用歴のない認知症患者の把握と介入の取組み水谷あかね¹, 田部井賢², 加藤奈津子², 野口 美枝³, 西村美紀子³, 中川 泰成⁴, 西野 珠代⁵, 吉丸 公子^{2,6}, 佐藤 正之^{2,6}, 富本 秀和¹¹三重大学医学部神経病態内科学, ²三重大学医学部認知症医療学, ³合同会社たまきあい, ⁴玉城町総合戦略課, ⁵玉城町保健福祉課, ⁶三重大学医学部附属病院認知症センター

【目的】初期集中支援事業の対象者の把握は家族からの相談に頼っており、医療機関や地域包括支援センターへの相談のない認知症患者の発見は困難である。レセプトデータを利用し介護サービス利用歴のない認知症患者を特定し、その特性を明らかにし介入を試みる【方法】1: 玉城町、たまきあい、三重大学の三者研究契約の下、匿名化した2016年5月、6月の玉城町の後期高齢者保険レセプトから抗認知症薬内服患者138名を抽出し、2018年1月にサービス利用歴のない患者に訪問調査、介入した。方法2: 同様に、2018年3月から1年間の国民健康保険、後期高齢者医療保険レセプトから抗認知症薬内服患者205名を抽出し、2019年10月にサービス利用歴のない患者を玉城町が特定し、訪問調査、介入した【結果】1: 対象者は15名で平均年齢84.3歳、男性10名、独居0名、日常生活自立度はJ1, 2が86.7%。認知症生活自立度はIが46.7%、IIが40%だった。患者全員がサービス利用を拒否し、10名の家族はサービスを必要としたが患者の拒否や情報不足により利用に至っていなかった。4名がサービス利用を開始した。結果2: 対象者は14名で平均年齢80.5歳、男性8名、独居2名、日常生活自立度はJ1, 2が85.7%。認知症生活自立度はIが85.7%だった。2名がサービス利用を開始した【考察】初期集中支援事業の既報告に比し男性が多い、独居が少ない、身体・認知的に自立度が高いなどの特徴があった。ケアへ結びにくい患者への早期介入の可能性が示された

P262 日本認知症学会男女共同参画推進委員会による会員対象のアンケート調査結果櫻井 博文¹, 石渡 明子², 松村美由起³, 谷向 知⁴, 水上 勝義⁵, 高尾 昌樹⁶, 齊藤 祐子⁷, 粟田 圭一⁸, 吉田 真理⁹, 中西 亜紀¹⁰¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²日本医科大学脳神経内科, ³東京女子医科大学付属成人医学センター脳神経内科, ⁴愛媛大学大学院老年精神地域包括ケア学, ⁵筑波大学大学院人間総合科学学術院, ⁶国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部, ⁷東京都健康長寿医療センター研究所神経病理研究チーム, ⁸東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と精神保健研究チーム, ⁹愛知医科大学加齢医学科学研究所, ¹⁰大阪市立弘済院附属病院

【目的】日本認知症学会男女共同参画推進委員会は、会員における育児・短時間勤務、ワークライフバランス、日当直・夜勤業務、就業継続や学会中の託児所などに取り組むべく検討を行っている。【方法】学会員を対象に、2019年10月7日~11月19日まで認知症学会ホームページでのWEB回答を無記名で行った。【成績】1) 回答総数は394件。男性69.2%。40歳代(33.5%)、50歳代(28.7%)。職種は医師(85.9%)、基礎研究者(7.9%)。勤務施設は500床未満の病院(38.4%)、大学(31.7%)。既婚者85.2%、子有り(78.1%)。2) 日当直・夜勤の回数は、なし(49%)、月2回以上(15.8%)、1週間の平均勤務時間は38-59時間(49.1%)、60-79時間(26%)3) 育児で取得した制度: なし(83.4%)、育児休業(12.7%)4) 自身のワークライフバランス: 仕事に偏って家庭を疎かにしている(47.1%)、仕事と家庭のバランスがとれている(41.3%)5) 職場における男女の地位: 平等(34.5%)、どちらかといえば男性が優遇(27.9%)6) 学術集会の託児所は必要(86.5%)、利用したことがある(9.7%)【結論】現状のアンケート調査結果を、よりよい認知症学会の運営に活用させたい。

P263 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, 平井 志伸¹, 細川 雅人², 齊藤 貴志^{3,4}, 佐久間 啓², 西道 隆臣¹, 長谷川正人², 岡戸 晴生¹¹東京都医学総合研究所精神行動研究分野, ²東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野, ³名古屋市立大学・大学院医学研究科, ⁴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)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】動物はヒトアミロイド前駆体タンパク質(APP)ノックインマウスの変異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(BBB)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が認められた。【考察】我々は、発達期ストレスがADのリスクファクターになることを実証したことに加え、ミクログリアが最初の変化であることを見出し、ミクログリアと血管の相互作用による脳血管障害が、BBBの破綻を惹起し、AD病態を促進する可能性が考えられる。【倫理面への配慮について】本研究は東京都医学総合所倫理審査委員会によって審査・承認を受け実施された。

P264 高分子Aβオリゴマーは細胞膜完全性を崩壊し細胞毒性を發揮する安本 太郎^{1,2}, 高村 雄策⁴, 辻 まゆみ¹, 中山 隆宏⁵, 今村 恵子⁶, 井上 治久⁶, 中村 史朗³, 井上 富雄³, 木村 篤史^{1,2}, 矢野 怜², 西条 寿夫⁴, 木内 祐二¹, テプロフ デービッド⁷, 小野賢二郎²¹昭和大学薬理科学研究センター, ²昭和大学医学部内科学講座(脳神経内科学部門), ³昭和大学歯学部口腔生理学講座, ⁴富山大学大学院医学薬学研究部先端生命医療学域認知・情動脳科学系, ⁵金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所, ⁶京都大学iPS細胞研究所, ⁷University of California Los Angeles

【目的】アルツハイマー型認知症はアミロイドβ蛋白(Aβ)の凝集物の脳内蓄積が原因の一つとされているが、詳細な細胞毒性の機序は明らかになっていない。現在はAβ中間凝集体であるオリゴマーのうち、重合数の高い高分子オリゴマーの毒性が最も強いとされている。本研究では、Aβオリゴマーの分子サイズによる神経細胞毒性の比較を細胞膜への作用に焦点をあてて検討した。【方法】Aβ(1-42)をHPLCでモノマーに近い低分子(LMW-Aβ)および数百個のAβよりなる高分子オリゴマー(HMW-Aβ)に分出した。ヒト神経芽腫細胞(SH-SY5Y)に両Aβオリゴマーを処理し、細胞毒性作用、whole-cellパッチクランプによる細胞膜電氣的抵抗性及び静止膜電位、細胞膜流動性の測定を行った。【結果】LMW-Aβ、HMW-Aβともに有意な細胞毒性を示し、強度はHMW-Aβでより顕著であった。HMW-Aβのみが、細胞膜電氣的抵抗性、静止膜電位の上昇及び流動性の低下を顕著に示した。【結論】LMW-Aβよりも、HMW-Aβの方が、より強い細胞毒性、細胞膜の構造変化を示した。HMW-Aβは、細胞膜のリン脂質二重層構造の変化、細胞膜の電氣的抵抗性及び流動性を低下させ、細胞膜を介したイオン恒常性の破綻を引き起こすことで細胞膜の完全性を崩壊し細胞毒性を示すと推測された。

P265 The analysis for APP- β CTF mediated traffic impairment

金城 那香¹, 橋本 唯史², 櫻井 隆³, 上原 孝¹, 高杉 展正^{1,3}
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神経病理学分野,
³順天堂大学医学部細胞・分子薬理学教室

Amyloid beta ($A\beta$) peptide, which accumulates in Alzheimer's disease (AD) brain, is focused attention as a therapeutic target. However, most clinical trials are failed, telling us to see the disease from a different perspective. Interestingly, endocytic dysfunction to form abnormally enlarged endosomes can be the early pathogenic event by the accumulation of $A\beta$ precursor protein (APP) metabolites, β -carboxyl-terminal fragment (β CTF) in AD. In this study, we identified TMEM30A, a subcomponent of lipid flippase which translocates phospholipids from outer to inner side of lipid bilayers, as a candidate partner for β CTF. Moreover, stably overexpression of β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) accumulated β CTF to increase the complex with TMEM30A. Intriguingly, upregulated BACE1 activity reduced both the lipid flippase formation and its activity, which was accompanied by the abnormally enlarged endosomes. We confirmed the complex formation of TMEM30A and β CTF, and lipid flippase dysfunction in AD model mice before $A\beta$ deposition. Our results shed light on the unidentified correlation between β CTF and lipid flippase activity and suggest a novel therapeutic strategy for AD.

P267 The combined effects of pathogenic mutations in the *App* and *Psen1* genes *in vivo*

Kaori Sato^{1,2}, Kenichi Nagata³, Hiroki Sasaguri², Takaomi Saido²
¹Department of Life Science and Medical Bioscience, Waseda University, ²Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science, ³Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine

Aims : Pathogenic mutations associated with early-onset familial AD have been identified in the *APP* and *PSEN1* genes. However, the combinatorial effects of mutations in both the genes against AD pathology *in vivo* remain unresolved.

Methods : We generated double knock-in mice harboring Swedish/Iberian and P117L mutations in the endogenous *APP* and *PSEN1* genes, respectively, as well as a humanized $A\beta$ sequence.

Results : The double knock-in mice showed a drastic increase in $A\beta$ 42 secretion more than 20-fold compared to that of single *APP*^{Swedish} knock-in mice. It is also noteworthy that $A\beta$ plaque formation can be detected in the brains of the double knock-in mice as young as 3 months of age. At 12 months, a large amount of $A\beta$ 43 production was observed in the cortex, hippocampus and subcortical region of the double knock-in mice while no plaque was found in *APP*^{Swedish} knock-in mice.

Conclusions : Our results indicated that the effects derived from the *App* and *Psen1* mutations are additive and strongly accelerate production of insoluble $A\beta$ species prone to aggregate, and form detectable plaques without any mutation inside the $A\beta$ sequence at ages younger than the single *APP*^{Swedish} knock-in mice.

P269 アミロイド β のパースルフィド化に関する化学研究

村上 一馬¹, 加藤 春花¹, 花木 瑞穂¹, 物部 容子², 赤木 謙一²,
 川瀬 泰司³, 廣瀬 賢治³, 入江 一浩¹
¹京都大学農学研究科食品生物学専攻, ²医薬基盤健康栄養研究所, ³ウオーターズ

【目的】 $A\beta$ 42 の毒性発現機構の一つとして、Glu22 付近のターンと Met35 の硫黄ラジカル化を特徴とした毒性配座が提唱されている (Irie, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020, 84, 1). 近年、東北大学の赤池らは、多硫黄化されたシステインによって、タンパク質はパースルフィド化され、抗酸化活性を示すことを報告している。脳は酸化ストレスを受けやすいことから、活性硫黄分子による酸化ストレス抑制が期待される。一方で、 $A\beta$ 42 の場合、Met35 がホモシステイン (hCys) を経て多量にパースルフィド化されると、毒性ダイマー化する可能性がある。本研究では、毒性配座を形成しやすい E22P- $A\beta$ 42 の Met35 を hCys に、対照として Cys, アルキルリンカー (DAP) に置換した E22P-M35hC- $A\beta$ 42-dimer (1), E22P-M35C- $A\beta$ 42-dimer (2), E22P-M35DAP- $A\beta$ 42-dimer (3) を合成し、構造機能解析を行った。【方法】ジスルフィド架橋は、塩基性条件下での DMSO 酸化で行った。凝集能は Th-T 法と電子顕微鏡で、細胞毒性は SH-SY5Y に対する MTT 試験、2 次構造は CD 測定、オリゴマー化は IM-MS で調べた。【結果】3 は β シートを含む 8~16 量体を形成し、強い細胞毒性を示した。一方、1 の β シート形成能と細胞毒性は低く、安定なオリゴマーは形成されなかった。2 の毒性はまったくなかった。【結論】AD 病態におけるジスルフィドダイマーの寄与は高くないものと考えられる (Murakami, K. *et al.*, *RSC Adv.* 2020, 10, 19506)。

P266 分子内ジスルフィド結合形成によるアミロイド β 42 毒性配座固定モデルの合成と活性評価

松島 由佳¹, 柳田 亮², 入江 一浩¹
¹京都大学大学院農学研究科食品生物学専攻, ²香川大学農学部

【目的】アミロイド β 42 ($A\beta$ 42) は、Glu22 と Asp23 付近におけるターン構造と C 末端の疎水性コアを特徴とする毒性配座の形成により高い凝集性と神経細胞毒性を示す¹⁾。本研究ではこの構造を特異的に認識する抗体や核酸医薬の開発に向けて $A\beta$ 42 を毒性配座に固定することを目的とした。【方法】 $A\beta$ 42 フィブリルの構造解析結果および毒性配座モデルに基づき、10 種類の配座固定アナログを、Fmoc 固相合成法と分子内ジスルフィド結合形成により系統的に合成した。各配座固定アナログについて、凝集性と SH-SY5Y 細胞に対する神経細胞毒性を評価した。【結果と考察】Glu22 と Asp23 を中心として Leu17 と Lys28 の位置で架橋した L17C, K28C- $A\beta$ 42 (S-S) (1) が最も毒性の高い $A\beta$ 42 アナログである E22P- $A\beta$ 42 に匹敵する凝集性と神経細胞毒性を示した。一方、フィブリル構造を模した F19C, A30homoCys- $A\beta$ 42 (S-S) (2) は典型的なフィブリルを形成し、その神経細胞毒性は野生型 $A\beta$ 42 よりも弱かった。さらにラジカル産生に関わるアミノ酸残基の位置で架橋した Y10C, M35homoCys- $A\beta$ 42 (S-S) (3) は凝集性と神経細胞毒性をほとんど示さなかった。以上の結果はこれまでの毒性配座理論¹⁾ を支持するとともに、1 は抗毒性オリゴマー抗体や核酸医薬を開発する上で有用なハブテンになると考えられる²⁾。1) Irie, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020, 84, 1-16; 2) Matsushima, Y. *et al.*, *Chem. Commun.* 2020, 56, 4118-4121.

P268 Molecular Mechanism of $A\beta$ production regulated by Hsp90 at high temperature

鄒 鵬¹, Noorani Arshad¹, 山下 均², 高原 原¹, 孫 陽¹,
 Islam Sadequl¹, 中村 知寿¹, 榎本 啓之¹, 道川 誠¹
¹名古屋市立大学大学院医学研究科神経生化学分野, ²中部大学生命健康科学部生命医科学科

Sleep impairment is associated with Alzheimer's disease (AD) and affects about 25-40% of patients in the mild-to-moderate stages of the disease. Sleep deprivation leads to increased $A\beta$ production; however, its mechanism remains largely unknown. We hypothesized that the increase in core body temperature induced by sleep deprivation may promote $A\beta$ production. Here, we report temperature-dependent regulation of $A\beta$ production. We found that an increase in temperature, from 37°C to 39°C, significantly increased $A\beta$ production in amyloid precursor protein-overexpressing cells. We also found that high temperature (39°C) significantly increased the expression levels of heat shock protein 90 (Hsp90) and the C-terminal fragment of presenilin 1 (PS1-CTF), and promoted γ -secretase complex formation. Interestingly, Hsp90 was associated with the components of the premature γ -secretase complex, anterior pharynx defective-1 (APH-1) and nicastrin (NCT), but was not associated with PS1-CTF or presenilin enhancer-2. Our results suggest that high temperature regulates $A\beta$ production by modulating γ -secretase complex formation through the binding of Hsp90 to NCT/APH-1.

P270 演題取り下げ

P271 Higher core body temperature exacerbates the pathologies of Alzheimer's disease

鄭 且均¹, 山下 均², 道川 誠¹

¹名古屋大学医学部神経生化学, ²中部大学生命健康科学部生命医科学科

It is largely unknown whether hyperthermic conditions can affect cognitive function and Alzheimer's disease (AD) pathogenesis including A β levels and tau phosphorylation. In this study, we investigated the effects of high ambient temperature on cognitive function and AD pathologies by using Tg2576 mice. Nine-month-old Tg2576 mice were housed at ambient temperature of 23 or 37°C for 7 months. We found that compared to 23°C, the core body temperature was significantly higher at 30°C (about 0.5°C). High core body temperature induced memory impairment and increased A β generation through the upregulation of BACE1 level. In addition, we found that high core body temperature increased A β deposition, which is responsible for the downregulation of NEP. Furthermore, high core body temperature increased the levels of heat shock proteins (HSP 90, HSP70, HSP60), stress-stimulated kinases (JNK, ERK, and p38), and total tau leading to the increment of tau phosphorylation. Together, our findings suggest that high core body temperature exacerbates the pathologies of AD and correcting thermoregulatory deficits might be therapeutic in AD.

P273 Effect of Bifidobacterium breve strain MCC1274 on Alzheimer's disease

Mona Abdelhamid¹, Cha-Gyun Jung¹, Chunyu Zhou¹, Ferdous Taslima¹,
Mohammad Abdullah¹, Takashi Saito², Takaomi C Saido³, Makoto Michikawa¹
¹Dept of Biochemistry, Nagoya City Univ Gradu Sch of Med Sci, ²Dept of Neurocognitive Science, Nagoya City Univ Gradu Sch of Med Sci, ³Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute

Probiotics treatment prevented cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD) model mice. However, the underlying molecular mechanisms of probiotics treatment in AD pathogenesis is not completely clarified. Here, we investigated the effect of *Bifidobacterium breve* strain MCC1274 (*B. breve* MCC1274) administration on memory impairment and AD pathogenesis in *A β ^{NL-GF}* knock-in (APP-KI) mice. We found that the administration of *B. breve* MCC1274 attenuated memory impairment in APP-KI mice and decreased A β s levels in the hippocampus through the upregulation of ADAM10 level. Furthermore, we found that the administration of *B. breve* MCC1274 upregulated the phosphorylation of ERK1/2 and CREB and increased HIF-1 α level, which is responsible for the upregulation of ADAM10. In addition, the administration of *B. breve* MCC1274 attenuated microglial activation in the hippocampus, which in turn leads to the reduction of the mRNA expression levels of IL-6. These findings suggest that *B. breve* MCC1274 has anti-inflammatory function. In conclusion, our findings suggest that *B. breve* MCC1274 has therapeutic potential for the treatment and/or prevention of the development of AD.

P275 アミロイド β による安定した細胞死モデルの構築と凝集体と細胞毒性との関連性の解析

福田 愛菜, 西村 周泰, 高田 和幸
京都薬科大学統合薬科学

【目的】アミロイド β 低分子複合体 (A β オリゴマー) がアルツハイマー病 (AD) の病態形成に深く関与することが示唆されて久しいが, その神経毒性機序は未だ不明である。その要因の一つは, A β の極めて高い凝集性であり, 線維形成過程で一過性に生じる A β オリゴマーを維持した細胞死モデルの構築が困難な点である。本研究では, pH で A β 凝集を制御できる 26-O-acyl iso A β_{1-42} (pH click A β) を用い, 安定な細胞死モデルの構築ならびに A β 凝集体と細胞毒性との関連性を解析した。

【方法】酸性条件下で凝集性が減弱する pH click A β をトリフルオロ酢酸で溶解してストックを作製し, 中性条件下で培養するヒト神経芽細胞種 SH-SY5Y 細胞に処置した。pH click A β の細胞毒性は WST-8 assay で, 経時的な凝集体形成は Western blot で解析した。

【成績】中性条件下, SH-SY5Y 細胞に対する pH click A β の濃度依存的な細胞毒性が検出された。また, pH click A β は凝集開始時より単量体とオリゴマー (2~5 量体) を形成しており, その時間依存的な減少に伴い A β 線維が形成され, 細胞毒性も減弱した。

【結論】pH click A β を用い, 安定した A β オリゴマー依存的な細胞死モデルが構築できた。神経毒性機序の解明や A β オリゴマーを標的とした治療薬開発への応用が期待される。

P272 神経保護ペプチド p3-Alc β の前駆体 Alcadin β 遺伝子のプロモーター解析

鈴木 利治¹, 白石 昂也¹, 中矢 正¹, 羽田沙緒里^{1,2}

¹北海道大学大学院薬学研究院神経科学, ²産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門

【目的】p3-Alc β は A β オリゴマー誘導性の神経毒性を抑制する。脳脊髄液中の p3-Alc β は加齢に伴い減少し, アルツハイマー病 (AD) 患者では有意に減少する。この減少は前駆体 Alcadin β (Alc β) の発現低下であることが示唆されている (Hata *et al.*, *Alzheimer & Dement TRCI* [2019] 5, 740-750)。加齢に伴う発現低下を解明する目的で Alc β 遺伝子 *CLSTN3* のプロモーター解析を行った。【方法】ヒトおよびマウスの Alc β 遺伝子転写開始点上流 2000bp を単離し, Luciferase 遺伝子に接続したプラスミドをヒト神経系 SH-SY5Y 及び非神経系 HEK293 細胞および, マウス神経系 N2a 細胞にそれぞれ発現させ, レポーターアッセイ系を確立しプロモーター活性の解析を行った。【結果】プロモーター欠失変異を作成し転写活性を調べたところ, -100 から +1 領域に基本プロモーター, -800 から -200 の領域に神経非特異的な抑制領域, -2000 から -1500 に神経特異的な抑制領域を見出した。ヒトとマウスではプロモーター領域の配列・機能に違いが認められた。【結論】本研究によって, p3-Alc β の前駆体 Alc β を発現する遺伝子のプロモーター機能解析が進み, 加齢に伴う発現低下の原因を解明することで, 老化に伴う脳 p3-Alc β 量の低下を補う薬剤開発の可能性が広がり, 現在スクリーニングを進めている。

P274 血液脳関門におけるアミロイド β の病的意義の検討

豊川 勝¹, 眞木 崇州², 梶 誠児³, 田代 善崇⁴, 安田 謙²,
浅田めぐみ¹, 高橋 良輔², 木下 彩来¹

¹京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, ²京都大学医学部付属病院脳神経内科, ³日本赤十字社和歌山医療センター脳神経内科, ⁴国立長寿医療研究センター

【背景】血液脳関門 (BBB) の障害が, アルツハイマー病 (AD) の発症と進行に関与していることが明らかとなってきている。また, オリゴドンドロサイト前駆細胞 (OPC) が, BBB 機能を調節していることも報告されつつあるが, AD において OPC, ペリサイト (PC), 血管内皮細胞 (EC) の障害がどのように病態に関与するのかは十分に解明されていない。

【方法】各培養細胞に A β オリゴマーを投与して細胞生存度を測定し, EC については, BBB 機能を評価した。また, 正常状態または A β 負荷後の PC と OPC 由来の馴化培地をそれぞれ EC に投与し, BBB 機能を評価した。さらに, A β 負荷後の OPC の形質変化を, ウェスタンブロットと RT-PCR により検討した。

【結果】PC と OPC では A β 負荷により濃度依存的に細胞生存度が低下した。EC では細胞死を来さない濃度の A β 負荷により, BBB 機能の低下を認めた。また, 正常な PC と OPC 由来の馴化培地では BBB 機能は強化される一方で, A β 負荷後の PC と OPC 由来の馴化培地では BBB 機能が低下した。さらに, 細胞死を来さない濃度の A β 負荷により, OPC の発現する MMP-9 などの BBB 調整因子の亢進を認めた。

【結論】A β オリゴマーが EC への直接作用と PC と OPC を介した作用により BBB 機能破綻に関与していることが示唆されたが, その媒介因子などを含めて, 今後さらなる検討が必要である。

P276 Long-term multi-photon in vivo imaging of synaptic loss in Alzheimer's disease

郭 中天^{1,2}, 池上 暁湖², 加藤 大輔², 和氣 弘明^{1,2}

¹神戸大学大学院医学研究科, ²名古屋大学大学院医学系研究科

AD is a progressive neurodegenerative disorder with the accumulation of amyloid beta (A β) and phosphorylated tau protein. A β removed by microglia, the immune cell in the brain. Microglia also associated with the synaptic formation and elimination. On the other hand, synaptic loss has been reported at the early stages of AD. However, the details of the correlation between synaptic loss, microglia and plaques was still unclear. In order to gain understanding as to the pathology of AD, multiphoton microscopy was applied to monitor neurons, microglia and plaques simultaneously in the brain of live mice. It was found out that synapse loss occurred to those 5 weeks-old to 24 weeks-old with memory loss and this loss continued to progress. In the meantime, microglial density's increase was observed. On the other hand, plaque was detected in those from 7 weeks-old and the growth continued. As revealed by our preliminary data, the synaptic loss in AD conforms to a progressive change, which starts early, as does the rise in microglia density, suggesting the possibility that an abnormal increase in microglia is responsible for synaptic loss.

P277 ADモデルマウスにおける抗アミロイドβオリゴマー抗体陽性像の経時変化

天野 晶子¹, 三條 伸夫¹, 中木戸 誠², 津本 浩平², 松原 悦朗³, 永田 哲也¹, 西田陽一郎¹, 横田 隆徳¹

¹東京医科歯科大学脳神経病態学分野, ²東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻, ³大分大学医学部神経内科学講座

【目的】アルツハイマー病 (AD) の発症基盤分子とされるAβオリゴマー (Aβ) は、構造的不安定さなどから未だ不明な点が多い。ADモデルのAPP^{NL-G.F./NL-G.F.} (APPノックイン (KI)) マウスでは、約3ヶ月齢よりフィブリル化したAβが僅かに生じ、6ヶ月齢以降に行動異常が出現する。本研究では、APP KIマウス脳内Aβの可視化、および陽性像の経時変化の有無を、Aβ特異的な抗体を用いて検討した。

【方法】3, 7, 14ヶ月齢のAPP KIマウスの凍結脳切片を作製した。Aβを特異的モノクローナル抗体 (二次抗体: Alexa 647 標識) で、フィブリル化AβはThioflavin Sで染色し、共焦点顕微鏡で観察した。

【結果】3ヶ月齢では、ほぼ抗Aβ抗体陽性像のみが存在した。行動異常出現時期以降の7ヶ月齢ではThioflavin S陽性像が大きく明瞭に観察され、フィブリル化Aβの蓄積が示唆された。更に、抗Aβ抗体陽性像がThioflavin S陽性像の周りを囲むように存在した。Aβは、フィブリル化Aβの周囲に局在すると考えられ、中高齢の14ヶ月齢で両陽性反応は最も広範囲に認められ、Aβはフィブリル化Aβと共に加齢依存的に増加することがわかった。

【結論】ADモデルマウス脳内Aβは老人斑周囲に存在し、行動異常出現時期以降に経時的増加を示す。

P279 脳間質液流動を想定した非平衡流動下でのアミロイドβペプチドの単分子観察

飯田 茜¹, 並河 英紀²

¹山形大学大学院理工学研究科理学専攻化学分野, ²山形大学理学部

【目的】アルツハイマー病は脳神経細胞へのアミロイドβ (Aβ) 凝集・吸着を特徴とするが、その分子機構は未解明な部分が多い。機構解明を困難にする理由の1つが、神経間を流動する間質液の効果である。間質液は、脳内のクリアランス機構により線維化抑制効果を有する一方、Aβの分子内・分子間構造変化やAβモノマーの連続供給による線維化促進効果も有する。すなわち、間質液流動のAβ凝集に対する分子科学的寄与の解明には、これらの相反した効果の制御が可能な非平衡開放系かつ連続的流動下での実験的検証が不可欠であるが、既報では閉鎖平衡系でのみ研究されてきた。そこで本研究では、非平衡流動の制御が可能な実験系にて脂質膜上のAβ単分子を観察し、Aβ凝集の初期段階ならびに非平衡流動の分子科学的寄与の解明を目的とした。

【方法】マイクロ流路とポンプを組み合わせて間質液流動を模倣した非平衡流動実験系を構築し、全反射照明蛍光顕微鏡を用いて単分子観察を実現した。DOPC膜上に所定速度でAβ (1-42) 溶液を流入し、凝集・吸着挙動の*in-situ*観察を行った。

【結果・考察】非平衡流動下におけるAβの会合数の特定に成功し、会合数の経時変化や会合数に対する拡散速度の相関性の検出ならびに拡散挙動の追跡により、凝集の初期過程における流動作用を明確化した。以上の結果より、Aβ凝集の初期段階における凝集機構ならびに非平衡流動の重要性についての新たな知見を提供する。

P281 チャネル電流計測法を用いた脂質膜上におけるAβのポア構造形成過程の解析

塚越かおり, 沼口 友理, 清水 啓佑, 川野 竜司, 池袋 一典
東京農工大学大学院工学府生命科学専攻

【目的】細胞膜上でのAβのポア構造形成は、アルツハイマー病に関わる神経変性機構の一つと考えられている。しかし、既存の研究は調製したAβオリゴマーを膜に暴露して行う分析が主流であり、脂質膜周辺でAβがポア構造を形成する過程は不明であった。そこで本研究では安定な脂質二分子膜を有するチャネル電流計測デバイスを用い、Aβと脂質膜との相互作用に起因するポア構造形成を最大120分間観察し、その構造とイオン流入活性を解析した。【方法】イオン電流を測定するための電極を配置したデバイス内に、100 μm径の脂質二分子膜を形成させた。この脂質膜にポアが形成されると電流増加が観察される。デバイス内水相にAβ1-42を加え電流シグナルを計測し、シグナルの形状からポア構造の安定性を解析した。また、測定後試料のAβの凝集をウエスタンブロットで解析した。【結果】Aβ1-42添加後、不安定なポア構造形成に由来する電流値変化が観察された。経時的に電流値は増加するとともに、安定なポア構造を示すシグナルの出現率が増加した。最終的に高分子量のAβオリゴマーが形成されており、またコレステロール添加により安定なポア構造の形成が加速した。【結論】Aβ1-42が膜上でオリゴマー化し、イオン流入活性をもつポア構造を形成することを明らかにした。また長時間の脂質膜との接触やコレステロールを含む膜との相互作用は、安定なポア構造をもつAβオリゴマーの形成を促進した。

P278 アルツハイマー病血液バイオマーカーの免疫沈降質量分析法の分析バリデーション

金子 直樹¹, 依田里都子¹, 伊永 章史¹, 大橋 夕子², 本田 守², 日置 雄策¹, 関谷 禎規¹, 岩本 慎一¹, 辻野 一茂², 田中 耕一¹

¹株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所, ²株式会社島津テクノリサーチ医薬ライフサイエンス事業部

【目的】これまでに免疫沈降 (IP) とMALDI-TOF MSを組み合わせたIP-MALDI-MSを用いて、ヒト血漿中のアミロイドβ (Aβ) ペプチドを検出し、Aβペプチド比 (APP669-711/Aβ1-42およびAβ1-40/Aβ1-42) が脳内のAβ蓄積を反映するバイオマーカーになることを報告している。今回、このIP-MALDI-MSのバリデーション結果について報告する。【方法】試料にはAβペプチドを添加した市販血漿および血漿フリー溶液を用いた。IPに使用する抗体ペプチドは市販抗体6E10を磁気ビーズに結合させて調製した。抗体ペプチドを用いて2回連続IPを行った後、単離したAβペプチドをMALDI-TOF MSで分析した。【結果】ダイナミックレンジはAβ1-40が15-150 pM, Aβ1-42とAPP669-711が3-15 pMの範囲で真度100±20%以内 (定量下限は100±25%以内) を示した。Aβペプチド比の精度はCV13%であった。妨害物質としての可能性を評価するため、抗凝固剤や薬剤を添加した血漿を測定した結果、Aβペプチド比の変動はコントロール比100±20%以内であった。【結論】IP-MALDI-MSは血漿アミロイドβバイオマーカーの分析に妥当な性能を有していることが示された。

P280 3xTg-ADマウスにおける神経細胞内アミロイドβの加齢変化について

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) の発症において、神経細胞の加齢とアミロイドβ (Aβ) の発現との相関はあまり明確ではない。本研究では、3xTg-ADマウスの三叉神経中脳路核 (Vmes) 神経細胞はサイズが大きく、他の神経細胞より強くAβが発現することに着目し、Vmes神経細胞の細胞内Aβの加齢変化について調べることを目的とした。

【方法および結果】本研究は鹿児島大学動物実験委員会の承認を得ている。最初に、抗Aβ抗体 (6E10) を用いてAβの局在を調べたところ、Vmes神経細胞内では、形質膜ではなく細胞内の空胞状構造の膜に主に発現していた。この膜についてRab5, Rab9, Heme oxygenase (HO) に対する抗体を使って調べたところ、HOについてAβとの共局在が認められた。このことは、Vmes神経細胞内のAβの局在は小胞体膜由来のHO陽性のオートファゴソーム膜であることが示唆された。加齢変化としてはVmes神経細胞内には2ヶ月齢3xTg-ADマウスでは30%ほどのVmes神経がAβ陽性であり、4ヶ月齢では70%以上のVmes神経細胞がAβ陽性となった。Aβ陽性のオートファゴソーム様空胞は加齢と共に数とサイズが増加した。

【結論】これらの結果より、Vmes神経細胞のAβはオートファゴソーム様空胞に局在し、加齢と共にAβ陽性オートファゴソーム様空胞が増加することが明らかとなった。

P282 新規のCAAモデルマウス: 血管内皮細胞由来のAPPは脳内血管にAβを沈着させる

立田由里子¹, 三浦 里織², 小笠原直美³, 川口 寧³, 新堂 晃大⁴, 富本 秀和¹, 松葉由起夫⁵, 齋藤 貴志⁵, 西道 隆臣⁵, 北爪しのぶ^{1,2}

¹理化学研究所疾患糖鎖研究チーム, ²福島県立医科大学・新医療学部設置準備室, ³東京大学・医学部研究所, 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

【目的】私達は最近、ラットやマウスなどの齧歯類の血中のsAPPは、ヒトに比べて血中の可溶性APP量が1%以下と桁違いに少ないことを見出した。この違いは、齧歯類の血管内皮細胞におけるAPPの発現がヒトに比べて低いためでないかと考えた。そして、そのためにマウスのCAA病態が軽微になっているのではないかと発想を持った。本研究では、この仮説の検証を試みた。【方法】flox化したhAPP770遺伝子を挿入した遺伝子組換えマウスを作製し、Tie2-Creマウスと交配することで、血管内皮特異的にhAPP770を発現するマウスを作出した。【結果】作出したマウスは血管内皮特異的にhAPP770を発現し、血中のsAPP770やAβが高濃度で検出された。さらに、高齢化と共に大脳皮質の血管にアミロイドの沈着、血液脳関門の破綻などが見られ、ヒトのCAA病態に類似した特徴を持つことが分かった。本モデルマウスをADモデルマウスと交配したところ、CAA病態の増悪が見られた。【結論】本研究で、新規のCAAモデルマウスを作出することに成功した。CAA病態発症の分岐機序の解析や治療薬開発に役立つと考えている。

P283 Plexin-B3 オリゴデンドロサイト前駆細胞は脳損傷に応答し $\text{A}\beta$ を産生する

二本松尚美¹, 松田 芳樹¹, 小澤 信幸¹, 青木 和久¹, 吉田 眞理², 長谷川成人³, 内原 俊記⁴

¹東京都医学総合研究所うつ病プロジェクト, ²愛知医科大学加齢医学研究所, ³東京都医学総合研究所認知症プロジェクト, ⁴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 サブタイプ Plexin-B3 細胞の存在を明らかにし、 $\text{A}\beta$ 産生能を見出した。また、Plexin-B3 抗体は AD 脳灰白質において老人斑を染色した。本研究では、AD リスクファクターの脳損傷における Plexin-B3 細胞の変化と AD 脳内における Plexin-B3 の量的変動を明らかにする。

【方法】SD ラット右大脳皮質 stab wound モデルと皮質拡張性抑制 (CSD) モデルの脳損傷後、Plexin-B3 細胞及びグリア細胞数を計測した。AD 脳内における Plexin-B3 の量的変動を調べるために、ヒト凍結死後脳から Sarkosyl 可溶性画分を抽出しウェスタンブロット法によりコントロール脳と比較した。

【結果】脳損傷モデルにおいて、単位面積当たりの Plexin-B3 細胞数は有意に増加していた ($P < 0.01$)。特に CSD では、KCl 処置の頭頂部から遠位にある腹側部までその増加は及んだ。さらに AD 脳では、コントロール脳より約 3 倍近く Plexin-B3 が増加していた ($P = 0.0125$)。

【結論】Plexin-B3 細胞は脳損傷応答性細胞であり、 $\text{A}\beta$ 産生能、老人斑形成及び AD 脳で増加しているなどから、孤発性 AD 発症を理解する重要な細胞であると考えられる。

P285 Synaptic vesicle protein 2B is a novel interaction partner of BACE1

宮本 将和^{1,2}, 葛谷 聡¹, 野田 泰葉², 上田紗希帆¹, 浅田一津木めぐみ^{1,2}, 伊藤 慎二³, 福住 好恭⁴, 河内 裕⁴, 高橋 良輔², 木下 彩栄²

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人間健康学, ³京都大学大学院医学研究科医学研究支援センター, ⁴新潟大学腎研究センター腎分子病態学分野

Although it has been reported that amyloid- β (A β) peptide is produced and released at synapses, its mechanism is largely unknown. We hypothesized that some proteins regulate β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) at the synapses. This study aimed to identify such proteins. BACE1 interacting proteins were pulled down using a mass spectrometry-based proteomics of wild-type (WT) rat brain synaptoneurosome lysates utilizing anti-BACE1 antibody. Then, a novel BACE1 interactor was identified and characterized using experimental systems that utilized transfected cells and knockout (KO) mice. Synaptic vesicle protein 2B (SV2B) was identified as a novel presynaptic interaction partner of BACE1. Cell culture experiments have revealed SV2B overexpression negatively affected the APP cleavage by BACE1. Compared with those of WT mice, the hippocampal lysates of SV2B KO mice had significantly elevated A β levels. A fractionation assay revealed that BACE1 was significantly translocated in SV2B KO mice; hence, SV2B may be involved in BACE1 trafficking in the amyloidogenic pathway of APP. SV2B has a novel role of negatively regulating the amyloidogenic processing of APP at the synapses.

P287 Abeta 排出機構としてのエクソソームの重要性

木村 展之¹, 鯉沼 真吾^{1,2}, 下澤 律浩³, 保富 康弘³

¹国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部病因遺伝子研究室, ²東京理科大学生命医学研究所, ³医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医学研究センター

我々はこれまでの研究成果により、エンドサイトーシスと呼ばれる細胞内輸送系の変容・破綻がアルツハイマー病変蛋白質 Abeta の老化に伴う細胞内蓄積の要因であることを明らかにした。一方、細胞内に蓄積した Abeta がどのようなメカニズムで細胞外へ排出され、老人斑形成に至るのかについては不明な点が多い。近年、老人斑や神経原線維変化といったアルツハイマー病変の形成とオートファジー障害との関連性が指摘されているが、最新の研究成果により我々は、オートファジーの誘導はエクソソームの放出量を変化させることで細胞外への Abeta 排出に影響を及ぼすことを発見した。そこで本研究では、Abeta 排出機構としてのエクソソームの重要性を検証する実験を行った。Neuro2a 細胞を用いてエクソソーム形成に関わる ESCRT 複合体 (endosomal sorting complex required for transport) の 1 つである TSG101 をノックダウンしてエクソソーム形成を阻害したところ、エンドサイトーシス障害の有無によらず、細胞外への Abeta 排出が大きく低下することが明らかとなった。また、ヒトと同様に老年性にアルツハイマー病変が再現されるカニクイザルの脳組織を検索した結果、CD63 や Alix といったエクソソームマーカー蛋白質は老人斑と共局在することを明らかにした。これらの結果から、老化に伴い細胞内に蓄積した Abeta の細胞外への排出機構としてエクソソームが極めて重要な役割を果たしていることが示唆された。

P284 γ セクレターゼ複合体構成因子 Aph1 による活性調節機構の解析

渡辺ひかり¹, 吉田 知加¹, 蔡 哲夫², 富田 泰輔², 二井 勇人¹

¹東北大学大学院農学研究科分子酵素学分野, ²東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

アルツハイマー病の原因物質として考えられているアミロイド β ($\text{A}\beta$) は、アミロイド前駆体タンパク質の膜貫通領域を γ セクレターゼが切断することで生成される。 $\text{A}\beta$ の凝集性は C 末端長に依存し、 $\text{A}\beta_{38}$ や主要産物の $\text{A}\beta_{40}$ と比べ $\text{A}\beta_{42}$ と $\text{A}\beta_{43}$ は凝集性・細胞毒性が著しく高い。 γ セクレターゼ複合体を構成するサブユニットである Aph1 は、複合体の足場タンパク質と考えられてきたが、その機能は明らかではない。本研究では Aph1 がプロテアーゼ活性に与える影響を解析することを目的とした。はじめに、Error-prone PCR により Aph1 遺伝子にランダムに変異を導入し、酵母再構成系に導入した。切断活性をレポーター遺伝子発現から評価し、 γ セクレターゼの活性を上昇させる活性化変異を同定した。Aph1 L30F/T164A 変異体 (以下 LFTA) では複合体形成量には変化が見られない一方、切断が亢進し全ての $\text{A}\beta$ 分子種が野生型と比べて増加していた。続いて、レトロウイルスを用いて Aph1a/b/c 欠損マウス胚性線維芽 (MEF) 細胞に Aph1LFTA 変異体を導入し、培地中に分泌する $\text{A}\beta$ を検出して、哺乳類細胞中での機能を解析した。その結果、LFTA 変異体が生成する総 $\text{A}\beta$ 量は野生型に比べて増加した。また、生成が確認できた $\text{A}\beta_{38}$, $\text{A}\beta_{40}$, $\text{A}\beta_{42}$ の内、 $\text{A}\beta_{40}$ の生成比率を増加させ、 $\text{A}\beta_{42}$ の生成比率を減少させる傾向がみられた。Aph1 が触媒サブユニットに作用し、切断活性と $\text{A}\beta$ トリミングに影響を与えることが示唆された。

P286 アルツハイマー病における神経変性誘導メカニズム解析

林 永美, 津田 玲生

国立長寿医療研究センター創薬モデル

【目的】アルツハイマー病 (AD) では、産生された $\text{A}\beta$ の約 25% において N 末端が切断と環状化という修飾 (pE 化) を受けることが知られ、pE 化された $\text{A}\beta$ (pE- $\text{A}\beta$) が神経変性の誘導に重要な役割を持つと考えられている。本研究ではショウジョウバエを用いて pE- $\text{A}\beta$ による神経変性を詳しく解析することにより、AD に伴う神経変性誘導のメカニズムを明らかにすることを目指している。【方法】これまで我々は、ショウジョウバエ神経細胞に pE- $\text{A}\beta$ を発現する系統を作成し、pE- $\text{A}\beta$ による神経変性誘導のメカニズムとして小胞体ストレス応答 (ER ストレス) によるアポトーシスが関わっていることを見出している (Tsuda *et al.*, Hum Mol Genet, 2017)。そこで、本研究では pE- $\text{A}\beta$ との遺伝的相互作用を指標として、pE- $\text{A}\beta$ による神経変性誘導に関わる因子を探った。【結論】Ire1 依存的な活性化機構としてセラミド等の膜脂質が関与していることが示唆されていることから、セラミド合成に関わる遺伝子群との遺伝的相互作用を調べた結果、これら遺伝子群の発現低下により pE- $\text{A}\beta$ の表現型が増悪化されることが確かめられた。さらに、遺伝学的な解析を進めたところ、タンパク質代謝とセラミド代謝の接点になる因子との相互作用も確認できた。これらの結果から、pE- $\text{A}\beta$ による ER ストレス応答は、スフィンゴリン脂質代謝の変化を察知することにより誘導されている可能性が予想される。

P288 演題取り下げ

P289 SphK2/S1P シグナルによる ApoE 発現調節機構の解明

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

【目的】アルツハイマー病 (AD) 原因物質である Amyloid β (A β) を標的とした治療は困難を極めている。その要因である慢性炎症は脳内で異常に活性化した病態依存的アストロサイトにより惹起されると予想されるが、活性化の制御因子は不明である。そこで、本研究はアストロサイト活性化制御因子の同定、その制御機構の解析を目的とした。

【方法】病態依存的アストロサイトで発現が減少する AD 関連因子 Apolipoprotein E (ApoE) に着目した。ApoE は核内受容体 LXR/RXR アゴニストにより発現が誘導され、抗炎症作用を示すが、AD 病態における発現制御機構は不明である。そこで炎症制御を担う Sphingosine-1-phosphate (S1P) に着目した。S1P は Sphingosine kinase (SphK2) により産生され、AD で発現が増加し、A β 産生を促進する。我々は SphK2/S1P と ApoE の関連について、Western blotting 法や ChIP 法により解析した。

【結果】SphK2 恒常発現細胞では、LXR/RXR アゴニストによる ApoE 発現が減少する一方、SphK2 のノックダウンや特異的阻害薬処理では、ApoE 発現が増加することを見出した。また、ApoE プロモーター領域に対する RXR の結合性が、SphK2 活性化により低下することが示された。

【結論】本成果より、SphK2/S1P シグナルが ApoE 発現をエピジェネティックに抑制する因子であり、SphK2 阻害薬が ApoE 発現増加を介し、アストロサイト活性化と A β 代謝を同時に制御する新たな治療的である可能性が提示された。

P291 ヒト死後脳、ヒト培養細胞における APOE の遺伝子発現解析

Liu Lixin¹, 宮下 哲典¹, 村上 涼太¹, 原 範和¹, 菊地 正隆², Zhu Bin¹, 樋口 陽¹, Adyfitrah Yusran¹, 月江 珠緒¹, 長谷川舞衣¹, 春日 健作¹, 赤津 裕康³, 橋詰 良夫⁴, 柿田 明美⁵, 村山 繁雄⁶, 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, 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名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学分野, ⁴福祉村病院神経病理研究所, ⁵新潟大学脳研究所病理学分野, ⁶東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク

【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。主に $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ のアイソフォームが認められるが、これら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】ヒト死後脳、及び APOE のノックダウン (KD) 細胞株、ノックアウト (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かを明らかにする。【方法】193 例のヒト死後脳からゲノム DNA を抽出し、APOE 遺伝型を決定した。定量的 PCR により APP の遺伝子発現量を測定し、APOE 遺伝型との関連を調べた。APOE 産生細胞である HepG2 細胞 (ヒト肝癌由来)、U-118 MG 細胞 (膠芽腫由来) に対して、APOE の KD (Tet-on システム)、KO (Crispr-Cas9 システム) を行い、APOE と APP の遺伝子発現量を測定し、関連を調べた。【結果・考察】ヒト死後脳において APOE- $\epsilon 4$ アレルの保有数が増えるにつれ、APP の遺伝子発現量は低下することが分かった。また、弱いながらも APOE と APP の遺伝子発現量に正の相関を認めた。HepG2 細胞、U-118 MG 細胞において、APOE の KD、KO がきちんとなされていることを確認した。APOE の発現量低下に伴って、APP の発現量はどのように変化するかなど、本集会で提示し議論したい。

P293 本邦の孤発性 ALS における APOE2 の認知症への影響の検討

高野 雄也¹, 石原 智彦¹, 他田 真理², 柿田 明美², 小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所脳神経内科, ²新潟大学脳研究所病理学分野

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の 50% に認知機能障害 (ALS-D) をきたし、10-15% に前頭側頭型認知症 (FTD) を呈する (ALS/FTD)。欧米では ALS/FTD 患者に高頻度に C9orf72 の異常伸長を認めるが、日本では同変異は稀であり、遺伝的背景は欧米と日本において大きく異なる。2016 年、APOE2 アレルが ALS/FTD のリスク因子となると、イタリアから報告された (Chio, et al. JAMA Neurol. 2016)。本研究では本邦での ALS-D と APOE の関連について検討する。【方法】当施設の孤発性 ALS 剖検例 139 例でエクソーム解析を実施し、病歴に認知症の有無の記載がある 80 例を対象にした。APOE2, 3, 4 アレルを検索し、認知症あり群となし群との間で比較した。さらに病理学的にアルツハイマー病、嗜銀顆粒性認知症と診断された症例 (nonAD/grain-ALS-D) を除外して解析を行った。【結果】APOE2 のアレル頻度は、認知症あり群で多い傾向にあった (オッズ比 2.31; $p = 0.43$)。この傾向は nonAD/grain-ALS-D でより強かった (オッズ比 3.40; $p = 0.20$)。【結論】本邦でも APOE2 が ALS において FTD のリスク因子になっている可能性があり、更なる大規模な調査が必要である。

P290 演題取り下げ**P292** 日本人コホート JGSCAD, J-ADNI, NCGG, ToMMo におけるバリエーション解析: APOE

宮下 哲典¹, 原 範和¹, 春日 健作¹, Liu Lixin¹, 樋口 陽¹, Zhu Bin¹, 月江 珠緒¹, 長谷川舞衣¹, Adyfitrah Yusran¹, 石黒 敬信¹, 村上 涼太¹, 菊地 正隆², 中谷 明弘³, 尾崎 浩一⁴, 新飯田俊平⁴, 赤澤 宏平⁵, 桑野 良三⁶, 岩坪 威^{7,8}, 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²大阪大学ゲノム情報学共同研究講座, ³東京大学ゲノムデータサイエンス解析講座, ⁴国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ⁵新潟大学医療情報部, ⁶旭川荘総合研究所, ⁷東京大学神経病理学分野, ⁸Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)

【背景】アルツハイマー病 (AD) の感受性遺伝子探索はコモンからレアなバリエーションへとターゲットが移行して久しい。それに伴い、現在では万単位の検体数が必要とされ、様々なコホートの統合解析が求められる。2019 年末に AD 最大の感受性遺伝子 APOE にクライストチャーチバリエーションが報告され、未だ APOE に潜むレアバリエーションの存在確認とその解析に対するニーズが高まった。【目的】JGSCAD, J-ADNI, NCGG, ToMMo の 4 つのコホートを利活用し、機能喪失やアミノ酸置換を伴う APOE バリエーションを解析する。【方法】J-ADNI (508 例: エクソーム), ToMMo (約 3,500 例: 全ゲノムパネル) を検索し、既知、未知を問わず APOE のバリエーションをリスト化する。機能喪失やアミノ酸置換を伴うバリエーションは優先して解析し、その頻度、病原性、AD との遺伝的な関連を明らかにする。JGSCAD (4,695 例), NCGG (5,495 例) のコホートで症例対照研究を行う。【結果・考察】アミノ酸置換を伴うバリエーションは 15 個以上認められたが、機能喪失バリエーションは認められなかった。APOE- $\epsilon 5$, - $\epsilon 7$ アレルをもたずバリエーションを見出し、JGSCAD, NCGG で関連解析を行った。本学会ではこれらの結果について報告し議論する。

P294 イメージング質量分析法とショットガンプロテオーム解析を用いた脳病理解析

外山友美子¹, 朴 洪宣², 梶田 遼³, 角田 伸人¹, 宮坂 知宏¹, 詔澤 崇³, 村山 繁雄⁴, 貫名 信行², 井原 康夫², 池川 雅哉¹

¹同志社大学生命医科学研究科, ²同志社大学脳科学研究科, ³ブルカー・ジャパン K.K., ⁴東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク神経病理

【目的】アルツハイマー病 (AD) 脳は、大脳皮質における神経細胞の脱落に加え、アミロイドベータ (A β) の細胞外蓄積による老人斑の形成、タウの神経細胞内での凝集蓄積による神経原線維変化をきたす。我々はこれまで、質量分析法と組織病理学研究を統合したイメージングマスマスプロトメトリー (IMS: Imaging Mass Spectrometry) 法を用い、脳内 A β 群の局在を一挙に可視化することに成功している。本研究では、AD 脳のさらに包括的なプロテオーム情報を取得するために、ヒト剖検脳組織のショットガン・プロテオミクスと MALDI-IMS の新しい統合解析法を開発することを目的とした。【方法】超高速 MALDI 型質量分析計 (rapifleX tissue typer) を用いた AD 脳の A β 抽出プロトコルを確立し、さらに脳組織に直接トリプシン塗布を行いイメージングと同時に、連続切片に対してイオンモビリティ LC-MS/MS (tims TOF Pro with nano Elute) を用いたショットガン・プロテオーム解析によるタンパク質・ペプチド配列のライブラリーを作製した。【結果】A β 群局在の可視化に成功している AD 脳組織を対象に、イメージングとショットガン・プロテオーム解析を同時に行った結果 ApoE 由来の複数のペプチド断片の同定と局在を示唆するデータの取得に成功した。【結論】MALDI-IMS とショットガン・プロテオミクスを組み合わせた新しい脳病理解析手法は AD 脳の病態理解に有用である。

P295 タウオパチーにおける BRCA1 と tau の共凝集の検討

栗原 正典^{1,2}, 間野 達雄³, 齊藤 祐子³, 村山 繁雄³, 岩田 淳^{1,4}, 戸田 達史¹

¹東京大学大学院医学系研究科神経内科学, ²日本学術振興会特別研究員 (DC²), ³東京都健康長寿医療センター神経病理学 (高齢者ブレインバンク), ⁴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 (AD) 脳の神経細胞において、本来核内で DNA 修復に関わる BRCA1 は細胞質で tau と共凝集しており、その結果 DNA 傷害が蓄積することにより病態を改善できる可能性がある。この共凝集を阻害することにより病態を改善できる可能性があり、BRCA1 と tau の共凝集の機序について検討した。【方法】tau 側の構造を検討するため、AD 以外のタウオパチーである Pick 病・進行性核上性麻痺 (PSP)・大脳皮質基底核変性症の剖検脳で免疫染色を行い、BRCA1 と tau 凝集体の共局在の有無を検討した。またサルコシル不溶性画分のウェスタンブロットにより不溶性 BRCA1 の有無を検討した。BRCA1 側の構造を検討するため、HEK 細胞にタグ付き全長・欠失変異 BRCA1 プラスミドを導入し、tau 凝集誘導下の共凝集の有無を検討した。【結果】AD の他に Pick 病の Pick 球、PSP の globose type 神経原線維変化・glial coiled body においても BRCA1 の共局在を認め、凍結脳が入手可能だった PSP においてはサルコシル不溶性 BRCA1 を確認した。細胞内 tau 凝集モデルにおいて BRCA1 の BRCT ドメインを含む C 末端側を欠失した時のみ BRCA1 共凝集を認めず、C 末端側のみで共凝集を認めた。【結論】AD とは含まれる tau のアイソフォームや凝集体の構造が異なる Pick 病・PSP の tau 凝集体においても BRCA1 の共凝集を認めること、BRCA1 の C 末端側が tau との共凝集において重要なことが示唆された。

P297 APP 依存的な新規タウ分泌現象の発見

佐藤 玄謙¹, 堀 由起子¹, 春日 健作², 池内 健², 富田 泰輔¹

¹東京大学薬学系研究科機能病態学教室, ²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

アルツハイマー病においては、まず細胞外にアミロイドβペプチド (Aβ) 蓄積病理が生じ、細胞内におけるタウ蓄積病理の引き金となる。タウ蓄積病理の拡大は神経細胞死と強く相関するため、Aβ がタウ蓄積病理拡大を引き起こすメカニズムの解明は重要である。

これまでに、生理的・病理的条件下で細胞外液中にタウが分泌され、この分泌がタウ蓄積病理の拡大に寄与することが報告されている。Aβ 蓄積は細胞内輸送を障害するため、その周囲では Aβ 前駆体タンパク質 APP を含む様々なタンパク質が蓄積している。そこで、Aβ 誘導性タウ蓄積病理形成機構として、タウ分泌に対する APP の影響について検討した。

タウを過剰発現した Neuro2a 細胞を用い、その上清中に分泌タウを検出した。この細胞株に対し、APP 過剰発現により分泌タウ量が増加すること、一方、APP ノックアウトにより分泌タウ量が減少することを見出した。さらに、APP を代謝し Aβ 産生に関わる各セクレターゼに対する阻害剤を用いた薬理的検討を行った。αβセクレターゼ阻害剤によって分泌タウ量の増加、γセクレターゼ阻害剤によって分泌タウ量の減少がみられた。

以上の結果から APP 依存的なタウ分泌現象を見出し、Aβ 産生過程の変動が分泌タウ量に影響することが示唆された。今後、その詳細な分子機構を解明するとともに、タウ蓄積病理に対する影響についても検討したい。

P299 咬合不正により誘導される Tau 発現依存性の認知能の低下作用

前芝 宗尚^{1,2}, 鍛冶屋 浩^{2,3}, 堤 貴司^{2,4}, 都築 尊¹, 右田 啓介⁵, 大野 純²

¹福岡歯科大学咬合修復学講座, ²福岡歯科大学口腔医学研究センター, ³福岡歯科大学細胞分子生物学講座, ⁴福岡歯科大学総合歯科学講座, ⁵福岡大学薬学部医薬品情報学教室

【目的】近年、歯の喪失による咬合機能の低下が認知能の低下に相関することが疫学的や動物行動学的解析により報告されている。しかしながら、咬合性外傷などの咬合不正と認知能との関連性については未だ不明である。そこで、今回咬合不正による認知能への作用とその機序について明らかにすることを目的とした。【材料と方法】実験は、若年者想定 2 ヶ月齢と高齢者想定 12 ヶ月齢マウスを用いた。咬合不正モデルマウスは上顎右側臼歯部咬合面にワイヤーを接着し過剰咬合を負荷した。マウスを無処置群、咬合不正 1 週間後、咬合不正 4 週間後群にわけ、8 方向性放射状迷路試験と新奇物質探索試験による行動学的認知能の評価を行った。その後、各々の群のマウスを環流固定し、全脳における認知症発分子の発現を免疫染色法により調べた。さらに、海馬領域を回収し Western blotting 法と定量性 RT-PCR 法により同様な分子の発現を調べた。【結果と考察】2 ヶ月齢マウスにおいて咬合不正により認知能が 12 ヶ月齢マウスのレベルにまで有意に低下した。同時に、2 ヶ月齢マウスでは咬合不正による海馬領域の Tau タンパク質の有意な増加と CA3 における局在が増加した。また、12 ヶ月齢マウスは本来認知能の低下や海馬領域の APP や Tau タンパク質増加が認められ、咬合不正による有意な認知能の低下は認められなかった。以上より、咬合不正は認知症発物質の発現を増加させ、認知能を低下させると考えられた。

P296 Sirt2 increases tau phosphorylation via ERK activation

Zhou Chunyu¹, Jung Cha-Gyun¹, Atsushi Watanabe², Taslima Ferdous¹, Abdelhamid Mona¹, Makoto Michikawa¹

¹Dept of Biochemistry, Nagoya City Univ Gradu Sch of Med Sci, Nagoya, Japan, ²Lab of Research Advancement, Research Institute, NCGG, Obu, Japan

Although increasing evidence has indicated that brain insulin dysfunction is a risk factor for Alzheimer's disease (AD), the underlying mechanisms by which insulin deficiency may impact the AD pathogenesis remain largely unknown. In this study, by using streptozotocin (STZ)-induced insulin deficient diabetic APP transgenic mice (Tg2576), we performed a proteomic study assessed by two-dimensional gel electrophoresis (2-DE) coupled with LC-MS/MS analysis in order to identify differentially expressed proteins. We found that Sirtuin2 (Sirt2) is up-regulated in STZ-treated mice brains. Overexpression of Sirt2 in Neuro2a-P301L cells overexpressing human tau increased phosphorylated (p)-tau and p-ERK levels. Conversely, knockdown of Sirt2 decreased p-tau and p-ERK levels. Furthermore, ERK inhibitor treatment decreased p-tau induced by Sirt2 overexpression. However, the overexpression of Sirt2 in HEK-APP cells did not alter Aβ production. Together, our results indicate that increased level of Sirt2 caused by insulin deficiency may impact AD pathogenesis by increasing p-tau through ERK pathway, and Sirt2 may therefore be a suitable target for therapeutic intervention of AD.

P298 Syk 阻害薬がタウ蛋白リン酸化・オリゴマー化に及ぼす影響

山口 智久¹, 濱野 忠則², 定 清直³, Nicholas M Kanaan⁴, 佐々木宏仁¹, Shu-Hui Yen⁵, 浅野 礼¹, 榎本 崇¹, 白藤 法道¹, 上野亜佐子¹, 井川 正道¹, 山村 修¹, 中本 安成¹

¹福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (2), ²福井大学医学部認知症医学推進講座, ³福井大学医学部ゲノム科学・微生物学, ⁴Michigan State University, ⁵Mayo Clinic Jacksonville

【背景】神経原線維変化 (NFT) は、アルツハイマー病の特徴的病理学所見であり、高度にリン酸化したタウ蛋白から構成される。Spleen tyrosine kinase (Syk) は、非受容体型のチロシンキナーゼであり、近年 Syk と AD が関連する可能性について報告されている。今回 Syk 特異的阻害薬 (BAY61-3606) がタウ蛋白のリン酸化、およびオリゴマー化に及ぼす影響につき検討した。【方法】Tet Off 誘導系により野生型タウ蛋白 (4R0N) を発現するヒト神経芽細胞腫細胞株 (M1C 細胞) を用い、Syk 阻害薬によるリン酸化タウ、およびオリゴマー化の減少作用を、様々なリン酸化タウ抗体およびオリゴマー化に及ぼす影響につき検討した。【結果】Tet Off 誘導系により野生型タウ蛋白 (4R0N) を発現するヒト神経芽細胞腫細胞株 (M1C 細胞) を用い、Syk 阻害薬により種々のリン酸化タウ抗体 (PHF-1, CP13, AT180, AT270) で認識されるリン酸化タウが減少していた。また重合を促進する TauC3 により認識される C 末端が切断されたタウも、Syk 阻害薬により減少していた。またオリゴマー化も減少していた。また Syk 阻害薬は代表的タウ蛋白リン酸化酵素 GSK3β を不活性化させた。また Syk 阻害薬により LC3-II/ I 比の増加、ならびに P62 の減少が示された。これはオートファジーの活性化を示唆する。【結論】Syk 阻害薬は、タウオパチーの治療に有望である可能性が示唆された。

P300 バイオメタルキレート剤クリオキノールによるタウオリゴマー形成抑制機構

濱野 忠則¹, Zhu Feiyang^{1,2}, Lin Gaoping^{1,3}, 浅野 礼¹, 白藤 法道¹, 佐々木宏仁¹, 山口 智久¹, 遠藤 芳徳¹, 榎本 崇¹, 上野亜佐子¹, 井川 正道¹, 山村 修¹, Yen Shu-Hui⁴, Kanaan Nicholas M⁵, 中本 安成¹

¹福井大学医学部内科学 (2), ²浙江省同德医院, ³浙江省人民医院, ⁴Mayo Clinic Jacksonville, ⁵Michigan State University

【目的】神経原線維変化 (NFT) は、タウ蛋白のリン酸化、オリゴマー形成を介した重合促進により形成される。Zn は NFT と共存し、タウのリン酸化を促進する。クリオキノール (CQ) は血液脳関門を通過する Zn²⁺、Cu²⁺ のキレート剤である。今回 CQ によるタウ蛋白リン酸化・オリゴマー形成の抑制につき検討した。【方法】TET-OFF 誘導系により野生型タウ (4R0N) を発現する神経系細胞に対し 1~5μM の CQ を 24~48 時間投与し、総タウ、およびリン酸化タウの変化をウェスタンブロット (WB) 法を用いて検討した。また画分法を用い、サルコシル不溶性画分のタウも検討した。TOC1 抗体を用いたドットプロット法によりオリゴマー化の変化も検討した。タウリン酸化酵素活性 (JNK)、および脱リン酸化酵素 (PP2A) 活性についても検討した。【結果】1~5μM の CQ によりリン酸化タウ、総タウともに減少した。CQ により JNK 活性低下、および PP2A の活性亢進を認めた。CQ により P62、ユビキチン化タウの減少が認められた。サルコシル不溶性画分のタウ、オリゴマー化も減少した。CQ (< 10 μM) による細胞死の誘発はなかった。【結論】CQ により総タウ、リン酸化タウ、そしてオリゴマー化が減少した。これらはタウリン酸化酵素 JNK の活性化低下、ならびにプロテアソーム、オートファジーの活性化を介する可能性が示唆された。今後のさらなる検討が必要であるが、CQ は早期タウオパチーの進行抑制に有用である可能性が示唆された。

P301 マウス腎臓における微小管結合タンパク質タウの発現

宮坂 知宏¹, 常 嘉瑞¹, 姚 シビ¹, 角田 聡子¹, 建部 陽嗣², 徳田 隆彦²

¹同志社大学生命医科学部神経病理学研究室, ²量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部

【目的】 微小管結合タンパク質タウは、主にニューロンとオリゴデンドロサイトで見ることが知られているが、神経以外の組織におけるタウの存在はよく分かっていない。本研究では、マウスの末梢組織におけるタウ発現細胞の同定を試みた。

【方法】 野性型マウスおよびタウノックアウトマウスの末梢臓器からパラフィン包埋切片またはピラトーム切片を作成し、免疫組織染色法によりタウ発現細胞の同定を行った。また、凍結組織を用いたウエスタンブロッティング法、RT-PCR法により、発現するタウのリン酸化および isoform について解析した。

【結果】 腎臓の足細胞で特異的なタウの発現を認めた。このタウは複数の抗タウ抗体で標識され、超解像顕微鏡 (STED) による解析の結果、微小管上に分布していた。生化学的分析の結果、足細胞で発現されたタウは高度にリン酸化されていた。また、その isoform は主に ON4R 型であり、脳に発現するタウと類似していた。タウノックアウトマウスでは尿中の尿素窒素と尿中クレアチニンの減少が認められた。現在、アルツハイマー病のバイオマーカーとして期待される血漿中リン酸化タウ値に対する腎障害の影響について解析中である。

【結論】 タウは一部の末梢組織でも発現が認められ、生理機能を有している可能性が考えられる。また、このような神経タンパク質を発現する末梢細胞の変性が血液バイオマーカーに与える影響についても考慮する必要がある。

P303 In vivo におけるタウのリン酸化と微小管結合能への影響

萩田 彩香, 角田 聡子, 延原 美香, 角田 伸人, 宮坂 知宏
同志社大学大学院生命医科学研究科

【目的】 タウオパチー脳では、微小管結合タンパク質タウが凝集し、封入体を形成している。このようなタウは微小管への機能が失われていることから、タウオパチーの発症機構に過剰リン酸化によるタウの機能損失が想定されている。しかし、実はこれまでに in vivo においてリン酸化がタウの生理機能に影響を及ぼす事を示した報告はない。本研究では、脳を用いた微小管分画法を再構築し、マウス脳におけるタウのリン酸化と微小管結合能への影響について検証した。

【方法】 脳ホモジネートを2段階の超遠心を行うことにより、安定型微小管、動的微小管、可溶性チューブリンの画分に分け、各画分中のタンパク質をウエスタンブロッティング法により定量した。

【結果】 はじめに一過性のリン酸化の影響について検証した。低体温マウス脳のタウは、正常体温に比べ高度にリン酸化されており、可溶性チューブリン画分に回収される割合が有意に増加していた。次に、脳成熟にともなうタウの挙動についても検証した。生後7日目までのマウス脳では、リン酸化された遊離型タウと動的微小管・可溶性チューブリンが豊富であった。一方、脳成熟(生後14日以降)にともない、タウの脱リン酸化と微小管への結合および安定型微小管の形成が認められた。現在、タウ Tg マウス脳を用いた解析を行っている。

【結論】 マウス脳においてリン酸化はタウの微小管への生理機能を制御する。

P305 Toxic effects of α -synuclein oligomers on endothelium involved in DLB pathology

王 誠¹, 鷹見 洋一¹, 山本 浩一¹, 中嶋 恒男¹, 武田 朱公², 竹屋 泰¹, 中神 啓徳³, 薬木 宏実¹

¹大阪大学大学院医学系研究科, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ³大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学

α -synuclein (SNCA) is well identified as the key component of Lewy bodies implicated in DLB and SNCA oligomers appear neurotoxic. Although the symptoms of DLB such as fluctuating cognitive function and marked sensitivity of antipsychotics could be modified by cerebral blood flow and vascular permeability, pathological roles of exogenous SNCA oligomers in endothelial cells (ECs) were yet to be investigated. First, Thioflavin T assay confirmed a higher aggregation propensity for recombinant SNCA pre-formed fibrils (PFF) and the combination of active monomeric recombinant SNCA and PFF (rSNCA+PFF). In the analysis of the effect of the conformational variance of SNCA on endothelial functions, the treatment with PFF or rSNCA+PFF showed induction of inflammatory molecules such as TNF- α , IL-6, and IL-1 β in HUVEC by qPCR analysis, along with reduced eNOS expression possibly due to NF κ B activation. On the other hand, SNCA aggregate, which was generated from PFF or rSNCA+PFF by long time incubation, did not confer any inflammatory changes in HUVEC. These results indicated that the toxic effects of interstitial SNCA oligomers on cerebral ECs might partially be related to DLB pathology.

P302 タウ ELISA の剖検脳での検討

篠原 充¹, 田代 善崇¹, 鈴木 香¹, 福森 亮雄¹, 森島 真帆², 村山 繁雄², 里 直行¹

¹国立長寿医療研究センター分子基盤研究部, ²東京都健康長寿医療センター

【目的】 タウは、 $A\beta$ と共にアルツハイマー病 (AD) の脳内の主蓄積物であり、定量的評価は欠かせないが、ELISAでの検討は十分にされていない。そこで様々なタウ ELISAを導入し、脳内でのタウの蓄積を評価した。

【方法】 補足抗体と検出抗体にタウのN末端からC末端までの抗体を組み合わせ、複数のサンドイッチ ELISAを構築した。それら ELISAを用いて、AD患者脳とコントロール (非AD患者) 脳 (前頭葉領域) での反応性の違い、またAD病態や神経変性マーカーとの相関性を評価した。

【結果】 界面活性剤不溶性の画分で測定できるタウの量は、抗体のエピトープ部位によって大きく異なることが分かった。N末端から中間部位の抗体を組み合わせた場合は、非AD患者でタウの量が多くなる一方で、中間部位から特にC末端部位の抗体を組み合わせた場合に測定できるタウの量は、非AD患者では少ないものの、AD患者脳では著しく増大することが分かった。またそのような中間部位からC末端部位を組み合わせた ELISAの方が、AD患者と非AD患者の区別が容易であり、プラークステージや $A\beta$ の量、神経炎症マーカーともよく相関することが分かった。可溶性画分についてはAD患者間でのばらつきが大きいこともあり、不溶性画分のような明確な違いを見出すことはできなかった。

【結論】 中間部位からC末端部位の抗体を組み合わせたタウ ELISAが、脳内の病的なタウの蓄積や他の神経変性をよく反映できると考えられた。

P304 Strain-Specific Autophagic Clearance of Seed-Dependent Tau aggregates by Lithium

Uddin Mohammad Nasir¹, Montasir Elahi^{1,2}, 下中翔太郎^{1,3}, 角田 宗一郎⁵, 石黒 浩一², 本井ゆみ子^{1,2,4}, 服部 信孝^{1,2,3,4}

¹順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座, ²順天堂大学大学院脳神経内科, ³順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター, ⁴順天堂医院認知症疾患医療センター, ⁵研究基盤センター形態解析イメージング研究室

Background: An autophagy enhancing drug, lithium, has been shown to reduce aggregated proteins such as Huntingtin, α -synuclein, and Prion protein, however there has been no report on tau using cell models. **Methods:** SH-SY5Y cells, transfected with Tau-CTF24 (243-441), were introduced by human brain seeds including Alzheimer's disease (AD), Progressive supranuclear palsy (PSP) and Corticobasal degeneration (CBD). Double labeled cells by GFP-CTF24 and mCherry-LC3 were established. **Results:** After 48-hour LiCl treatment, AD seeds decreased insoluble tau accompanied with LC3-II elevation. Electron microscopic analysis demonstrated the increased autophagic vacuoles (AVs). The number of puncta stained with both GFP-CTF24 and mCherry-LC3 were observed only in LiCl-treated cells. L690, 330 (inhibitor of Inositol monophosphatase [IMPase]) decreased insoluble tau and elevated AVs, resembling LiCl effects. Interestingly, LiCl effect on insoluble tau was much smaller in CBD than in AD, although the reduction of aggregates in PSP was comparable with AD. **Conclusion:** Aggregated tau protein is likely to be degraded by LiCl-induced autophagy in a strain-specific manner, related to IMPase inhibition.

P306 Characterization of propagation patterns of distinctive alpha-synuclein strains

Liu Yanchen¹, Yuta Ukawa¹, Tatsuo Mano², Masanori Kurihara², Tatsushi Toda², Atsushi Iwata^{2,3}, Airi Tarutani¹, Taisuke Tomita¹

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学, ²東京大学医学系研究科神経内科学, ³東京都健康長寿医療センター脳神経内科

Synucleinopathies are neurodegenerative diseases characterised by the accumulation of alpha-synuclein (aS) aggregates including PD, DLB, and MSA. Abnormal aS spread in a prion-like manner. Though evidence proposed that conformational differences between aS strains result in various disease phenotypes, the detailed mechanisms are yet to be discovered. We tried to find the differences in propagation patterns between each aS strains using prion propagation models. We prepared preformed fibrils (PFFs) from recombinant aS from E. coli. We also isolated aS fibre fractions obtained from DLB or MSA patients. We injected mice with PFFs and fibres at striatum, olfactory bulb, pons or cerebellum, and observed the pathology at various locations where related to aS pathology. We also amplified aS strains using in vitro seeding assays. Their seeding property and structural differences were analysed by thioflavin assay and electron microscopy respectively. We found that the conformational structure and seeding activity is different between strains. Our results confirmed that the progressive spread of aS in both in vitro and in vivo conditions and seeding activities were different between strains.

P307 多系統萎縮症患者脳内に蓄積した α シヌクレインの翻訳後修飾の解析

亀谷富由樹¹, 松原 知康², 安藤 孝志³, 長谷川一子⁴, 村山 繁雄², 吉田 真理⁵, 長谷川成人¹

¹東京都医学総合研究所, ²東京都健康長寿医療センター, ³名古屋大学医学部, ⁴国立病院機構相模原病院, ⁵愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】多系統萎縮症 (MSA) 患者脳内では主にオリゴドンドロサイト内に α シヌクレイン (α SN) がアミロイド様線維となり, 封入体を形成し蓄積することが知られ, その病態と密接に関係していると考えられている。本研究では, MSA 罹病期間と蓄積した α SNに生じた翻訳後修飾 (PTMs) との関連性について検討した。【方法】MSA で罹病期間の短い症例3例, 長い症例を2例について, サルコシル不溶画分に回収された蓄積 α SNを, トリプシン・LysCによる酵素消化後, 高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MSMS) を用いて分析し, α SNに生じたPTMsを同定した。罹病期間の短い症例および長い症例で α SNアミノ酸残基ごとにPTMの種類等について検討した。【結果および考察】蓄積した α SNには, Lys残基のアセチル化, メチル化およびユビキチン化, Met残基の酸化, Ser, Thr, Tyr残基のリン酸化, AsnおよびGln残基の脱アミド化が生じていることが判明した。また, 罹病期間の長短によって, 一部Lys残基のユビキチン化に差が見られた。最近, クライオ電顕による解析でMSAにおける蓄積した α SN線維構造が明らかにされている。本研究で明らかとなったPTMsを, クライオ電顕からの α SN線維構造情報に当てはめ検討すると, 明らかとなったPTMsは, その α SN線維構造を反映していると考えられた。

P309 演題取り下げ**P308** PGK1によるリソソームを通じたTDP-43凝集抑制作用

田中 良夫¹, 亀谷富由樹², 竹谷 浩介¹, 長谷川成人², 江藤 真澄¹

¹岡山理科大学獣医学部獣医学科, ²東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野

【目的】プログラニュリン (PGRN) 遺伝子のハプロ不全はTDP-43蓄積を主徴とする前頭側頭葉変性症の原因となる。我々は, PGRNがリソソーム酸性化を促進することで, TDP-43蓄積を抑制していることを示唆した。本研究では, PGRNと相互作用する候補因子に着目して, リソソーム酸性化を促進する因子を探索した。

【方法】PGRNと相互作用する候補因子を同定するために, PGRNのC末端にMycタグをつけたPGRN-Mycを細胞に発現させ, 抗Myc抗体で免疫沈降したサンプルを質量分析法によって解析した。次に, 得られた因子を細胞に発現させ, リソソーム酸性化に与える影響を調べた。さらに, オートファジーや易凝集性のTDP-43領域である162C (EGFP-162-414) の凝集に与える影響を調べた。

【結果】解糖系を構成する酵素であるPGK1の過剰発現によって, リソソーム酸性化が促進した。さらに, オートファジーマーカーであるLC3IIの解析から, オートファゴソームがリソソームと融合するまでの過程が促進していた。PGK1の酵素活性を高める薬物を投与すると, 162Cの凝集が抑制された。一方で, PGK1を発現抑制すると, 162Cの凝集は促進した。

【結論】PGK1がリソソーム機能を高めることで, 易凝集性のTDP-43をオートファジーにより分解することが示唆された。

P310 Intracortical and corticospinal spreading of TDP-43 in mouse FTLD/ALS models

坪口晋太郎¹, 中村 由香², 石原 智彦¹, 加藤 泰介³, 小山 哲秀⁴,

佐藤 時春², 吉田 富⁵, 上野 将紀², 小野寺 理^{1,3}

¹新潟大学脳研究所神経内科, ²新潟大学脳研究所システム脳病態学分野, 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, ⁴新潟大学医歯学総合研究科法医学分野, ⁵パーク神経学研究所

【Objective】Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are neurodegenerative diseases, characterized by TAR DNA binding protein (TDP-43) inclusions in the cerebral cortex and upper/lower motor neurons (UMN/LMNs), respectively. Although FTLD/ALS show expansion of degenerating areas, it remains unknown whether pathological TDP-43 spread in the cortical or UMN-LMN connections. Here, we established novel mouse FTLD/ALS models to investigate TDP-43 transmission. 【Methods】Adeno-associated virus (AAV) expressing mutant TDP-43 was injected into the motor cortex of wild type, human TDP-43 transgenic, or plexinA1 knockout mice which maintain direct corticomotoneuronal connections. TDP-43 inclusions were histologically examined. 【Results】Cytoplasmic TDP-43 aggregations were observed in the motor cortex after AAV injection. However, TDP-43 inclusions did not appear in non-infected cortical region or LMNs even at months after injections. 【Conclusions】TDP-43 does not spread between intracortical regions or UMN-LMN in mouse models. Further investigation will be required to find the mechanism and additional factors for TDP-43 spreading.

P311 Neurodegeneration of Vmes-Vmo due to PDL damage by tooth extraction

Dhar Ashis, 後藤 哲哉
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

【Purpose】The sense of the periodontal ligament (PDL) is transmitted to the trigeminal mesencephalic nucleus (Vmes) and plays an important role in mastication. Our study aimed to clarify the degeneration of Vmes and trigeminal motor nucleus (Vmo) neurons due to tooth extraction. 【Methods】Our research has been approved by the Kagoshima University Animal Care Committee (D18008). Bimaxillary molars in C57BL/6J mice were extracted. Immunocytochemical analysis and anterograde and retrograde injections using Fluoro-gold (FG), adeno associated virus (AAV), and biotinylated dextran amine (BDA) were performed. 【Results】Using tracers we confirmed neuronal projection from Vmes to PDL in mice. After tooth extraction, ATF3-immunoreactive (IR) Vmes appeared within 5 days, and cleaved caspase 3-IR neuronal death were found at day 7 and after. Nuclear TDP-43 of Vmo partially disappeared one month after tooth extraction, and 6 months later, nuclear TDP-43 disappeared in 19% of Vmos neurons. 【Conclusion】Tooth extraction induce initial Vmes neurodegeneration, which results in later TDP-43 related Vmo neurodegeneration.

P312 百寿者・超高齢者対象大規模研究にみる究極の老化過程での認知機能特性と遺伝学的特徴

西本 祥仁^{1,2}, 佐々木貴史², 阿部由紀子², 江口 洋子³, 三村 将³,

広瀬 信義^{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報徳会宇都宮病院内科

【目的】百寿者の認知機能から正常加齢現象における認知機能特性を把握し, その遺伝学的特徴を考察する。

【方法】85歳~89歳で自立した超高齢者1,015名と100歳~115歳の百寿者543名の認知機能評価を行い, 究極の老化過程で観察される認知機能特性を検討した。さらに特徴的な認知機能パターンを示す健康超高齢者のゲノムを用いたmicroarrayで340万座位一塩基多型の遺伝型を推定し, 2項ロジスティック解析で有意に関連を示す遺伝子を同定した。

【結果】MMSEのスコアは自立した超高齢者で 26.0 ± 2.8 , 百寿者で 15.8 ± 6.3 であり, 百寿者のMMSEの項目の中で物品呼称 (鉛筆・時計を呼称) と言語理解・従命 (紙を持ち折りたたんで置く3段階) の項目が維持されていた。またこれらの項目は百寿者においてADLと有意に関連を示していた。(いずれの項目も $p < 0.001$, Pearsonの相関係数 > 0.40) さらに超高齢者のゲノムに対するGWASの結果から, 言語理解・従命の機能保持には特定の遺伝子の調節領域の多型が重要である可能性が示唆された。

【結論】究極の老化過程にある百寿者では物品呼称と言語理解・従命が保たれていることが特徴として認められた。さらにこれらの機能保持が特定の遺伝子の調節領域と関連する可能性が示された。同定された遺伝子多型の影響が他の長寿者コホート研究でも再現されるのか, さらに個々の遺伝子制御が認知機能に影響する分子メカニズムの解明が今後の課題となる。

P313 ヒト死後脳に由来する DNA, RNA の品質管理

長谷川舞衣¹, 宮下 哲典¹, 春日 健作¹, 原 範和¹, 月江 珠緒¹, 齋藤 祐子², 赤津 裕康³, 橋詰 良夫⁴, 柿田 明美⁵, 吉田 眞理⁶, 村山 繁雄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東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク, ³名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学分野, ⁴福祉村病院神経病理研究所, ⁵新潟大学脳研究所病理学分野, ⁶愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

【背景】認知症をはじめとする神経変性疾患のほとんどは脳にその病態の中心があると考えられる。従って、凍結保存された未固定の生の死後脳組織を研究対象とすることは、脳内のリアルな分子動態を知る上で大変重要である。当然ながらヒトの脳は投薬や死戦期の影響を強く受ける。そのため、凍結保存された死後脳がどの程度の品質を保持しているかを事前に調べておくことの意義は大きい。【目的】当施設は認知症を中心とする神経変性疾患の生体試料を維持・管理・運用するバイオリソースセンターとして活動している。これまでに全国 21 所への医療研究機関から約 2,000 人分（のべ 2,416 サンプル）の死後脳組織の提供を受けてきた。そこでこれまでに抽出した死後脳組織由来の DNA, RNA の品質解析を行う。【方法】DNA, RNA の品質の指標である DIN (DNA integrity number), RIN (RNA integrity number) を測定した。また、臨床・病理情報が利用できる検体については、性別や死後経過時間などと RIN との相関を解析した。【結果・考察】検体全体の RIN の中央値と平均値はそれぞれ 7.7 と 7.45 だった。RT-qPCR に適していると考えられる RIN が 6 以上のサンプルの割合は約 89% であり、NIH NeuroBioBank と同程度だった。また、RNA-seq で要求される品質である RIN が 8 以上のサンプルの割合は約 40% だった。DIN に関しては 2020 年度から測定を開始した。これらの詳細は本集巻にて報告する。

P315 酸化ストレス下における神経炎症を介した神経変性メカニズムの解析

橋本 翔子, 松葉由紀夫, 釜野 直子, 西道 隆臣
理学化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

アルツハイマー病 (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と考えられている。一方、抗酸化物質であるグルタチオ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、脳におけるグルタチオンの減少が神経変性に及ぼす影響を解析した。生体内におけるグルタチオンの合成は、Glutamyl-Cysteine ligase (GCL) によって律される。グルタチオ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) の病理解析を行った。その結果、3 ヶ月齢の GCLC-cKO では、ミクログリア及びアストロサイトの活性化を伴う激しい神経炎症がみとめられ、さらに 8 ヶ月齢になると、神経細胞死に伴う顕著な脳萎縮を示した。このことから、グルタチオン減少による酸化ストレスは、神経炎症を介して神経細胞死を引き起こすことが考えられる。そこで GCLC-cKO の神経炎症に関してさらに解析を行ったところ、Disease-Associated-Microglia (DAM) 特異的遺伝子の発現の上昇や、炎症性細胞死 (Pyroptosis) マーカーの上昇、さらに、ミクログリアによる神経細胞の貪食に関わる補体の上昇などがみとめられた。これらのことから、神経変性疾患における酸化ストレスは、神経炎症性の細胞死を引き起こすと考えられる。

P317 C9orf72 遺伝子関連 FTL/ALS における RAN 翻訳の調整機構の解明

後藤 志帆, 森 康治, 河邊 有哉, 近江 翼, 山下 智子, 池田 学
大阪大学大学院医学系研究科精神医学

C9orf72 遺伝子のノンコーディング領域における異常に伸長した GGGGCC リピート配列は、遺伝性 FTL/ALS (C9 FTL/ALS) の最も頻度の高い遺伝子変異である。このリピート配列は、RAN 翻訳と呼ばれる開始コドン非依存性の翻訳によって Dipeptide Repeat protein (DPR) に翻訳される。C9 FTL/ALS 患者では、RAN 翻訳によって産生された DPR が脳に蓄積し、神経細胞毒性を呈すると考えられている。しかしながら RAN 翻訳の機序は十分に理解されていない。RAN 翻訳の機序を明らかにし、DPR の発現を抑制できれば、新たな治療法の開発に繋がる可能性がある。本研究では C9 FTL/ALS の細胞モデルを用いて、我々が見出した RAN 翻訳関連因子 (TR1 と呼ぶ) が DPR の発現に与える影響を検討した。TR1 をノックダウンした細胞では DPR の発現量が減弱し、TR1 を過剰発現した細胞では逆に DPR の発現量が増加した。また TR1 過剰発現時にはリピート RNA 量の増加はみられなかったことから TR1 がリピート RNA の安定性ではなく RAN 翻訳自体を促進している可能性が示唆された。さらに新規翻訳全体に与える影響を SuNET Assay によって検証したところ、TR1 過剰発現はグローバルな翻訳に比較して DPR 発現量をより選択的に増加させていた。これらの結果から、我々が見出した RAN 翻訳関連因子 TR1 は C9 FTL/ALS における RAN 翻訳を選択的に制御している可能性が示唆された。

P314 Aβ 産生を抑制する FAM3C/ILEI は線虫において記憶学習に関連する

中野 将希, 杉 琢磨, 西村 正樹
滋賀医科大学神経難病研究センター分子神経病理学部門

【目的】分泌タンパク質 FAM3C/ILEI はセクレターゼ活性を阻害せず Aβ 産生を抑制することを見出している。哺乳類脳では広範囲のニューロンに発現がみられ、APP やセクレターゼ複合体などとシナプス前部に共局在しているが、その機能は未だ不明である。今回、線虫 FAM3C オートログの探索から機能解析を試みた。

【方法】線虫 *C. elegans* データベースから FAM3C に相同性を示す分子を探索し、温度走性に基づく記憶学習テストを用いて解析を行った。

【結果】FAM3 の線虫オートログは見出せなかったが、FAM3C に相同性を示すドメイン (CeFAM3CLD) をもつ分子が存在した。温度走性記憶テストから、CeFAM3CLD 変異体のなかに記憶形成が認められない (無走性) 株が含まれることが分かった。無走性株の全ニューロンないし温度走性回路ニューロン AFD 選択的に野生型 CeFAM3CLD を強制発現させたところ、温度走性がレスキューされた。さらに、ヒト FAM3C を強制発現させても不完全ながらレスキューが認められ、FAM3 スーパーファミリーであるヒト FAM3A の発現でも同様の結果が得られた。

【結論】以上の結果は、CeFAM3CLD が温度走性に基づく記憶学習に欠かせない機能を有することを示している。その分子メカニズムは未解明であるが、哺乳類 FAM3C も類似の機能をもつ可能性が示唆された。

P316 神経細胞特異的な転写制御機構から見える孤発性アルツハイマー病の病態

間野かがり¹, 間野 達雄², 鈴木 稜³, 森島 真帆⁴, 村山 繁雄⁴, 戸田 達史², 岩田 淳⁵

¹虎の門病院脳神経内科, ²東京大学医学部附属病院脳神経内科, ³東京大学新領域創成科学研究所メディカル情報生命専攻, ⁴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, ⁵東京都健康長寿医療センター脳神経内科

【目的】孤発性アルツハイマー病 (AD) 剖検脳から神経細胞核を抽出しヒストン修飾解析を行い、神経細胞における遺伝子発現制御の変化を明らかにする。特に、active promoter に関連するヒストン修飾およびオープンクロマチン領域について解析を行った。【方法】AD 及び正常コントロール (NC) 各 20 例の剖検脳から神経細胞核を取得し、抽出したヒストン DNA 複合体から H3K4me3 が結合するゲノム領域をクロマチン免疫沈降により濃縮。次世代シーケンサーにより塩基配列を決定した。また、転写活性化ゲノム領域であるオープンクロマチン領域を ATAC (Assay for Transposase-Accessible Chromatin)-seq を用いて取得した。Active promoter からオープンクロマチン領域である領域について解析を行い、AD 神経細胞に特異的な転写制御機構を高精度に網羅的に探索した。【結果及び考察】AD 神経細胞においてヒストン修飾量が有意に変化している領域を 22 箇所見出した。この中で microRNA-124 は、BACE1 を介した Aβ 蓄積に関与することが知られており、その上流にヒストン修飾の変化があることを示唆していると考えられた。また、ヒストン修飾変化領域の gene ontology 解析では、オートファジー関連 term が濃縮され、特に mTOR-Becn1 パスウェイ上に複数の遺伝子が検出された。このことは、異常タンパク質の蓄積を背景に持つ AD の病態にヒストン修飾の変化を介したオートファジーの異常が関与している可能性を示唆していた。

P318 Aβ 産生を抑制する ILEI/FAM3C の転写制御メカニズム解析

渡邊 直希, 中野 将希, 西村 正樹
滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】脳内 Aβ 産生抑制活性を有する ILEI/FAM3C の発現は、AD 脳において転写レベルで負に制御されることを示してきた。本研究では、ILEI の転写制御機構を解明することを目的とした。【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。この配列から転写因子結合モチーフデータベースを用いて候補因子を選出し、培養細胞での発現誘導や発現抑制、ゲルシフトアッセイを行った。HEK293 及び Neuro-2a に対するゲノム編集で、同定した転写調節領域を欠損させた細胞株を樹立した。また、剖検脳組織の核タンパク質を用いた Western 解析で各転写因子の発現レベルを評価した。【結果】ILEI 転写開始点上流で弱い転写活性および強い転写活性を示す領域を同定した。このうち強い転写活性領域はヒトとマウスで配列に相同性が認められた。強制発現及び knockdown から内在性転写因子として有力な 3 候補を確認した。強い転写活性を示す DNA 配列に対し、2 候補の直接結合が示された。このプロモーター配列をゲノム編集により欠失させると内因性 ILEI 発現は低下することを確認した。剖検脳の検討からは、AD 脳でこの 2 因子の発現が有意に減少していることが示された。【結論】ILEI 遺伝子のプロモーター領域と内因性転写因子を同定した。AD 脳では ILEI の発現レベルが転写レベルで低下するが、その原因は転写因子の発現低下によることが示唆された。

P319 ABCA7, SORL1, TREM2 におけるアルツハイマー病関連レアバリエーションの探索

原 範和¹, 宮下 哲典¹, 尾崎 浩一², 新飯田俊平², Liu Lixin¹, 樋口 陽¹, 朱 斌¹, 月江 珠緒¹, 春日 健作¹, 桑野 良三^{1,3}, 岩坪 威¹, J-ADNI⁵, 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ³旭川荘総合研究所, ⁴東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ⁵Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

【目的】大規模なゲノムワイド関連解析を通じてアルツハイマー病 (AD) に関連する遺伝子座が 20 以上同定されている。さらにこれらの遺伝子座から、ハイリスクなアミノ酸変異を伴うレアバリエーションの発見が相次いでおり、それらは *ABCA7*, *SORL1*, *TREM2* の 3 遺伝子に集中している。しかし、こうした知見のほとんどは白人集団の解析から得られており、日本人においても同様のレアバリエーションが存在するかどうかはわかっていない。そこで本研究は、AD に関連するハイリスクレアバリエーションを 3 つの日本人コホートをを用いて探索した。【方法】Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) コホートから 140 名の AD 患者および 147 名の認知機能正常高齢者を選抜し、エクソームシーケンシングを実施した。*ABCA7*, *SORL1*, *TREM2* に存在するアミノ酸変異を伴いつつアルル頻度 5% 未満のレアバリエーションに絞り込み、AD との遺伝的関連を評価した。そして、候補となった変異を新潟大コホート (AD 群 2181 名, 対照群 2489 名) および長寿研コホート (AD 群 2081 名, 対照群 1773 名) を用いて検証した。【結果・考察】J-ADNI コホートのエクソーム解析から条件を満たすレアバリエーションを *ABCA7* に 23 個, *SORL1* に 21 個, *TREM2* に 5 個, 同定した。現在、新潟大および長寿研コホートの検体について候補変異のタイピングを進めている。発表ではこのタイピング結果について報告したい。

P321 Btg2 遺伝子欠損マウスにおける慢性脳低灌流の影響

鈴木 香¹, 篠原 充¹, 田代 善崇¹, 新堂 晃大², 福森 亮雄¹, 真下 知士³, 冨本 秀和², 里 直行¹

¹国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療研究センター分子基盤研究部, ²三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学, ³大阪大学大学院医学系研究科実験動物学教室

我々は糖尿病合併アルツハイマー病の病態を解析するため、高齢の糖尿病合併アルツハイマー病モデルマウス APP23; *ob/ob* で発現増加する遺伝子座を調べたところ、TOB/BTG ファミリー分子 B-cell translocation gene 2 (*Btg2*) を見出した。糖尿病では白質病変の併発が多くみられるが、白質病変を誘発する両側総頸動脈狭窄 (BCAS) マウスの白質において *Btg2* 遺伝子の発現が上昇することが報告されている。そこで我々は *Btg2* の機能を明らかにするため *Btg2* 遺伝子欠損 (KO) マウスに BCAS を施し、行動変化・白質病変・グリア細胞の変化を解析した。その結果、オープンフィールド行動試験で BCAS 施術した *Btg2*KO マウス雄の活動量が野生型マウスに比し有意に高かった。BCAS 施術マウスは Sham 群と比較して Kluver-Barrera 染色による白質病変の重症度が高くなる傾向にあり、さらに白質における GFAP, Iba1 および Mac2 免疫陽性面積を検討すると、GFAP, Mac2 が BCAS 施術した *Btg2*KO マウスにおいて高い傾向にあった。またとると *Btg2*KO マウスは BCAS 後に活動量が増加かつ脳内炎症に関与するグリア細胞が活性化傾向にあり、*Btg2* は慢性脳低灌流に起因する白質病変においてグリア細胞活性化に対し抑制的に機能する可能性が示唆された。

P323 C9orf72 遺伝子産物 poly-PR の構造機能連関と毒性獲得機構の解明

金藏 孝介¹, Chen Chen², 山中 喜晃¹, 早水 裕平², 黒田 雅彦¹

¹東京医科大学分子病理学分野, ²東京工業大学物質理工学院

ALS および FTD の主な原因遺伝子である C9orf72 遺伝子がコードする poly (PR) は RNA や蛋白と液液相分離 (LLPS) を起こし、神経毒性を発揮すると考えられている。しかし、液液相分離を起こすペプチド全てが毒性を持つわけではなく、poly (PR) の毒性獲得機構は不明であった。我々は poly (PR) の様々な構造変異体および置換体を作成し、なぜ poly (PR) が毒性を持つのかについて構造機能連関の観点から *in silico*, *in vitro* および *in vivo* で解析した。分子動力学計算によると Pro と Arg が交互に存在する構造は結合エネルギー的には不利であるが、sticker となる Arg と spacer となる Pro の位置関係が相分離を起こすのに適しており、結果として効率良く種々の蛋白質を捕捉し、毒性を発揮することを明らかにした。定量的プロテオームにより、Pro の挿入により数千倍以上蛋白捕捉効率の上昇が観察された。蛋白を効率良く液液相分離で捕捉することにより、結果として Pro と Arg が交互に整列した poly (PR) は蛋白翻訳と核小体の機能を抑制したのに対し、連続した Pro および Arg からなる poly (PR) 変異体では毒性が失われ、細胞内でも LLPS を起こさなくなった。これらのことから、Pro と Arg が交互に並ぶ配列は効率良く LLPS を起こすことに重要であり、poly (PR) の毒性に必須であることが明らかとなった。【参考文献】1. Kanekura et al., Hum. Mol. Genet., 25, 1803-13, (2016) 2. Kanekura et al., Sci. Rep., 8, 12740, (2018)

P320 C9orf72 関連 FTLD/ALS における異常リピーター RNA の蓄積機序

河邊 有哉¹, 森 康治², 山下 智子², 後藤 志帆², 池田 学²

¹医療法人清風会茨木病院, ²大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

C9orf72 のイントロン領域における GGGGCC (G4C2) リピーターの異常延長変異は、家族性前頭側頭葉変性症 (FTLD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を引き起こす。変異保持者の細胞ではリピーター領域を含む RNA の蓄積がみられる。このリピーター RNA は開始コドン非依存性翻訳を受け、細胞障害性を有するジペプチドリピータータンパク (DPR) へと翻訳される。よってリピーター RNA の蓄積を回避できれば C9orf72 関連 FTLD/ALS の新たな治療法となる可能性がある。本研究ではリピーター発現細胞、変異保持者由来の繊維芽細胞、*in vitro* RNA 分解系を用いて、まず RNA エクソソームの活性サブユニットである EXOSC10 がリピーター RNA の分解に直接関与することを明らかにした。続いて DPR が RNA エクソソームに及ぼす影響について検討したところ、アルギニン含有 DPR は EXOSC10 と結合し、RNA エクソソームの内因性基質である核小体低分子 RNA 前駆体を蓄積させた。すなわちアルギニン含有 DPR が RNA エクソソームの活性を阻害することが明らかとなった。実際にアルギニン含有 DPR 発現細胞では共発現させたリピーター RNA の発現レベルが増加していた。これらの結果から DPR による RNA エクソソーム活性の阻害が C9orf72 変異 FTLD/ALS におけるリピーター RNA 蓄積の機序となっている可能性が示唆された。

P322 CSF1R バリエーションのキナーゼアッセイによる CSF1R 関連脳症の発症機序解析

朱 斌¹, Liu Lixin¹, 樋口 陽¹, Yusran Adyfitrah¹, 三浦 健², 日崎 直美², 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】CSF1R ヘテロ接合体変異は成人発症の大脳白質脳症の原因となる。CSF1R の両アレル性の変異が小児発症の脳症の原因となることが分かった。本研究は優性、劣性の CSF1R 変異と健常者に認められる良性 CSF1R バリエーションのキナーゼアッセイを行い、CSF1R 関連脳症の発症機を明らかにすることを目的とする。【方法】優性型変異 (p.L786S, p.R777W, p.I794T, p.K820N), 劣性型変異 (p.P132L, p.K627del, p.H643Q, p.T833M), 良性バリエーション (p.R106Q, p.T587I, p.T600M, p.Q753N) を発現する CSF1R プラスミドを作成し、HEK293T 細胞に遺伝子導入した。リガンド依存性に生じる CSF1R の自己リン酸化をリン酸化特異抗体 (pY546, pY708, pY723) を用いて評価し、キナーゼ活性を定量化した。【結果】優性型 CSF1R 変異の CADD スコアは 17, 劣性型は 23.13, 良性バリエーションは 27.5 であった。野生型と比較して、CSF1R 刺激によるキナーゼ活性は優性型 $0.08 \pm 0.004\%$, 劣性型 $25 \pm 6.3\%$, 良性バリエーション $91 \pm 6.7\%$, IL-34 刺激によるキナーゼ活性は優性型 $0.07 \pm 0.002\%$, 劣性型 $27.6 \pm 4.2\%$, 良性バリエーション 94 ± 5.0 であった。【考察】優性型変異のキナーゼ活性はほぼ消失しており、片方のアレルの CSF1R 機能喪失が CSF1R 関連脳症の原因であると思われた。劣性型変異のキナーゼ活性は低下はしているものの残存しており、ヘテロ接合体では発症せず、両アレルに変異が存在することで小児発症の CSF1R 脳症が生じることが想定された。

P324 Aberrant FUS-SFPQ interaction in a wide-range of FTLD spectrum diseases

石垣 診祐^{1,2}, 陸 雄^{2,3}, 吉田 眞理³, 祖父江 元⁴

¹名古屋大学大学院医学系研究科神経変性認知症制御研究部, ²名古屋大学大学院医学系研究科神経内科, ³愛知医科大学加齢医学研究所, ⁴愛知医科大学

FUS is genetically and clinicopathologically linked to FTLD and ALS. We have previously reported that disruption of the FUS-SFPQ interaction leads to an increase in the ratio of 4R-tau/3R-tau, which manifests in FTLD-like phenotypes in mice. Here, we examined FUS-SFPQ interactions in 142 autopsied individuals with ALS/FTLD-FUS, ALS/FTLD-TDP, PSP, CBD, AD, or PiD as well as controls. Immunofluorescent imaging showed impaired intranuclear colocalization of FUS and SFPQ in neurons of ALS/FTLD-FUS, ALS/FTLD-TDP, PSP, and CBD cases, but not in AD and PiD cases. Immunoprecipitation analyses of FUS and SFPQ revealed reduced interactions between the two proteins in ALS/FTLD-TDP and PSP cases, but not in those with AD. Furthermore, the ratio of 4R/3R-tau was elevated in cases with ALS/FTLD-TDP and PSP, but was largely unaffected in cases with AD. We concluded that impaired interactions between intranuclear FUS and SFPQ and the subsequent increase in the ratio of 4R/3R-tau constitute a common pathogenesis pathway in FTLD spectrum diseases.

P325 HCNP 前駆体蛋白ノックアウトマウス海馬ではアセチルコリン量が低下している。

近藤 裕子¹, 間所 佑太¹, 佐藤 豊大¹, 水野 将行¹, 飛田 秀樹², 松川 則之¹

¹名古屋大学医学部脳神経内科, ²名古屋大学医学部脳神経生理学

【背景】内側中隔核-海馬系コリン作動性神経は記憶学習に重要な働きをするが、その調節因子の詳細は不明な点が多い。我々は調節因子の一つとして11アミノ酸のペプチドからなる海馬由来コリン作動性神経刺激因子 (Hippocampal Cholinergic Neurostimulating Peptide: HCNP) をラット海馬より単離精製した。HCNPには186アミノ酸からなる前駆体蛋白 (HCNP precursor protein: HCNPP) が存在する。【目的】HCNPが調節因子であることを調べるため、HCNPP遺伝子ノックアウトマウス海馬におけるアセチルコリン (ACh) 量を比較検討する。【方法】60週齢マウス (wild type 8匹, ノックアウト 8匹) の左海馬 (Bregma; 後方3.1mm, 左方2.5mm, 深さ2.0mm) に透析プローベ (透析膜1mm) を植え込み、数週間安静後、20分間隔でマイクロダイアライシス法により還流液 (速度1μl/min) を1分間回収し、ACh量をHPLC法で測定した。Western Blot法にて同マウス海馬のHCNPP, ChAT, Synaptophysin, VAChTを検討した。免疫組織学的に中隔核ChAT陽性細胞数、電子顕微鏡を用いて海馬Orisensシナプス数を比較した。【結果】4時間経時的に測定し、ACh量は有意にノックアウトで低下していた (F(0.05(1, 11))=6.71, p<0.02)。Western BlotでVAChTは有意に低下していた (p<0.05)。中隔核ChAT陽性細胞に減少はなかったが、CA1 orisens領域のシナプス数の減少を認めた。【結論】HCNPは中隔核海馬系ACh産生調節因子の一つである。

P327 Exosomal microRNAs associated with Alzheimer's disease in an AD mouse model

今村 友裕^{1,2}, グザイリア ママティジャン², 浅井 宏英³, 山崎 亮³, 吉良 潤^{1,2}

¹国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科, ²国際医療福祉大学トランスレーショナルニューロサイエンスセンター, ³九州大学大学院医学研究院神経内科

【Objective】Reliable biomarkers for Alzheimer's disease (AD) are highly needed. As validated blood biomarkers for AD are currently not available, we aimed to identify exosomal miRNAs which are useful as diagnostic biomarkers for AD using an APP-KI (APP^{NL-G-F}) mouse model.

【Methods】Exosomes were extracted from serum of six-month-old APP-KI and wild type age-matched control mice (C57BL/6) by an exoEasy Midi Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA). MicroRNAs (miRNAs) in isolated exosomes were evaluated by the Illumina HiSeq sequencing platform.

【Results】A next generation sequencing analysis revealed differential miRNA expression profiles between APP-KI and wild type mice; only one miRNA was up-regulated and five miRNAs were down-regulated in APP-KI mice. The up-regulated miRNA was reported to be associated with AD and frontotemporal dementia. The most significantly down-regulated miRNA was reported to decrease in response to Aβ peptides in cell culture and APP23 mouse models.

【Conclusion】We identified exosomal miRNAs which are up- or down-regulated in peripheral blood of an AD model mouse at the preclinical stages. These exosomal miRNAs may be useful for early diagnosis of AD in human.

P329 認知症と精神疾患の鑑別における血液バイオマーカーの有用性の検討

樋口 陽¹, 春日 健作¹, 徳武 孝允², 宮下 哲典¹, 茂木 崇治³, 横山 裕³, 福井 直樹³, 染矢 俊幸³, 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新潟大学脳研究所神経内科, ³新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

【背景・目的】近年、認知症と神経症との関係に注目が集まっている。また神経症はうつ病などの精神疾患の病態にも影響を与えることが分かっている。一方日常診療において認知症と精神疾患の鑑別に苦慮することは少なくない。そこで認知機能障害患者および精神疾患患者の血漿炎症性サイトカイン値を比較し、診断バイオマーカーとしての有用性を検討した。【方法】対象を認知機能非障害 (CU) 群 24例、認知機能障害 (CI) 群 53例、および精神疾患 (Psy) 群 63例に層別化した。またCI群は髄液バイオマーカーにおけるアルツハイマー病パターンの有無により2つ (CI-AD群/CI-nonAD群) に分類した。測定された各群の血漿炎症性サイトカイン (IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p 70, IL-13, TNF-α) およびBDNFの値を比較した。【結果】CU, CI, Psy, 3群間の比較においてIL-4とTNF-αはCI群で有意に高値を示した。IL-1βはPsy群で高値、BDNFはPsy群で低値であった。複数のサイトカイン値を組み合わせることで、各群をより明確に弁別可能となった。【結論】血漿炎症性サイトカインは各疾患の背景病理を反映している可能性があり、認知症疾患と精神疾患の鑑別に有用であると考えられた。

P326 Roles of mitochondrial ferritin (FtMt) in neuroinflammation and angiogenesis

Buyandelger Undral, ウォカー ダグラス, 柳沢大治郎, 守村 敏史, 遠山 育夫

滋賀医科大学神経難病研究センター

Mitochondrial ferritin (FTMT) is increased in aging and Alzheimer's disease. FTMT gene mutation is associated with age-related macular degeneration. However, role of FTMT in the brain and retina remains unknown. Here, we examined roles of FtMt in inflammation and angiogenesis

【Methods】The human retinal pigment epithelial cells (ARPE-19) were treated by proinflammatory cytokines, with and without NF-κβ inhibitor. We also examined effects of FTMT knockdown and overexpression. In addition, we employed in vitro angiogenesis assay.

【Results】Proinflammatory cytokines induced FTMT and VEGF expression, while NF-κβ inhibition significantly reduced FTMT expression. VEGF expression was significantly increased by FTMT-silencing. FTMT overexpression reduced VEGF expression and increased pigment epithelial-derived factor (PEDF) mRNA. The in vitro angiogenesis assay showed that conditioned media from FTMT overexpressing cells significantly inhibited endothelial cell growth and tube formation.

【Discussion and Conclusion】The results indicate that proinflammatory cytokines increase FtMt expression via NF-κβ pathway, and FTMT inhibits angiogenesis by reducing VEGF and increasing PEDF.

P328 発達障害原因遺伝子 PQBP1 はアルツハイマー病態を制御する

田中ひかり^{1,2}, 近藤 和¹, 陳 西貴¹, 本間 秀典¹, 田川 一彦¹, 藤田 慶大¹, 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日本学術振興会特別研究員PD

【目的】アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴のひとつに、細胞外アミロイドペータ (Aβ) 凝集体の蓄積が知られる。この特徴に基づいた細胞外Aβ凝集体除去を治療戦略とした複数の臨床試験では、Aβ凝集物を減少させたにも関わらず、認知機能は回復されなかった。これは、AD発症前・Aβ凝集体形成前の分子機構の解明に基づいて、治療戦略を再考する必要性を意味している。そこでAβ凝集体形成前の新規病態を理解し、新規治療戦略を開発することを研究の目的とした。【方法】本研究の先行研究において細胞外Aβ凝集の出現以前に起きる特定タンパク質のリン酸化変化を発見した。本研究では、そのうちのSRRM2に焦点を絞ってリン酸化の病態機能と下流病態を解明した。【結果】SRRM2分子のリン酸化が、超早期ADモデルマウスとAD患者の死後脳で観察され、通常核においてRNAスプライシングタンパクを安定化しているSRRM2が、リン酸化によるTCP1αとの相互作用不全により核輸送を阻害されることを示した。さらにこれにより、知的障害原因遺伝子PQBP1が不安定化され、シナプス関連遺伝子に大きく影響を及ぼすことを明らかにした。そしてAAV-PQBP1による補充治療はADモデルマウスにおけるシナプス表現型・認知機能低下を回復した。【結論】ADのAβ凝集体形成前に生じる新規病態メカニズムを明らかにした。またこの結果からPQBP1をターゲットとした遺伝子治療法の可能性を見いだした。

P330 アルツハイマー病におけるATP感受性K⁺チャネル機能の役割

関谷 倫子, 権 秀明, 榊原 泰史, 近松 幸枝, 飯島 浩一

国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部

ATP感受性K⁺チャネルは、ほぼすべての組織で発現しており、細胞内エネルギー状態を感知し、それを細胞活動へと反映させることで生体活動の維持を担っている。ATP感受性K⁺チャネルをコードするKCNJ8/11遺伝子、ABCC8/9遺伝子の変異は、アルツハイマー病のリスクと考えられる糖尿病や循環器系疾患の発症に関与している。また、ABCC8遺伝子変異は筋萎縮性側索硬化症との関連が、ABCC9遺伝子は加齢性海馬硬化症との関連が示唆されており、ATP感受性K⁺チャネルの機能異常が神経変性疾患にも直接関連していると考えられる。そこで、本研究では、ABCC8/9遺伝子のホモログ遺伝子であるSur (Sulfonylurea receptor) 遺伝子を有するショウジョウバエを用い、アルツハイマー病におけるATP感受性K⁺チャネル機能の役割を検討した。

ヒトアミロイドβペプチド、ヒトタウタンパク質を発現するアルツハイマー病モデルショウジョウバエを用い、Surの欠損あるいは組織特異的なノックダウンが各病態モデルに与える影響を検討した。その結果、Sur機能の欠損は、アミロイドβによる神経毒性を増悪化すること、タウタンパク質のリン酸化を促進し神経変性を悪化させることが明らかになった。本研究では、さらにSur機能欠損による神経変性悪化のメカニズムと、Sur機能亢進による影響についても報告したい。

P331 慢性脳低灌流状態が AIM2・NLRP3 インフラマソームを活性化させる

松山 裕文¹, 新堂 晃大¹, 矢田健一郎¹, 島田 拓弥¹, 脇田 英明², 富本 秀和¹

¹三重大学医学部附属病院脳神経内科, ²藤田医科大学七栗記念病院内科

【目的】インフラマソームによる炎症誘発機構が近年注目されており, その構成蛋白として NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-repeat containing family, pyrin domain-containing 3) や AIM2 (absent in melanoma 2) が挙げられる。今回, 慢性脳低灌流負荷が, インフラマソームを介して脳組織における炎症応答を起こすという仮説のもと, 本研究を行った。【方法】C57BL/6J マウスを用いて BCAS (bilateral common carotid artery stenosis) モデルを作成し, Control, BCAS 2週, 4週目の脳切片で NLRP3, AIM2 による免疫組織学的検討を行った (各群, n = 5)。IL-1 β と IL-18 は ELISA で評価した。また, ヒト剖検脳では, 脳梗塞 (CI 群, n = 4) と脳梗塞を伴わない神経変性疾患 (Control 群, n = 4) を対象に, それぞれの脳切片の NLRP3 および AIM2 の発現を評価した。【成績】免疫組織学的検討では, BCAS2週と4週で NLRP3 および AIM2 インフラマソーム陽性細胞が白質および脳梁に発現しており, Control と比較し有意な陽性細胞数の増加を認めた。ELISA では, BCAS 群で IL-18 および IL-1 β 発現量の増加を認めた。ヒト剖検脳においては, CI 群の梗塞周囲領域において NLRP3 および AIM2 の発現が有意に増加していた。【結論】本研究では, 慢性脳低灌流により NLRP3 および AIM2 インフラマソームの活性化が示唆された。慢性脳低灌流による神経炎症応答に, インフラマソームが関与している可能性がある。

P333 認知機能障害発症におけるセリンリン酸化を介した海馬 IRS1 シグナルの変化

王 蔚¹, 田之頭大輔¹, 福井 裕介¹, 丸山めぐみ¹, 黒岩智恵美¹, 斉藤 貴志², 西道 隆臣³, 田口 明子¹

¹国立長寿医療研究センター統合加齢神経科学研究部, ²名古屋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) 患者死後脳では, インスリン受容体基質 1 (IRS1) のセリン残基 (Ser) のリン酸化が観察されることが報告されているが, この変化が要因の異なる認知機能障害に共通に付随するものであるかについては不明である。本研究では, 糖尿病, 老化, AD それぞれで誘導される認知機能低下における海馬 IRS1 シグナルの変化について検討した。

【方法】各種認知機能障害モデルを用いて, 海馬依存性認知機能, 海馬 IRS1 シグナル, 及びアミロイド β (A β) 等について解析を行った。

【結果】2型糖尿病では, AD 患者死後脳で見られた海馬 IRS1 の Ser307 と Ser1097 のリン酸化亢進が観察されたが, 1型糖尿病では見られなかった。興味深いことに, 海馬 IRS1 の Ser307 を含む特定残基のリン酸化は, 老齢マウスの認知機能低下にも付随することが判明した。しかしながら, これらの認知機能障害モデルには A β 蓄積の変化は観察されなかった。一方, A β が既に蓄積しているにも関わらず認知機能が正常である若齢 APPK1^{NL-G-FNL-G-F} マウス海馬において, IRS1 の Ser307, Ser612 及び Ser1097 のリン酸化が増加しており, 認知機能障害を呈する中年期 APPK1^{NL-G-F} マウスでは, Ser307 以外の 3 箇所のリン酸化亢進が観察された。

【結論】海馬 IRS1 の Ser リン酸化を介した変化は, 2型糖尿病及び老化に伴う A β 非依存性認知機能低下に連動するが, AD においては, 認知機能低下に先んじて惹起され, A β 蓄積に関与することが示唆された。

P335 アルツハイマー病モデルにおける神経炎症に対する全身炎症が与える影響の検討

下川梨津子¹, 小峯 起¹, 伊藤 綾香², 祖父江 顕¹, 斉藤 貴志^{3,4}, 西道 隆臣⁴, 菅波 孝祥², 山中 宏二¹

¹名古屋大学環境医学研究所病態神経科学, ²名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学, ³名古屋大学医学研究科脳神経科学研究所, ⁴理化学研究所脳神経科学研究センター

【目的】近年, 全身性エリテマトーデス (SLE) の患者において認知機能低下リスクが増加することが報告され, 全身性の炎症による末梢免疫の変容が中枢神経の炎症や病態に影響する可能性が示唆されているが, そのメカニズムは不明である。本研究では, 神経炎症がその病態機序に大きく関与するアルツハイマー病 (AD) において, 全身性の炎症が AD の神経炎症に与える影響の検討とメカニズムの解明を目的とする。【方法】Wild-type C57BL/6 (WT), *App*^{NL-G-FNL-G-F} (*App*-KI) マウスの耳介に TLR-7 アゴニストである imiquimod クリーム (IMQ) を週 3 回塗布し, SLE モデルを作成した。血中二本鎖 DNA に対する自己抗体価を測定して, 自己免疫反応を確認した。モデルマウスの神経炎症を評価するため, 免疫組織化学, Real-time RT-PCR により, 各種ケモカイン, グリア関連因子の発現解析を行った。【結果】IMQ 塗布の 4 週後に, 末梢血における抗二本鎖 DNA 抗体価が上昇し, 自己免疫疾患を発症していると考えられた。IMQ 塗布により, WT, *App*-KI マウスの大脳皮質におけるケモカイン CXCL5, CXCL10 の発現量が上昇し, 脳内で炎症反応が惹起されていることが判明した。【結論】TLR-7 アゴニストによって惹起される全身性の炎症が, AD モデルにおける神経炎症を増強させた。現在, TLR-7 アゴニスト刺激による, AD モデルの神経炎症, 病態変容の詳細について検討を進めている。

P332 タウ遺伝子改変マウスの遺伝的背景によるタウ蓄積量の変化

柳沢大治郎, Hamizah Shahirah Hamezah, Aslina Pahrudin Arrozi, 遠山 育夫
滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】前脳領域に高度なタウの蓄積を認める rTg4510 マウスは, CaMKII-tTA マウスと tetO-TauP301L マウスを交配することで得られるバイトランスジェニックマウスである。本研究では正逆交配によって得られた産仔 rTg4510 マウスのタウ蓄積量を比較した。【方法】本研究は滋賀医科大学動物実験委員会の承認を受け実施した (承認番号 2018-6-5)。雌性 CaMKII-tTA マウス (遺伝的背景 C57BL/6J) と雌性 tetO-TauP301L マウス (遺伝的背景 FVB/NJ) を交配することで rTg4510 (F1 C57BL/6J x FVB/NJ) を得た。また, 雌性 tetO-TauP301L マウス (遺伝的背景 FVB/NJ) と雄性 CaMKII-tTA マウス (遺伝的背景 C57BL/6J) を交配することで rTg4510 (F1 FVB/NJ x C57BL/6J) を得た。【結果】6 か月齢において, rTg4510 (F1 FVB/NJ x C57BL/6J) の方が rTg4510 (F1 C57BL/6J x FVB/NJ) よりも有意なタウおよびリン酸化タウの蓄積が認められた。両者の遺伝子発現を比較したところ, タウおよび主要なタウリン酸化酵素に差は認められなかった。網羅的遺伝子解析および qPCR 解析では, E3 ubiquitin-protein ligase midline-1 の発現量に有意な差が認められた。【結論】正逆交配の産仔でタウ蓄積量に差が認められたことから, 遺伝的背景にタウ蓄積量を変動する因子が存在すること, そしてその候補として midline-1 の関与が示唆された。

P334 Effect of Dimethyl Fumarate on the neuroinflammation in App Knock-in mouse

Wang Ting¹, Akira Sobue¹, Okiru Komine¹, Takashi Saito^{2,3}, Takaomi Saido³, Koji Yamanaka¹

¹Department of Neuroscience and Pathobiology, RIEM, Nagoya University, ²Department of Neurocognitive Science, Institute of Brain Science, Nagoya City University, ³Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science

Neuroinflammation, mediated by the activation of glial cells and subsequent production of proinflammatory molecules, plays a role in the pathologies of Alzheimer's disease (AD). Previous studies reported nuclear factor, erythroid 2 like 2 (Nrf2) attenuated neuroinflammation, however, the mechanism is unclear. Our RNA sequencing identified deregulation of the Nrf2-regulated genes in cortex of *App*^{NL-G-FNL-G-F} (*App*-KI) mice. To elucidate the mechanism of Nrf2-mediated neuroprotection in AD, we examined the role of Nrf2 by using Dimethyl Fumarate (DMF), a clinically approved drug to activate Nrf2 pathway. We measured the mRNA expressions in Nrf2 pathway and activated (A1) astrocyte genes. DMF downregulated the expression of A1 genes such as *H2D*, *H2T23* and *Gbp2*, and upregulated the expression of Nrf2 downstream genes in primary astrocytes. In addition, chronic oral administration of DMF significantly downregulated the expression of *H2D* in isolated astrocytes from *App*-KI mice. DMF also reduced the expressions of *Iba1* and *GFAP* in the cortex. These results suggest that DMF reduced the neuroinflammation by suppressing activated astrocytes in *App*-KI mice through Nrf2 pathway.

P336 超高齢チンパンジーにおける脳の病理組織学的検索

岩出 進¹, 柳井 徳磨², 村上 智亮¹

¹東京農工大学獣医学部研究室, ²岡山理科大学野生動物学研究室

【目的】非ヒト霊長類における加齢性病変の比較病理学的研究は, ヒトにおける病態理解に重要である。今回, 国内最高齢のチンパンジーの斃死例を検索する機会を得たため, その脳の病理組織学的特徴を報告する。【方法】症例は国内某動物園飼育下のチンパンジー, 雄, 推定 69 歳。臨床的に明らかな神経症状は認められなかった。大脳および小脳のホルマリン固定パラフィン包埋試料を病理学的解析に供した。【結果】大脳皮質において神経細胞の減少と星状膠細胞の増生が認められた。また大脳, 小脳の皮質および髄膜の血管壁において重度のアミロイド β (A β) の沈着がみられた。大脳皮質神経網においては, 抗 A β 陽性, コンゴレッド染色陰性の老人斑がみられた。沈着 A β の大部分は A β 1-42 が占めていた。また, 神経突起変性を伴う微小なリン酸化タウ病変 (Neuritic clusters) が大脳皮質に散在していた。リン酸化 α -シヌクレインは認められなかった。【結論】本症例は超高齢にも関わらず, 加齢性の神経変性性病変は軽度であった。本症例ではヒトの加齢性病変として一般的な脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 及び慢性老人斑の形成がみられたが, 成熟型老人斑はみられなかった。タウ病変としてアルツハイマー病に典型的な神経原線維変化や広範囲のニューロフィラメントはみられなかった一方で, 局所での神経突起終末部における異常リン酸化タウ病変形成の兆しが示唆される。

P337 マウスにおけるアルツハイマー病血漿バイオマーカー分子 APP669-711 の解析

松崎 将也¹, 吉澤 遥太¹, 横山雅シヤラ¹, 菊池 一徳¹, 金子 直樹², 岩本 慎², 田中 耕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株式会社鳥津製作所田中耕一記念質量分析研究所

【背景】我々はこれまでに、ヒト血液中から APP669-711 (A β (-3)-40) を同定し、APP669-711/A β 1-42 比が脳内アミロイド蓄積をサロゲートすることを報告した (Kaneko et al., Proc Jpn Acad 2014; Nakamura et al., Nature 2018)。しかしながら、AD モデルマウス (APP/PS1) における APP669-711 の産生については不明であった。【方法】APP 過剰発現細胞の培養上清、若齢または高齢の APP/PS1 マウス血漿について、各種抗 A β 抗体を用いた免疫沈降 MALDI-TOF MS (IP-MS) により A β 関連ペプチドを解析した。本高齢マウス脳凍結切片を用いて抗 A β (-3) 断端特異抗体を用いた免疫染色法により観察した。【結果】Sweden 変異型 APP 過剰発現培養細胞上清からは APP669-711 の産生は認められなかった。また APP/PS1 マウスの血漿中からマウス由来 APP669-711 が検出されたが、ヒト APP669-711 は観察されなかった。高齢 APP/PS1 マウス血漿中では APP669-711/A β 1-42 比の増加が確認された。また、高齢マウスの脳内において抗 A β (-3) 断端特異抗体により抗ヒト A β 抗体陽性の A β 斑と同様の染色が観察された。【考察】本 IP-MS 法は APP/PS1 マウスにおけるマウス由来 A β 関連ペプチドの検出にも有用であることが示された。本結果から、若齢と高齢マウス間の血漿 APP669-711/A β 1-42 比が変動したことから脳内 A β 蓄積を反映していると考えられる。さらに、マウス由来 APP669-711 は脳内で産生され、A β 斑に沈着する可能性が示唆された。

P339 胃粘膜ピロリ菌感染によるアルツハイマー病モデルマウスの脳内グリア細胞活性化

朴 雅美¹, 佐藤 文孝¹, 中村 優美和², 角田 郁生¹

¹近畿大学医学部微生物学, ²近畿大学大学院総合理工学研究科理学専攻

【背景】ピロリ菌 (HP) 感染は胃粘膜の炎症を誘導し胃・十二指腸潰瘍や胃癌の原因となるが、神経炎症性疾患との関連も示唆されており、疫学的にアルツハイマー型認知症 (AD) では HP 感染率が高い。本研究では、まず胃粘膜 HP 感染が脳内に神経炎症を誘導しうるかを検討し、さらに HP 感染が AD 病理の増悪因子となる機序を培養細胞と AD モデル動物を用いて探索した。【方法】野生型と AD マウス (APP/PSEN double Tg mouse) に HP を経口感染させ、3ヶ月後に胃と脳を病理学的に調べた。培養マウス神経芽細胞腫 Neuro2A とアストロサイトに、HP 由来菌体外小胞 (microvesicles; MV) を曝露し、細胞増殖能と AD 関連タンパク質・炎症関連因子を定量した。【結果】経口 HP 感染で全マウスに持続感染が成立し、胃粘膜 HP 数は AD マウスで高く、炎症は野生型で強かった。HP 感染マウスの脳内には HP 侵入や T 細胞浸潤が認められないにも関わらず、グリア細胞の活性化が非感染マウスに比べて有意に増加していた。AD マウスではアミロイド β 集積部位により強いグリア細胞活性化が認められた。培養細胞への HP-MV 添加によって Neuro2A では増殖抑制と BACE-PS2 の増加が、アストロサイトでは増殖亢進と CCL2・iNOS の増加がみられた。【結論】HP 胃粘膜感染により神経炎症が誘導された。HP 感染したヒトや培養細胞で HP が生成する毒素を内包した MV の生成が報告されていることから、MV が神経病理学的変化に寄与している可能性が考えられた。

P341 ラット慢性脳低灌流モデルの白質病変における IL-18 産生の検討

高橋 雄¹, 脇田 英明¹, 水谷 謙明², 松山 裕文⁴, 新堂 晃大⁴, 園田 茂³, 富本 秀和⁴

¹藤田医科大学七葉記念病院内科, ²藤田医科大学研究支援推進本部治験・臨床研究支援センター, ³藤田医科大学リハビリテーション医学第 II 講座, ⁴三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

血管性認知症において、慢性脳低灌流による白質病変は認知機能の低下と関連することが示されている。また、慢性脳低灌流により誘導される慢性炎症は白質病変の成立機軸に関与していることが示されている。一方、IL-18 はインフラゾームの活性化により産生される炎症性サイトカインで、炎症反応を誘導・促進する働きを持つ。慢性虚血脳ではインフラゾームの活性化と IL-18 の上昇が報告されている。本研究では、慢性脳低灌流ラットでの、IL-18 の脳内産生部位を検討した。【方法】8 から 12 週齢の雄性ウィスターラットの両側総頸動脈を永久閉塞し、1, 3, 7, 14, 30 日後に灌流固定した。灌流固定脳について、抗 IL-18 抗体で免疫染色を行った。また、30 日後の脳を Kluver-Barrera 染色し、白質病変を検討した。偽手術群を対照群とし、各群 4 匹を検討した。【結果】IL-18 免疫染色では対照群と比較して、虚血群では脳梁、内包、視索での陽性細胞数の増加が、虚血導入 3 日後より 14 日後まで認められた。陽性細胞は形態よりグリア細胞と考えられた。虚血群では脳梁、内包、視索に粗粒化を認めた。【結論】慢性脳低灌流による白質病変部位では、グリア細胞が IL-18 を産生し、慢性炎症反応に関与していることが示された。

P338 α シヌクレイン凝集体接種モデルマウスにおける睡眠・覚醒リズムの解析

江川 齊宏, 原 淳子, 奥田 真也, 檜川 里衣, 生野 真嗣, 山門 穂高, 高橋 良輔
京都大学大学院医学研究科

レビー小体病 (LBD) では、 α シヌクレイン (SNCA) 凝集が神経回路を介して全身に伝播し、神経回路の機能を低下させて運動症状、非運動症状を発症する Braak 仮説が支持されている。われわれは、SNCA 過剰発現マウスの線条体に接種した SNCA フィブリルが、大脳皮質、海馬、脳幹部を含む脳内に伝播し、非運動症状である睡眠異常と覚醒リズム異常を引き起こすことを見出した。しかしながら、実際のヒト LBD 剖検脳の線条体には、レビー小体病理が乏しいため、本線条体接種モデルマウスは、本来のヒト LBD 病態を再現しているか疑問の余地がある。そこで、われわれは SNCA 過剰発現マウスの嗅球に SNCA フィブリルを摂取し、その非運動症状である睡眠・覚醒リズムを検証した。SNCA フィブリルは大脳皮質、脳幹部に伝播し、凝集体を形成した。睡眠・覚醒リズムの変化を認め、接種後 6 ヶ月後までの経過を観察・解析を実施した。本研究では、よりヒト LBD 病態に近いと推察される SNCA 伝播 LBD モデルの有用性について検証する。

P340 肥満・糖尿病合併 APP トランスジェニックマウス脳における遺伝子発現解析

篠原 充¹, 菊池 正隆², 大西-竹屋 美幸², 田代 善崇¹, 鈴木 香¹, 野田 泰裕¹, 武田 朱公², 向園 昌弘², 長野 清一², 福森 亮雄¹, 森下 竜一², 中谷 明弘², 里 直行¹

¹国立長寿医療研究センター, ²大阪大学医学系研究科

【目的】肥満・糖尿病はアルツハイマー病 (AD) の後天的危険因子とされるが、そのメカニズムは明らかではない。本研究では肥満・糖尿病合併 AD モデルマウス脳における遺伝子発現解析を行い、そのメカニズムの一端を探ることを目的とした。

【方法】肥満・糖尿病合併 APP23 トランスジェニックマウス APP; ob/ob (Takeda, Sato, et al. PNAS 2010) の脳における遺伝子発現解析を RNAseq にて行い、クラスターに分類した。またヒト AD 脳における遺伝子発現の公共データベースとの比較を行った。さらに in silico の解析によって、共通する制御分子の検討を行った。

【結果】APP23 マウスや ob/ob マウスでは発現上昇が認められないが APP; ob/ob マウスにおいて発現上昇する遺伝子群 (クラスター 10) を見出した。この遺伝子群には AD 脳の海馬においても発現増加する遺伝子が多く認められた。この遺伝子群を制御する転写因子として Serum Responsive Factor (SRF) が in silico 解析によって同定された。

【結論】SRF は最近、AD 脳の一細胞解析で重要な因子として報告されていることから、クラスター 10 に属する遺伝子の今後の解析は AD そのものの病態の理解や AD と肥満・糖尿病の関係の理解に役立つと考えられる。

P342 Fish oil は抗肥満作用を介して AD 病態を予防する

奥江紗知子¹, 高橋 舞², 齊藤 貴志^{3,4}, 西道 隆臣⁴, 増澤 (尾崎) 依², 細野 崇^{1,2}, 関 泰一郎^{1,2}

¹日本大学大学院生物資源科学研究所応用生命科学専攻, ²日本大学生物資源科学部生命化学科, ³名古屋市立大学大学院医学研究科, ⁴理化学研究所脳神経科学研究センター

【目的】我々は Fish oil 含有高脂肪食 (FD) を給餌したマウスはラード含有高脂肪食 (LD) を給餌したマウスと比べて肥満を予防することを見出している。アルツハイマー病 (AD) の発症には肥満や糖尿病が深く関与することが報告されている。本研究では Fish oil が肥満の予防を介して AD 病態を予防できるか明らかにすることを目的とした。【方法】AppNL-G-F knock-in マウス (雄性, 8 週齢) を FD 給餌マウス, LD 給餌マウス, 普通食 (ND) 給餌マウスの 3 群に分け、25 週齢時に新奇物体認識試験により認知機能の評価を行った。26 週齢で解剖し、脳組織における A β の蓄積と脳内炎症について免疫染色法により解析した。【結果】LD 給餌マウスは経時的に体重が増加したが、FD 給餌マウスは ND 給餌マウスと同程度の体重増加に留まった。各マウスの認知機能について新奇物体認識試験により評価した結果、LD 給餌マウスと比較して FD 給餌マウスおよび ND 給餌マウスでは新奇物体を探索する時間が高値を示した。さらに、FD 給餌マウスは LD 給餌マウスと比べ、海馬における A β および GFAP 陽性アストロサイト、Iba1 ミクログリアの発現の減少傾向が確認された。【結論】Fish oil に肥満の抑制と認知機能の改善が認められたことから、肥満の予防は AD 予防につながることを示唆された。

P343 中枢神経系薬効評価のための覚醒自由行動下におけるマウス髄腔投与法の開発

中嶋 恒男¹, 武田 朱公², 伊藤 裕規², 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰¹, 杉本 研¹, 山本 浩一¹, 薬本 宏実¹, 藤下 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

【目的】マウスモデルを用いた髄腔投与は新規薬剤の中枢神経系への薬効評価に有用であるが、髄腔容積が小さいマウスではカニューレ挿入による脳脊髄損傷が大きな問題となる。本研究では、髄腔内へのカニューレ挿入無しにマウス髄腔投与を行う Chronic Dural Port 法を開発した。【方式】マウス大槽上の髄膜に形成した小径の穴と細径チューブ（内径0.3 mm）を歯科セメントにより固定し、髄腔との連絡を維持する Chronic dural port (CDP) 法を確立した。造影剤を髄腔投与後、経時的な CT 撮影により髄腔内での分布速度や代謝動態を評価した。また、薬効評価のため midazolam (5 µg/5µl) を髄腔投与し、活動量変化を経時的に評価した。脊髄損傷の有無を組織学的に評価した。【結果】CDP から安定的な髄腔投与が可能であった。CDP から投与された造影剤は髄腔全体に広く分布したが、各領域への到達時期や排泄速度、組織浸潤の程度は有意に異なっていた。midazolam の急性髄腔投与では、投与後約2分で速やかな活動量の低下を認め、10分以内に速やかな覚醒がみられた。CDP 留置による明らかな脳脊髄組織の損傷は新規にみられなかった。【結論】マウスに対する髄腔投与を安定的に繰り返し施行可能な新規 CDP 法を確立した。本法により髄腔投与後の薬剤代謝動態評価や薬効評価が可能であった。本法は疾患マウスモデルを用いた中枢神経系薬剤の薬効評価に有用である可能性が示された。

P345 Generation of non-human primate models of Alzheimer's disease

笹原 弘貴^{1,2}, 佐藤 賢哉³, 汲田和歌子³, 永田 健一^{1,4}, 佐久間哲史⁵, 山本 卓³, 西道 隆臣¹, 佐々木えりか³

¹理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム, ²東京医科歯科大学大学院脳神経病態学, ³実験動物中央研究所応用発生学研究室, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学, ⁵広島大学大学院統合生命科学研究所分子遺伝学研究室

Despite the considerable research efforts, exact pathomechanisms of Alzheimer's disease (AD) still remain unknown, and no effective treatment is available. We utilized Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) to delete the 3' splicing site (SS) of exon 9 of the *PSEN1* gene in the common marmoset (*Callithrix jacchus*), a small non world primate. We successfully deleted the 3' SS of the *PSEN1* gene (*PSEN1*-ΔE9) in the marmoset embryos by microinjection of TALEN, and obtained mutant *PSEN1* neonates. Sequence analysis of mRNA in these embryos and neonates confirmed skipping of exon 9 as expected, which has been reported as a pathogenic mutation causing familial AD. Quantitative analysis of amyloid-β (Aβ) in the cultured medium of primary fibroblasts revealed elevation of Aβ42/Aβ40 ratio in *PSEN1*-ΔE9 fibroblasts. WB analysis detected un-cleaved full-length PS1 protein as well as N- and C-terminal fragments of PS1 protein in the *PSEN1*-ΔE9 fibroblasts. These animals are expected to show early amyloid pathology in the brain and to contribute to cutting-edge research to elucidate primate-specific mechanism in AD.

P347 神経細胞への糖取り込みの促進は食餌制限による寿命の延伸を促進する

岡 未来子¹, 鈴木えみ子¹, 飯島 浩一^{2,3}, 安藤香奈絵¹

¹東京都立大学理学研究科生命科学, ²国立長寿医療研究センター・アルツハイマー病研究部, ³名古屋大学・薬学研究科

個体の老化にはエネルギー代謝が大きく関わることが指摘されている。例えば、カロリー制限により寿命が延長することは、多くのモデル動物とヒトで報告されている。一方、脳は特に多くのエネルギーを消費する器官であり、加齢によってエネルギー産生に関わる脳血流量や解糖系活性の低下が報告されていることから、老化により ATP が欠乏することが示唆される。本研究では、加齢による脳神経細胞内のエネルギー代謝変化と、老化におけるその役割を調べた。ATP バイオセンサーでショウジョウバエ脳神経細胞の ATP 量を観察したところ、加齢に伴い細胞体で ATP が減少することがわかった。この ATP の減少は、脳内グルコース量の減少、グルコーストランスポーター (Glut) と解糖系酵素遺伝子の発現低下、異常ミトコンドリアの増加と相関していた。神経細胞で Glut を過剰発現させ神経細胞へのグルコース取り込みを増やすと、異常ミトコンドリアの割合は変化しなかったが、加齢による解糖系酵素遺伝子の発現低下と ATP 減少が抑制され、また加齢に伴う行動機能低下が緩和し、寿命が延伸した。さらにこの寿命の延伸は、カロリー制限条件下でその効果がより顕著になることがわかった。これらより、加齢した神経細胞での ATP の不足が老化の原因となること、またカロリー制限と神経細胞のグルコース取り込み促進の組み合わせにより、寿命を効果的に延伸させられることが示唆された。

P344 アミロイド β によるシナプス機能低下の誘導メカニズム解析

南 竜之介, 林 永美, 津田 玲生

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創薬モデル動物開発室

【背景】本研究室では、アルツハイマー病 (AD) の原因因子である Aβ を内耳有毛細胞で発現する Tg マウス (*Math1^{EGFP}-Aβ42^{EGFP}*) を作製し、聴力の低下として Aβ の神経毒性をモニターできるシステムを開発している。当該マウスは生後4ヶ月で高音刺激特異的な聴力低下を示すが、分子機構は明らかになっていない。【目的】*Math1^{EGFP}-Aβ42^{EGFP}* の内耳有毛細胞では、変性シナプス数の減少は観察されないことから、聴力低下はシナプス機能低下に起因すると予想している。聴覚細胞と神経細胞の共通性に着目して、*Math1^{EGFP}-Aβ42^{EGFP}* におけるシナプス機能低下の誘導メカニズムを解析することで、AD の発症機序を理解する。【方法】AD と聴能に共通して働く因子として、シナプス小胞リサイクリングに重要な PI (4.5) P₂ の分解に関わる Synaptojanin2 (Synj2)、あるいは代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) 7 が *Math1^{EGFP}-Aβ42^{EGFP}* による聴覚受容の低下に関与する可能性を探った。【結果】Synj2/+ マウスは高音域における聴力低下を示した。そこで、*Math1^{EGFP}-Aβ42^{EGFP}* に Synj2/+ 変異を導入したところ、Aβ による高音域特異的な聴力低下に対する抑制傾向が一部で観察された。この結果から、PI (4.5) P₂ の代謝調節が高音域刺激に対する聴力機能に重要であることが示唆された。本研究集会上では mGluR7 の解析結果と合わせて、シナプス機能調節における Aβ の役割について議論する。

P346 App ノックインマウスにおける青斑核神経投射と neurovascular coupling の変化の解析

神原 泰史¹, 茨木 京子¹, 竹井 喜美¹, 斎藤 貴志², 西道 隆臣³, 関谷 倫子^{1,4}, 飯島 浩一^{1,4}

¹国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部, ²名古屋大学大学院医学研究科認知症科学分野, ³理研脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム, ⁴名古屋大学大学院薬学研究科加齢病態制御学分野

ノルアドレナリン神経細胞群である青斑核は、アルツハイマー病 (AD) で最も早期にタウ病理が観察され、脳全域へのタウ病理拡大の起点となる可能性が指摘されている。またノルアドレナリン神経系の機能不全は、反応性グリア細胞の活性化や neurovascular coupling の破綻を引き起こすと考えられ、ノルアドレナリン神経系の保護は AD 先制治療の重要な標的と考えられる。本研究では、アミロイド β (Aβ) 斑の蓄積がノルアドレナリン神経系に及ぼす影響を App ノックイン (*App^{NL-G-FNL-G-F}*) マウスを用いて検討した。

免疫染色の結果、野生型マウスと比較して *App^{NL-G-FNL-G-F}* マウスでは、加齢依存的に前頭前野や海馬でノルアドレナリン投射線維が顕著に減少していた。しかし青斑核の細胞数に変化は見られず、明確なタウ病理も認められなかった。一方この時期には、通常は血管周囲で見られるアストロサイトの終足が、Aβ 斑を取り囲むような形で認められ、さらに血管周皮細胞 (ペリサイト) が、肥大化した突起を血管周囲に伸長させる様子も観察された。

本研究の結果から、血管周囲にあったアストロサイト終足が Aβ 斑の周囲に移動したことにより、アストロサイト終足、ノルアドレナリン神経終末、血管周皮細胞、血管が構成される neurovascular unit が破綻し、ノルアドレナリン投射線維が減少したと考えられる。

P348 タウオパチーモデルマウスにおけるアミノ酸組成物摂取による神経変性抑制効果

高堂 裕平¹, 佐藤 英明², 豊田早紀子², 安居 昌子², 湊原圭一郎¹,

田桑 弘之¹, 漆畑 拓弥¹, 高橋真奈美¹, 下條 雅文¹, 小野麻衣子¹,

前田 純¹, 佐原 成彦¹, 青木伊知男¹, 川崎 則子², 神田麻優香²,

西村 麻依², 長尾 健児², 北村 明彦², 樋口 真人¹

¹量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所, ²味の素株式会社

【目的】タンパク質摂取不足が疫学的な認知症のリスク因子とされるが、その機序は明らかではない。本研究では、低タンパク食誘導性の脳機能低下を改善することが報告されたアミノ酸組成物 AminoLP7 (味の素 (株) が開発した7種の必須アミノ酸組成物) の認知症病態改善効果と機序の検証を目的とした。【方法・結果】3か月齢の rTg4510 マウスに3.5か月間 AminoLP7 を投与したところ、コントロール群に比しタウ PET の信号集積に有意な変化はなかったが、大脳皮質萎縮の進行が有意に抑制され、遺伝子プロファイルの網羅的解析では炎症関連因子の発現抑制、さらに神経毒性に関与する脳内キヌレニン濃度上昇の抑制を認めた。老齢野生型マウスを用いたキヌレニンと AminoLP7 の急性投与実験では、AminoLP7 投与により脳内キヌレニンの上昇が抑制された。また、AminoLP7 は rTg4510 での長期低たんぱく食餌による大脳皮質萎縮の増悪に対しても改善効果を示した。【結論】本研究により脳内移行を考慮した AminoLP7 摂取が、タウオパチー認知症病態の脳機能維持や神経変性の進行抑制に有効である可能性が示唆され、その機序の一端に、炎症と神経毒性に関与する脳内キヌレニンの増加抑制が関与していることが示唆された。また、タンパク質栄養欠乏によるタウオパチー認知症病態の悪化においても AminoLP7 の有効性が示唆され、タウオパチー認知症予防に対する新しい栄養的アプローチの可能性が示唆された。

P349 認知症の細胞治療戦略開発に向けた幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析とその制御

末吉 真梨¹, 西村 周泰¹, 芦原 英司², 下濱 俊³, 高田 和幸¹
¹京都薬科大学統合薬科学系, ²京都薬科大学病態生理学分野, ³札幌医科大学神経内科学講座

【目的】 脳内免疫細胞ミクログリアはアミロイドβ (Aβ) 貪食機能を有し、アルツハイマー病 (AD) 治療標的として注目される。我々は、ミクログリアのニコチン受容体α7サブタイプ (α7 nAChR) の刺激がAβ貪食を促進すること、骨髄細胞由来ミクログリア様 (BMDML) 細胞の脳内補填がAβ減少に機能することを見出している。本研究では、AD細胞治療法の開発を目指し、BMDML細胞の脳構成細胞への作用や分化過程におけるα7 nAChRの発現とその機能を解析した。

【方法】 マウスBMDML細胞や初代培養ミクログリアの細胞内や培養上清ならびにマウス脳内のサイトカインやAβ量をELISAで測定した。mRNAはPCR法にて、タンパク質の発現量や局在はWestern blot法、フローサイトメトリー法や免疫組織化学的染色法で解析した。

【成績】 BMDML細胞はtransforming growth factor (TGF)-β1を分泌し、ミクログリアのTGF-β receptor type 1を介してAβ貪食機能を促進した。一方、BMDML細胞は分化初期からα7 nAChRを発現しており、その刺激によりBMDML細胞のAβ貪食機能が促進された。

【結論】 BMDML細胞の脳内補填によるAβ除去機構の一端が明らかとなり、α7 nAChRの刺激が本細胞を用いたAD細胞治療の有効性を高める可能性が示唆された。

P351 ゲノム編集による遺伝子サイレンシングを用いたDRPLA治療戦略

安藤昭一郎¹, 加藤 泰介², 小池 佑佳¹, 廣川 祥子², 小林 憲太³, 辻 省次⁴, 小野寺 理^{1,2}

¹新潟大学脳研究所神経内科, 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資源解析学分野, ³生理学研究所行動・代謝分子解析センターウイルスベクター開発室, ⁴東京大学分子神経学講座

【目的】 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) をモデルに、CRISPR/Cas9システムによる遺伝子サイレンシング法を用いた中枢神経系 (CNS) 治療用のAAVベクターを開発することが目的である。【方法】 DRPLAモデルマウスとして、CAGリピート数が112~113個に伸長したヒト*atrophin-1 (ATN1)* 遺伝子を1コピー有するトランスジェニック (Tg) マウスを用いた。AAVベクターは、経静脈的にCNSに感染可能なセロタイプであるPHPeBを採用した。Rotarodとopen-fieldでの運動機能低下と振戦の出現をDRPLAの発症と定義し、発症後にAAVベクター2.0×10¹³vg/mouseを後眼窩静脈叢経由に投与した。AAV投与群と非投与群で生存期間、rotarod score, open-field scoreを4週毎に比較した。【結果】 Tgマウス大脳のdroplet digital PCRでは、ヒト*ATN1* 遺伝子のnon-homologous end joiningによる編集効率が20-40%であった。AAV非投与群と比べて、AAV投与群では、有意な生存期間の延長と運動機能維持効果を確認した。【結論】 PHPeBによるCNSへのデリバリーとCRISPR/Cas9システムを組み合わせるにより、CNSにおける20~30%程度のゲノム編集でもDRPLAの病態進行に対して治療効果を得ることが可能であることが明らかとなった。

P353 Effect of fingolimod on oligodendrocyte maturation under cerebral hypoperfusion

眞木 崇州¹, 安田 謙¹, 齊藤 聡², 山本 由美², 木下 久徳¹, Thiruma Valavan Arumugam³, Christopher Li Hsian Chen³, Peter Tsun-Hon Wong³, 猪原 匡史², 高橋 良輔¹

¹京都大学医学研究科臨床神経学, ²国立循環器病研究センター脳神経内科, ³シンガポール国立大学

【Object】 The purpose of present study was to investigate the effects of fingolimod on OPC differentiation under ischemic condition.

【Methods】 For in vitro experiments, we prepared primary culture OPCs from neonatal rats. To induce hypoxic conditions, OPCs were incubated with non-lethal concentration of CoCl₂ and were treated with or without fingolimod. Western blot (WB) and immunocytochemistry (ICC) were performed. For in vivo experiments, we used a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion generated by bilateral common carotid arteries stenosis (BCAS). Fingolimod was administered intraperitoneally to the BCAS mice. On day 28, mice were euthanized and WB and immunohistochemistry were performed.

【Results】 In vitro studies showed that low concentration of fingolimod rescued ischemia-induced suppression of OPC differentiation via PI3K-Akt pathway, as shown by WB and ICC. In vivo studies revealed that fingolimod treatment significantly ameliorated the demyelination of BCAS-operated mice.

【Conclusion】 The present study demonstrates that fingolimod can promote oligodendrogenesis under ischemic conditions and may be a therapeutic candidate for SIVD.

P350 Carboxylated Zn-phthalocyanine attenuates brain Aβ pathology in AD model mouse

Azad Abul Kalam¹, Abdullah Md. Sheikh², Shatera Tabassum², 岡崎 亮太³, 矢野 彰三², 道川 誠⁴, Shibly Abu Zaffar¹, Xiaojing Zhou¹, Garu A¹, 長井 篤¹

¹鳥根大学医学部内科学第三, ²鳥根大学医学部臨床検査医学, ³鳥根大学医学部附属病院検査部, ⁴名古屋大学医学部生化学

Background: Amyloid β (Aβ) peptide deposition is considered as the main cause of Alzheimer's disease (AD). We previously reported that water-soluble Zn-phthalocyanine, ZnPc (COONa) 8 (cZnPc) binds with Aβ peptide, and inhibits Aβ aggregation and neurotoxicity *in vitro*. Here, we tested the effects of cZnPc in the AD mouse model, J20. Method: cZnPc (2 and 4 mg/kg body weight) was injected intraperitoneally once in a week for 3 months in J20 mice at 9 months of age. Aβ pathology, cellular and vascular changes were evaluated by immunofluorescence, Nissl, and STL staining between cZnPc and PBS treatment group. We analyzed the toxicity of cZnPc in liver and kidney function by biochemical analysis. Result: In the cZnPc group, Aβ volume and plaque size were reduced in both cortex and hippocampus in a dose-dependent manner compared to PBS. Neuronal cell number, density and diameter of vessel were increased in the cZnPc group whereas Iba1⁺ and GFAP⁺ cell numbers were decreased. We found that cZnPc did not affect the normal liver and kidney functions. Conclusion: cZnPc might enter into the brain through the disrupted BBB and defibrillated Aβ, which leads to improving the AD pathology.

P352 ビタミンB12は、アミロイドβオリゴマーによる神経毒性を抗酸化作用により抑制する

木村 篤史¹, 安本 太郎³, 森 友紀子^{1,2,3}, 小口 達敬^{1,2}, 海野 真一^{1,2}, 海野 麻未^{1,2}, 中村 史朗⁴, 井上 富雄⁴, 山田 正仁⁵, D.B. テブロフ⁶, 辻 まゆみ², 小野賢二郎³, 木内 祐二^{1,2}

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昭和大学内科学講座脳神経内科学部門, ⁴昭和大学歯学部口腔生理学講座, ⁵金沢大学脳神経内科, ⁶Department of Neurology, University of California, Los Angeles

【目的】 βアミロイド蛋白 (Aβ) の蓄積は、Alzheimer病 (AD) において神経細胞死を引き起こす主な機構の一つである。我々は以前、Aβoligomers (Aβo) の1つであるプロトフィブリルが神経細胞傷害に最も重要な役割を果たすことを示した。近年、ビタミンB12はADやパーキンソン病などの神経変性疾患に対する進行を抑制する可能性が指摘されている。本研究の目的は、AD進行の中核の1つを担うAβo誘発性神経傷害に対するビタミンB12の保護作用のメカニズムを明らかにすることである。

【方法】 ヒト神経芽腫細胞 (SH-SY5Y細胞) を用い、5 μMのAβoによる神経細胞傷害に対するビタミンB12の保護作用を、細胞膜およびミトコンドリア機能における、酸化ストレスに焦点を当て評価した。

【結果】 Aβoは、MTTおよびミトコンドリア膜電位差を減少し、細胞生存率を減少させ、ROS生成、細胞膜リン脂質過酸化能、酸化型グルタチオン生成を増加し、MnSOD減少し、酸化ストレスを増加させた。これに対し、ビタミンB12は細胞生存率および酸化ストレスを減少しAβo誘発性細胞傷害を有意に抑制した。特に、ビタミンB12処置後早期よりミトコンドリアROSの減少が認められた。

【考察】 ビタミンB12は強い抗酸化作用により、ミトコンドリアにおけるAβo誘発性細胞傷害を抑制しており、ADに対する神経細胞保護薬としての有用性が示唆された。

P354 Alzheimer's model mouse を用いた9残基酵素ペプチドJAL-TA9脳内投与の効果

中村 里菜^{1,2}, 小西 元美³, 新武 享明¹, 東 洋一郎¹, 齊藤 源顕¹, 秋澤 俊史^{1,2}

¹高知大学医学部薬理学講座, ²O-Force 合同会社, ³摂南大学薬学部

今までに我々は今までに低分子合成ペプチドが酵素活性を有することを見出し、Catalytic Peptide (Catalytic Peptide) と名付けた。その中で最初に見出した9残基合成ペプチドJAL-TA9 (YKSGGFRMI) はセリンプロテアーゼ様酵素活性を示しAmyloid-β (Aβ42) を切断することを明らかにしている。本研究では、Alzheimer's model mouse (C57BL/6-APP) を用いてJAL-TA9の効果はY-字迷路にて評価した。投与法はJAL-TA9 (2.5 ug/ul) を2 ulずつ、マウスの両側海馬に直接投与した。その結果、投与後5日目においてJAL-TA9投与群では生理食塩水投与群と比較してAlternation %が有意に高くなった。さらにその差は22日以降も続いた。これらの結果から、Alzheimer's model mouseの短期空間学習記憶はJAL-TA9投与により改善されることが明らかとなった。今回の検討結果より、JAL-TA9は既存薬とは全く異なるアルツハイマー病の根本的治療薬となることが考えられる。

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
緊急S：緊急シンポジウム

S：シンポジウム
学：学会賞受賞講演
DS：デバート・セッション
DC：認知症CPC
SE：専門医試験対策講座

市民：市民公開講座
SS：スポンサードセミナー
P：一般演題

あ

青木 稔 枝 P184
青木 吉 嗣 S25-2
青山 雄 一 P136
赤木 明 生 P108
赤坂 博 P165
秋野 公 造 S24-1
秋葉 ちひろ P138
秋山 治 彦 S24-4
浅海 靖 恵 P176
浅野 務 P233
芦澤 匠 P221
麻生 俊 彦 S4-4
足立 正 S28-4
阿部 紀 絵 P161
阿部 智絵美 P150
天野 晶 子 P277
新井 哲 明 SE10
荒井 秀 典 PL7, SS17
新井 平 伊 SS3
荒木 亜 希 P097
荒木 克 哉 S29-1
有川 茂 雄 P251
栗田 主 一 S13-5, SS14
安藤 研 介 P254
安藤 昭一朗 P351

い

李 雲 柱 P162
伊井 裕一郎 S14-2, P119
飯島 浩 一 S9-3
飯田 茜 P279
飯田 琢 也 S29-4
飯塚 友 道 P082
井川 房 夫 S14-3
池内 健 S17-5, S23-3, P053
池田 将 樹 P128
池田 学 PL8
池田 佳 生 EL7
井桁 之 総 P048
石井 一 成 SS19
石井 賢 二 S17-4
石井 伸 弥 緊急S1-4, S23-4, P157
石垣 診 祐 P324
石川 英 洋 S19-3, P116

石 黒 富美子 S12-3
石 崎 賢 一 P076
石 塚 直 樹 P147
泉 澤 恵 P210
井 出 亮太郎 P070
井 藤 佳 恵 S22-1
伊 東 民 雄 P031
伊 藤 ますみ S8-3
井 上 貴 雄 S25-1
井 上 治 久 PL1
猪 原 匡 史 PL9, S14-4
今 井 奈 緒 P169
今 村 恵 子 P010
今 村 友 裕 P327
林 永 美 P286
井 門 ゆかり DS1-1
入 谷 修 司 S26-4, SS21
岩 出 進 P336
岩 田 淳 S2-1
岩 田 香 織 P011
岩 坪 威 S1-5, S23-1
岩 蔭 かをり P237
岩 本 和 也 S26-2

う

上 野 亜佐子 P203
上 原 平 S8-4
鶴 飼 克 行 SS1, P103
内 門 大 丈 S30-4
打 田 佑 人 P080
内 原 俊 記 EL10, P058
内 山 真 S15-1, SS24
宇都宮 貴 哉 P092
梅 垣 宏 行 P217
梅 原 健 P258
上 井 幸 司 P288

え

江 川 斉 宏 P338
江 澤 直 樹 P188
榎 亮 P118
遠 藤 雄 司 P183

お

王 蔚 P333

王 誠 P305
王 文 博 P004
扇 澤 史 子 P029
尾 内 康 臣 SS25-2
大 石 直 也 S4-3
大 釜 典 子 P024
大 上 哲 也 P241
大 沢 愛 子 S27-2
大 澤 誠 S6-3
太 田 深 秀 P040
大 嶽 れい子 P087
大 塚 礼 S13-4
小野寺 理 PL5
大 野 和 也 P207
大 町 佳 永 P255
大 森 孝 一 PL10
大 森 智 織 P049
大八木 保 政 P163
岡 秀 雄 P191
岡 未来子 P347
岡 靖 哲 SS26
小賀野 晶 一 S22-4
岡 村 信 行 S7-4
岡 本 努 S16-3
荻 原 朋 美 P137
奥 江 紗知子 P342
小 澤 柊 太 P002
小 関 泰 之 S29-3
小 野 賢二郎 S9-2
小 原 知 之 S13-2
大日方 千 春 P229
織 茂 智 之 S7-2, S20-3

か

郭 中 天 P276
笠 井 高 士 P052
笠 原 浩 生 P038
梶 本 賀 義 P242
柏 木 一 恵 S27-3
數 井 裕 光 S28-2
春 日 健 作 SS23, P050
片 山 由 理 P145
加 藤 豊 範 P236
加 藤 奈津子 P017
加 藤 英 生 P098

金井光康 P231
 金蔵孝介 P323
 金子直樹 P278
 金城那香 P265
 金田大太 DC1
 金丸和富 P055
 金丸和典 S3-3
 鎌田松代 S10-3
 釜范敏 S10-5
 上村直人 S16-5
 亀谷富由樹 P307
 亀山祐美 P069
 河上緒 S5-4, P099
 川北澄枝 P250
 川崎照晃 P120
 河野禎子 P223
 川畑和也 P090
 川畑信也 DS1-2, SS11
 河邊有哉 P320
 川村海渡 P009
 河原田洋次郎 P234
 瓦林毅 P051
 神澤孝夫 P204
 神林弾 P226

き

菊地正隆 P173
 岸泰宏 S11-4
 岸野義信 P252
 北尾淑惠 P215
 北菌久雄 P190
 吉川雅英 S29-2
 木村暁夫 P142
 木村篤史 P352
 木村友美 P256
 木村展之 P287
 木村成志 SS16, SS25-1, P148
 清塚鉄人 P239

く

楠井嘉行 市民3
 葛谷聡 S8-5, SE8, P028
 工藤喬 S2-5
 久徳弓子 P093
 倉坪和泉 P199
 栗原正典 P295
 黒田岳志 P134
 黒田陽子 P260
 黒羽泰子 P086

こ

小池京子 P227
 小池暢人 P034, P035
 小泉崇 S19-1
 小阪崇幸 P126

越野稔 緊急 S1-2
 越部裕子 P182
 小島一步 P046
 後藤志帆 P317
 小林直人 SS4
 小林信周 P073
 小林伸行 P166
 小林良太 S21-4, SS12
 駒井真人 P289
 小山隆太 S3-2
 古和久朋 S30-1
 近藤裕子 P325

さ

齊藤聡 S19-4
 齊藤正典 P062
 齋藤正彦 S22-2
 齊藤祐子 S26-5
 西道隆臣 PL12
 榊原泰史 P346
 坂田綾子 P192
 櫻井圭太 P113
 櫻井周 P036
 櫻井孝 S19-2
 櫻井博文 市民2, P262
 笹栗弘貴 P345
 佐治直樹 P020
 佐藤克也 P065
 佐藤恒太 P127
 佐藤正 P064
 佐藤玄謙 P297
 佐藤正之 EL9
 佐藤光信 P022
 佐原成彦 S18-3
 澤本伸克 S4-2

し

椎野顯彦 P039
 志賀真理子 P205
 繁信和恵 S11-2
 篠崎未生 P247
 篠原真咲 DS3-1
 篠原充 S9-4, P153, P302, P340
 篠原もえ子 P033
 柴田美恵子 P220
 島田裕之 S16-4
 清水聰一郎 S7-1
 下川梨津子 P335
 下坂厚 緊急 S1-1
 下坂桃代 P198
 下田航 P181
 下濱俊 市民1
 朱斌 P322
 庄司真美 P211
 小路純央 P175

鄭且均 P271
 城谷圭朗 S18-2
 新堂晃大 EL6, P114

す

末吉真梨 P349
 鈴木香 P321
 鈴木匠 P061
 鈴木利治 P272
 鈴木宏幸 P214
 鈴木正彦 SS10
 鈴木麻理 P071
 鈴木森夫 S24-5
 住友佳代 P230
 寸村純哉 P253

せ

関口裕孝 P112
 関島良樹 S25-3
 関谷倫子 P330

そ

鄒鶴 P268
 添田義行 P168
 園田怜美 P280
 祖父江顕 P008

た

平直子 P023
 埜本大喜 P100
 互健二 S7-3
 高嶋浩嗣 P091
 高堂裕平 P348
 高橋琢哉 S26-1
 高橋牧郎 S20-2, SS28
 高橋昌義 P021
 高橋雄 P341
 高畑圭輔 EL8
 田口由貴子 P212
 田桑弘之 SS8
 武田景敏 P132
 武田章敬 S12-1
 武田篤 SS18
 武田朱公 学
 武地一 S30-2
 竹之下慎太郎 P042, P152
 武久康 P143
 武本麻美 P075
 田子久夫 EL5
 立川正憲 S3-4
 立田由里子 P282
 伊達悠岳 P026
 田所功 P030
 田中稔久 S10-2
 田中智子 P263

田中 ひかり P005, P328
 田中 志子 S12-4
 田中 良法 P308
 谷口 彰 P144
 谷口 充孝 S15-2
 田平 武 P111

ち

千葉 哲矢 P122

つ

塚越 かおり P281
 都河 明人 P066
 月江 珠緒 P068
 辻本 昌史 P197
 津野田 尚子 S11-3, P154
 坪口 晋太郎 P310
 津本 学 P156

て

寺田 整司 S28-3, P248
 寺田 達弘 P014

と

堂本 洋一 P130
 遠山 育夫 S7-5
 融 衆太 P102
 鴉巢 正樹 P056
 徳田 隆彦 S2-3
 徳田 雄人 S24-3
 徳武 孝允 P104
 鳥羽 研二 S23-2
 富田 泰輔 S9-1, SS5, P201
 富成 麻帆 P213
 富本 秀和会, S10-1
 外山 友美子 P294
 豊川 勝 P274

な

永井 久美子 P194
 長澤 陽子 P185
 中嶋 浩二 P218
 中嶋 恒男 P343
 中嶋 円 P133
 中瀬 泰然 P180
 長沼 博文 P063
 仲野 達 P170
 中野 将希 P314
 中野 美佐 P193
 永野 富美子 P246
 長濱 康弘 S21-2
 中原 仁 SS7
 中村 昭範 S2-2, 学
 中村 唱乃 P196
 中村 考一 緊急 S1-3

中村 祐 PL11
 中村 陽子 P240
 中村 里菜 P354
 中元 ふみ子 P101
 長山 あゆみ P244
 名古屋 恵美子 P257
 成田 涉 S21-1
 成本 迅 S22-3, S30-5

に

新飯田 俊平 S2-4
 新美 芳樹 緊急 S1-5, P158
 西尾 慶之 DS2-1
 西口 大和 P088
 西田 裕紀子 P018
 西田 伸一 S12-5
 西田 浩 P178
 西本 祥仁 P312
 二橋 尚志 P012
 二本松 尚美 P283

ね

根本 清貴 P083

の

野木 怜 P209
 野崎 一朗 P094

は

萩田 彩香 P303
 萩原 聡 P216
 朴 雅美 P339
 橋岡 禎征 S18-1
 橋本 翔子 P315
 橋本 衛 S11-1
 長谷川 舞衣 P313
 長谷川 成人 PL2
 羽田 沙緒里 P001
 畠野 雄也 P293
 初田 裕幸 P200
 服部 頼都 P123
 羽生 春夫 PL6, SS22
 馬場 徹 S20-4
 濱口 毅 EL4
 濱野 忠則 P300
 林 理沙 P054
 原 範和 P319
 原 祐子 S27-4

ひ

樋口 真人 PL3
 樋口 陽 P329
 菱谷 文彦 SL2
 日高 洋介 P155
 平田 幸一 S15-3

平田 容子 P045
 平田 佳寛 P117
 平野 成樹 P047

ふ

深澤 雷太 P172
 福井 香代子 P225
 福井 俊哉 SE2
 福島 暁洋 P202
 福田 愛菜 P275
 福田 治久 P219
 藤田 和子 S24-2
 藤田 浩司 P107
 藤本 直規 S6-4
 藤本 雅子 P160
 藤生 大我 P224
 二村 明德 P079
 武内 智康 P015
 古川 博規 P043

ほ

彭 舟媛 P235
 細川 雅人 S5-3
 堀 由起子 P003
 堀川 悦夫 S16-2
 本城 靖之 P059

ま

前芝 宗尚 P299
 前島 伸一郎 P179
 前田 正幸 SE3
 眞木 崇州 P353
 牧岡 幸樹 P105
 眞鈴川 聡 S6-2
 榭田 道人 P096
 松井 広 S3-5
 松浦 慶太 S20-1, P089
 松尾 宏俊 P110
 松尾 知彦 DC2
 松川 則之 SE5
 松崎 将也 P337
 松島 由佳 P266
 松田 佳奈 P125
 松田 彩 P206
 松田 実 S21-3, SE4
 松平 敬史 P041
 松野 淳洋 P140
 松村 美由起 S27-5
 松本 圭司 P141
 松本 理器 S8-1, SS2
 松山 裕文 P331
 眞鍋 雄太 P072
 間野 かがり P316

み

三木知子 P106
 三國信啓 S8-2
 三島和夫 S15-5
 水谷あかね P261
 水谷薫 P027
 水野敏樹 P115
 水村莉瑛 P074
 溝渕雅広 EL2
 道川誠 EL3
 湊理恵 S12-2
 南竜之介 P344
 三室マヤ SE7
 宮尾眞一 EL1, S30-3
 宮坂知宏 P301
 宮澤仁朗 SS27
 宮下哲典 S9-5, P292
 宮下知之 S3-1
 宮田真里 P019
 宮本哲愼 P084
 宮本将和 P285
 宮本雅之 S15-4

む

村賀香名子 P124
 村上一馬 P269
 村山繁雄 S17-3

も

森康治 S5-2
 森啓 PL13
 森川文淑 P195
 森島真帆 P057
 森田喜一郎 P177
 森永千尋 P189
 森本耕平 P131
 守吉秀行 P129

や

安野史彦 SE6
 安本太郎 P264
 柳川まどか P238
 柳澤勝彦 SL4
 柳沢大治郎 P332
 山内克哉 P208
 山内浩 S14-1
 山川伸隆 S6-1, DS3-2
 山口智久 P298
 山下和人 P067
 山下謙一郎 P037
 山下賢 S5-1
 山下徹 P121
 山田啓太 P174
 山田智 P228
 山田正仁 S13-3, S17-1

山田洋介 P171
 山根健嗣 P243
 山本修三 P146
 山本正道 P270
 山本保天 P232

ゆ

柚木颯憇 P149

よ

横田修 S17-2, S26-3
 横田隆徳 S25-4
 吉井康裕 P186
 吉田眞理 PL4
 吉武亜紀 P187
 芳野弘 P249
 吉丸公子 SE1
 米田誠 S28-1

り

李傑 P245

ろ

六角僚子 S27-1

わ

若杉茂俊 P025
 脇田英明 S16-1, SE9
 鷲田和夫 P016
 鷲見幸彦 SS15
 和田健二 SS6, SS13
 渡邊一久 P151
 渡辺憲 S10-4
 渡邊直希 P318
 渡邊成晃 P007
 渡辺ひかり P284
 渡辺宏久 S4-1, DS2-2
 渡辺めぐみ P167

A

Abdelhamid, Mona P273
 Adyfitrah, Yusran P095
 Alam, Shahnur P006
 Anarmaa, Mendsaikhan P013
 Ashis, Dhar P311

C

Chunyu, Zhou P296

D

Dodge, Hiroko S13-1

F

Friedland, Robert P. S18-4

G

Graf, Ana S1-4
 Gregory, Klein P032

H

Haerberlein, Samantha Budd S1-1
 Hamaguchi, Tsuyoshi P109

I

Irizarry, Michael C. S1-6
 Ito, Hitomi P164

K

Kalam, Azad Abul P350
 Kalaria, Raj N SL3
 Kivipelto, Miia SL1
 Knowles, Tuomas S1-7, SL5

L

Lixin, Liu P291

N

Nasir, Uddin Mohammad P304

S

Sakai, Kenji P085
 Sato, Kaori P267
 Sun, Hong S1-3
 Suzuki, Yukiko P078

T

Ting, Wang P334
 Traber, Martin S1-2

U

Undral, Buyandelger P326

Y

Yanchen, Liu P306

協賛・共催・出展企業団体一覧

第39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39回日本認知症学会学術集会 会長 富本 秀和

アレクシオンファーマ合同会社	帝人ヘルスケア株式会社
株式会社医学書院	株式会社東京法規出版
医歯薬出版株式会社	東和薬品株式会社
Integra Japan 株式会社	株式会社トータルブレインケア
エーザイ株式会社	日本イーライリリー株式会社
MSD 株式会社	日本ケミファ株式会社
大塚製薬株式会社	日本製薬株式会社
小野薬品工業株式会社	株式会社日本文化科学社
株式会社ガリバー	日本メジフィジックス株式会社
キャノンメディカルシステムズ株式会社	日本メドトロニック株式会社
協和キリン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
楠井法律事務所	ノバルティス ファーマ株式会社 メディカル本部
クラシエ薬品株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
株式会社 JVC ケンウッド	株式会社 VIP グローバル
株式会社島津製作所	富士フイルム富山化学株式会社
第一三共株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
大日本住友製薬株式会社	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
武田薬品工業株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
中外製薬株式会社	ユニバーサル・サウンドデザイン株式会社
株式会社ツムラ	(50音順)

日本認知症学会 2020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
サイネオス・ヘルス・クリニカル株式会社	Clinical Development
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	医薬研究本部 CNS-DDU
株式会社トータルブレインケア	
株式会社ドクタープラッツ	
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	マーケティング部
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
ヤンセンファーマ株式会社	ニューロサイエンス事業本部マーケティング部 認知症グループ

— 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 34 No 4 (October)

日本認知症学会誌

発行日：2020年10月15日発行（年4回15日発行）

発行人：秋山治彦

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

<http://dementia.umin.jp/>

印刷：笹氣出版印刷株式会社