

Dementia Japan

日本認知症学会誌

VOL. 37 NO. 4 OCTOBER 2023

第 42 回日本認知症学会学術集会 プログラム・抄録集

◇第 42 回日本認知症学会学術集会

プログラム	20
抄録	69
会長講演	71
特別講演	72
Plenary Session	73
学術教育講演	77
シンポジウム	81
学会賞受賞講演	131
Late-breaking Session	132
一般演題	133
索引	195
協賛・共催・出展企業団体一覧	199

◇賛助会員リスト

第 42 回日本認知症学会学術集会

テーマ：社会が求める新時代の認知症学

会 期：2023 年 11 月 24 日（金）～26 日（日）

会 場：奈良県コンベンションセンター

〒 630-8013 奈良県奈良市三条大路一丁目 691-1
TEL：0742-32-2290

JW マリオット・ホテル奈良

〒 630-8013 奈良県奈良市三条大路一丁目 1-1
TEL：0742-36-6000

会 長：池田 学

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 教授

副会長：望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座 教授

貴島 晴彦

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 教授

第 42 回日本認知症学会学術集会 事務局

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室
〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D3

第 42 回日本認知症学会学術集会 運営事務局

株式会社コンベンションリンクージ
〒 531-0072 大阪市北区豊崎 3-19-3 PIAS TOWER 11F
TEL：06-6377-2188 FAX：06-6377-2075
E-mail：jsdr42@c-linkage.co.jp

ご 挨 拶

このたび、第42回日本認知症学会学術集会の会長を拝命いたしました、大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室の池田です。認知症に関する臨床及び基礎研究の発展と社会貢献を目的とし、わが国の認知症医療に関する中心的な役割を担う本学会の学術集会を担当させていただくことになり、大変身の引き締まる思いです。

会場・会期は2023年（令和5年）11月24日（金）から26日（日）、奈良県コンベンションセンターおよびJWマリオット・ホテル奈良です。コロナ蔓延後の新しい社会を見据え、今後世界規模で到来する高齢化社会において日本の認知症学、認知症医療が大きく貢献できるような契機の一つにしたいという願いを込めて、本学会のテーマを「社会が求める新時代の認知症学」とさせていただきました。さらに、本年6月には「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が成立し、9月にはアルツハイマー病に対する疾患修飾薬レカネマブが本邦で初めて製造販売を承認されました。2000年前後に初めての抗認知症としてドネペジルが上市され、介護保険制度が開始された時以来の、大きな変革期が認知症診療に訪れようとしており、まさに新時代の認知症学が必要とされていると思われまます。コロナ禍での経験もふまえ、様々な分野の研究者、医師、医療従事者が交流することで、研究の発展、新規分野への展開につながると考えています。皆様の積極的な参画を期待しています。

本学術集会の副会長には、大阪大学大学院医学系研究科神経内科学講座の望月秀樹教授、同脳神経外科学の貴島晴彦教授にお願いいたしました。それぞれ、脳神経内科学と神経病理学、脳神経外科学の立場から、長年にわたって認知症の研究と臨床に取り組んでこられました。私の専門である老年精神医学や神経心理学なども加えて、認知症医療に関して、様々な視点から特別講演、教育講演、シンポジウム等の企画と一般演題（ポスターセッション）とを組みました。

新型コロナウイルス感染症の流行は、なお様々な社会活動に大きな影響を及ぼしており、本学術集会も例外ではありません。ただ、新型コロナウイルスの感染症法上の位置づけについて、政府から今年の5月8日に「5類」に引き下げられると発表されました。このような状況の中で、オンデマンド配信によるハイブリット開催としておりますが、日本有数の世界遺産・国宝を保有する錦秋の古都奈良において本学術集会が開催されますので、現地でお会いし、さまざまな意見交換ができることを期待しております。皆様の本学術集会へのご参加をこころからお待ちしております。

第42回日本認知症学会学術集会

会 長 池 田 学

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 教授

交通案内



● 奈良県コンベンションセンター、JW Marriott・ホテル奈良

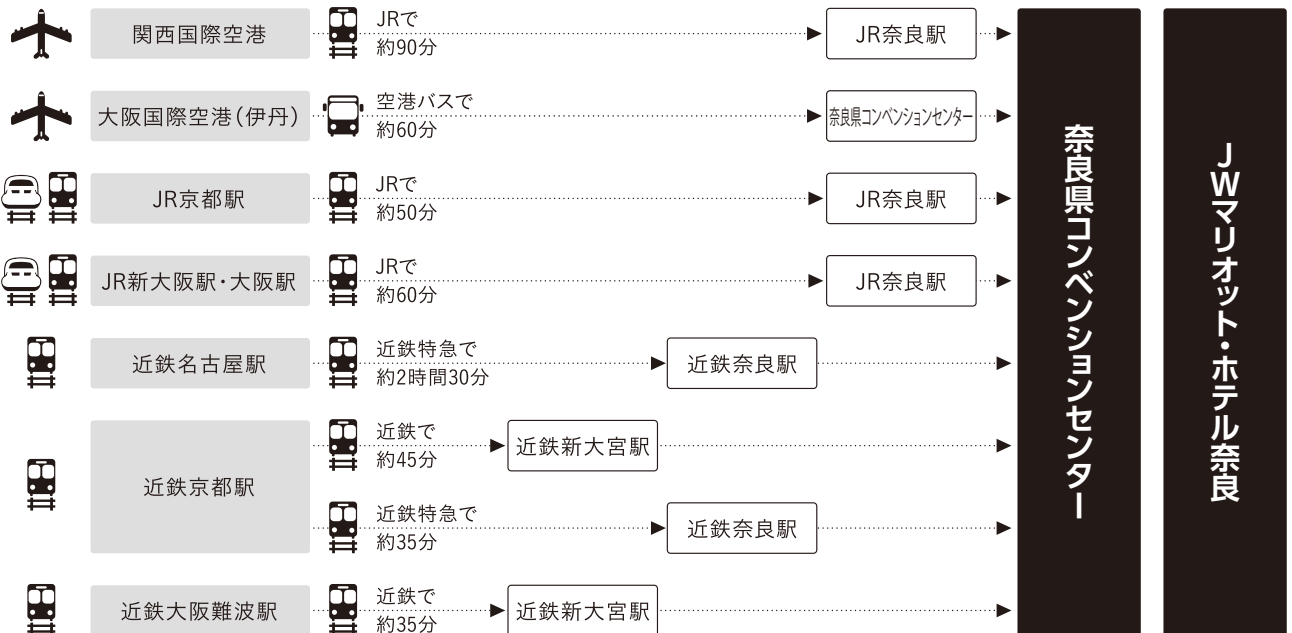
奈良交通バス 奈良市庁前



近鉄 新大宮駅



JR 奈良駅

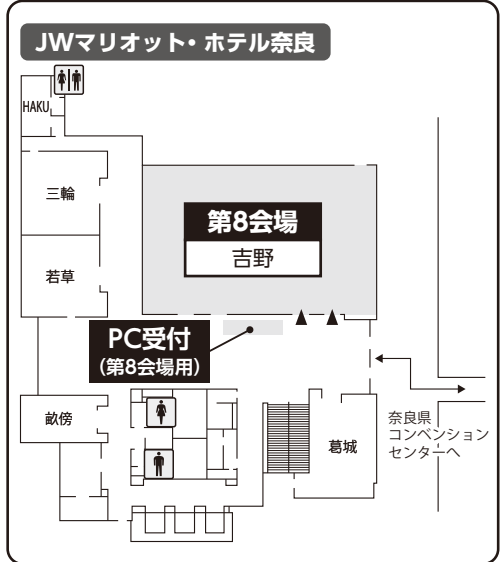
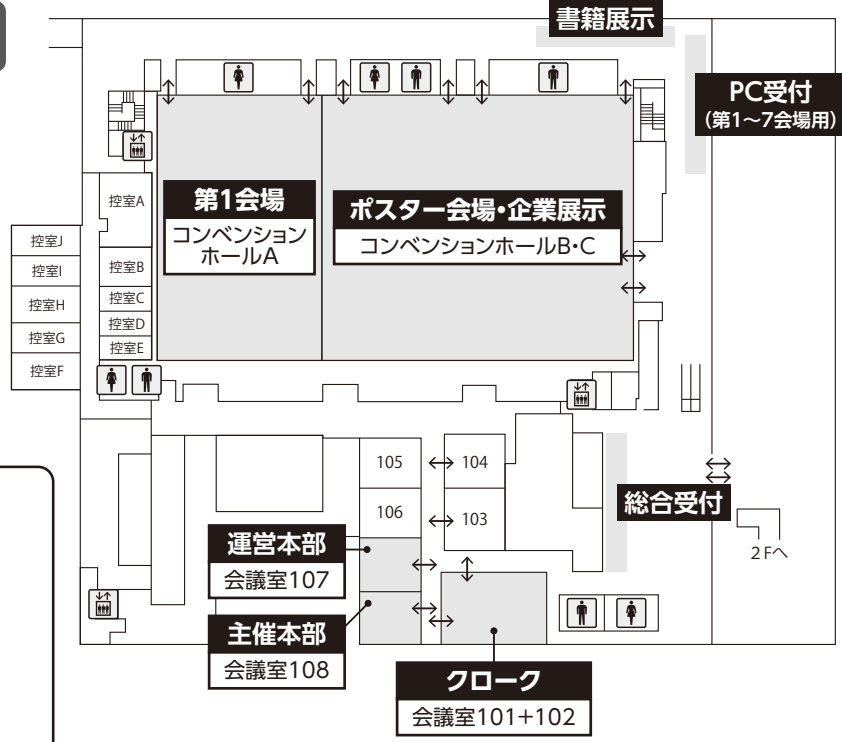


※最新の運行情報は各交通機関のホームページ等をご確認ください。

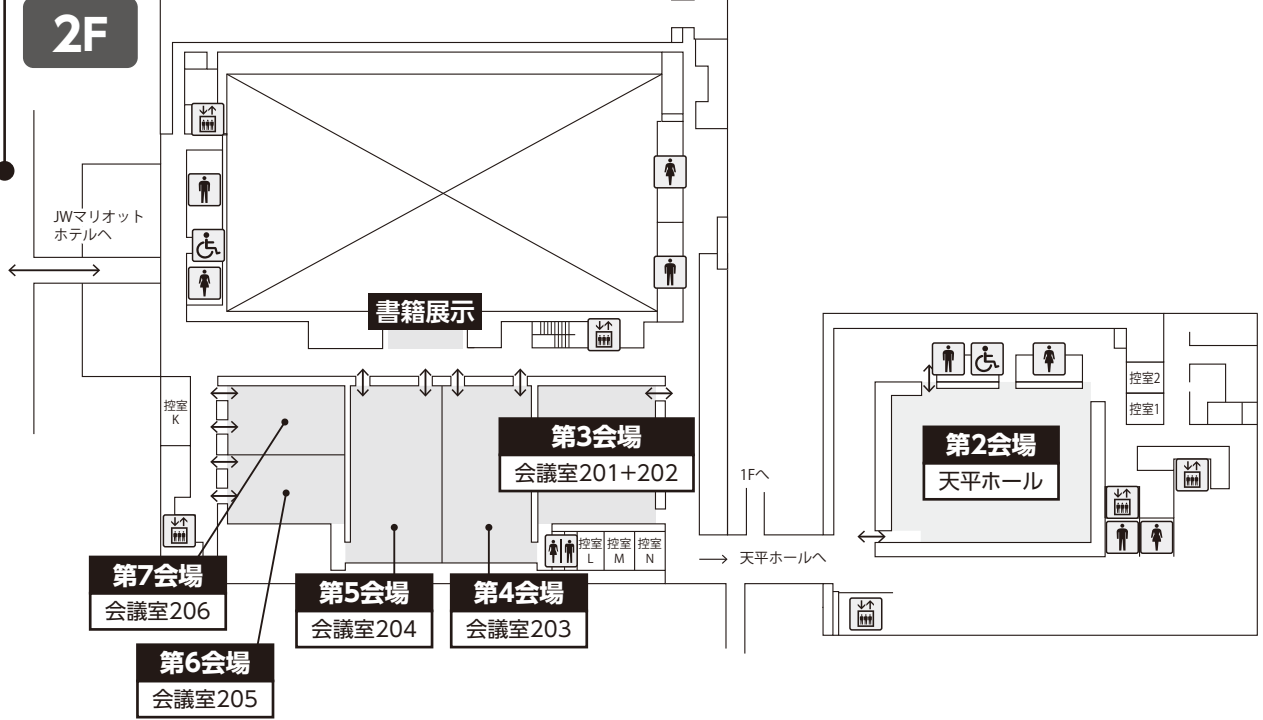
会場案内

会場案内図

1F



2F



参加者へのご案内

■開催形式

ハイブリット形式（現地開催+オンデマンド配信）

■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24日（金）・25日（土）・26日（日））を含め会場で金銭を取り扱っての対面受付は行いません。予め学術集会ホームページより参加登録をお願いいたします。

* オンライン参加登録期間：2023年9月25日（月）～12月20日（水）予定

2. 参加費

現地参加，WEB参加のいずれも同一料金となります。

参加区分	参加費		備考
	前期 9月25日（月） ～11月15日（水）	後期 11月16日（木） ～12月20日（水）	
会員	12,000円	14,000円	
非会員（医師/企業/その他）	14,000円	16,000円	
非会員（メディカルスタッフ） ※看護師，薬剤師，心理士，理学療法士，作業療法士等の医師以外の医療従事者	10,000円	12,000円	身分証明書アップロードが必要です。
学部学生・大学院生（医師を除く） 初期研修医	3,000円	5,000円	学生は学生証，初期研修医は身分証明書のアップロードが必要です。
抄録集	3,000円	3,000円	会員は参加登録の有無に関らず事前に抄録集を1冊郵送いたします。

- ・ 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。

3. ネームカード・参加証明書・領収書

オンライン参加登録の「マイページ」にログイン後，ダウンロードが可能です。

現地参加者は必ずネームカードを各自ダウンロードの上，カラー印刷して会場にご持参ください。

会場内では必ずネームカードを着用ください。ネームカードの着用のない方は，会場内への入場ができませんのでご了承ください。

ネームホルダーは総合受付付近に設置いたします。

■懇親会のご案内

オンライン参加登録時にお申込みください。定員に達し次第締め切らせていただきます。

日 時：11月25日（土）19:00～20:30

会 場：奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール B・C

会 費：5,000円

■ランチョン・モーニングセミナーのご案内

事前申込および当日整理券の配布はございません。直接、各セミナー会場へお越しください。

■クローク

開設場所：奈良県コンベンションセンター 1F 会議室 101・102

開設時間：11月24日（金）7:30～19:00

11月25日（土）7:30～20:45

11月26日（日）7:30～14:30

※貴重品、傘のお預かりはできかねますのでご了承ください。

■入会手続

奈良県コンベンションセンター 1F ロビーの日本認知症学会事務局カウンターにて、入会手続をお願いいたします。申込書にご記入の上、年会費を現金にてお支払いください。

■企業展示・書籍展示

＜企業展示＞

開催場所：奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール B・C

開催時間：11月24日（金）9:00～18:00

11月25日（土）9:00～16:00

11月26日（日）9:00～14:00

＜書籍展示＞

開催場所：奈良県コンベンションセンター 1F・2F ロビー

開催時間：11月24日（金）9:00～18:00

11月25日（土）9:00～16:00

11月26日（日）9:00～14:00

■呼び出し

会場内での呼び出しは行いません。

■喫煙

敷地内は全面禁煙です。

■禁止事項

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

■宿泊案内

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

■託児施設のご案内

学術集会ホームページよりお申込みください。完全事前予約制となります。

■理事会、代議員会、会員総会・授賞式について

理事会 11月23日（木）16:00～18:00（ホテル日航奈良 5F 天空の間）

代議員会 11月24日（金）7:45～8:45（奈良県コンベンションセンター 2F 会議室201・202（第3会場））

会員総会・授賞式 11月25日(土) 13:45~14:45 (奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール (第2会場))

■各種委員会一覧

委員会名	日時	会場
第43回学術集会企画委員会	11月23日(木) 13:15~14:15	ホテル日航奈良 5F 菖蒲の間
広報委員会	11月23日(木) 14:30~15:30	ホテル日航奈良 5F 菖蒲の間
理事会	11月23日(木) 16:00~18:00	ホテル日航奈良 5F 天空の間
代議員会	11月24日(金) 7:45~8:45	奈良県コンベンションセンター 2F 会議室201・202
学会奨励賞選考委員会	11月25日(土) 8:00~8:40	奈良県コンベンションセンター 1F 会議室103
会員総会	11月25日(土) 13:30~14:30	奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール

座長・演者へのご案内

1. 指定演題 座長の方へ

セッション開始 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。

2. 指定演題 演者の方へ

発表形式は Microsoft PowerPoint を用いての PC プレゼンテーションに限ります。

(1) 発表データの受付について

- ・発表データの受付、PC 持込の場合の出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、PC 受付にてプレビューを行ってください。
 - ・必ず、ウイルス定義データを最新のものに更新した状態のセキュリティソフトで、ウイルスに感染していないことを事前に確認したうえで、データをお持ち込みください。
 - ・発表データは学会終了後、主催者側で責任を持って消去いたします。
 - ・セッション開始 10 分前までに会場内最前列の次演者席にお着きください。
 - ・セッションの進行および演台スペースの関係上、「発表者ツール」は使用できません。
- 発表原稿が必要な方は予めプリントアウトをお持ちください。

《PC 受付時間・場所》

発表のある会場施設の PC 受付をご利用ください。

場所	11 月 24 日（金）	11 月 25 日（土）	11 月 26 日（日）
【第 1～7 会場】 奈良県コンベンションセンター 1F ロビー	8:00～16:30	7:15～17:30	7:15～15:00
【第 8 会場】 JW マリオット・ホテル奈良 2F ロビー	8:15～16:30	8:15～16:30	8:15～12:30

(2) PC の仕様について

会場には下記仕様のノートパソコンをご用意します。

OS: Windows10

ソフト: Office365 (Windows 版)

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

(3) PowerPoint スライド作成時の注意点

フォントは下記 Windows 標準のものをご使用ください。

日本語: MS ゴシック, MS P ゴシック, MS 明朝, MS P 明朝

英語: Century, Century Gothic, Times New Roman, Arial

記号表記: Symbol など

(4) PC 本体でお持ち込みの場合

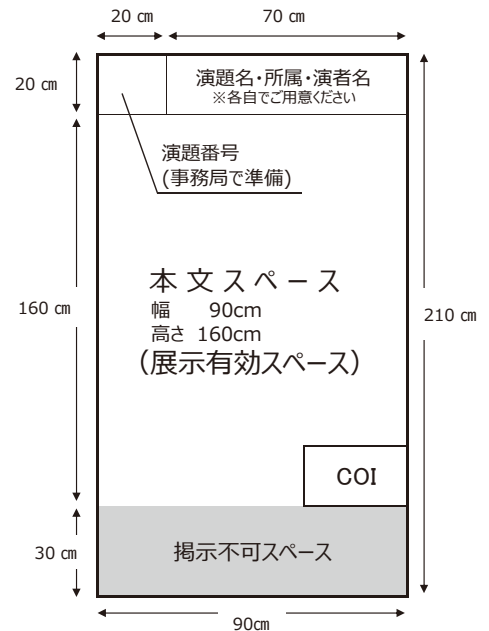
- ・PC 本体を持込になる場合、PC 受付にてチェック後、発表セッション開始 30 分前までにご自身で会場内の PC オペレーター席までお持ちください。
- ・PC の機種、OS およびアプリケーションソフトの種類は問いません。スクリーンセーバーおよび省電力設定は事前に解除してください。また、プロジェクターのコネクターは、HDMI、ミニ D-sub15 ピンです。それ以外のコネクターおよび電源コードに関しては、ご持参ください。

- ・バッテリー切れに備えて、ACアダプタを必ずご用意ください。
- ・講演終了後に、PCオペレーター席にてノートパソコン本体を返却いたします。
- ・動画を使用される場合は、ご自身のノートパソコンをご持参ください。なお、動画等の参照ファイルは必ずPowerPointのファイルと同じフォルダに入れてください。映像出力端子は、HDMI、ミニD-sub15ピンが備わったものをご用意ください。変換コネクタの事務局からの貸し出しはございません。
- ・セッションの進行および演台スペースの関係上、「発表者ツール」は使用できません。発表原稿が必要な方は予めプリントアウトをお持ちください。

3. ポスター（一般演題）演者の方へ

【ポスター掲示・撤去】

- (1) 右図のようなポスターパネルを事務局にてご用意いたします。
- (2) ポスター上部に演題名、所属および演者名を幅70cm×高さ20cmのスペースに、離れた位置からでも明瞭に見える大きさで示してください。
- (3) 倫理面の配慮および利益相反開示についても、ポスター内に必ず記載してください。
- (4) 演題番号およびポスター貼付用の画鋏は事務局にてご用意いたします。
- (5) 撤去時間後も掲示してあるポスターについては、事務局にて処分させていただきますので予めご了承ください。



【討論】

- (1) ポスターは学術集会1日目(11月24日(金)),2日目(11月25日(土))の1日毎の貼り替えとなります。ただし、学会奨励賞候補として事前に通知されたポスターは、2日間とも掲示いたします。
- (2) 各セッションは自由討論形式となりますので、お時間になりましたら、ポスターパネルに貼り付けてある演者用のリボンをご着用いただき、ご自身のポスターの前で自由にご討論ください。
- (3) 学会奨励賞候補として事前に通知された演題は、ポスターは掲示のみとなります。発表は、別途口頭発表となります。

《ポスター自由討論スケジュール》

日付	ポスター掲示	ポスター閲覧	自由討論時間	ポスター撤去
11月24日(金)	8:00~11:00	11:00~15:30	15:30~16:30	16:30~19:00
11月25日(土)	8:00~11:00	11:00~14:40	14:40~15:40	15:40~16:15

【学会奨励賞候補演題】

- (1) 講演会場にて口頭での発表をお願いいたします。発表時間は6分、質疑応答は2分の計8分です。
- (2) 発表の中から学会奨励賞を、基礎・臨床各領域より若干名選出いたします。表彰は11月25日(土)13:30~の会員総会(第2会場 2F 天平ホール)にて行います。

【利益相反に関して】

筆頭演者について、2022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 (<https://www.c-linkage.co.jp/jsdr42/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：株式会社コンベンションリンクージ

〒531-0072 大阪市北区豊崎3-19-3 PIAS TOWER 11F

TEL：06-6377-2188 FAX：06-6377-2075

E-mail：jsdr42@c-linkage.co.jp

専門医制度に関してのご案内

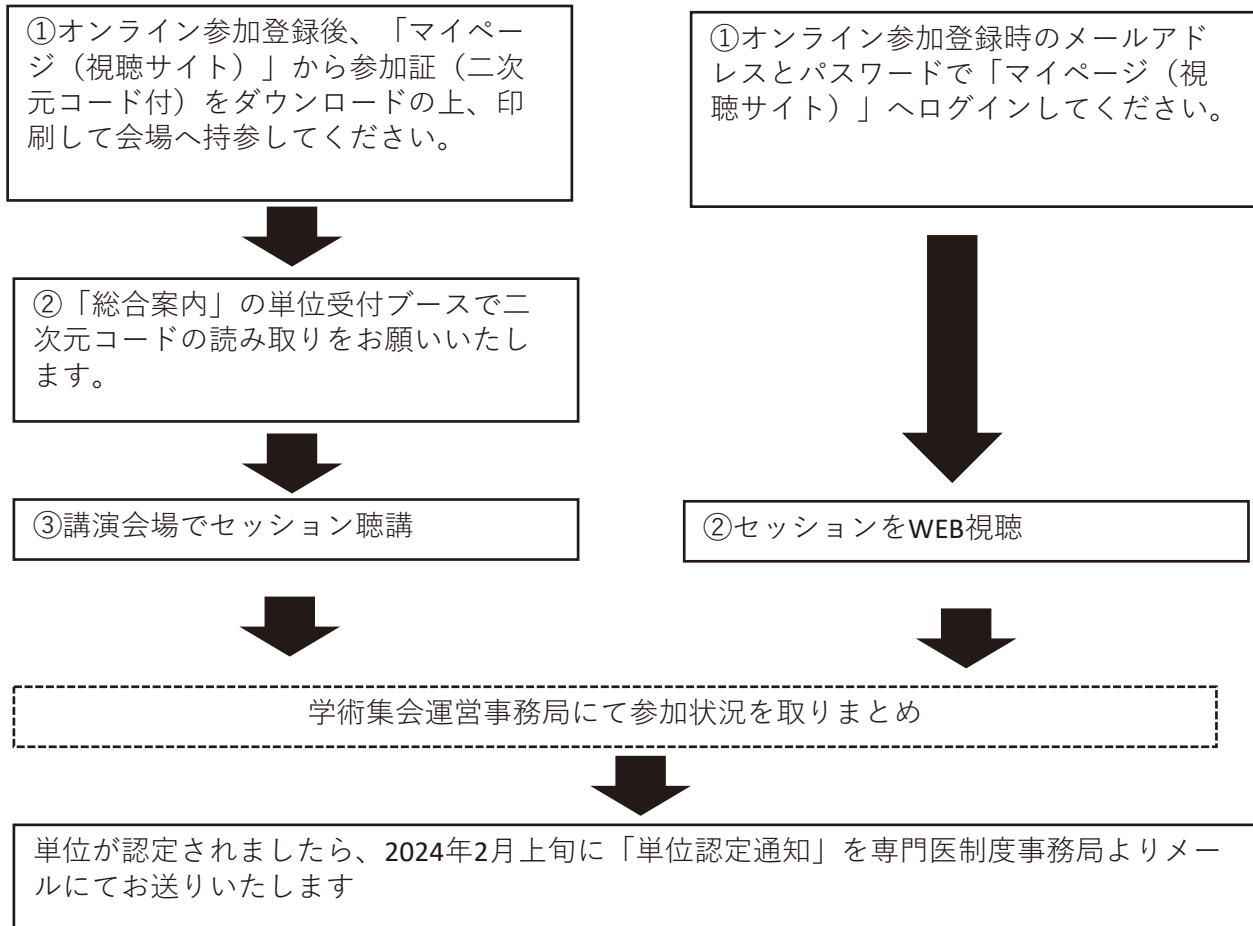
1. 専門医/認定臨床医に必要な手続きについて（学術集会への参加を単位とする場合）

WEB 併用開催に伴い、以下の手順につきましてご確認ください。

参加登録マイページより、日本認知症学会専門医/認定臨床医番号の入力をお願いします。

[現地参加の場合]

[WEB参加の場合]



※ご参加にも関わらず、2月下旬になっても「単位認定通知」メールが届かない場合は、専門医制度事務局までお問い合わせください。

2. 専門医/認定臨床医申請をご検討の場合（従来通りで変更はありません。）

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

3. 専門医教育セミナーの受講について

WEB 視聴可能期間（2023年11月24日（金）9:00～11月28日（火）17:00）に3講演のすべてを最初から最後まで視聴してください。各講演はそれぞれ別の時間帯で視聴している必要がありますので、動画は1講演ずつ再生してください。すべて視聴されましたら視聴サイトから参加証がダウンロードできます。参加証の後日の郵送は行いません。

※最終的な参加認定はアクセス記録によって判定いたします。1講演ずつの完全再生が全ての講演において確認できましたら受講が認定され、単位が登録されます。

■関連学会単位取得手順のご案内

学会名	専門医認定更新単位	申請方法 (現地・WEB参加共通)	備考
日本精神神経学会	学会参加：最大3単位	ご本人からの申請は不要です。 単位取得をご希望される場合は、オンライン参加登録の画面で日本精神神経学会の会員番号を入力してください。 オンデマンド配信会期終了後に運営事務局から参加登録者リストを日本精神神経学会に提出します。	1時間1単位、最大で3単位が取得可能です。指定対象セッションを3時間以上視聴した場合に単位が認定されます。 【指定対象セッション】 シンポジウム 2, 9, 13, 14, 19, 22, 26, 29, 30, 31, 33, 34, 42, 44, 45, 46, 47
日本神経学会	学会参加：2単位	参加証に「神経内科専門医番号」を記入し、認定期限の2か月前までにご本人で提出してください。 単位取得をご希望される場合は、オンライン参加登録の画面で日本神経学会の会員番号を入力してください。	日本神経学会専用の登録票の記入・提出は、今回は不要です。
日本リハビリテーション医学会	【認定臨床医】：10単位 【リハビリテーション科専門医】：1単位	参加証コピーをご本人で提出してください。 参加証（学術集会参加として10単位）のコピーを日本リハビリテーション医学会事務局に専門医ご本人よりお送りください。	
日本老年精神医学会	学会参加：4単位	専門医更新時まで参加証を保管いただき、専門医更新書類に参加証コピーを添付し、ご本人で提出してください。	

第42回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月24日（金） 1日目】

	第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A	第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール	第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202	第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203	第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204
8:00					
9:00	開会式 9:00~11:00 シンポジウム 1 「ディベートセッション：認知症疾患修飾薬の実用化を目前に何を議論しておくべきか 2023」 座長：秋山 治彦 岩田 淳 演者：池内 健 石井 賢二 井原 涼子 五十嵐 中	9:00~11:00 シンポジウム 2 「New therapeutic strategies for FTLD」 座長：井上 治久 森 康治 演者：森 康治 Ian Reid Alexander Mackenzie 井上 治久 岡澤 均 岡野 栄之	9:00~11:00 シンポジウム 3 「地域コホート研究からみた生活習慣・生活習慣病と脳画像との関連」 座長：小野賢二郎 二宮 利治 演者：舘脇 康子 篠原もえ子 立花亜由美 小原 知之	9:00~11:00 シンポジウム 4 「神経疾患における脳腸相関の最前線」 座長：岡村 信行 野中 直樹 演者：佐治 隆 山村 欽司 大野 良輔 高橋 良輔	9:00~11:00 シンポジウム 5 「細胞外小胞（エキソソーム）と認知症」 座長：工藤 喬 池津 庸哉 演者：池津 庸哉 赤嶺 祥真 徳田 隆彦 常深 泰司
11:00					
12:00	11:10~12:00 Plenary Session 1 「The molecular pathology of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis」 座長：長谷川成人 演者：Ian Reid Alexander Mackenzie				
13:00	12:20~13:10 ランチョンセミナー 1 共催：エーザイ株式会社／バイオジェン・ジャパン株式会社 座長：工藤 興亮、富本 秀和 演者：富本 秀和、工藤 興亮	12:20~13:10 ランチョンセミナー 2 共催：シスメックス株式会社 座長：山田 正仁 演者：春日 健作	12:20~13:10 ランチョンセミナー 3 共催：株式会社ツムラ 座長：池田 学 演者：榊間 春利、石田 康	12:20~13:10 ランチョンセミナー 4 共催：MSD 株式会社 座長：田上 真次 演者：小原 知之	12:20~13:10 ランチョンセミナー 5 共催：富士フイルム和光純業株式会社 座長：嶋田 直人 演者：徳田 隆彦、村岡 賢
14:00	13:30~14:20 特別講演 「老人偏見・差別（Ageism）と老人虐待」 座長：池田 学 演者：松下 正明				
15:00	14:30~16:30 シンポジウム 8 「脳アミロイドアンギオパチー（CAA）：脳血管障害と認知症のキープレイヤー」 座長：山田 正仁 坂井 健二 演者：薬師寺 祐介 新堂 晃大 坂井 健二 山田 正仁	14:30~16:30 シンポジウム 9 「特発性正常圧水頭症への早期介入」 座長：貴島 晴彦 羽柴 哲夫 演者：山田 茂樹 梶本 宜永 伊関 千書 鮫島 直之	14:30~16:30 シンポジウム 10 「オートファジー破綻を起点とするオリゴマー形成促進とアルツハイマー病」 座長：濱野 忠則 本井ゆみ子 演者：濱野 忠則 小野賢二郎 長谷川隆文 足立 弘明	14:30~16:30 シンポジウム 11 「アルツハイマー病におけるミクログリア病態の理解」 座長：富田 泰輔 池津 庸哉 演者：池津 聖子 祖父江 顕 高島 翔 渡部 博貴	14:30~16:30 シンポジウム 12 「空間ナビゲーションで可視化する健常老化～認知症」 座長：高島 明彦 石垣 診祐 演者：添田 義行 羽生 春夫 畑 純一 渡辺 宏久
16:00					
17:00	16:40~18:40 シンポジウム 15 「認知症バイオマーカー研究の最新知見」 座長：二宮 利治 徳田 隆彦 演者：武田 朱公 樋口 真人 徳田 隆彦 小原 知之	16:40~18:40 シンポジウム 16 「認知症疾患の臨床と病理の対話」 座長：川勝 忍 横田 修 演者：横田 修 足立 正 小林 良太 松原 知康	16:40~18:40 シンポジウム 17 「ヒトの死後脳研究からみえるもの」 座長：高尾 昌樹 村山 繁雄 演者：長谷川成人 水谷 真志 村山 繁雄 他田 真理	16:40~18:40 シンポジウム 18 「アミロイド病理とタウ病理を示す次世代型アルツハイマー病モデル動物の開発と応用」 座長：西道 隆臣 橋本 翔子 演者：橋本 翔子 盛戸 貴裕 永田 健一 綿村 直人	16:40~18:40 シンポジウム 19 「認知症のひとの ACP」 座長：小川 朝生 神崎 恒一 演者：小川 朝生 谷向 仁 平原佐斗司 寺田 整司
18:00					
19:00					

日程表

第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205	第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206	第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野	ポスター会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールB+C	企業展示・書籍展示 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールB+C 1F ロビー 2F ロビー	
			8:00~11:00 ポスター掲示		8:00
9:00~11:00 シンポジウム6 「自然免疫機構と認知症」 座長：齊藤 貴志 富田 泰輔 演者：大戸 梅治 伊藤美菜子 田口 友彦 三宅 健介	9:00~11:00 シンポジウム7 「脳グリアリンパ系と 髄膜リンパ系」 座長：山田 薫 田桑 弘之 演者：山田 薫 田岡 俊昭 小西 博之 田桑 弘之	9:00~9:50 学術教育講演1 「アミロイド関連画像異常ARIA と脳アミロイド血管症」 座長：和田 健二 演者：新堂 晃大		9:00~18:00 企業展示・書籍展示	9:00
		10:00~10:50 学術教育講演2 「コロナ後遺症外来における認知機 能障害を含めた神経症状への対応」 座長：高尾 昌樹 演者：大平 雅之			10:00
			11:00~15:30 ポスター閲覧		11:00
12:20~13:10 ランチョンセミナー6 共催：サウンドウェーブイノベーション株式会社 座長：荒井 啓行 演者：下川 宏明		12:20~13:10 ランチョンセミナー7 共催：住友ファーマ株式会社 座長：橋本 衛 演者：森 悦朗			12:00
					13:00
					14:00
14:30~16:30 シンポジウム13 「認知症家族介護者の過度な感情 表出（高EE）に対する感情支援 介入について考える」 座長：繁信 和恵 穴水 幸子 演者：藤田 博一 石原 裕之 劉 晁吉 山口 浩司 佐々木早苗	14:30~16:30 シンポジウム14 「認知症医療・介護のためのキャ リア形成・ダイバーシティ推進 ～第2回男女共同参画推進アン ケートを実施して～」 座長：粟田 主一、中西 亜紀 演者：櫻井 博文、石渡 明子 吉田 真理、中西 亜紀	14:30~16:10 学会奨励賞候補演題 座長：小野寺 理	15:30~16:30 ポスター発表		15:00
			16:30~19:00 ポスター撤去		16:00
	16:40~18:40 シンポジウム20 「遺伝性脳小血管病の新規 治療法の開発と未来」 座長：猪原 匡史 小野寺 理 演者：猪原 匡史 齊藤 聡 水野 敏樹 小野寺 理	16:40~18:40 シンポジウム21 「Lewy小体病にみられる Alzheimer型認知症」 座長：小野賢二郎 小田原俊成 演者：村上 秀友 仙石 鍊平 篠原もえ子 島田 育			17:00
18:00~19:10 若手研究者交流プログラム 「患者から学ぶ私の認知症研究」 座長：里 直行 演者：羽生 春夫					18:00
					19:00

第42回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月25日(土) 2日目】

	第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA	第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール	第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202	第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203	第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204
8:00		8:00~8:50 モーニングセミナー1 共催: エーザイ株式会社/ バイオジェン・ジャパン株式会社 座長: 秋山 治彦 演者: 春日 健作, 石井 賢二	8:00~8:50 モーニングセミナー2 共催: 日本イーライリリー株式会社 座長: 岩坪 威 演者: Sebastian Palmqvist, 池内 健	8:00~8:50 モーニングセミナー3 共催: IQVIA ジャパン グループ 座長: 古和 久明 演者: 岩田 淳	8:00~8:50 モーニングセミナー4 共催: 東和薬品株式会社 共同座長: 貴島 晴彦, 橋本 衛 共同演者: 橋本 衛, 貴島 晴彦
9:00	9:00~11:00 シンポジウム22 「レビー小体病としてのレビー小体型認知症: 小阪憲司先生を偲んで」 座長: 井関 栄三 演者: 織茂 智之, 山田 正仁, 橋本 衛, 藤城 弘樹	9:00~11:00 シンポジウム23 「クイズ形式: 認知症臨床神経病理カンファレンス (Dementia CPC)」 座長: 高尾 昌樹 演者: 佐野 輝典, 吉井 りつ, 水谷 真志, 別宮 豪一, 足立 正	9:00~11:00 シンポジウム24 「脳損傷を原因とする神経変性疾患の病理解明と組織修復を目指して」 座長: 木村 妙子 演者: 久永 眞市, 木村 妙子, 高畑 圭輔, 河上 緒, 中楯 浩康, 桐生寿美子	9:00~11:00 シンポジウム25 「アルツハイマー病治療薬開発研究の最新状況」 座長: 岩坪 威 演者: 岩田 淳, 岩坪 威, 岩田 淳, Stephane Epelbaum, Jaren Landen	9:00~11:00 シンポジウム26 「多職種からなる認知症ケアチーム活動の成果」 座長: 内海久美子 演者: 田中 志子, 尾中 航介, 畠山 啓, 福田 智子, 天白 宗和
10:00					
11:00					
12:00	11:10~12:00 Plenary Session 2 「蓄積病」としての認知症疾患 座長: 新井 哲明 演者: 長谷川成人	11:10~12:00 Plenary Session 3 「Prodromal Dementia with Lewy Bodies」 座長: 池田 学 演者: Alan Jeffrey Thomas			
13:00	12:20~13:10 ランチョンセミナー8 共催: エーザイ株式会社/ バイオジェン・ジャパン株式会社 座長: 岩坪 威 演者: 岩田 淳	12:20~13:10 ランチョンセミナー9 共催: 住友ファーマ株式会社 メディカルサイエンス部 座長: 池田 学 演者: Alan Jeffrey Thomas	12:20~13:10 ランチョンセミナー10 共催: 大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部 座長: 新井 哲明 演者: 橋本 衛	12:20~13:10 ランチョンセミナー11 共催: 日本脳神経核医学研究会・日本核医学会・日本メジフィジックス株式会社 座長: 小野賢二郎 演者: 石井 賢二	12:20~13:10 ランチョンセミナー12 共催: EA ファーマ株式会社/ 持田製薬株式会社 座長: 三村 將 演者: 中村 祐
14:00	13:30~14:20 Plenary Session 4 「認知症と神経心理学・行動神経学」 座長: 數井 裕光 演者: 森 悦朗	13:30~14:30 会員総会・授賞式			
15:00	14:40~16:40 シンポジウム30 「疾患修飾薬時代のBPSDへの包括的戦略」 座長: 數井 裕光 演者: 品川俊一郎, 品川俊一郎, 吉山 顕次, 西田 淳志, 永田 智行	14:40~16:40 シンポジウム31 「高齢期の幻覚・妄想の臨床」 座長: 繁田 雅弘 演者: 上村 直人, 今井 鮎, 工藤 弘毅, 小林 良太, 稲村 圭亮	14:40~15:30 学術教育講演3 「認知症の危険因子としての糖尿病とその病態メカニズム」 座長: 山中 宏二 演者: 若林 朋子	14:40~16:40 シンポジウム32 「Aβの病的・生理的役割再考 (ディベートセッション)」 座長: 舟本 聡 演者: 木下 彩栄, 角田 伸人, Lei Liu, 小野賢二郎, 富山 貴美	14:40~16:40 シンポジウム33 「高齢化社会のアルコール問題」 座長: 松下 幸生 演者: 松井 敏史, 伊藤 満, 松井 敏史, 木村 充, 松下 幸生
16:00			15:50~16:40 学術教育講演5 「アミロイドβオリゴマー・プロトフィブリルの病態生化学」 座長: 齊藤 祐子 演者: 橋本 唯史		
17:00	16:50~18:50 シンポジウム36 「画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る」 座長: 川勝 忍 演者: 櫻井 圭太, 櫻井 圭太, 藤城 弘樹, 小林 良太	16:50~17:40 学術教育講演7 「症例で学ぶ 画像バイオマーカーを用いた認知症鑑別診断」 座長: 岩田 淳 演者: 石井 賢二	16:50~18:50 シンポジウム37 「これからの認知症専門医に求められるもの」 座長: 秋山 治彦 演者: 三村 將, 三村 將, 新井 哲明, 古和 久明, 高尾 昌樹, 和田 幸典	16:50~18:50 シンポジウム38 「若手と考える: これからの認知症研究・医療についての広報活動の在り方」 座長: 木下 彩栄 演者: 春日 健作, 梅田 知宙, 大平純一郎, 坂内 博子, 數井 裕光	16:50~18:50 シンポジウム39 「脳内在性の機能ペプチド p3~Aβを利用した新規アルツハイマー病治療薬の開発と経皮製剤化」 座長: 西村 正樹 演者: 池内 健, 鈴木 利治, 羽田沙緒里, 尾内 康臣, 安達 博敏
18:00		17:55~18:15 Late-breaking Session 座長: 栗田 圭一 演者: 小原 知之			
19:00					
20:00					

第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205	第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206	第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野	ポスター会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールB+C	企業展示・書籍展示 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールB+C 1F ロビー 2F ロビー
			8:00~11:00 ポスター掲示	
9:00~11:00 シンポジウム 27 「新しい分析ツールでひも解く次 代の misfolding 病研究」 座長: 小野賢二郎 村上 一馬 演者: 小野賢二郎 菅瀬 謙治 有本 博一 村上 一馬	9:00~11:00 シンポジウム 28 「糖鎖生物学が拓く老化・ 認知症研究の最前線」 座長: 齊藤 祐子 長谷川隆文 演者: 赤阪 啓子 木塚 康彦 佐田亜衣子 吉原 亨	9:00~11:00 シンポジウム 29 「遺言と認知症—遺言作成実務と 遺言能力評価について」 座長: 成本 迅 江口 洋子 演者: 成本 迅 椎名 基晴 江口 洋子 樋山 雅美		9:00~16:00 企業展示・書籍展示
			11:00~14:40 ポスター閲覧	
		12:20~13:10 ランチョンセミナー 13 共催: 株式会社島津製作所 座長: 望月 秀樹 演者: 松原 悦朗, 島田 育		
14:40~16:40 シンポジウム 34 「遺伝性認知症診療と 治療研究の最前線」 座長: 関島 良樹 池内 健 演者: 関島 良樹 井上 治久 春日 健作 猪原 匡史	14:40~16:40 シンポジウム 35 「日本の認知症研究の方向性」 座長: 中西 亜紀 佐治 直樹 演者: 秋山 治彦 高橋 良輔 栗田 圭一 岩坪 威 指定発言: 和田 幸典 釜井 宏行 橋本 泰輔	14:40~15:30 学術教育講演 4 「アルツハイマー病の表現型 —典型例と非典型例—」 座長: 和田 健二 演者: 清水聡一郎	14:40~15:40 ポスター発表	
		15:50~16:40 学術教育講演 6 「我が国のプリオン病の実態」 座長: 水澤 英洋 演者: 高尾 昌樹	15:40~16:15 ポスター撤去	
16:50~18:50 シンポジウム 40 「プロテインパッチ: 見えてきた 疾患修飾へのアプローチ」 座長: 小野賢二郎 望月 秀樹 演者: 小野賢二郎 武田 朱公 望月 秀樹 山中 宏二	16:50~18:50 シンポジウム 41 「認知症を修飾するメカニズム (疾患, 分子機構)」 座長: 村松里衣子 里 直行 演者: 大谷 健人 永井 義隆 村松里衣子 篠原 充	17:00~17:50 学術教育講演 8 「共生社会の実現に向けて ~認知症施策の方向性~」 座長: 森 啓 演者: 中西 亜紀		
			19:00~20:30 懇親会	

第42回日本認知症学会学術集会 日程表

【11月26日(日) 3日目】

	第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A	第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール	第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202	第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203	第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204
8:00		8:00~8:50 モーニングセミナー5 共催: エーザイ株式会社/ バイオジェン・ジャパン株式会社 座長: 三村 將 演者: 橋本 衛	8:00~8:50 モーニングセミナー6 共催: 富士レジオ株式会社 座長: 岩坪 威 演者: 池内 健	8:00~9:00 Plenary Session 5 「Lecanemab: The first disease-modifying therapy for Alzheimer's disease」 座長: 岩田 淳 演者: Christopher H. van Dyck	
9:00	9:00~11:00 シンポジウム 42 「脳小血管病による 認知機能障害」 座長: 富本 秀和 小野寺 理 演者: 薬師寺祐介 須田 智 新堂 晃大 猪原 匡史	9:00~11:00 シンポジウム 43 「血液バイオマーカーが拓く 認知症医療の新たな可能性」 座長: 工藤 喬 徳田 隆彦 演者: 岩田 淳 中村 昭範 徳田 隆彦 工藤 喬	9:00~11:00 シンポジウム 44 「高齢者の自動車運転への医学 的対応と多職種生活支援」 座長: 三村 將 上村 直人 演者: 久徳 弓子 藤田 佳男 島田 裕之 三村 將	9:00~11:00 シンポジウム 45 「認知症とてんかん」 座長: 松本 理器 貴島 晴彦 演者: 久保田有一 谷口 豪 赤松 直樹 岩田 貴光	9:00~11:00 シンポジウム 46 「長期的な睡眠測定センサーの 病前から終末期までの 継続的活用」 座長: 繁信 和恵 山川みやえ 演者: 足立 浩祥 永田 優馬 田中 綾 山川みやえ
10:00					
11:00	11:10~12:00 会長講演 「老年期の幻覚・妄想からみた神 経変性疾患と精神疾患の連続性」 座長: 岩坪 威 演者: 池田 学	11:10~12:00 学会賞受賞講演 座長: 小野寺 理 堀 由紀子 演者: 【基礎】舟本 聡 【臨床】伊井裕一郎			
12:00					
13:00	12:10~13:00 ランチョンセミナー 14 共催: 日本イーライリリー株式会社 座長: 岩田 淳 演者: 石井 賢二	12:10~13:00 ランチョンセミナー 15 共催: モデルナ・ジャパン株式会社 座長: 高尾 昌樹 演者: 下畑 享良	12:10~13:00 ランチョンセミナー 16 共催: エーザイ株式会社メディカル本 部/バイオジェン・ジャパン株式会社 座長: 池田 学 演者: 小野賢二郎	12:10~13:00 ランチョンセミナー 17 共催: 住友ファーマ株式会社 座長: 高橋 良輔 演者: 小林 良太	12:10~13:00 ランチョンセミナー 18 共催: PDR ファーマ株式会社 後援: 日本脳神経核医学研究会/ 日本核医学会 座長: 川勝 忍 演者: 和田 健二
14:00	13:15~14:05 井原康夫先生追悼シンポジウム 座長: 岩坪 威 秋山 治彦 演者: 貫名 信行, 山口 晴保 森 啓, 長谷川成人 井原 涼子		13:15~14:05 学術教育講演 9 「認知症に対する遺伝学的検査 の実際:メンデル遺伝型認知症 とAPOE 検査」 座長: 新美 芳樹 演者: 池内 健	13:15~14:05 学術教育講演 10 「シヌクレインバチーに対する 疾患修飾薬の現状と未来」 座長: 高橋 良輔 演者: 服部 信孝	13:15~14:05 学術教育講演 11 「高齢者の消費者トラブルと 認知機能障害」 座長: 三村 將 演者: 成本 迅
15:00	閉会式	14:30~16:30 市民公開講座 座長: 岸本 年史 池田 学 演者: 池田 学 長谷川典子 中牟田なおみ 小柳 勇太 山川みやえ 岸本 年史			
16:00					
17:00					

第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205	第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206	第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野	ポスター会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールB+C	企業展示・書籍展示 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールB+C 1F ロビー 2F ロビー
				8:00
9:00~11:00 シンポジウム 47 「高齢期における認知症と 身体機能」 座長：梅垣 宏行 武地 一 演者：清水聡一郎 桜井 良太 藤沢 知里 芳野 弘	9:00~11:00 シンポジウム 48 「脳内炎症からみた認知障害； 脳保護は可能か？」 座長：横山 和正 下畑 享良 演者：下畑 享良 横山 和正 中根 俊成 竹脇 大貴	9:00~11:00 シンポジウム 49 「視床と認知症—再考—」 座長：望月 秀樹 村山 繁雄 演者：西尾 慶之 森 悦朗 水澤 英洋 高尾 昌樹		9:00~14:00 企業展示・書籍展示
				10:00
				11:00
				12:00
		12:10~13:00 ランチョンセミナー 19 共催：クラシエ薬品株式会社 座長：神崎 恒一 演者：大田 秀隆		13:00
				14:00
13:15~14:05 学術教育講演 12 「認知症疾患医療センターの現状 と今後の方向性」 座長：内海久美子 演者：粟田 圭一	13:15~14:05 学術教育講演 13 「認知症専門医の役割と専門医 育成に求められるもの」 座長：和田 健二 演者：富本 秀和			15:00
				16:00
				17:00

プログラム

会長講演

PL 会長講演

11月26日(日) 11時10分～12時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)
座長：岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学)

老年期の幻覚・妄想からみた神経変性疾患と精神疾患の連続性

池田 学

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

特別講演

SL 特別講演

11月24日(金) 13時30分～14時20分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)
座長：池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

老人偏見・差別 (Ageism) と老人虐待

松下 正明

東京大学名誉教授

【Plenary Session】

Plenary Session 1

11月24日(金) 11時10分～12時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)
座長：長谷川成人 (東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野認知症プロジェクト)

The molecular pathology of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis

Ian Reid Alexander Mackenzie

Professor, Department of Pathology, Division of Neuropathology, University of British Columbia, Canada

Plenary Session 2

11月25日(土) 11時10分～12時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)
座長：新井 哲明 (筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学)

「蓄積病」としての認知症疾患

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

Plenary Session 3

11月25日(土) 11時10分～12時00分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)
座長：池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

Prodromal Dementia with Lewy Bodies

Alan Jeffrey Thomas

Professor of Old Age Psychiatry, Newcastle Biomedical Research Centre, Newcastle University, United Kingdom

Plenary Session 4

11月25日(土) 13時30分～14時20分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)
座長: 數井 裕光 (高知大学医学部神経精神科学講座)

認知症と神経心理学・行動神経学

森 悦朗

大阪大学大学院連合小児発達学研究科行動神経学・神経精神医学寄附講座

Plenary Session 5

11月26日(日) 8時00分～9時00分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室203)
座長: 岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

Lecanemab: The first disease-modifying therapy for Alzheimer's disease

Christopher H. van Dyck

Psychiatry, Neurology, and Neuroscience/Alzheimer's Disease Research Unit/Alzheimer's Disease Research Center/
Division of Aging and Geriatric Psychiatry, Yale School of Medicine

【学術教育講演】

EL-01 学術教育講演 1

11月24日(金) 9時00分～9時50分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長: 和田 健二 (川崎医科大学認知症学)

アミロイド関連画像異常 ARIA と脳アミロイド血管症

新堂 晃大

三重大学脳大学院医学系研究科神経病態内科学講座

EL-02 学術教育講演 2

11月24日(金) 10時00分～10時50分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長: 高尾 昌樹 (国立精神・神経医療研究センター病院)

コロナ後遺症外来における認知機能障害を含めた神経症状への対応

大平 雅之

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

EL-03 学術教育講演 3

11月25日(土) 14時40分～15時30分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室201+202)
座長: 山中 宏二 (名古屋大学 環境医学研究所病態神経科学分野)

認知症の危険因子としての糖尿病とその病態メカニズム

若林 朋子

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

EL-04 教育講演 4

11月25日(土) 14時40分～15時30分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長: 和田 健二 (川崎医科大学認知症学)

アルツハイマー病の表現型—典型例と非典型例—

清水聡一郎

東京医科大学高齢総合医学分野

EL-05 学術教育講演 5

11月25日(土) 15時50分～16時40分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)
座長: 齊藤 祐子 (東京都健康長寿医療センター老年病理学)

アミロイドβオリゴマー・プロトフィブリルの病態生化学

橋本 唯史

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

EL-06 学術教育講演 6

11月25日(土) 15時50分～16時40分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長: 水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター)

我が国のプリオン病の実態

高尾 昌樹

国立精神・神経医療研究センター病院

EL-07 学術教育講演 7

11月25日(土) 16時50分～17時40分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)
座長: 岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

症例で学ぶ 画像バイオマーカーを用いた認知症鑑別診断

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター神経画像

EL-08 学術教育講演 8

11月25日(土) 17時00分～17時50分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長: 森 啓 (長岡崇徳大学)

共生社会の実現に向けて～認知症施策の方向性～

中西 亜紀

厚生労働省老健局

EL-09 学術教育講演 9

11月26日(日) 13時15分～14時05分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)
座長: 新美 芳樹 (東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室)

認知症に対する遺伝学的検査の実際: メンデル遺伝型認知症とAPOE検査

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

EL-10 学術教育講演 10

11月26日(日) 13時15分～14時05分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)
座長: 高橋 良輔 (京都大学大学院医学研究科臨床神経学(脳神経内科))

シヌクレイノパチーに対する疾患修飾薬の現状と未来

服部 信孝

順天堂大学大学院医学研究科

EL-11 学術教育講演 11

11月26日(日) 13時15分～14時05分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)
座長: 三村 将 (慶應義塾大学予防医療センター)

高齢者の消費者トラブルと認知機能障害

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

EL-12 学術教育講演 12

11月26日(日) 13時15分～14時05分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205)
座長: 内海久美子 (砂川市立病院認知症疾患医療センター)

認知症疾患医療センターの現状と今後の方向性

栗田 圭一

東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター

EL-13 学術教育講演 13

11月26日(日) 13時15分～14時05分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)
座長: 和田 健二 (川崎医科大学認知症学)

認知症専門医の役割と専門医育成に求められるもの

富本 秀和

済生会明和病院/三重大学大学院医学研究科

【シンポジウム】

シンポジウム 1 認知症疾患修飾薬の実用化を目前に何を議論しておくべきか 2023

11月24日(金) 9時00分～11時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A)
座長: 秋山 治彦 (横浜市立脳卒中・神経脊椎センター)
岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

SY-01-1 液性バイオマーカーを用いたアミロイドβ検査の役割
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

SY-01-2 PET検査の現状と展望
東京都健康長寿医療センター神経画像 石井 賢二

SY-01-3 認知機能および臨床的評価の現状と課題
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 井原 涼子

SY-01-4 認知症治療の価値評価 オカネと効き目, さらにその先は
横浜市立大学医学部公衆衛生学 五十嵐 中

シンポジウム 2 New therapeutic strategies for FTLD

11月24日(金) 9時00分~11時00分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 井上 治久 (京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門)

森 康治 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座)

SY-02-1 FTLD-J Registry Update

大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座 森 康治

SY-02-2 TMEM106B in neurodegenerative disease and aging

Professor, Department of Pathology, Division of Neuropathology, University of British Columbia, Canada

Ian Reid Alexander Mackenzie

SY-02-3 iPSC-based translational research for FTLD medicine

京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門 井上 治久

SY-02-4 Development of HMGB1 antibody therapy against neurodegenerative dementias

東京医科歯科大学難治疾患研究所 岡澤 均

SY-02-5 Investigation of ALS and Frontotemporal Dementia Using iPSC Technologies

慶應大学生理学教室 岡野 栄之

シンポジウム 3 地域コホート研究からみた生活習慣・生活習慣病と脳画像との関連

11月24日(金) 9時00分~11時00分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

座長: 小野賢二郎 (金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学)

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)

SY-03-1 JPSC-AD の脳 MRI 画像データベース構築とその AI による実装

東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野 館脇 康子

SY-03-2 生活習慣・生活習慣病と脳画像との関連: 中島町研究

金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学 篠原もえ子

SY-03-3 認知症の悉皆調査からみた生活習慣と認知症・脳画像変化との関連—中山町研究—

愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学講座/医療法人誓生会松風病院 立花亜由美

SY-03-4 久山町コホートからみた生活習慣病・生活習慣と脳画像との関連

九州大学病院精神科神経科 小原 知之

シンポジウム 4 神経疾患における脳腸相関の最前線

11月24日(金) 9時00分~11時00分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長: 岡村 信行 (東北医科薬科大学医学部薬理学教室)

野中 隆 (東京都医学総合研究所認知症プロジェクト)

SY-04-1 認知症と腸内細菌: 腸脳相関はどこまでわかったか?

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 佐治 直樹

SY-04-2 腸内細菌叢解析から見てきた多発性硬化症の病態

国立精神・神経医療研究センター 山村 隆

SY-04-3 腸内細菌叢がレビー小体型認知症とパーキンソン病認知症を分ける!?

名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学 大野 欽司

SY-04-4 α シヌクレインは腸から脳へ伝播するか?

京都大学大学院医学研究科臨床神経学(脳神経内科) 高橋 良輔

シンポジウム 5 細胞外小胞(エキソソーム)と認知症

11月24日(金) 9時00分~11時00分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長: 工藤 喬 (大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学)

池津 庸哉 (メイヨークリニックフロリダ校神経科学科)

- SY-05-1 The role of extracellular vesicles in pathogenesis of Alzheimer's disease
メイヨークリニックフロリダ校神経科学科 池津 庸哉
- SY-05-2 神経由来細胞外小胞の分離同定と血液リキッドバイオプシーへの応用
大阪大学医学系研究科精神医学講座 赤嶺 祥真
- SY-05-3 神経変性疾患の血液バイオマーカーとしての細胞外小胞の有用性
量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部 徳田 隆彦
- SY-05-4 Role of exosomes in the development of synucleinopathies
順天堂大学大学院医学部神経学講座 常深 泰司

シンポジウム 6 自然免疫機構と認知症

11月24日(金) 9時00分～11時00分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205)
座長: 齊藤 貴志 (名古屋市立大学大学院医学研究科認知症科学分野)
富田 泰輔 (東京大医学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

- SY-06-1 自然免疫系 Toll 様受容体のリガンド認識と活性化機構
東京大学大学院薬学系研究科 大戸 梅治
- SY-06-2 末梢免疫応答のアルツハイマー病への影響
九州大学生体防御医学研究所アレルギー防御学分野 伊藤美菜子
- SY-06-3 STING 炎症シグナルの終息制御因子の同定と疾患との関連
東北大学大学院生命科学系研究科細胞小器官疾患学分野 田口 友彦
- SY-06-4 リソソーム核酸ストレスと疾患
東京大学医科学研究所感染遺伝学分野 三宅 健介

シンポジウム 7 脳グリアリンパ系と髄膜リンパ系

11月24日(金) 9時00分～11時00分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)
座長: 山田 薫 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)
田桑 弘之 (量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所)

- SY-07-1 アルツハイマー病病態に対するグリアリンパ系/髄膜リンパ系の関与
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 山田 薫
- SY-07-2 MRI による脳間質液動態の評価
名古屋大学革新的生体可視化技術開発産学協同研究講座 田岡 俊昭
- SY-07-3 脳損傷部位に形成されるリンパ管網による細胞残骸排出システム
名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学 小西 博之
- SY-07-4 タウ凝集体を有する神経細胞を貪食・輸送して脳外へと排出する脳クリアランスシステム
量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所 田桑 弘之

シンポジウム 8 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) : 脳血管障害と認知症のキープレイヤー

11月24日(金) 14時30分～16時30分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A)
座長: 山田 正仁 (国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科 (脳神経内科))
坂井 健二 (上越総合病院神経内科)

- SY-08-1 CAA による脳血管障害と診断
関西医科大学神経内科学講座 薬師寺祐介
- SY-08-2 CAA による認知機能障害 (CAA 関連炎症, ARIA を含めて)
三重大学脳大学院医学系研究科神経病態内科学講座 新堂 晃大
- SY-08-3 CAA と AD の免疫治療: ARIA の病理学的メカニズム
上越総合病院神経内科 坂井 健二
- SY-08-4 獲得性 (医原性) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA)
国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科 (脳神経内科) 山田 正仁

シンポジウム 9 特発性正常圧水頭症への早期介入

11月24日(金) 14時30分～16時30分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 貴島 晴彦 (大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学)

羽柴 哲夫 (関西医科大学脳神経外科)

SY-09-1 ICTを活用した正常圧水頭症の診断

名古屋市立大学脳神経外科学講座 山田 茂樹

SY-09-2 特発性正常圧水頭症の早期介入: 長期認知機能予後と画像診断

大阪医科薬科大学脳神経外科 梶本 宜永

SY-09-3 特発性正常圧水頭症の疫学と自然経過

東北大学大学院高次機能障害学 伊関 千書

SY-09-4 特発性正常圧水頭症と転倒

国家公務員共済組合連合会東京共済病院脳神経外科 鮫島 直之

シンポジウム 10 オートファジー破綻を起点とするオリゴマー形成促進とアルツハイマー病

11月24日(金) 14時30分～16時30分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

座長: 濱野 忠則 (福井大学医学部脳神経内科)

本井ゆみ子 (順天堂大学大学院認知症・診断・予防治療学講座)

SY-10-1 オートファジーによるアミロイドβ蛋白・タウ蛋白分解機構

福井大学医学部脳神経内科 濱野 忠則

SY-10-2 プロトフィブリルと神経変性疾患

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学 小野賢二郎

SY-10-3 エンドソーム輸送からα-シヌクレイン伝播現象を解読する

東北大学医学系研究科神経内科学分野 長谷川隆文

SY-10-4 オートファジーによる神経変性疾患の病因蛋白質の分解とその予防への応用

産業医科大学医学部神経内科学講座 足立 弘明

シンポジウム 11 アルツハイマー病におけるミクログリア病態の理解

11月24日(金) 14時30分～16時30分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長: 富田 泰輔 (東京大医学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

池津 庸哉 (メイヨークリニックフロリダ校神経科学科)

SY-11-1 アルツハイマー病における miR155 とインターフェロンによるミクログリア活性制御の解明

メイヨークリニックフロリダ校神経科学科 池津 聖子

SY-11-2 アルツハイマー病における神経炎症: 治療標的分子の探索とその制御機序

名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野 祖父江 顕

SY-11-3 ミクログリアによるアミロイドβ 貪食の分子機構とその制御

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 高島 翔

SY-11-4 ヒト iPS 細胞由来ミクログリアを用いた認知症研究の新展開

慶應義塾大学医学部生理学教室 渡部 博貴

シンポジウム 12 空間ナビゲーションで可視化する健常老化～認知症

11月24日(金) 14時30分～16時30分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長: 高島 明彦 (学習院大学理学部生命科学科)

石垣 診祐 (滋賀医科大学神経難病研究センター)

SY-12-1 嗅内野におけるタウ蓄積は経路統合能低下を引き起こす

学習院大学理学部生命科学科高島研究室 添田 義行

SY-12-2 VR ゴーグルを用いた MCI の進行予測

総合東京病院認知症疾患研究センター 羽生 春夫

SY-12-3 マルチパラメトリック MRI でみる認知症脳

東京都立大学大学院人間健康科学研究科 畑 純一

SY-12-4 健常加齢と脳ナビゲーション機能：血液・脳画像バイオマーカーとの関係

藤田医科大学医学部脳神経内科学 渡辺 宏久

シンポジウム 13 認知症家族介護者の過度な感情表出（高 EE）に対する感情支援介入について考える

11月24日（金） 14時30分～16時30分（第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205）

座長：繁信 和恵（公益財団法人浅香山病院精神科大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学）

穴水 幸子（独立行政法人国立病院機構栃木医療センター精神科）

SY-13-1 家族の感情表出と心理教育の原点に立ち戻り今後の展望を考える

高知大学医学部附属医学教育創造センター 藤田 博一

SY-13-2 アルツハイマー型認知症の BPSD と家族介護者の態度との関連の調査

横浜市スクールカウンセラー 石原 裕之

SY-13-3 認知症家族における感情表出の縦断的評価：理解と支援のための新たな視点

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻看護実践開発科学講座 劉 暁吉

SY-13-4 高 EE 家族の介護ストレス軽減を図る多職種連携ケアマネジメント

いのこの里ケアプランセンター 山口 浩司

SY-13-5 高 EE 認知症介護家族の不安と孤独を緩和する看護

ななーる訪問看護ステーション 佐々木早苗

シンポジウム 14 認知症医療・介護のためのキャリア形成・ダイバーシティ推進 ～第2回男女共同参画推進アンケートを実施して～

11月24日（金） 14時30分～16時30分（第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206）

座長：栗田 主一（東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター）

中西 亜紀（厚生労働省老健局）

SY-14-1 ダイバーシティ推進委員会からアンケート報告結果

東京医科大学高齢総合医科学分野 櫻井 博文

SY-14-2 アカデミアでの取組から考えるダイバーシティ推進

日本医科大学脳神経内科 石渡 明子

SY-14-3 認知症基礎研究から考えるダイバーシティ推進

愛知医科大学加齢医科学研究所 吉田 眞理

SY-14-4 「共生社会を目指して」～認知症施策を進める立場から～

厚生労働省老健局 中西 亜紀

シンポジウム 15 認知症バイオマーカー研究の最新知見

11月24日（金） 16時40分～18時40分（第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A）

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）

徳田 隆彦（量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部）

SY-15-1 認知症デジタルバイオマーカーとしてのアイトラッキング式認知機能評価法の開発

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 武田 朱公

SY-15-2 認知症画像バイオマーカーの意義と開発状況

量子科学技術研究開発機構 樋口 真人

SY-15-3 認知症血液バイオマーカーの最新知見

量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部 徳田 隆彦

SY-15-4 認知症の血漿バイオマーカーと認知症発症との関連

九州大学病院精神科神経科 小原 知之

シンポジウム 16 認知症疾患の臨床と病理の対話

11月24日(金) 16時40分～18時40分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 川勝 忍 (福島県立医科大学会津医療センター)

横田 修 (きのこエスポアール病院)

SY-16-1 嗜銀顆粒病の臨床病理: LATE, GFA, 扁桃核変性との関係も含めて

きのこエスポアール病院 横田 修

SY-16-2 病理からみた認知症疾患～早期臨床診断は可能か? 自験例から振り返る～

鳥取大学医学部脳神経医科学講座神経病理学分野 足立 正

SY-16-3 認知症疾患の生前病理予想の trial and error

山形大学医学部精神医学講座 小林 良太

SY-16-4 ¹²³I-MIBG 心交感神経シンチグラフィを認知症診断に活かす

徳島大学病院脳神経内科 松原 知康

シンポジウム 17 ヒトの死後脳研究からみえるもの

11月24日(金) 16時40分～18時40分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

座長: 高尾 昌樹 (国立精神・神経医療研究センター病院)

村山 繁雄 (大阪大学)

SY-17-1 患者脳に蓄積する異常型タンパク質のプリオン様性質

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 長谷川成人

SY-17-2 死後脳を用いたブレインバンクにおける神経病理研究

東京大学医学部附属病院精神神経科 水谷 真志

SY-17-3 高齢者ブレインバンクの構築と発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクの創設

大阪大学 村山 繁雄

SY-17-4 ヒト剖検脳を用いた一次性ミクログリア病の病態研究

新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野 他田 真理

シンポジウム 18 アミロイド病理とタウ病理を示す次世代型アルツハイマー病モデル動物の開発と応用

11月24日(金) 16時40分～18時40分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長: 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)

橋本 翔子 (滋賀医科大学創発的研究センター)

SY-18-1 「ノックイン」手法によるマウスモデル開発のあゆみと, それらを用いた研究

滋賀医科大学創発的研究センター 橋本 翔子

SY-18-2 App ノックインマウスを用いた Aβ 分解酵素ネプリライシンの評価

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 盛戸 貴裕

SY-18-3 アルツハイマー病モデルマウス脳における疾患病理に付随した細胞状態の変容

名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学 永田 健一

SY-18-4 次世代型タウオパチーモデルマウスの開発

University College London Dementia Research Institute 綿村 直人

シンポジウム 19 認知症のひとの ACP

11月24日(金) 16時40分～18時40分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長: 小川 朝生 (国立がん研究センター東病院精神腫瘍科)

神崎 恒一 (杏林大学医学部高齢医学)

- SY-19-1 認知症の人の ACP 背景と現状
国立がん研究センター東病院精神腫瘍科 小川 朝生
- SY-19-2 急性期病院における認知症を併存する身体疾患患者の意思決定についての現状と課題
京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 谷向 仁
- SY-19-3 認知症の人の ACP ～認知症の人のメディカルホームとしての実践～
梶原診療所 平原佐斗司
- SY-19-4 地域における、認知症の臨床倫理に関する教育的取り組み
岡山大学学術研究院精神神経病態学 寺田 整司

シンポジウム 20 遺伝性脳小血管病の新規治療法の開発と未来

11月24日(金) 16時40分～18時40分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)
座長: 猪原 匡史 (国立循環器病研究センター脳神経内科)
小野寺 理 (新潟大学脳研究所脳神経内科)

- SY-20-1 東アジア CADASIL レジストリと国際連携
国立循環器病研究センター脳神経内科 猪原 匡史
- SY-20-2 CADASIL の医師主導治験: AMCAD 試験
国立循環器病研究センター 齊藤 聡
- SY-20-3 ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制 (LOMCAD) 試験
京都府立医科大学医学研究科脳神経内科 水野 敏樹
- SY-20-4 HTRA1 機能不全による脳小血管病の分子機構と治療戦略
新潟大学脳研究所脳神経内科 小野寺 理

シンポジウム 21 Lewy 小体病にみられる Alzheimer 型認知症

11月24日(金) 16時40分～18時40分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長: 小野賢二郎 (金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学)
小田原俊成 (横浜市立大学学術院医学群保健管理センター)

- SY-21-1 Lewy 小体病にみられる Alzheimer 型認知症～臨床症状にみる～
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 村上 秀友
- SY-21-2 神経病理学的にみる
東京慈恵会医科大学附属第三病院 仙石 鍊平
- SY-21-3 体液バイオマーカーからみた Alzheimer 病理合併 Lewy 小体病
金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学 篠原もえ子
- SY-21-4 相即不離一画像でみる蜜月の病理—
新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野 島田 齊

シンポジウム 22 レビー小体病としてのレビー小体型認知症: 小阪憲司先生を偲んで

11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A)
座長: 井関 栄三 (シニアメンタルクリニック日本橋人形町)

- SY-22-1 レビー小体病の臨床診断基準
関東中央病院 織茂 智之
- SY-22-2 LBD としての DLB の病理: 小阪憲司先生によって提起された課題
国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科 (脳神経内科) 山田 正仁
- SY-22-3 臨床から見たレビー小体病
近畿大学医学部精神神経科学教室 橋本 衛
- SY-22-4 小阪先生の言葉を紐解きながら, Prodromal DLB を再考する
名古屋大学大学院医学系研究科精神医学 藤城 弘樹

シンポジウム 23 クイズ形式：認知症臨床神経病理カンファレンス (Dementia CPC)

11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長：高尾 昌樹 (国立精神・神経医療研究センター病院)

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)

SY-23-1 歩行障害で初発し経過初期に複数の高次脳機能障害を呈した一症例

総合病院水島協同病院 吉井 りつ

SY-23-2 病理解剖所見

東京大学医学部附属病院精神神経科 水谷 真志

SY-23-3 物忘れで発症し、意識消失発作を繰り返した85歳剖検例(臨床)

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学講座 別宮 豪一

SY-23-4 物忘れで発症し、意識消失発作を繰り返した85歳剖検例

鳥取大学医学部脳神経医科学講座神経病理学分野 足立 正

シンポジウム 24 脳損傷を原因とする神経変性疾患の病理解明と組織修復を目指して

11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

座長：木村 妙子 (東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

久永 眞市 (東京都立大学理学研究科神経分子機能研究室)

SY-24-1 本シンポジウムの趣旨及び新規 TBI モデル CHIMERA について

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 木村 妙子

SY-24-2 中枢神経損傷による続発性タウオパチー：長期病態と脳内タウ病変の可視化に向けた研究

量子科学技術研究開発機構 高畑 圭輔

SY-24-3 外傷性脳損傷の分子病理 update：外傷性脳症の神経病理と構造解析を中心に

公益財団法人東京都医学総合研究所分子病理・ヒストロジー解析室 河上 緒

SY-24-4 繰り返し衝撃を受けた脳神経細胞のタウタンパク質リン酸化に対する電気刺激の影響

信州大学大学院総合医理工学研究科生命医工学専攻 中楯 浩康

SY-24-5 組織損傷における神経再生・変性メカニズム

名古屋大学大学院医学系研究科機能形態学講座機能組織学分野 桐生寿美子

シンポジウム 25 アルツハイマー病治療薬開発研究の最新状況

11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長：岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学)

岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

SY-25-1 The A4 study

東京大学大学院医学系研究科神経病理学 岩坪 威

SY-25-2 新規アルツハイマー病治療薬登場により生まれる課題とは

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 岩田 淳

SY-25-3 早期アルツハイマー病に対する日本人集団を含めたドナネマブの有効性と安全性

Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA Stephane Epelbaum

SY-25-4

Biogen Jaren Landen

シンポジウム 26 多職種からなる認知症ケアチーム活動の成果

11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長：内海久美子 (砂川市立病院認知症疾患医療センター)

田中 志子 (医療法人大誠会内田病院)

SY-26-1 多職種からなる認知症サポートチーム活動の成果～チーム活動の成果への心理師の役割～

医療法人大誠会内田病院 尾中 航介

- SY-26-2 多職種からなる認知症ケアチーム活動の成果～精神保健福祉士の立場から～
東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター 畠山 啓
- SY-26-3 急性期病院における認知症ケアチームの活動とその成果～看護師の立場から～
砂川市立病院認知症疾患医療センター 福田 智子
- SY-26-4 多職種からなる認知症ケアチーム活動の成果～薬剤師の立場から～
国立長寿医療研究センター薬剤部 天白 宗和

シンポジウム 27 新しい分析ツールでひも解く次代の misfolding 病研究

- 11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205)
共催：文部科学省科学研究費・学術変革領域研究 (B)「メタアグリゲートの超分子挙動と動的キャプチャー」
座長：小野賢二郎 (金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学)
村上 一馬 (京都大学農学研究科食品生物科学専攻)

- SY-27-1 高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) を用いたアプローチ
金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学 小野賢二郎
- SY-27-2 Rheo-NMR によるアミロイド線維化過程のリアルタイム計測
京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 菅瀬 謙治
- SY-27-3 オートファジーを活用する標的分解薬
東北大学大学院生命科学研究科 有本 博一
- SY-27-4 リシン標的型凝集阻害剤：抗認知症薬としての展望
京都大学農学研究科食品生物科学専攻 村上 一馬

シンポジウム 28 糖鎖生物学が拓く老化・認知症研究の最前線

- 11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)
座長：齊藤 祐子 (東京都健康長寿医療センター老年病理学)
長谷川隆文 (東北大学医学系研究科神経内科学分野)

- SY-28-1 O型糖鎖修飾による APP プロセシングの制御
東京都健康長寿医療センター研究所分子機構 赤阪 啓子
- SY-28-2 N型糖鎖合成酵素の活性・特異性の制御と神経機能
岐阜大学糖鎖生命コア研究所 木塚 康彦
- SY-28-3 老化皮膚における幹細胞の糖鎖変化と機能的役割の解明
九州大学生体防御医学研究所熊本大学国際先端医学研究機構 佐田亜衣子
- SY-28-4 ガラクトース転移酵素の中樞神経系機能に関する重要性
ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社 吉原 亨

シンポジウム 29 遺言と認知症—遺言作成実務と遺言能力評価について

- 11月25日(土) 9時00分～11時00分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)
座長：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)
江口 洋子 (慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)

- SY-29-1 遺言能力の有無が争点となった遺言無効確認請求訴訟判例の分析
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
- SY-29-2 遺言作成実務における遺言能力確認の実際
椎名法律事務所 椎名 基晴
- SY-29-3 遺言能力スクリーニング検査の開発
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 江口 洋子
- SY-29-4 遺言能力スクリーニング検査の実装
一般社団法人日本意思決定支援推進機構／京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学 樋山 雅美

シンポジウム 30 疾患修飾薬時代の BPSD への包括的戦略

11月25日(土) 14時40分～16時40分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)

座長: 数井 裕光 (高知大学医学部神経精神科学講座)

品川俊一郎 (東京慈恵会医科大学精神医学講座)

SY-30-1 BPSD 概念の歴史的意義とその脱構築

東京慈恵会医科大学精神医学講座 品川俊一郎

SY-30-2 認知症ちえのわ net による BPSD の対応について

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 吉山 顕次

SY-30-3 BPSD ケアプログラムの開発, 効果検証, 普及: 東京都での取り組みについて

東京都医学総合研究所社会健康医学研究センター 西田 淳志

SY-30-4 新時代の BPSD への薬物療法はどうあるべきか?

あいらの森ホスピタル 永田 智行

シンポジウム 31 高齢期の幻覚・妄想の臨床

11月25日(土) 14時40分～16時40分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 繁田 雅弘 (東京慈恵会医科大学精神医学講座)

上村 直人 (高知大学保健管理センター医学部分室)

SY-31-1 高齢者の幻覚妄想を Mild Behavioral Impairment の観点から捉える

京都府立医科大学医学研究科精神機能病態学教室 今井 鮎

SY-31-2 メランコリー症例の微小妄想について

西毛病院, 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 工藤 弘毅

SY-31-3 高齢者の幻覚・妄想の臨床—妄想症被害型の臨床—

山形大学医学部精神医学講座 小林 良太

SY-31-4 高齢者の「口腔内セネストパチー」

東京慈恵会医科大学精神医学講座 稲村 圭亮

シンポジウム 32 A β の病的・生理的役割再考 (ディベートセッション)

11月25日(土) 14時40分～16時40分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長: 舟本 聡 (同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学)

木下 彩栄 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻)

SY-32-1 孤発性・家族性 AD における A β 産生と老人斑の再考

同志社大学大学院生命医科学研究科 角田 伸人

SY-32-2 Quantification of higher order A β assemblies in human brain, CSF, and plasma : oligomer or fibril?

Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School/Harvard Medical School,
Brigham and Women's Hospital Lei Liu

SY-32-3 A β 凝集体の毒性とその制御

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学 小野賢二郎

SY-32-4 末梢 A β はインスリン分泌を抑制する調節因子として働く

大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学 富山 貴美

シンポジウム 33 高齢化社会のアルコール問題

11月25日(土) 14時40分～16時40分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長: 松下 幸生 (国立病院機構久里浜医療センター)

松井 敏史 (医療法人社団弥生会旭神経内科リハビリテーション病院)

SY-33-1 認知機能に及ぼすアルコールの影響

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター 伊藤 満

- SY-33-2 アルコールによる中枢神経へのダメージ
医療法人社団弥生会旭神経内科リハビリテーション病院 松井 敏史
- SY-33-3 高齢アルコール依存症の特徴
国立病院機構久里浜医療センター精神科 木村 充
- SY-33-4 介護施設におけるアルコール問題の現状
国立病院機構久里浜医療センター 松下 幸生

シンポジウム 34 遺伝性認知症診療と治療研究の最前線

11月25日(土) 14時40分～16時40分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205)
座長: 関島 良樹 (信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)
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)

- SY-34-1 遺伝性認知症を対象としたトライアルレディコホート (HED-TRC)
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
- SY-34-2 iPS細胞を用いた認知症の研究—治療薬スクリーニングから臨床試験へ—
京都大学 iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門 井上 治久
- SY-34-3 家族性アルツハイマー病に対する抗A β 抗体と抗Tau抗体の併用療法
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 春日 健作
- SY-34-4 CADASILに対するアドレノメデュリン (AMCAD試験)
国立循環器病研究センター脳神経内科 猪原 匡史

シンポジウム 35 日本の認知症研究の方向性

11月25日(土) 14時40分～16時40分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)
座長: 中西 亜紀 (厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課)
佐治 直樹 (内閣府 健康・医療戦略推進事務局)

- SY-35-1 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 認知症研究開発事業のこれから
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 秋山 治彦
- SY-35-2 認知症研究の発展に貢献する今後の脳神経科学統合プログラム (仮題)
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (脳神経内科) 高橋 良輔
- SY-35-3 認知症の社会的研究の今後
東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター 栗田 圭一
- SY-35-4 日本の認知症研究の方向性: 研究者の立場から
東京大学大学院医学系研究科神経病理学 岩坪 威
- 指定発言 1 共生社会の実現を推進するための認知症基本法の成立と認知症研究の推進
厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課課長 和田 幸典
- 指定発言 2 認知症等に関する脳科学分野の基礎研究の推進
文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 釜井 宏行
- 指定発言 3 経済産業省における認知症に関する研究開発の推進
経済産業省ヘルスケア産業課課長 橋本 泰輔

シンポジウム 36 画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る

11月25日(土) 16時50分～18時50分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)
座長: 川勝 忍 (福島県立医科大学会津医療センター)
櫻井 圭太 (国立長寿医療研究センター放射線診療部)

- SY-36-1 アルツハイマー病診療における神経病理イメージングの活用
量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部 互 健二
- SY-36-2 剖検例から得られた経験を通じて非アルツハイマー型認知症の形態変化に迫る
国立長寿医療研究センター放射線診療部 櫻井 圭太

SY-36-3 日常臨床における DLB の画像診断

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学 藤城 弘樹

SY-36-4 画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る—前頭側頭葉変性症—

山形大学医学部精神医学講座 小林 良太

シンポジウム 37 これからの認知症専門医に求められるもの

11月25日(土) 16時50分～18時50分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

座長：秋山 治彦(横浜市立脳卒中・神経脊椎センター)

三村 将(慶應義塾大学予防医療センター)

SY-37-1 認知症の早期発見と予防・介入における専門医の役割

慶應義塾大学予防医療センター 三村 将

SY-37-2 MCI 段階における非薬物療法

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学 新井 哲明

SY-37-3 複合病変の的確な診断・評価「臨床の視点から」

神戸大学大学院保健学研究科 古和 久朋

SY-37-4 複合病変の的確な診断・評価「病理の視点から」

国立精神・神経医療研究センター病院 高尾 昌樹

SY-37-5 共生社会の実現を推進するための認知症基本法の施行に向けて

厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課課長 和田 幸典

シンポジウム 38 若手と考える：これからの認知症研究・医療についての広報活動の在り方

11月25日(土) 16時50分～18時50分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長：木下 彩栄(京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻)

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)

SY-38-1 認知症学会の広報活動に求められているもの

大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学 梅田 知宙

SY-38-2 新しい形の情報収集と発信<脳神経領域特化型コミュニティ Medixpost>

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 大平純一郎

SY-38-3 脳科学の魅力を伝える：日本神経科学学会のアウトリーチ活動

早稲田大学理工学術院 坂内 博子

SY-38-4 今後必要とされる PPI：私の臨床活動の経験から

高知大学医学部神経精神科学講座 数井 裕光

シンポジウム 39 脳内在性の機能ペプチド p3-A β を利用した新規アルツハイマー病治療薬の開発と経皮製剤化

11月25日(土) 16時50分～18時50分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長：西村 正樹(滋賀医科大学神経難病研究センター)

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)

SY-39-1 神経特異的膜タンパク質アルカデイン β (A β) の発現と p3-A β の産生機構

北海道大学大学院薬学研究院認知症先進予防・解析学分野 鈴木 利治

SY-39-2 p3-A β の A β オリゴマー神経傷害性に対する機能解明

産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 羽田沙緒里

SY-39-3 AD における p3-A β 効果に対する脳 PET 解析

浜松医科大学学生体機能イメージング研究室 尾内 康臣

SY-39-4 経皮マイクロポレーション (PassPort システム) を用いた p3-A β 経皮投与製剤の開発

PassPort Technologies, Inc. 安達 博敏

シンポジウム 40 プロテノパチー：見えてきた疾患修飾へのアプローチ

11月25日(土) 16時50分～18時50分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205)

座長：小野賢二郎 (金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学)

望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)

SY-40-1 アルツハイマー病の疾患修飾療法へのアプローチ

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学 小野賢二郎

SY-40-2 タウオパチーに対する疾患修飾薬開発へのアプローチ

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 武田 朱公

SY-40-3 シヌクレイノパチーの疾患修飾療法へのアプローチ

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 望月 秀樹

SY-40-4 筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 病理形成の分子基盤と疾患修飾療法への展望

名古屋大学環境医学研究所病態神経科学 山中 宏二

シンポジウム 41 認知症を修飾するメカニズム (疾患、分子機構)

11月25日(土) 16時50分～18時50分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)

座長：村松里衣子 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部)

里 直行 (国立長寿医療研究センター)

SY-41-1 アミロイドβ病理が脳梗塞後の機能回復に与える影響

東京医科歯科大学難治疾患研究所神経炎症修復学分野 大谷 健人

SY-41-2 神経変性疾患における蛋白質凝集のトリガーとしての液-液相分離とその制御機構

近畿大学医学部脳神経内科 永井 義隆

SY-41-3 神経回路の修復・再生を促すメカニズムの探索研究

国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部 村松里衣子

SY-41-4 危険因子や保護因子の作用から解き明かすアルツハイマー病の発症機序と治療戦略

国立長寿医療研究センター分子基盤研究部 篠原 充

シンポジウム 42 脳小血管病による認知機能障害

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール A)

座長：冨本 秀和 (済生会明和病院/三重大学大学院医学研究科)

小野寺 理 (新潟大学脳研究所脳神経内科)

SY-42-1 脳小血管病 オーバービュー

関西医科大学神経内科学講座 薬師寺祐介

SY-42-2 血管危険因子による脳小血管病

埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科 須田 智

SY-42-3 脳アミロイド血管症と認知機能障害：物忘れ外来での検討から

三重大学脳大学院医学系研究科神経病態内科学講座 新堂 晃大

SY-42-4 脳小血管病による認知機能障害

国立循環器病研究センター脳神経内科 猪原 匡史

シンポジウム 43 血液バイオマーカーが拓く認知症医療の新たな可能性

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長：工藤 喬 (大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学)

徳田 隆彦 (量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部)

SY-43-1 血液バイオマーカー総論と全自動超高感度 Aβ42/40 測定法

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 岩田 淳

SY-43-2 BATON プロジェクト

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

- SY-43-3 多項目血液バイオマーカーによる認知症病態の層別化
量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部 徳田 隆彦
- SY-43-4 高感度 ELISA を用いた認知症血液バイオマーカーの開発
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 44 高齢者の自動車運転への医学的対応と多職種生活支援

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

座長: 三村 将 (慶應義塾大学予防医療センター)

上村 直人 (高知大学保健管理センター医学部分室)

- SY-44-1 岡山県における認知機能低下高齢ドライバーの現状と課題
川崎医科大学神経内科学 久徳 弓子
- SY-44-2 運転という作業へ関わりと今後の課題
千葉県立保健医療大学リハビリテーション学科作業療法学専攻 藤田 佳男
- SY-44-3 高齢者に対する運転寿命延伸プログラムの効果
国立長寿医療研究センター 島田 裕之
- SY-44-4 高齢ドライバーをめぐる問題と多職種連携のあり方
慶應義塾大学予防医療センター 三村 将

シンポジウム 45 認知症とてんかん

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

座長: 松本 理器 (神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野)

貴島 晴彦 (大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学)

- SY-45-1 新規発症高齢者てんかんの特徴, 認知症との合併
東京女子医科大学附属足立医療センター脳神経外科 久保田有一
- SY-45-2 認知機能障害と高齢者てんかん
国立精神・神経医療研究センター病院てんかん診療部 谷口 豪
- SY-45-3 認知症とてんかんの鑑別
国際医療福祉大学医学部脳神経内科 赤松 直樹
- SY-45-4 海馬 Sharp wave ripple の生理的機能とてんかん領域での意義
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 岩田 貴光

シンポジウム 46 長期的な睡眠測定センサーの病前から終末期までの継続的活用

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

座長: 繁信 和恵 (公益財団法人浅香山病院精神科大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学)

山川みやえ (大阪大学大学院医学系研究科老年看護研究室)

- SY-46-1 高齢者の睡眠問題とその多要因性
大阪大学医学部附属病院睡眠医療センター 足立 浩祥
- SY-46-2 独居高齢者と睡眠見守り
大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座 永田 優馬
- SY-46-3 睡眠データが引き出す高齢者ケアの可能性 ～睡眠データ分析とエンゲージメント向上～
社会福祉法人ジー・ケー社会貢献会グルメ杵屋社会貢献の家 田中 綾
- SY-46-4 認知症治療病棟の退院を促進する睡眠データとチームケア
大阪大学大学院医学系研究科老年看護研究室 山川みやえ

シンポジウム 47 高齢期における認知症と身体機能

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205)

座長: 梅垣 宏行 (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)

武地 一 (藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科)

SY-47-1 身体機能と認知機能障害—運動介入の可能性—

東京医科大学高齢総合医学分野 清水聰一郎

SY-47-2 身体機能の維持・改善が認知機能に与える影響

東京都健康長寿医療センター研究所 桜井 良太

SY-47-3 認知症患者の身体機能低下と ADL の低下の関係性

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 藤沢 知里

SY-47-4 認知症診療における DASC-21 の有用性と介護負担

藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科 芳野 弘

シンポジウム 48 脳内炎症からみた認知障害；脳保護は可能か？

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第7会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 206)

座長: 横山 和正 (東静岡神経センター)

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)

SY-48-1 COVID-19 の病態機序 —脳内炎症を含めて—

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

SY-48-2 加齢と脳内炎症

東静岡神経センター 横山 和正

SY-48-3 自律神経系と脳内炎症：自律神経系から心が見えるか

富山大学学術研究部医学系脳神経内科 中根 俊成

SY-48-4 食事、腸管免疫と脳内炎症

国立精神・神経医療研究センター免疫研究部 竹脇 大貴

シンポジウム 49 視床と認知症—再考—

11月26日(日) 9時00分～11時00分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)

座長: 望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)

村山 繁雄 (大阪大学)

SY-49-1 視床損傷と認知・行動障害

大阪大学行動神経学・精神医学寄付講座 西尾 慶之

SY-49-2 間脳と記憶

大阪大学大学院連合小児行動神経学 森 悦朗

SY-49-3 致死性不眠症—視床型 CJD —

国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

SY-49-4 認知症疾患の視床病理

国立精神・神経医療研究センター病院 高尾 昌樹

井原康夫先生追悼シンポジウム

11月26日(日) 13時15分～14時05分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)

座長: 岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学)

秋山 治彦 (横浜市立脳卒中・神経脊椎センター)

SY-50-1

順天堂大学脳神経内科 貫名 信行

SY-50-2

群馬大学 山口 晴保

SY-50-3

長岡崇徳大学 森 啓

SY-50-4

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 長谷川成人

SY-50-5

東京都健康長寿医療センター脳神経内科 井原 涼子

【学会賞受賞講演】

11月26日(日) 11時10分～12時00分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 小野寺 理 (新潟大学脳研究所脳神経内科)

堀 由起子 (東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室)

基礎 抗アミロイド療法としてのAPP特異的切断抑制

同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学 舟本 聡

臨床 皮質微小梗塞のMRI研究

三重大学医学部神経画像病態学 伊井裕一郎

Late-breaking Session

11月25日(土) 17時55分～18時15分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 栗田 圭一 (東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター)

LB 地域高齢住民における認知症有病率の時代的变化: 久山町研究

九州大学病院精神科神経科 小原 知之

市民公開講座

共生社会における認知症ケアの新時代

11月26日(日) 14時30分～16時30分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

座長: 岸本 年史 (奈良県立医科大学)

池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

1. 共生社会と認知症医療 (認知症基本法の理念と疾患修飾薬の説明)

大阪大学大学院 医学系研究科精神医学教室教授 池田 学

2. 認知症神戸モデル—早めの受診でこれからの生活に備えよう—

神戸市福祉局高齢福祉課認知症対策担当部長 長谷川典子

3. 若年性認知症の人の働き方支援

大阪大学医学部附属病院 中牟田なおみ

4. 認知症予防に資するヘルスケアサービスのあり方 ～市場における課題とアカデミア・政府の取組～

経済産業省商務・サービスグループヘルスケア産業課課長補佐 小柳 勇太

5. 認知症の人の暮らしやすさとまちづくり

大阪大学大学院医学系研究科老年看護学研究室准教授 山川みやえ

全体のまとめ

奈良県立医科大学名誉教授 岸本 年史

若手研究者交流プログラム

患者から学ぶ私の認知症研究

11月24日(金) 18時00分～19時10分 (第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室205)

座長: 里 直行 (国立長寿医療研究センター)

総合東京病院認知症疾患研究センター 羽生 春夫

【ランチョンセミナー】

ランチョンセミナー 1 レケンビの安全性プロファイルと対応方法～ARIA を中心に～

11月24日(金) 12時20分～13時10分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)

共催: エーザイ株式会社/バイオジェン・ジャパン株式会社

座長: 工藤 興亮 (北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室)

富本 秀和 (三重大学大学院/済生会明和病院)

1. ARIA において処方医が知っておくべきこと

演者: 富本 秀和 (三重大学大学院/済生会明和病院)

2. ARIA をどう読み解くか

演者: 工藤 興亮 (北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室)

(概要) アミロイド関連画像異常 (ARIA ; amyloid-related imaging abnormalities) とは, アミロイド β ($A\beta$) が関与して起こる MRI 所見であり, 抗 $A\beta$ モノクローナル抗体を投与した患者で ARIA の発現率が高くなることが知られている. 本講演では, ARIA の基本情報ならびにレケンビの安全性プロファイルと対処方法, ARIA の特徴を解説する.

ランチョンセミナー 2 認知症診療におけるバイオマーカーの適正使用と今後の展望

11月24日(金) 12時20分～13時10分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

共催: シスメックス株式会社

座長: 山田 正仁 (国家公務員共済組合連合会九段坂病院)

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)

(概要) 本邦を含め世界中で増加している認知症の約 70% がアルツハイマー病 (AD) による. 病理診断との比較から従来の AD 臨床診断基準の特異度は 60-70% とされ, 30-40% は非 AD を AD と誤診していると考えられる. 脳脊髄液バイオマーカーは脳内病態を反映し, AD の生前診断を可能にした. レカネマブが本邦でも承認され, 認知症診療において今後益々バイオマーカーを用いた診断が重要になる. 本セミナーでは, この度改訂された『認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針』を踏まえ, 臨床現場で脳脊髄液バイオマーカーを活用する際の注意点と, 血液バイオマーカーを含めた今後の展望について述べたい.

ランチョンセミナー 3 認知症診療における漢方薬の新たな可能性

11月24日(金) 12時20分～13時10分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

共催: 株式会社ツムラ

座長: 池田 学 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

1. 人参養栄湯が身体的フレイルや脳内生理活性物質に及ぼす基礎研究

演者: 榊間 春利 (鹿児島大学医学部保健学科基礎理学療法学講座)

2. フレイル予防を視点に認知症診療を考える

演者: 石田 康 (宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野)

(概要) ① 身体的フレイルや Alzheimer 病モデルである老化促進マウス (SAMP8) を用いて, 人参養栄湯や運動療法の影響を調べた. 人参養栄湯は骨格筋における酸化ストレスを軽減し, 加齢による身体的フレイルを改善させた. さらに人参養栄湯や運動療法は脳内の生理活性物質の発現調節に関与することが示唆された.
② フレイルを伴う軽度認知障害 (MCI), 軽度認知症患者の食欲不振に対する人参養栄湯の有効性および安全性をみた (FRAMINGO 試験; Okahara et al, 2023). 本研究の結果から, 人参養栄湯が MCI および軽度認知症患者の食欲不振, フレイルの改善に有効である可能性が示唆された.

ランチョンセミナー 4 フレイルや認知症の合併を考慮した不眠症の治療戦略

11月24日（金） 12時20分～13時10分（第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203）

共催：MSD 株式会社

座長：田上 真次（箕面神経サナトリウム）

演者：小原 知之（国立大学法人九州大学病院精神科神経科）

（概要）不眠症の原因や病態は様々であるが、不眠症に伴う精神運動機能の低下、集中力の低下は社会経済活動への損失をもたらすため、積極的な介入が求められる。不眠症の治療は薬物療法に加えて睡眠衛生指導や認知行動療法など非薬物療法を行う必要がある。とくに高齢者では、高齢特有のライフ・スタイルや心理・社会的な問題が原因で不眠症を引き起こしていることも少なくない。そのため不眠症の治療では、患者の年齢、認知機能、全身状態、社会生活環境を総合的に考慮して薬剤を選択し、患者のライフ・スタイルに応じた睡眠衛生指導・認知行動療法を行うことが肝要である。本講演を通じてフレイルや認知症が合併していても有害事象の最小限化を考慮できる不眠症治療の実践につながることを期待したい。

ランチョンセミナー 5 神経疾患の診断を目指した新たなバイオマーカー研究

11月24日（金） 12時20分～13時10分（第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204）

共催：富士フィルム和光純薬株式会社

座長：嶋田 直人（富士フィルム和光純薬株式会社）

1. 認知症および神経変性疾患の血液バイオマーカーのトピックス

演者：徳田 隆彦（国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構）

2. 血液を巡る脳組織由来細胞外小胞：神経疾患のモニタリングを目指して

演者：村岡 賢（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）

（概要）演者1. 疫学的にカフェイン摂取がパーキンソン病（PD）の発症リスクを低下させることが知られている。独自に開発したカフェイン ELISA を用いて定量した血液中カフェイン濃度は、2つの患者コホートとともに、PD 群では対照群よりも低値であった。我々のカフェイン ELISA は PD の補助診断に有用である可能性がある。

演者2. 血液中にはあらゆる組織から分泌された細胞外小胞が混在している。由来する組織によって、細胞外小胞を精製することができれば、診断の感度、精度が向上すると考えられる。本発表では、血液中の脳組織由来の細胞外小胞を精製するための標的タンパク質の選択方法について紹介する。

ランチョンセミナー 6 早期アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波治療の開発

11月24日（金） 12時20分～13時10分（第6会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 205）

共催：サウンドウェーブイノベーション株式会社

座長：荒井 啓行（東北大学）

演者：下川 宏明（サウンドウェーブイノベーション株式会社／国際医療福祉大学／東北大学）

（概要）アルツハイマー病の病態生理に脳血管の機能不全に伴う循環障害の関与が示唆されている。開発者の下川は、低出力パルス波超音波（LIPUS）治療がアルツハイマー病および血管性認知症のモデルマウスにおいて有効で安全であることを明らかにした。作用機序として、血管内皮における内皮型 NO 合成酵素等の発現亢進に伴う慢性炎症の改善が関与していることも明らかにした。次いで、早期アルツハイマー病患者を対象に探索的治験を実施したところ、同様に有効性と安全性が示唆され、厚労省から昨年9月に先駆的医療機器に指定された。これらの結果に基づき、今回、検証的治験を開始した。

ランチオンセミナー7 レビー小体型認知症におけるパーキンソニズム

11月24日(金) 12時20分～13時10分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)

共催: 住友ファーマ株式会社

座長: 橋本 衛 (近畿大学医学部精神神経科学教室)

演者: 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・神経精神医学寄付講座
／東北大学名誉教授)

(概要) パーキンソニズムはレビー小体型認知症 (DLB) の中核的特徴の一つである。DLB 患者において、パーキンソニズムは認知障害や精神症状とともに、患者の QOL や ADL を障害し、介護者の負担を増す。DLB とパーキンソン病は、レビー小体病として同じスペクトラム上にあると考えられているが、DLB 患者におけるパーキンソニズムの診断と治療の戦略はパーキンソン病患者のそれとは若干異なっている。

この講演では、DLB 患者におけるパーキンソニズムの臨床特徴を整理し、さらに認知障害や精神症状をより意識した DLB 患者に特化した、パーキンソニズムの治療について考察する。

ランチオンセミナー8 抗 A β 抗体レケンビのもたらす治療価値に関して

11月25日(土) 12時20分～13時10分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)

共催: エーザイ株式会社／バイオジェン・ジャパン株式会社

座長: 岩坪 威 (東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野)

演者: 岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

(概要) 2022年11月にCTADがサンフランシスコで開催され、レカネマブの第III相臨床試験 (Clarity AD) の結果が発表された。アルツハイマー病治療がついに新たな一歩を踏み出すこととなった。また、同時に The New England Journal of Medicine にも Clarity AD の結果は発表され、瞬く間に全世界へレカネマブの情報が発信された。

本セミナーでは、レカネマブの治療に必要なバイオマーカーに関する話題からレカネマブの臨床試験並びに実臨床でどのように実装していくかを見据えて解説する。

ランチオンセミナー9 Assessment and Management Toolkits for Lewy Body Dementia

11月25日(土) 12時20分～13時10分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

共催: 住友ファーマ株式会社 メディカルサイエンス部

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: Alan Jeffrey Thomas (Professor of Old Age Psychiatry, Newcastle Biomedical Research Centre, Newcastle University, United Kingdom)

(概要) As part of the UK NIHR funded five-year DIAMOND Lewy research Programme, funded to improve the identification, assessment and care of people with Lewy body dementia, we developed and published a set of assessment and management toolkits. Several research papers related to these have been published (doi:10.1002/gps.4609; doi.org/10.1186/s13195-021-00786-8; http://dx.doi.org/10.1002/mds.28282). The assessment toolkit encourages a systematic assessment for core features of DLB in both memory clinic and movement disorder clinic settings. A 2021 study showed that use of the toolkits was associated with a 35% increase in the diagnostic rates of DLB. The management toolkit is structured around target symptoms in five domains (cognitive, neuropsychiatric, sleep, autonomic and parkinsonian) with advice about pharmacological and non-pharmacological treatment options for symptoms in each domain. These two toolkits will be presented and discussed in this lunchtime seminar.

ランチョンセミナー 10 認知症とBPSD

11月25日(土) 12時20分～13時10分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

共催: 大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部

座長: 新井 哲明 (筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学)

1. BPSDの評価と治療～非薬物治療を中心に～

演者: 橋本 衛 (近畿大学医学部精神神経科学教室)

(概要) BPSDはほとんどの認知症患者に出現し患者や家族に多大な負の影響をもたらす一方で、適切な治療により改善が期待できる症状である。BPSDは、①脳障害に直接起因するBPSDと、②心理反応として引き起こされるBPSDに大別される。前者に関しては、例えばアルツハイマー病では、海馬や扁桃体などの辺縁系が障害され、不安や易怒性などの情動面の不安定さが引き起こされる。一方後者については、喪失体験や周囲環境の変化に対する患者の心理反応としてBPSDが引き起こされる。実臨床では、患者の症状を適切に評価し、BPSDの背景にある要因を見極め、要因に応じた治療の実施が望まれる。そこで本セミナーでは、BPSDの評価と治療について、非薬物治療を中心に概説する。

ランチョンセミナー 11 診療に役立つアミロイドPET 徹底ガイド—基本からピットフォールまで—

11月25日(土) 12時20分～13時10分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

共催: 日本脳神経核医学研究会・日本核医学会・日本メジフィジックス株式会社

座長: 小野賢二郎 (金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学)

演者: 石井 賢二 (東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター)

(概要) アルツハイマー病に対する抗アミロイド抗体薬の治療対象者選択にはバイオマーカー(アミロイドPETまたは脳脊髄液)によるアミロイド病理の存在確認が必要となる。アミロイドPETはガイドラインに従い核医学の専門医師のもとで実施・読影され、陽性または陰性の結果が依頼医師に返却される。認知症の専門医師は返却された結果をどのように解釈し診療に適用すれば良いのか。陽性・陰性の情報のみで十分なのか? 境界領域の症例をどう扱うか? 臨床的確信と異なる結果が返ってきた場合にどうするか? 定量値や統計画像、脳内分布などの情報をどう理解すれば良いのか? 本セミナーでは診断の意義や制約も含め、症例を提示しながら解説する。

ランチョンセミナー 12 これからの高齢者の便秘症治療

～介護・看護と排便ケア, 便秘薬を中心に～

11月25日(土) 12時20分～13時10分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

共催: EAファーマ株式会社/持田製薬株式会社

座長: 三村 将 (慶應義塾大学予防医療センター)

演者: 中村 祐 (香川大学医学部精神神経医学講座)

(概要) 慢性便秘症は高齢者の有病率が高く、慢性便秘症をきたす様々な基礎疾患がある。精神科の診療では慢性便秘症が多い。神経障害の観点から慢性便秘症と認知症を見ると、併存しやすい理由がわかる。認知症患者の介護者を対象にした調査では、排便に関する対応が介護者の大きな負担になっていることが明らかになっている。このたび発刊された便通異常症診療ガイドライン2023には、診断治療フローチャートが初めて示され、慢性便秘症治療薬の新たなエビデンスが追加された。最新ガイドラインを参照しながら、高齢者に焦点をあてた慢性便秘症治療を考える。

ランチョンセミナー 13 認知症診断・治療の幕開けと将来への期待

11月25日(土) 12時20分～13時10分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)

共催：株式会社島津製作所

座長：望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学講座)

1. アルツハイマー病：早期血液診断・治療ワークフロー／エコシステムの構築

演者：松原 悦朗 (大分大学医学部神経内科学講座)

2. 認知症 DMT 時代に押さえておくべき PET の役割

演者：島田 齊 (新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野)

(概要) 認知症はアルツハイマー型認知症だけでなく、他のタイプの認知症もあり、また合併することも少なくありません。そのため、適切な治療を選択するには、認知症の鑑別やステージングが重要になると考えられます。そこで、鑑別やステージングにおいて重要な役割を担うと期待されるバイオマーカー (アミロイドβ, タウ, NFL, など) 検査について、リキッドバイオマーカー検査とイメージングバイオマーカー検査 (主に PET 検査) の2方面から、先生方に最新情報を交えながらご講演を頂きます。

ランチョンセミナー 14 アルツハイマー病画像バイオマーカー診断の現状と展望

— ATX (N) と NIA-AA 2023 —

11月26日(日) 12時10分～13時00分 (第1会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホールA)

共催：日本イーライリリー株式会社

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：石井 賢二 (東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター)

(概要) アルツハイマー病疾患修飾薬の実用化と共に、これまで主として研究開発目的で使われてきたバイオマーカー診断が日常認知症診療の中に実装されようとしている。認知症の診断・治療は「臨床症状にもとづく診断と対症療法」から、「バイオマーカーによる診断と疾患修飾治療」へと大きな転換期を迎えた。本セミナーでは画像バイオマーカーを中心に、アルツハイマー病の ATX (N) 診断体系の現状と診療実装に向けた展望について考察する。特に今年改訂が予定されている National Institute on Aging と Alzheimer's Association によるアルツハイマー病診断ガイドライン (NIA-AA2023) の概要と方向性について詳しく紹介したい。

ランチョンセミナー 15 COVID-19 後遺症としての認知機能障害—病態機序と治療の展望—

11月26日(日) 12時10分～13時00分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

共催：モデルナ・ジャパン株式会社

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総合内科)

演者：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)

(概要) COVID-19 後遺症として認知機能障害が生じることが示されている。危険因子としては、高齢者、重症感染、嗅覚障害の長期間の持続が報告されている。また COVID-19 はアルツハイマー病発症の危険因子となることや、軽症感染でも視空間認知障害を呈しうることも報告されている。複数の病態機序が議論されているが、治療に直結する可能性がある SARS-CoV-2 ウイルスの持続感染が注目されている。持続感染は、スパイク蛋白による神経毒性、サイトカインによる神経炎症の惹起、細胞融合などを介して認知機能障害を引き起こす可能性がある。予防・治療としてはワクチン接種、メトホルミン、抗ウイルス薬等が期待されている。

ランチョンセミナー 16 アルツハイマー病病態における蛋白凝集体の病的意義を考える

11月26日(日) 12時10分～13時00分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

共催: エーザイ株式会社メディカル本部/バイオジェン・ジャパン株式会社

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: 小野賢二郎 (金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学)

(概要) 現在, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の研究・治療の方向性として, 今までの神経伝達物質からのアプローチから, 疾患修飾療法を目指した病理学, 生化学 (蓄積蛋白) からのアプローチに移ってきている. 後者に関しては, アミロイド仮説に基づいた病態研究の成果が実を結び出している. 脳アミロイドとして最終的に蓄積するアミロイドβ蛋白 (amyloid β-protein: Aβ) 線維の多様性に加えて, オリゴマーやプロトフィブリルといった早期・中間凝集体の病的意義は, AD だけでなくレビー小体病でも注目され出している.

ランチョンセミナー 17 明日から変わる DLB 診療

～最新のエビデンスから BPSD とパーキンソニズムのトレードオフのジレンマを解消する～

11月26日(日) 12時10分～13時00分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

共催: 住友ファーマ株式会社

座長: 高橋 良輔 (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)

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, 認知症状のみならず, パーキンソニズム・自律神経症状等の身体症状や幻視・妄想等の精神症状を呈する. 身体症状や精神症状の併存は介護負担を増大させる為, DLB は認知症の中でも介護負担の大きい疾患である. その為早期診断は勿論の事, 患者や介護者の治療ニーズを紐解き, 多様な症状に対するトータルケアを考える事が肝要である. しかし, 多様な症状を呈する DLB の治療にあたる上で, 精神症状と他の症状の治療バランスにジレンマを感じる事も少なくない. 本講演では DLB の多様な症状の中でも, 精神症状とパーキンソニズムに焦点を当て, トレードオフにならない DLB 診療について, 最新のエビデンスも交えながら検討する.

ランチョンセミナー 18 治療に役立てる認知症の画像診断

11月26日(日) 12時10分～13時00分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

共催: PDR ファーマ株式会社

後援: 日本脳神経核医学研究会/日本核医学会

座長: 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)

演者: 和田 健二 (川崎医科大学認知症学)

(概要) 認知症診療の第一歩は診断である. 診断過程においては, 認知症あるいは軽度認知障害の有無を総合的に判断するために認知機能, 日常生活活動や行動・心理常用を包括的に評価する. 認知症や軽度認知障害の状態が考えられた際には脳脊髄液検査や画像検査を行いながら, 臨床所見とともに背景疾患を鑑別診断していく. なかでも, 画像診断は認知症疾患の鑑別において中心的な役割があり, CT や MRI などの形態画像のみならず, 脳血流 SPECT やアミロイド PET などの核医学検査も重要な位置づけとなっている. 本セミナーにおいて, 認知症の画像検査について解説する.

ランチオンセミナー 19 加齢による認知機能低下と漢方の可能性

—認知症とフレイルの接点を求めて

11月26日(日) 12時10分～13時00分 (第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野)

共催: クラシエ薬品株式会社

座長: 神崎 恒一 (杏林大学医学部高齢医学)

演者: 大田 秀隆 (秋田大学高齢者医療先端研究センター)

(概要) 秋田県は「日本一の少子高齢化」を迎えており、この状況に対応するため、秋田大学高齢者医療先端研究センター (Advanced Research Center for Geriatric and Gerontology, Akita University (ARGG)) を設置しております。当センターでは、高齢者に特に多い認知症やフレイルなどの疾患をターゲットに絞りながら、老化関連疾患の原因・治療・予防についての研究を行うことを主な目的としています。今回の発表では、当センターの研究によりわかってきた高齢者の認知機能障害やフレイルの特徴、さらに認知症やフレイルの接点から、漢方治療の可能性についてご紹介したいと思います。

【モーニングセミナー】

モーニングセミナー 1 アミロイドβ診断 臨床実装の幕開け

11月25日(土) 8時00分～8時50分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

共催: エーザイ株式会社/バイオジェン・ジャパン株式会社

座長: 秋山 治彦 (横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部)

1. 抗Aβ抗体薬時代におけるCSFバイオマーカーの適正使用

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)

2. アミロイドPET検査のこれから

演者: 石井 賢二 (東京都健康長寿医療センター研究所神経画像/AI診断システムチーム)

(概要) レケンビの登場により、従来の診断法から新たな診断法へと大きく変化する過渡期を迎えた。各アミロイドβ検査に係る適正使用指針/ガイドラインを理解したうえで、アミロイドβ検査の臨床使用が肝要である。「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー適正使用指針」では、バイオマーカー測定の意義、腰椎穿刺の実施、臨床使用の適正化について触れられている。「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」では、薬剤製造認証・撮像施設認証・読影の観点から学会の推奨基準が明記されている。アミロイドβ検査体制の確立により、適切な患者様へのレケンビ投与につながるため、適正使用指針/ガイドラインの遵守が求められる。

モーニングセミナー 2 アルツハイマー病 体液バイオマーカー研究の最前線～臨床応用に向けて～

11月25日(土) 8時00分～8時50分 (第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202)

共催: 日本イーライリリー株式会社

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: Sebastian Palmqvist (Clinical Memory Research Unit, Lund University, Lund, Sweden)

池内 健 (新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター)

(概要) 近年、アルツハイマー病疾患修飾薬の研究開発に伴って、PETイメージングや体液バイオマーカーによるアルツハイマー病理に基づいた診断技術に注目が集まっている。その中でも特に血液バイオマーカーの技術進歩は著しく、科学的な検討に加えて臨床現場での活用を視野に入れた検討が喫緊の課題となってきている。本セッションでは、欧州における血液バイオマーカーによるアルツハイマー病理に基づいた診断の最新研究だけでなく臨床現場での活用に向けた最新検討、さらには本邦における適正使用に向けての取り組みまで幅広く紹介し、その後パネルディスカッションで臨床応用に向けての機会や課題を議論する。

モーニングセミナー 3 Dementia における分散型臨床試験の lessons learned と展望

11月25日(土) 8時00分～8時50分 (第4会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 203)

共催: IQVIA ジャパン グループ

座長: 古和 久朋 (神戸大学大学院保健学研究科リハビリテーション科学領域)

演者: 岩田 淳 (東京都健康長寿医療センター脳神経内科)

(概要) デジタル化やグローバル化が進む中、新型コロナパンデミックは「オンライン」「リモート」「タッチレス」といった新たな社会様式を加速させるきっかけになった。そのような中、行政当局や業界団体が推進してきた「来院に依存しない分散型臨床試験 (DCT: Decentralized Clinical Trials)」は、新型コロナワクチン・治療薬の開発で、あらためてその有用性が認識されることとなった。今後も DCT が持つ様々な要素が従来の治験プロセスに取り込まれ、臨床開発をより洗練させていくものと思われる。本セミナーでは我々の DCT の経験に基づき、今後の展望を考察する。

モーニングセミナー 4 認知症とてんかん～認知症専門医・てんかん専門医 それぞれの立場から～

11月25日(土) 8時00分～8時50分 (第5会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 204)

共催: 東和薬品株式会社

共同座長・共同演者: 橋本 衛 (近畿大学医学部精神神経科学教室)

貴島 晴彦 (大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学／
大阪大学医学部附属病院てんかんセンター)

(概要) 本モーニングセミナーでは認知症とてんかんについて、認知症専門医とてんかん専門医の立場から共同演者、共同座長の形式で講演いたします。高齢者の増加に伴い認知症が大きな社会問題の一つに挙げられています。その一方で高齢者のてんかん患者も増加していることはよく知られています。これらの疾患は時に鑑別が困難であり、また2つの疾患が合併することもあります。これらの疾患の特徴や鑑別、治療についてそれぞれの専門医が、知識の確認・ブラッシュアップに役立つように、実臨床の視点から検討いたします。多数のご聴講をお待ちしております。

モーニングセミナー 5 抗 A β 抗体薬時代におけるアルツハイマー病の早期診断の勘所

11月26日(日) 8時00分～8時50分 (第2会場 奈良県コンベンションセンター 2F 天平ホール)

共催: エーザイ株式会社／バイオジェン・ジャパン株式会社

座長: 三村 将 (慶應義塾大学予防医療センター)

演者: 橋本 衛 (近畿大学医学部精神神経科学教室)

(概要) アルツハイマー病 (AD) の抗 A β 抗体薬の臨床適用も間近に迫り、臨床現場では AD の早期診断の重要性が高まっている。抗 A β 抗体薬を導入するためには、アミロイド PET や脳脊髄液検査で A β の存在を確認する必要があるが、これらのバイオマーカーは、コストや侵襲の大きさ、実施可能施設が限定されることなどの課題があり、早期 AD が疑われて受診する全ての患者に実施できるわけではない。そのため病歴や臨床症候、MRI などの脳画像検査結果などから、AD らしい人をスクリーニングすることが肝要となる。そこで本セミナーでは、どのような患者に AD らしさを感じ取るのか、その勘所を中心に述べて行く。

モーニングセミナー6 アルツハイマー病・疾患修飾薬時代における脳脊髄液バイオマーカー検査

共催：富士レビオ株式会社

11月26日（日） 8時00分～8時50分（第3会場 奈良県コンベンションセンター 2F 会議室 201+202）

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／

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

演者：池内 健（新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター）

（概要）抗アミロイドβ抗体薬・レカネマブが薬事承認を受け、実臨床への応用が間近となった。疾患修飾薬の登場により、バイオマーカーの実臨床での活用が大きく変わろうとしている。レカネマブの治療対象者を選別するために、脳内アミロイドβ蓄積の存在を脳脊髄液検査もしくはアミロイドPET検査で確認することが求められる見込みである。これらアミロイドβ検査体制の構築において、認知症診療にかかわる専門医の役割は大きく、アミロイドβ検査を適切に実施し、抗アミロイドβ抗体薬につなげる医療体制を構築することが期待されている。本セミナーでは、疾患修飾薬の実用化を見据え、脳脊髄液バイオマーカーの役割について考える機会としたい。

【学会奨励賞候補演題】

11月24日（金） 14時30分～16時10分（第8会場 JW マリオット・ホテル奈良 2F 吉野）

座長：小野寺 理（新潟大学脳研究所脳神経内科）

- P001 慢性的な中途覚醒の増加は前駆期パーキンソン病モデルマウスの病態進行を加速させる
国立精神・神経医療研究センター神経研究所モデル動物開発研究部 宮崎 将行
- P003 アルツハイマー病血漿バイオマーカー分子 APP₆₆₉₋₇₁₁ 産生機構の解析
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 小林穂乃可
- P004 FUS は RNA シャペロンとして RAN 翻訳を抑制し, C9orf72 関連 ALS/FTD の神経変性を改善する
近畿大学医学部脳神経内科 藤野 雄三
- P005 近接標識プロテオミクスによる C9orf72-GGGGCC リピート RNA 分解タンパク質の同定
大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座 魚住 亮太
- P006 末梢組織の NAD⁺ 代謝の変化が脳のアミロイドβ蓄積に及ぼす影響の解析
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 中村 文香
- P007 Tau-strain を区別する人工変異導入 tau が持つ凝集阻害効果の検証
順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター 下中翔太郎
- P008 プロテオーム解析に基づく脳内 Aβ蓄積による脳病態進行と血液脳関門障害の関係の解明
熊本大学大学院生命科学研究部（薬） 伊藤 慎悟
- P009 元プロボクサーの MRI による glymphatic system の評価, 血液マーカー, 認知機能との関連
量子医科学研究所脳機能イメージング研究部 宮田 真里
- P010 Distribution and propagation of tau deposits in former professional boxers
量子科学技術研究開発機構 高畑 圭輔
- P011 Genome-wide association study with the TMM Brain MRI Study related to aging/AD
Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMo), Tohoku U. Makiko Taira
- P012 Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析
- 国立長寿医療研究センター放射線診療部 櫻井 圭太

【ポスター発表】

ポスター会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール B+C

学術集会1日目 11月24日（金） 15時30分～16時30分

アルツハイマー病（疫学）1

- P013 コリンエステラーゼ阻害薬服用中のアルツハイマー病患者の食欲の検討
福井大学医学部 脳神経内科第二内科 林 広美
- P014 Brain at risk : socioeconomic-lifestyle burden on Japanese and Swedish female
Tohoku University Liu Yingxu
- P015 CRP trajectory patterns and cognitive function in Alzheimer's disease
Department of Aging Research and Geriatric Medicine, Tohoku University チョウヨウ

アルツハイマー病（臨床症候）1

- P016 後部皮質萎縮症における臨床的特徴と画像所見の検討
神戸大学大学院医学研究科 バイオリソースセンター・ヘルスケア統合解析科学 森本 耕平

- P017 Neuropsychiatric Inventory による行動心理症状の入院後経過
一般財団法人河田病院 秋山 一文
- P018 Mini-Cog の認知症・軽度認知障害スクリーニングとしての意義
国立長寿医療研究センター長寿医療研修センター 前島伸一郎
- アルツハイマー病（画像）1
- P019 アミロイド PET 陽性患者の脳血流 SPECT における関心領域の同定
順天堂大学医学部精神医学講座 廣瀬 匠
- P020 T1w/T2w 比画像を用いたアルツハイマー病における視空間認知の神経基盤の評価
奈良県立医科大学精神医学講座 大西 弘樹
- P021 3T MRI (3D pCASL) 法による定量的海馬脳血流測定の有用性の検討
医療法人社団和風会所沢中央病院脳神経外科 苗代 弘
- P022 安静状態脳磁図の機能的接続指標とアミロイド PET・神経変性との関係
株式会社リコーメディカルイメージング事業センター 工藤 究
- P023 アルツハイマー型認知症における脳拍動の評価～FLAIR 画像での CSF flow artifact の検討
桜台明日佳病院内科・脳神経外科 丹羽 潤
- P024 もの忘れ外来における MMSE 下位項目と脳微小出血 (CMBs) の関連
社会医療法人白十字会白十字病院 入江 克実
- P025 アミロイドイメージングを用いた若年性認知症の背景病理の検討
大阪公立大学医学部脳神経内科 武田 景敏
- P026 臨床的アルツハイマー病疑い患者におけるアミロイド PET と SPECT・MMSE の関連性の検討
東北大学医学部医学科 山崎真瞳子
- P027 Source-based morphometry を用いた機械学習モデルでの神経認知障害のアミロイド β 予測
慶應義塾大学医学部 百田 友紀
- P028 Increased Serum Calcium and Gray Matter Alterations in Alzheimer's Disease
Department of Aging Research and Geriatric Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
郭 涛
- P029 アルツハイマー病 subtype における Braak stage 関連領域の脳微細構造変化の拡散 MRI 評価
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 早川 直希
- P030 認知機能正常高齢者における Tau 病変の拡がり と ATN バイオマーカーとの関係
国立長寿医療研究センター 岩田 香織
- アルツハイマー病（病理）1
- P031 脳脊髄液アルツハイマー病バイオマーカーと剖検脳病理所見の関心の詳細な検討
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 栗原 正典
- アルツハイマー病（生化学, 遺伝子）1
- P032 アルツハイマー病における CSF biomarker と MMSE との関連
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 金丸 和富
- P033 リアルワールドにおける血漿バイオマーカーの有用性の検討
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 春日 健作

- P034 日本人における LATE, PART 病理確定例 の認知症感受性遺伝子・バリエーション解析
医療法人さわらび会福祉村病院神経病理研究所 金田 大太
- P035 脳脊髄液アミロイドβ (Aβ) 38 の臨床的意義の検討
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 月江 珠緒
- P036 全自動免疫測定装置を用いた血漿 Aβ 測定における検体前処理条件の検討
シスメックス株式会社 山下 和人
- P037 早期アルツハイマー型認知症における終末糖化産物の認知機能への影響の検討
昭和大学内科学講座脳神経内科学部門 矢野 怜
- アルツハイマー病 (治療, 予防, 治験) 1
- P038 evoke/evoke+ : design of semaglutide phase 3 trials in early Alzheimer's disease
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 三村 将
- P039 血漿ホモシステインを指標の一つとしたアルツハイマー型認知症の治療
国立病院機構甲府病院脳神経外科 長沼 博文
- P040 アルツハイマー病の研究・診断におけるバイオマーカーの実用化に向けた展望
Eli Lilly Japan K.K, Kobe, Japan 畠山 直久
- P041 プレクリニカル期アルツハイマー病の臨床研究における参加者支援
日本イーライリリー株式会社 村松 隆
- アルツハイマー病 (その他) 1
- P042 アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について
国立長寿医療研究センター 安野 史彦
- P043 早期 AD に対するレカネマブの社会的価値の推計: 患者レベルのシミュレーション
横浜市立大学医学部公衆衛生学 五十嵐 中
- P044 アルツハイマー病のタウ PET 集積を反映する新規血漿リン酸化タウアッセイの開発と検討
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部 互 健二
- P045 PCA 単一症例の縦断評価によるタウ病理と認知機能障害の検討
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所 小久保奈緒美
- P046 アルツハイマー病患者の 123IMP-SPECT 所見と PSG 上の睡眠構築の関連性の検討
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 中山 丈夫
- P047 当院物忘れ外来受診者における若年性認知症の検討
京都認知症総合センタークリニック 川崎 照晃
- レビー小体型認知症 (臨床症候, 治療) 1
- P048 退行期メランコリー高齢者入院例に関する DLB-psych 疑診例も含めた臨床的特徴の解析
西毛病院 工藤 弘毅
- P049 精神症状を有する進行期パーキンソン病における問題点
東海記念病院脳神経内科 景山 卓
- P050 早発性レビー小体型認知症の臨床的特徴の検討
聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室 笠貫 浩史
- P051 診療科による DLB に伴うパーキンソニズムの自覚とその治療ニーズに対する主治医の認識
神奈川歯科大学歯学部臨床先端医学系認知症医科学分野認知症・高齢者総合内科 眞鍋 雄太

レビー小体型認知症（画像，病理，病態） 1

- P052 血液によるアルツハイマー病理合併レビー小体病の検出
金沢大学脳神経内科学 篠原もえ子
- P053 血清 LRG 濃度は DLB および PDD において上昇する
京都府立医科大学医学部脳神経内科学 笠井 高士
- P054 MIBG 心筋シンチグラフィーは発症早期ほど Lewy 小体型認知症と Parkinson 病の鑑別に有用
東京都立神経病院脳神経内科 興津 雅人
- P055 レビー小体型認知症の認知の変動に関連する脳波律動の変化～2 症例による検討～
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 宮崎 友希

その他の変性疾患（臨床症候） 1

- P056 ノースウェスタンアナグラムテストの日本語版の作成と検証
東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科 東 晋二
- P057 進行性核上性麻痺の脳脊髄液バイオマーカーによる AT (N) 分類と臨床像
新潟大学脳研究所脳神経内科 石黒 敬信
- P058 Natural history and epidemiology of Kii ALS/PDC
三重大学地域イノベーション学研究科 小久保康昌
- P059 原発性進行性失語における環境音認知および関連機能の検討
東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 川上 暢子

その他の変性疾患（画像，病理，病態） 1

- P060 alpha-synucleinopathy 脳内の封入体における AIF 免疫活性の集積
康生会武田病院神経脳血管センター 河本 恭裕
- P061 新規 L344F 変異を有する Pick disease の多面的病態解析
東京都医学総合研究所 河上 緒
- P062 進行性核上性麻痺と正常圧水頭症の鑑別における phase contrast MRI の有用性の検討
東京医科大学高齢総合医学分野 竹野下尚仁
- P063 Polyglucosan bodies, FTL D-TDP, and ARTAG pathologies with GBE1 mutation
京都大学医学研究科臨床神経学 上村麻衣子
- P064 特発性正常圧水頭症と進行性核上性麻痺の画像比較の検討
東京医科大学 高齢総合医学分野 稲川 翔也
- P065 当科で経験した神経核内封入体病の臨床的・遺伝学的解析と封入体の組織学的解析
群馬大学医学部附属病院脳神経内科 古田みのり
- P066 前頭側頭葉変性症における [18F] SMBT-1 PET 所見
山形大学医学部精神医学講座 小林 良太
- P067 DAT-SPECT による進行性核上性麻痺の脳血流の検討
中村記念病院脳神経内科 仁平 敦子

血管性認知症（臨床症候） 1

- P068 脳アミロイド血管症における認知機能障害の特徴の検討
横浜市総合保健医療センター 山口 博行

血管性認知症（画像，病理，病態） 1

- P069 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症における脳脊髄液バイオマーカー
国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科 徳武 孝允
- P070 大脳白質病変が認知機能障害に与える影響の髄液バイオマーカーによる層別解析
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 三木 渉

その他の認知症疾患 1

- P071 COVID-19 流行前後の処方実態動向に関する調査 —抗認知症薬処方の有無別の解析—
名古屋大学医学部附属病院地域連携・患者相談センター 鈴木 裕介
- P072 COVID-19 感染症後に微小脳出血，認知機能と身体機能低下をきたした症例
中野共立病院 山田 智
- P073 認知症疾患医療センター外来におけるてんかん性健忘の検討
和歌山県立医科大学脳神経内科学講座 森 めぐみ
- P074 高齢発症てんかんの認知機能の後方視的研究
神戸大学大学院医学研究科 武田 涼輔
- P075 Clinicopathological analysis in prion disease with *PRNP* P105L mutation
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Taiki Matsubayashi
- P076 ステロイド療法が奏功した抗 NAE 抗体陰性橋本脳症の 84 歳女性例
SUBARU 健康保険組合太田記念病院脳神経内科 市川真奈子
- P077 進行性に認知機能障害を含め多彩な症状を呈した視神経脊髄炎スペクトラム障害の 1 例
津山中央病院 角田慶一郎
- P078 阪大精神科認知症コホートにおける *NOTCH2NLC* 遺伝子 GGC リピート長の解析
大阪大学大学院医学系研究科精神医学 宮本 哲愼
- P079 特発性正常圧水頭症の発生機序—脊髄硬膜外腔の髄液拍動緩衝作用とその障害—
厚地脳神経外科病院正常圧水頭症センター 川原 隆
- P080 水頭症に対するシャント手術における OD ring の有用性についての検討
東京女子医科大学脳神経外科 茂木 陽介

認知症全般（疫学，リスクなど） 1

- P081 認知症者では歯科受診が少なく歯周病が重度である：もの忘れ外来での歯科検診研究
国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 佐治 直樹
- P082 高齢者の肥満型フレイルにおける脳容積の検討：JPSC-AD 研究
岩手医科大学脳神経内科・老年科 石塚 直樹
- P083 白質病変の定量化による日本人大規模高齢者集団の食事パターンと認知症に関する研究
東北大学 陳 俐穎
- P084 認知症リスク予測：プロテオミクスに基づく解析アルゴリズムの日本人に対する評価研究
NEC ソリューションイノベータ株式会社 柴山 正樹
- P085 レセプト及び特定健診データを用いた認知症新規発症因子の検討
一般社団法人日本健康寿命延伸協会 奈良 毬那
- P086 山間部や離島における認知症地域支援システムの確立を目指した民生委員対象調査
広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座 河村 敦子
- P087 認知機能における 25-OH ビタミン D の関連：海士町研究
国立病院機構松江医療センター 古和 久典

認知症全般（早期診断, MCI） 1

- P088 ApoE ε4 allele の保有あるいは ADCS-PACC スコアの低下と主観的認知機能評価の関連
神戸学院大学総合リハビリテーション学部作業療学科 尾崎 遠見
- P089 簡便に測定可能な反応時間の変動性指標による軽微な認知機能低下の検出
神戸学院大学総合リハビリテーション学部作業療学科 尾崎 遠見
- P090 当院における MCI の背景病理についての検討
兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター 藤田 純
- P091 若年性認知症の早期診断とその留意点について
横浜市総合保健医療センター 塩崎 一昌
- P092 単一しりとり課題施行中の脳酸素化ヘモグロビンの変動と嗅覚機能 5年間のまとめ
芳英会宮の陣病院 児玉 英也
- P093 パーキンソン病患者の認知機能スクリーニングにおける Mini-cog の有用性の検討
愛媛大学医学部附属病院臨床薬理神経内科 多田 聡
- P094 認知症疾患の層別化における [18F] SMBT-1 の有用性の検討プロジェクトの経過報告 2023
東北大学サイクロトロン・RI センターサイクロトロン核医学 田代 学
- P095 軽度認知障害患者に対する口腔機能評価の実施とその特徴
杏林大学医学部高齢医学教室 永井久美子
- P096 地域コホートにおける血液バイオマーカーの有用性
大分大学医学部脳神経内科 木村 成志
- P097 認知機能障害の早期段階におけるアポリポ蛋白 E 遺伝子多型 ε4 の影響について
昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学部門 黒田 岳志
- P098 軽度認知障害における認知ドメインの障害パターンと予後の関連
防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科 鈴木 一詩
- P099 軽度認知障害の背外側前頭前野における短潜時求心性抑制を用いた神経生理機能評価
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 三村 悠
- P100 新規 PET 薬剤 [18F] SMBT-1 を用いた AD 疾患連続体の進行予後予測に関する早期観察結果
東北大学サイクロトロン・RI センターサイクロトロン核医学 田代 学
- P101 アイトラッキング式認知機能評価法における正解関心領域外の特徴量の利用と精度向上
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 杉原 七海
- P102 認知症診療におけるキツネ・逆キツネの手指模倣
国立長寿医療研究センターリハビリテーション科 半井慎太郎

認知症全般（臨床症候, BPSD） 1

- P103 Tau pathologies in late-onset bipolar disorder : A PET study with florzolotau
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング部 黒瀬 心
- P104 MCI および早期 AD/DLB における脳年齢と神経精神症状の関連性：多施設共同研究
東京慈恵会医科大学精神医学講座 曾根 大地
- P105 もの忘れ精査の過程で失語症状を認めた患者の SLTA と髄液 AD バイオマーカーの検討
東京医科大学高齢総合医学分野 都河 明人
- P106 軽度認知障害及びアルツハイマー型認知症における BPSD と自尊感情についての横断研究
明康会かない内科 櫻井 透
- P107 ノイズ・パレイドリア・テスト陽性を示す LBD 以外の症例に関する検討
JCHO 東京高輪病院脳神経内科 津本 学

認知症全般（治療，予防，治験）1

- P108 運動習慣定着の認知症予防効果を検証する
金沢大学脳神経内科学 篠原もえ子
- P109 生活習慣病を有する高齢者の認知症進展予防を目指した多因子介入ランダム化比較試験
横浜市立大学医学部精神医学教室 井出 恵子
- P110 安静時脳活動を用いた非薬物療法の効果の評価
北斗病院 嶋原 良仁
- P111 低用量のドコサヘキサエン酸飲用でも健常高齢者の認知機能低下抑制と骨代謝改善に有効
島根大学医学部内科学第三 橋本 道男
- P112 認知症患者における主観的 QOL の予測因子
岡山大学病院精神神経科 西川 直人

認知症全般（介護，地域連携，社会医学，高齢者医療）1

- P113 もの忘れ外来受診者における道路交通標識判断能力に関する検討
岡崎市民病院脳神経内科 榎田 道人
- P114 ポジティブ心理学による認知症介護者への介入効果—AD と DLB の比較—
名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学 佐藤 順子
- P115 当院における院内デイケア活動参加前後の患者の生活変化に関する考察
医療法人社団豊生会東苗穂病院リハビリテーション部 坂田 綾子
- P116 MCI の背景病理による患者本人および家族の困りごとの違い
兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター 中田 葉子
- P117 AI と IoT により認知症高齢者問題を多面的に解決する東京アプローチ
順天堂大学医学部附属順天堂医院認知症疾患医療センター 中島 円
- P118 高齢者自動車運転免許更新グレーゾーン 4 症例の臨床的検討
岐阜赤十字病院脳神経外科 荒木 有三
- P119 地域基幹病院における不眠時・不穏時指示統一化の経験
豊川市民病院脳神経内科 加納 裕也
- P120 認知症患者及び家族介護者における情報交換の介護負担感や行動心理症状への影響の検討
名古屋大学大学院医学系研究科医療行政学教室 後藤 康幸
- P121 地域中核病院の医療従事者が運営する認知症カフェの意義
社会医療法人財団慈泉会相澤病院 高橋香代子
- P122 軽度認知症者を対象としたゆるめる瞑想の効果
和歌山県立医科大学附属病院紀北分院認知症疾患医療センター 梶本 賀義
- P123 診断後支援から診断前支援へ：当院の若年性認知症に対する支援実態より
東京都健康長寿医療センター精神科 松井 仁美
- P124 せん妄—認知症スクリーニングシステムを導入した認知症ケア実践力向上への取り組み
JA 長野厚生連南長野医療センター篠ノ井総合病院 福島 一欽
- P125 救急外来受診をきっかけに判明した原発性認知症の 2 例
荒尾市立有明医療センター脳神経内科 大嶋 俊範
- P126 精神科病院に親（認知症等）と子で同時期に入院となった症例についての検討
医療法人実風会新生病院 森 美佳
- P127 アルツハイマー型認知症患者の身体的訴えの低下
名古屋大学地域在宅医療学老年科学 藤沢 知里

- P128 急性期病棟に入院した認知機能低下のある患者の転帰による比較
杏林大学医学部高齢医学 碩 みはる
- P129 認知症患者の家族の介護負担に及ぼすサルコペニア, 年齢, 性別の影響: 包括的分析
京都大学医学研究科 ZENG DERONG
- P130 都市部地域住民を対象とする認知機能低下と虚血性心疾患発症との関係: 吹田研究
国立循環器病研究センター健診部 川内はるな
- P131 訪問診療をうける高齢認知症患者の Advance Care Planning の現状
名古屋大学医学部附属病院老年内科 渡邊 一久
- P132 運転適性スクリーニング検査の妥当性検証: 既知の実行機能検査との関連
大阪公立大学大学院 河野 直子
- P133 通所リハビリテーションを利用する認知症高齢者の趣味活動と QOL との関連
埼玉医科大学国際医療センターリハビリテーション科 田中 尚文

認知症全般 (その他) 1

- P134 新型コロナウイルス感染症認知症患者死亡例の検討
日産厚生会玉川病院脳神経内科 齋藤 和幸
- P135 神経変性バイオマーカー探索のための血漿 Neurogranin 比の解析
株式会社島津製作所 金子 直樹
- P136 公認心理師教育課程大学院生の認知症外来での実習の考察
杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター 玉田 真美
- P137 神経心理学的検査における下位項目の活用の可能性
社会医療法人熊谷総合病院リハビリテーション科 小林 桃子
- P138 拡散尖度画像を用いた認知機能正常高齢者における認知予備能と微細構造との関連の調査
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 松本奈々恵
- P139 脳波基礎律動の変化: アルツハイマー型認知症と前頭側頭型認知症の比較
筑波大学大学院人間総合科学学術院人間総合科学研究群 中山顕次郎
- P140 安全運転診断 (エールドライブ) を利用して運転支援を行った症例報告
医療法人社団敬仁会桔梗ヶ原病院認知症疾患医療センター 中山 聖悟
- P141 奈良県西和医療センターでの認知症ケアチームの立ち上げと 1 年間の活動
奈良県西和医療センター認知症ケアチーム, リハビリテーション科, 循環器内科 岡山 悟志
- P142 アルツハイマー型認知症との鑑別に苦慮した慢性外傷性脳症の 1 例
藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科 芳野 弘

基礎 A β , APP, presenilin [A β 関連 (apoE 以外)] 1

- P143 抗 A β オリゴマー抗体の持続的な A β 凝集抑制作用の検討
東京医科歯科大脳神経病態 天野 晶子
- P144 Nobiletin のアミロイド β 凝集抑制効果の検証
金沢大学附属病院脳神経内科 中野 博人
- P145 DOHaD 仮説に基づく早期老化メカニズムの解明
東京都医学総合研究所基礎医科学研究分野 田中 智子
- P146 AD モデルマウスにおける老人斑検出の最適化
同志社大学生命医科学部医生命システム学科 角田 伸人

- P147 SV2B can suppress BACE1 maturation by affecting intracellular BACE1 trafficking
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 和田 隆史
- P148 ミクログリア含有ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いた A β 誘発細胞応答性の解析
京都薬科大学シナジーラボ 安藤ももな
- P149 3xFLAG タグを利用した seed 能を持つ可溶性 A β オリゴマーの精製法開発
東京大学大学院医学系研究科神経病理学 張 潤棋
- P150 脳血管周囲マクロファージが産生する活性酸素種は脳アミロイド血管症を進行させる
熊本大学病院脳神経外科 植川 顕
- P151 高速原子間力顕微鏡を用いた A β プロトフィブリルの構造動態とレカネマブの作用
金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学 小野賢二郎
- P152 アルツハイマー病モデルマウスにおける骨格筋障害機序の解明に向けた検討
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 竹下ひかり

基礎 apoE 関連 1

- P153 APOE4-脳オルガノイドのマウスへの移植によるアルツハイマー病の病態解明への試み
慶應義塾大学医学部生理学教室 喜山 公輔
- P154 ヒト肝癌由来 HepG2 細胞株における APOE の機能解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 大日方 藍

基礎 tau 関連 1

- P155 タウ伝播モデルマウスの認知機能解析及び脳内神経伝達物質含量解析
株式会社日本バイオリサーチセンター 小林 洋之
- P156 ヒト iPS 細胞由来神経を用いた、内在性タウのイメージング HCS 系による Tau 標的薬剤開発
慶應義塾大学医学部 伊津野舞佳
- P157 Circadian Rhythms and Pathogenesis of Tauopathies
近畿大学医学部解剖学教室 久保 厚子
- P158 細胞内凝集タウに対する光酸化の薬効の評価
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 栗山 摩衣
- P159 Development of quantitative tau propagation system in cultured cells and animals
Department of Quantum Biology and Molecular Imaging, Tohoku University Yao Zhiwei
- P160 プレクリニカルアルツハイマー病モデル脳オルガノイドの開発
慶應義塾大学医学部生理学 嶋田 弘子
- P161 ピタバスタチンはオートファジー活性化を介してタウオリゴマーを減少させる
福井大学医学部脳神経内科 山本 良太

基礎 α -synuclein 関連 1

- P162 レビー小体型認知症脳における α -synuclein の Y136 リン酸化
福岡大学薬学部生体機能制御学研究室 佐野 和憲
- P163 マウス脳内における α シヌクレイン病理拡大機構に関する候補因子に着目した解析
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 末長 祥一

TDP-43 関連 1

- P164 Distinct characteristics of LATE in Lewy body disease
京都大学脳神経内科 上村麻衣子
- P165 TDP-43 differentially propagates to induce degeneration in the motor circuit.
新潟大学脳研究所脳神経内科 坪口晋太郎
- P166 TDP-43 変異型により異なる病態進展特性の解析
新潟大学脳研究所脳神経内科 森 秀樹
- P167 細胞外小胞を介した TDP-43 分泌におけるオートファジー・リソソーム経路の役割
岡山理科大学獣医学部獣医学科 田中 良法

その他の認知症関連蛋白質・遺伝子 1

- P168 縦断デザインを用いた, プロテオミクスによる認知症尿バイオマーカーの探索
新潟大学大学院 医歯学総合研究科社会環・境医学分野 渡邊 裕美
- P169 神経変性疾患における TMEM106B アミロイドの局在
東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 大谷 麗子
- P170 Galectin-3 increased with age in both AD and non-AD
京都大学大学院医学研究科認知症制御学講座 後藤 和也
- P171 アルツハイマー病理の進行に着目した剖検脳トランスクリプトーム解析
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 原 範和
- P172 アルツハイマー型認知症の診断に使用される血液 GFAP の臨床エビデンスマップ
国立長寿医療研究センター 二橋 尚志
- P173 *C9orf72* 遺伝子変異 FTD の治療法開発に向けた RAN 翻訳調整因子の探索
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 後藤 志帆
- P174 リン酸化プロテオーム解析を用いた糖尿病とアルツハイマー病を繋ぐ鍵分子の探索
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 伊藤 祐規

病態モデル動物 1

- P175 加熱式タバコのエアロゾル吸入がアルツハイマー病マウスモデル中枢神経系に及ぼす影響
広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学 山田 英忠
- P176 肥満時のアルツハイマー病における脂質代謝系の解析
名古屋大学・環境医学研究所・病態神経科学 川出 野絵
- P177 アミロイド病理モデルマウスにおける縫線核セロトニン作動性神経の変性機序の解析
国立長寿医療研究センター研究所神経遺伝学研究部 榊原 泰史
- P178 脳室上衣線毛運動障害による水頭症発現の背景病理の検討
済生会川口総合病院 川村 海渡
- P179 透明化と PET を用いた新規タウオパチーモデルマウスの全脳 3D イメージング
量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部 矢内 凜

治療薬等開発研究 (前臨床) 1

- P180 アポリポ蛋白 E-アミロイド前駆体蛋白結合を標的としたアルツハイマー病の新規治療法
埼玉医科大学総合医療センター研究部 森 隆

- P181 AD 根治を目指した Chol-U-Pr-mPEG ベシクルへのインスリンの内包及び A β 可溶化の検証
東京都立大学大学院都市環境科学研究科環境応用化学域 渡邊 捷太
- P182 新規リン酸化 FUS 特異抗体の開発
東京都医学総合研究所 河上 緒

その他 1

- P183 日本神経科学ブレインバンクネットワーク 2023 年次報告
大阪大学大学院連合小児発達学研究科子どものこころの分子統御機構研究センター
ブレインバンク・バイオリソース部門 村山 繁雄
- P184 iPS 細胞由来神経細胞・アストロサイト共培養系によるアルツハイマー病様表現型の解析
慶應義塾大学医学研究科生理学教室 Supakul Sopak

ポスター会場 奈良県コンベンションセンター 1F コンベンションホール B+C
学術集会 2 日目 11 月 25 日 (土) 14 時 40 分～15 時 40 分

アルツハイマー病 (疫学) 2

- P185 ダウン症候群を持つ施設入所者における認知症有病率の横断調査
岡山大学病院精神科神経科 竹之下慎太郎
- P186 医師報告による日本における MCI 及び AD の適時診断の課題
Eli Lilly Japan K.K., Japan 植田 要

アルツハイマー病 (臨床症候) 2

- P187 海馬保持型アルツハイマー病による進行性遂行機能不全症候群の 2 症例
名古屋大学医学部附属病院精神科・親と子どもの心療科 宮本 翔伍
- P188 若年性認知症の初診時臨床的特徴と脳脊髄液バイオマーカーの比較
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 大滝 悠莉
- P189 髄液 ATN 分類から考察する Preclinical AD と Tauopathy の臨床診断
虎の門病院認知症科 井桁 之絵

アルツハイマー病 (画像) 2

- P190 アミロイドとタウ PET によるアルツハイマー病の診断
福島県立医科大学大学生体機能イメージング講座 松田 博史
- P191 アルツハイマー型認知症患者における脳内異物除去システム
国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部 太田 深秀
- P192 Impaired smile is associated with reduced subcortical brain volume in AD
複十字病院認知症疾患医療センター 飯塚 友道
- P193 脳画像からみた AD の病型分類—臨床像の相違とその縦断的变化—
東京医科大学高齢総合医学分野 佐藤 友彦
- P194 軽度認知障害からのアルツハイマー病発症における脳構造変化に関する検討
東京大学総合文化研究科 舞草 伯秀
- P195 Mitochondrial dysfunction is associated with tau in early Alzheimer's disease
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

- P196 アルツハイマー病における大脳皮質萎縮と脳機能的結合変化の関連の検討
福岡中央病院脳神経内科 山下謙一郎
- P197 Optic flow 知覚時の脳活動とアミロイド β 蓄積および海馬傍回萎縮との関連
株式会社リコーメディカルイメージング事業センター 土嶺 章子
- P198 AD 患者での白質障害の程度が認知機能に与える影響
東京医科大学高齢総合医学分野 山本 諒
- P199 脳円蓋部くも膜下出血の検討
老年病研究所附属病院 瓦林 毅
- P200 AD の灰白質体積と神経心理検査および髄液アミロイド β の関連性の検討
徳島大学病院精神科神経科 松本 唯
- P201 異なる解析法における Centiloid スケール一致性の検討— CapAIBL 法と VIZCalc 法の比較—
国立長寿医療研究センター放射線診療部 尚 聡
- アルツハイマー病 (病理) 2
- P202 視床下部アルツハイマー病理は BMI 低値と相関する: 久山町研究
九州大学大学院医学研究院神経内科学 八木田 薫
- P203 神経原線維変化型老年期認知症に関する本施設での病理学的検討
愛知医科大学加齢医科学研究所 田原 奈生
- アルツハイマー病 (生化学, 遺伝子) 2
- P204 アルツハイマー病を鑑別する上での血漿中炎症性マイクロ RNA 測定の意義
神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野 吉田 幸祐
- P205 アルツハイマー病脳脊髄液バイオマーカーでの全自動 CLEIA・ELISA 測定値間の関係性
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 近藤壯一朗
- P206 アルツハイマー型認知症における性ホルモン関連 RNA 結合タンパク質の予防的役割の解析
東京都健康長寿医療センター研究所老化機構研究チームシステム加齢医学 高山 賢一
- P207 血清/尿中エクソソーム中マイクロ RNA による AD 診断のための新規バイオマーカー
国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科 今村 友裕
- P208 アルツハイマー連続体における脳脊髄液 α シヌクレインの臨床的有用性の検討
新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学 五十嵐一也
- アルツハイマー病 (治療, 予防, 治験) 2
- P209 アルツハイマー型認知症の家族は, 失見当識と視覚記憶の低下で進行を認識する
京都回生病院 本城 靖之
- P210 COVID 19 pandemic での e4 因子保持者の外来受診頻度減少と灰白質体積減少について
武蔵ヶ丘病院 佐藤 正
- P211 Clarity AD: レカネマブの早期アルツハイマー病を対象とした臨床第 3 相試験
エーザイ株式会社 小川 智雄
- P212 Clarity AD: レカネマブ投与時の ARIA-H 単独発現と抗血小板薬/抗凝固薬併用時の ARIA 発現
エーザイ株式会社 鳥居健太郎
- P213 Clarity AD: レカネマブの早期アルツハイマー病を対象とした臨床第 3 相試験での QOL 評価
エーザイ株式会社 中川 雅喜

- P214 Clarity AD : レカネマブの早期アルツハイマー病対象第 3 相試験でのアジア人集団解析
エーザイ株式会社 中川 雅喜
- P215 レカネマブ皮下投与製剤の静脈内投与製剤と比較した有効性・安全性予測
エーザイ株式会社 鳥居健太郎
- アルツハイマー病 (その他) 2
- P216 アルツハイマー病における神経炎症は腸内細菌叢異常と関連する
順天堂大学医学部脳神経内科 山城 一雄
- P217 アルツハイマー型認知症診断における髄液バイオマーカーの cut off 値の検討
東京医科大学高齢総合医学分野 中島 誠
- P218 本邦における APOE 遺伝子検査についての医療機関によるウェブ広告の実態調査
東京大学大学院医学系研究科神経病理学 佐藤謙一郎
- レビー小体型認知症 (臨床症候, 治療) 2
- P219 自殺企図後の患者で, レビー小体型認知症が背景にあることが考えられた 1 例
医療法人積愛会横浜舞岡病院 戸井田真木
- P220 精神科初診時に消化器症状・体重減少を認めたレビー小体型認知症の 2 症例
名古屋大学医学部附属病院 松井 健
- P221 認知症とてんかんの診断に難渋した一例
穂翔会村田病院 伊藤 昌広
- レビー小体型認知症 (画像, 病理, 病態) 2
- P222 Transient epileptic amnesia (TEA)-related symptoms are prodromal symptoms of DLB
総合上飯田第一病院老年精神科 鶴飼 克行
- P223 Lewy pathology may cause late-onset epilepsy of unknown cause (LOEU)
総合上飯田第一病院老年精神科 鶴飼 克行
- P224 レビー小体型認知症における微小脳血管障害の認知機能に対する影響
養生館青葉病院リハビリテーション科 石崎 賢一
- P225 レビー小体型認知症における海馬傍回萎縮度と脳血流 SPECT 所見との相関の検討
長崎北病院 佐藤 悠
- P226 Lewy 小体型認知症における支持的バイオマーカーの有用性の検討
昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 森 友紀子
- その他の変性疾患 (臨床症候) 2
- P227 パーキンソン病に伴う認知症の発症の予測に有用な認知機能評価スケールの検討
国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科 黒羽 泰子
- P228 Parkinsonism を呈した嗜銀顆粒性認知症の臨床像の特徴
東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 荒川 晶
- P229 聴覚言語に特化した筋萎縮性側索硬化症の認知スクリーニング検査 CABLET の臨床的有用性
藤田医科大学医学部脳神経内科学 大嶽れい子
- P230 病理学的に確定診断された大脳皮質基底核変性症の臨床的特徴
愛知医科大学加齢医科学研究所 田原 大資

- P231 日本語版 CDR plus NACC FTLD の作成と信頼性・妥当性・反応性の検証
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 埴本 大喜
- その他の変性疾患（画像，病理，病態）2
- P232 40歳未満で発症した行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）自験例4例の臨床的特徴の検討
公益財団法人浅香山病院精神科 繁信 和恵
- P233 進行性核上性麻痺の臨床と病理の相関
愛知医科大学加齢医科学研究所 古泉 龍一
- P234 進行性核上性麻痺の認知機能障害とタウ病理の分布との関連
鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野 佐桑真悠子
- P235 MM1+2C型と病理診断された孤発性 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
- P236 NMOSD 患者の CogEval による脳機能評価と脳 MRI での萎縮の関連について
岡山赤十字病院 武久 康
- P237 タウ PET による進行性核上性麻痺の各種神経症候ドメインと関連する病変部位の同定
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部 片岡 優子
- 血管性認知症（臨床症候）2
- P238 嗅覚が保たれる Parkinson 病患者の臨床像
藤田医科大学病院脳神経内科 長尾龍之介
- P239 高度な認知機能低下と情動障害を呈した小脳梗塞の一例
京都桂病院脳卒中センター・脳神経内科 和田 一孝
- 血管性認知症（画像，病理，病態）2
- P240 微小出血や脳表ヘモジデリン沈着を認めた脳梗塞の検討
新潟県厚生連上越総合病院神経内科 坂井 健二
- P241 当院で経験した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の3例の検討
鹿児島大学医学部脳神経内科・老年病学 兒玉 憲人
- その他の認知症疾患2
- P242 重篤な脳障害に続発するタウオパチー：サリン後遺症と COVID-19 関連脳症
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部 高畑 圭輔
- P243 意味性認知症の症状を呈したビタミン B12 欠乏症の1例
枳記念病院脳神経外科 遠藤 雄司
- P244 V180I 変異プリオン病患者3例の解析：アミロイドβオリゴマーの病態関与の可能性
愛媛大学医学部脳神経内科・老年医学講座 大八木保政
- P245 せん妄評価尺度 4AT-J によるアルツハイマー病とレビー小体型認知症の鑑別能の検討
千葉大学医学部附属病院認知症疾患医療センター 焼山 正嗣
- P246 前頭葉性パーキンソニズムの診断と前頭葉機能検査（FAB）
JA 愛知厚生連渥美病院脳神経内科 横井 風兒
- P247 認知機能障害を主訴として紹介された possible iNPH 症例の特徴と臨床経過
関西医科大学脳神経外科 羽柴 哲夫

- P248 特発性正常圧水頭症における血液脳関門損傷と白質病変, 臨床症状の関係
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 片上 茂樹
- P249 頭部外傷後に記憶障害と注意障害を呈した1例
社会医療法人ベガサス馬場記念病院 元家 亮太
- P250 脳アミロイドアンギオパチーを疑う MRI 脳微小出血所見を持つ症例の検討
東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科 加藤 貴行
- P251 認知機能障害を訴え, 脳表ヘモジデリン沈着症を認めた24例の臨床症状の特徴
大阪市立弘済院附属病院 吉崎 崇仁

認知症全般 (疫学, リスクなど) 2

- P252 高齢者の記憶力低下のスクリーニングとしての皮下 AGEs 蓄積測定の可能性
愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学講座 武井 聡子
- P253 脳梗塞急性期患者における認知機能の経時的変化に影響を与える因子の検討
日本医科大学付属病院脳神経内科 西山 康裕
- P254 青年期の運動種目と高齢期の認知機能との関連: 文京ヘルススタディ
順天堂大学大学院医学研究科 石 蒼聡
- P255 血中マイクロ RNA を用いた認知症疾患の層別化
東レ株式会社先端融合研究所 岩崎 千絵
- P256 処方箋データベースによる高齢認知症患者における実態調査~第二報~
日本大学薬学部 泉澤 恵
- P257 COVID-19 パンデミックが認知症患者に与えた影響
自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門 松蘭 構佑
- P258 認知症予防における血液バイオマーカーとライフスタイル要因の関連について
株式会社 MCBI 劉 珊
- P259 非認知症者におけるノイズ・パレイドリアテストと立方体模写の関連
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 西田 晴菜
- P260 ゲームと認知症発症リスクに関する検討
福井大学医学部脳神経内科 佐藤 出

認知症全般 (早期診断, MCI) 2

- P261 MCI 患者における神経心理検査の活用可能性~AD, DLB 発症との関連解析~
医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院 森川 文淑
- P262 海馬周辺の脳容積値と関連する血中メタボロームの探索
味の素株式会社バイオ・ファイン研究所 佐藤 和
- P263 MCI の背景病理による髄液バイオマーカー, 脳形態画像, 脳血流画像の検討
兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター 高橋 竜一
- P264 橋出血後のワーラー変性に伴う小脳萎縮により小脳性認知情動症候群が生じた1例
産業医科大学病院認知症センター 池ノ内篤子
- P265 外来受診者の嗅覚識別テストを用いた嗅覚障害の4年間の経過
祥和会大川病院 大川 順司
- P266 家電製品の使用能力評価に基づく生活障害判定ツール (Kyoto-IADL) の開発
京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 下坂 桃代

- P267 物忘れ外来における嗅覚障害：DAT スキャンによる検討
相和会中村病院 森田喜一郎
- P268 アイトラッキング式 Stroop 検査法の開発とその臨床的有用性の検討
大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学 山本 翔
- P269 DASC-21 における自覚的評価と他覚的評価はどちらが正しいのか
江別市立病院精神リハビリテーション室 安瀬 愛美
- P270 アイトラッキング式認知機能評価法における視線移動距離と認知機能障害の関連
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 池側 佑哉
- P271 髄液 β アミロイド比およびリン酸化タウ蛋白を測定した連続 25 例の臨床プロファイリング
国家公務員共済組合連合会立川病院脳神経内科 服部 英典
- P272 アイトラッキング式認知機能評価法における再検査信頼性についての検証
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 武田 朱公
- P273 健康長寿多角の実測調査「YHAB」対象者の認知機能評価と関連指標の探索
東京都健康長寿医療センター 田中 佑治

認知症全般（臨床症候，BPSD）2

- P274 レスパイト入院における認知症患者の精神症状の増悪と関連する因子についての検討
洛和会音羽リハビリテーション病院脳神経内科 佐野 恵理
- P275 BPSD 症状を緩和する「認知症の人のための椅子」の開発—若年健常者による予備的研究
広島国際大学総合リハビリテーション学部 舟木 優佳
- P276 認知症における病識の評価
帝京大学医学部脳神経内科 萩原 夕紀
- P277 独居 AD 患者 5 例における物盗られ妄想の対象の傾向
大阪大学医学部附属病院医療技術部リハビリ部神経科・精神科 石丸 大貴
- P278 人物誤認症状の成り立ちと対応：強固な誤認が改善した例を通じて
清山会医療福祉グループいずみの杜診療所 松田 実
- P279 認知症と最遅発性統合失調症様精神病（VLOSLP）における被害妄想の症候学的特徴
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 佐竹 祐人

認知症全般（治療，予防，治験）2

- P280 非薬物療法の脳磁図を用いた認知機能改善評価・症例報告
熊谷総合病院脳神経外科 平田 容子
- P281 中高齢者の認知機能に対するウリジル酸 Na 摂取の有用性：ランダム化比較試験
ヤマサ醤油株式会社 中川原康介
- P282 脳波 BMI による認知トレーニングシステムの開発 —レースゲーム成績の世代間比較—
筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・JA 茨城県厚生連総合病院水戸協同病院脳神経外科 渡邊 真哉
- P283 脳神経内科入院患者におけるプロナンセリン貼付剤による過活動せん妄の治療効果
成田赤十字病院脳神経内科 古川 彰吾
- P284 認知機能等の改善に係る運動介入研究を IoT 機器を用い臨床現場で再現する研究の紹介
株式会社 Cog Smart 樋口 彰

認知症全般（介護，地域連携，社会医学，高齢者医療）2

- P285 自動車運転を継続している MCI 患者の臨床的特徴と運転可否判断基準の模索
川崎医科大学神経内科学 久徳 弓子
- P286 「3つのオレンジ」を活用した認知機能低下者受診対応モデルの作成と職員による評価
JCHO 東京新宿メディカルセンター診療部 黒川 隆史
- P287 令和4年の改正道路交通法施行前後における当院を受診した高齢運転者の特徴の変化
独立行政法人国立病院機構北陸病院心理療法室 小林 信周
- P288 オンラインを活用した認知症初期集中支援チーム活動
医療法人社団輔仁会嬉野が丘サマリヤ人病院 国吉 直美
- P289 看護師経験とインシデントの負荷が認知症のある入院患者への身体拘束実施に影響する
長野市民病院脳神経内科 山本 寛二
- P290 行政との連携を重視した認知症カフェの運営の試み
小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科 大日方千春
- P291 認知症ケアチーム担当薬剤師の業務に関する調査
東京医科大学病院薬剤部 古見 嘉之
- P292 認知症患者の食問題と人工栄養経路選択に関して在宅支援専門職が捉える実情と課題
山形大学医学部附属病院看護部 齋藤 朝子
- P293 看護師に対する VR を用いた認知症疑似体験がもたらす認知症へのイメージの変化
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 野崎 和美
- P294 急性期総合病院における認知症ケアチームの活動実績
香川県立中央病院診療支援課心理支援室 組坂 未弥
- P295 認知症ケアラウンド導入からの5年間を振り返って
日産厚生会玉川病院リハビリテーション科 日熊 麻耶
- P296 心臓センター病棟における入院時スクリーニングとしての4AT-Jの有用性
榛原総合病院 青嶋 桃子
- P297 認知症が COVID-19 パンデミックにおける家族の介護頻度に及ぼす影響
京都大学医学部附属病院 原田真悠子
- P298 認知機能低下とうつ状態を示す地域高齢者の認知機能検査の特徴
弘前医療福祉大学保健学部医療技術学科言語聴覚学専攻 中畑 直子
- P299 アイトラッキング式認知機能評価法を利用した通所介護での介入プログラムの有効性検証
大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学 武田 朱公
- P300 院内デイケアが認知機能に与える影響に関する検討—MMSE の下位項目評価—
東京医科大学病院看護部キャリア支援室 兼子かなえ
- P301 レビー小体型認知症のエンドオブライフケア ～「らしさ」を支える住まい方の選択～
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
- P302 自動車運転免許更新目的に認知症専門外来を受診した症例の臨床的特徴
千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 平野 成樹
- P303 Evaluation of care environment for the elderly with dementia in nursing homes
School of Nursing, Health Science Center, Shenzhen University 彭 舟媛
- P304 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動の介入効果
国立精神・神経医療研究センター病院認知症センター 塚本 忠
- P305 通所サービス高齢利用者のリハビリテーションへの参加状況と全般的認知機能との関連
宮城大学大学院事業構想学研究科 高橋 幸司

認知症全般（その他）2

- P306 新型コロナウイルス感染症に罹患した認知症患者への看護師の関わりの現状と
山形県立中央病院9階西病棟 大泉 千奈
- P307 認知症を含む精神科領域に特化した新型コロナウイルス感染症重点指定病院三年間の経験
特定医療法人社団青山会青木病院 青木 誠
- P308 高齢者の解剖に至る背景について—高齢者ブレインバンクドナー登録者の検討—
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 小幡 真希
- P309 金融取引に関する意思決定能力評価の開発
一般社団法人日本意思決定支援推進機構 樋山 雅美
- P310 認知機能検査の品質管理としての音声レビューの必要性の検証 —J-TRC 研究の経験
東京都健康長寿医療センター脳神経内科 井原 涼子
- P311 当院における若年性認知症患者の調査研究
愛知医科大学精神科学講座 深津 孝英
- P312 併存疾患のある正常圧水頭症にシャント手術を施行するべきか～実臨床から～
東京女子医科大学附属足立医療センター脳神経外科 菊池 麻美
- P313 勉強会前後の認知症看護に対する看護師の考えの変化
獨協医科大学日光医療センター 井上 宗典

基礎 A β , APP, presenilin [A β 関連 (apoE 以外)] 2

- P314 ニコチン性Aセチルコリン受容体活性化による BACE1 の転写メカニズム
滋賀医科大学神経難病研究センター 中野 将希
- P315 バンコマイシン投与による腸内細菌叢の攪乱は、脳内の A β 量を増加させる
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部 柳下 聡介
- P316 アルツハイマー病関連ペプチド p3-A1c の A β 障害性に対する神経細胞の保護の効果
産業技術総合研究所生物プロセス研究部門 羽田沙緒里
- P317 O-糖鎖付加修飾が APP の細胞内輸送と A β の産生量を規定する
福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 北爪しのぶ
- P318 アミロイド β 線維中間体の構造学的特徴
自治医科大学医学部生理学講座生物物理学部門 山本 直樹
- P319 Clinical stroke is associated with fewer Alzheimer's and Lewy body pathologies
National Center for Geriatrics and Gerontology Mitsuru Shinohara
- P320 In vivo 高 A β 42 産生系の確立と A β 42 排出機構の解析
同志社大学生命医科学研究科医生命システム専攻 西岡菜々子
- P321 Chronic Perampanel treatment Reduces A β pathology in APP transgenic mice
京都大学環境安全保健機構産業厚生部門 上田紗希帆
- P322 神経原線維変化型老年期認知症等認知症変性疾患における APP の遺伝子解析
日本薬科大学薬学部薬学科 大上 哲也
- P323 鶏卵成分によるアミロイド β 凝集抑制およびアミロイド β 誘導性炎症抑制作用の検討
東京大学大学院農学生命科学研究科 松井 美涼

基礎 apoE 関連 2

- P324 APOE ϵ 4 アリルが脳脊髄液/血漿中の炎症性マイクロ RNA 発現量に及ぼす影響
神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野 齋藤ののか

P325 APOE Christchurch iPS 細胞由来アストロサイトのアルツハイマー病の機能解析

慶應義塾大学医学部生理学教室 村上 玲

基礎 tau 関連 2

P326 慢性脳低灌流はタウの蓄積伝播を抑制する

国立長寿医療研究センター分子基盤研究部 ブグラアブドグプル

P327 脳内の A β 病理を反映する血液・髄液バイオマーカーリン酸化タウの脳内局在解析

国立長寿医療研究センター研究所神経遺伝学研究部 廣田 湧

P328 神経変性疾患タウ線維における翻訳後修飾の同定と定量解析

東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野 田平万莉奈

P329 タウタンパク質の凝集への塩添加効果

東京都立大学大学院理学研究科物理学専攻 高橋 知未

P330 Screening drug library using seed-dependent cellular tau aggregation for AD.

Juntendo University, Tokyo, Japan Imtiaz Ahmed

P331 外傷性脳損傷の新規モデルを用いたタウオパチー病理研究

東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 木村 妙子

P332 Aggresome への移動が制限されたタウの凝集能

学習院大学理学部生命科学科 添田 義行

P333 嗅内野のタウ蓄積が引き起こす空間ナビゲーション異常の可能性

学習院大学自然科学研究科生命科学専攻高島研究室 小池 力

基礎 α -synuclein 関連 2P334 分泌型オートファジーを介した α -シヌクレイン細胞外分泌機構の解析

大阪医科薬科大学内科学4 教室脳神経内科 中村 善胤

P335 Hif1a and α -Syn Degradation: A Neuron-Specific Epigenome in Parkinson's Disease

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部 間野 達雄

P336 変異型 α シヌクレインの凝集体形成およびそのシード効果の解析

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト 高木 翔平

TDP-43 関連 2

P337 TDP-43 を標的とした核酸医薬は ALS/FTD マウスに対して持続的な治療効果を発揮する

近畿大学ライフサイエンス研究所 武内 敏秀

P338 リン酸化 TDP-43 蓄積を伴う新規マウスモデルの作製

東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野 高瀬 未菜

その他の認知症関連蛋白質・遺伝子 2

P339 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所メディカルゲノムセンター 山川 明子

P340 TMEM106B の C 末端残基を認識する抗体の創生とその免疫組織化学的検証

広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学 石川 若芸

P341 日本人 AD における LATE, PART の感受性遺伝子解析

新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野 宮下 哲典

- P342 Pathological roles of microglial phosphatase INPP5D in Alzheimer disease
 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 ChuYung-Ning
- P343 hnRNPA3 によるリピーター RNA の減少は C9orf72 ALS/FTD モデルバエの神経変性を抑制する
 近畿大学医学部脳神経内科 田港 朝也
- P344 ミクログリアとアミロイド病理に対する TREM2 の機能解析
 長崎大学大学院医歯薬ゲノム創薬学 野田 明希
- P345 アルツハイマー型認知症の脳内におけるトランスサイレチンの発現様式の検討
 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 水野 裕理

病態モデル動物 2

- P346 日本人集団で見つかったレビー小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析
 国立研究開発法人国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター 木村 哲晃
- P347 Trem2 改変アルツハイマー病モデルマウスの作製と解析
 長崎大学大学院医歯薬ゲノム創薬学 城谷 圭朗
- P348 アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞を介したテストステロンの影響評価
 名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野 前川 華澄
- P349 アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリア不均一性の変容とその役割の解明
 名古屋大学環境医研病態神経科学 小峯 起
- P350 NPC1 ノックアウト (NPC1KO) マウスにおけるタウ病理促進
 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター 下沢 明希
- P351 APP トランスジェニックカニクイザルの開発：脳脊髄液バイオマーカー
 滋賀医科大学神経難病研究センター 柳沢大治郎
- P352 老化促進マウスにおける高脂肪食による生理機能および認知機能への影響
 上智大学大学院理工学研究科理工学専攻生物科学領域 佐々木優佑

治療薬等開発研究（前臨床）2

- P353 AI による認知機能を反映する頭部 40 Hz ガンマ波評価システムと創薬への応用
 ティア・リサーチ・コンサルティング合同会社 内海 潤
- P354 認知症ゼロ社会に向けた認知症予防アンチエイジング食品の開発
 大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学 梅田 知宙

その他 2

- P355 AA アミロイドーシス治療を目指した光酸素化法の検証
 東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室 堀 由起子
- P356 An essay on the pathogenesis of transient epileptic amnesia (TEA)
 総合上飯田第一病院老年精神科 鶴飼 克行
- P357 ブレインバンクのリソースの質の担保と研究利用検体選択についての検討
 東京都健康長寿医療センター 齊藤 祐子
- P358 ApoE と受容体の結合を阻害する薬剤の検討
 国立長寿医療研究センター 篠原 充

指定演題 抄録

会 長 講 演

特 別 講 演

Plenary Session 1～4

学 術 教 育 講 演 1～13

シ ン ポ ジ ウ ム 1～49

学 会 賞 受 賞 講 演

Late-breaking Session

会長講演 President Lecture



老年期の幻覚・妄想からみた神経変性疾患と 精神疾患の連続性

池田 学

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

演者は、老年精神科医の立場から、老年期の幻覚・妄想に興味を持ち続けてきた。当初は、初期のアルツハイマー病にみられる物盗られ妄想に関して、疫学、症候学、神経画像、薬物療法と非薬物療法など多面的なアプローチを試みた。続いて、レビー小体型認知症（DLB）にみられる多彩な幻覚・妄想を研究対象にするようになり、指標的バイオマーカーが日常診療で用いることができるようになったこともあり、Prodromal期のDLBにおける精神症状を検討するようになった。一方、老年精神医学の領域では、老年期の幻覚・妄想症（psychosis）については、その中に老年期に発症する統合失調症の存在を認めるかどうか、器質性疾患と関連があるのかどうかも含めて、長年議論が続いてきた。2000年には、Howardらによる国際高齢発症統合失調症の研究グループが、60歳以上の発症者に対してvery late-onset schizophrenia-like psychosis (VLOSLP)概念を提唱したが、病態解明は進んでおらず、有効な治療法のエビデンスも極めて乏しい。しかし、神経病理学的研究の蓄積やバイオマーカーの著しい進歩によって、神経変性疾患による認知症のProdromal期が非常に長いことが明らかになりつつあり、その間に軽度の認知障害だけでなく多彩な精神症状が出現している可能性が示唆されるようになった。本講演では、バイオマーカーに裏付けられた認知症のProdromal期における幻覚・妄想の検討から、神経変性疾患と精神疾患の連続性を考えてみたい。

◆略歴

1988年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
 1993年 3月 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
 1993年 4月 東京都精神医学総合研究所研究生（神経病理部門）
 1994年 4月 兵庫県立高齢者脳機能研究センター研究員兼神経内科医長
 1996年 9月 愛媛大学医学部附属病院精神科神経科助手
 2000年 10月 英国ケンブリッジ大学アデンプルックス病院神経科にて研究に従事
 2002年 10月 愛媛大学医学部神経精神医学講座助教授
 2007年 1月 熊本大学大学院生命科学部神経精神医学分野教授

2016年 5月～現在 大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座教授

学会活動等

日本老年精神医学会理事長
 日本神経心理学会理事
 日本高次脳機能障害学会理事
 International Psychogeriatric Association 理事長
 Asian Society Against Dementia 理事
 日本認知症学会理事など

編著書

日常診療に必要な認知症症候学 新興医学出版社、東京、2014

講座

精神疾患の臨床5 神経認知障害群、中山書店、東京、2023 など

特別講演 Special Lecture



老人偏見・差別（Ageism）と老人虐待

松下 正明

東京大学名誉教授

1969年、米国ワシントンDCのコロンビア地区で、国立首都住宅局による貧困老人用のアパート建設計画が、地元の住民による猛反対によって、実施されなくなった。その最大の理由は貧困老人への偏見と差別であった。この現象に対して、米国の精神科医であり老年学を専攻していたバトラー（Robert N Butler）が、人種差別（Race-ism）、性差別（Sex-ism）にならって、老人差別（Age-ism、以下エイジズム）と名づけた。ちなみに、この3つの偏見・差別現象は、世界の多様な社会における三大差別と称しても誤りではないだろう。

バトラーによる米国のエイジズムの実態調査以来、欧米諸国で、エイジズムが遍く存在していることが指摘されているが、日本でも、社会学者、看護・介護関係者等の調査によって、エイジズムが広く存在していることが報告されている。

エイジズムは、意図的あるいは無意識に、個々人の中に抱かれる思想であるだけでなく、家族、知人、友人などの人間関係において、あるいは地域、職場、学校、施設、種々の組織・団体等の社会において、遍く存在しているものの見方、意識、思想であると言ってよい。

そのようなエイジズムがどのような背景のもとに形成され、また、エイジズムによって、如何なる事態が生じてくるのか、それについては、前者には、老人に対するステレオタイプ、神話があり、後者では、エイジズムが行動化されての老人虐待、ひいては老人殺害がある。

本講演では、老人ステレオタイプ・神話を論じ、ついで、典型的なエイジズムの実態を明らかにし、さらに、エイジズムの行きつくところの老人虐待について、最新の令和3（2021）年度の、高齢者虐待防止法に基づいて毎年報告されている「対応状況等に関する調査結果」を詳しく紹介し、最後に、この数年間における老人殺害の事例に触れる。

しかし、エイジズムに関しての最大の関心事は、その現象・思想をいかに廃絶するかにある。その一端として、個々人の意識の背景にあるステレオタイプを放棄するための新しい老人観の樹立を論じることにする。

◆略歴

- 1962年3月 東京大学医学部医学科卒 → 1年間のインターン（虎ノ門病院）
- 1963年4月 東京大学医学部精神医学講座 医員
- 1966年9月 東京都立松沢病院 医員 → 医長
- 1973年7月 東京都精神医学総合研究所 副参事研究員
- 1986年6月 横浜市立大学医学部精神医学講座 助教授
- 1987年4月 同 教授
- 1990年4月 東京大学医学部精神医学講座 教授（1998年3月 退任）
- 1998年3月 東京都精神医学総合研究所 所長
- 2001年4月 東京都立松沢病院 院長（上記の研究所所長を兼務）
- 2006年3月 同 退任
- 2009年4月 東京都健康長寿医療センター 理事長
- 2015年3月 同退任（その後、上記の都立松沢病院の非常勤医師）
現在に至る。

Plenary Session 1



The molecular pathology of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis

Ian Reid Alexander Mackenzie

Professor, Department of Pathology, Division of
Neuropathology, University of
British Columbia, Canada

Frontotemporal dementia (FTD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are both devastating neurodegenerative conditions with no effective treatment. Although each was originally considered to be a discrete condition, recent advances indicate that FTD and ALS are part of a clinical spectrum of disease with overlapping molecular basis. Most neurodegenerative diseases are characterized by the abnormal accumulation of a specific pathological protein (e.g. proteinopathy). The neuropathology that underlies clinical FTD (referred to as frontotemporal lobar degeneration, FTLN) is heterogeneous, with most cases characterized by intracellular aggregates of TDP-43 (FTLN-TDP, 50%), tau (FTLN-tau, 45%) or FET proteins (FTLN-FET, 5%). In contrast, the vast majority of ALS (95%) is associated with TDP-43 pathology, with only uncommon familial cases caused by mutations in *SOD1* or *FUS* showing pathological accumulation of the respective mutant protein. This presentation will provide an overview of our current understanding of the molecular neuropathology of FTD and ALS, which is crucial to the development of disease specific biomarkers and targeted therapies.

◆ 略歴

Ian R.A. Mackenzie is Professor of Neuropathology at the University of British Columbia and Head of the Division of Neuropathology at Vancouver General Hospital. His research focuses on the neuropathology and genetics of neurodegenerative disease with special interest in the molecular basis of FTD and ALS. He has contributed to the discovery and characterization of several important proteins and genes related to FTD and ALS, including *GRN*, *C9orf72*, TDP-43, *FUS* and *TMEM106B*, and has led efforts to establish consensus criteria for the classification of FTLN pathology. He is past-President of the Canadian Association of Neuropathologists, past Vice President of the International Society for Frontotemporal Dementias, Chair of the medical advisory committee for the Association for Frontotemporal Degenerations and serves on the editorial board of several neuroscience journals. He has published more 300 peer-reviewed research papers and 20 book chapters. He has been included on the Thomson Reuters's list of "Highly Cited Researchers" and "The World's Most Influential Scientific Minds" since 2014 and he received the 2017 Margolese National Brain Disorders Prize.

Plenary Session 2



「蓄積病」としての認知症疾患

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

「アルツハイマー病は一種の蓄積病である」。これは私が認知症研究の世界に入った時に故井原康夫先生からわたされた「生化学」の総説に書かれていた言葉である。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) などの神経変性認知症には, 病気を特徴づけるタンパク質からなる病理構造物が認められ, その分布や広がり病態進行と密接に関連する。病理構造物の構成成分は, 神経病理学解析, 生化学解析, 抗体を用いた免疫化学解析, 蛋白質化学解析などによって, タウ, α シヌクレイン, TDP-43 など同定された。タウの病変は AD をはじめ, 様々な認知症疾患で認められる。また α シヌクレインが蓄積する疾患は, パーキンソン病 (PD) や DLB, 多系統萎縮症 (MSA) などがある。TDP-43 が蓄積する疾患は, FTLD-TDP や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) である。電子顕微鏡観察による超微細形態の観察により, これらの疾患脳に蓄積するほぼすべてタンパク質はアミロイド様線維の形態をとって蓄積していることが示された。患者脳に蓄積する異常タンパク質は神経病理や生化学解析で区別できることが示されていたが, 近年のクライオ電子顕微鏡解析にその詳細な構造が明らかになってきた。主要なタウオパチーのほぼ全てのタウ線維の構造が解明され, 構造に基づいた疾患分類が提唱されている。また, PD, DLB, MSA の患者脳に蓄積する α シヌクレインについても解明が進み, PD と DLB は同じ構造, MSA は異なる折りたたみ構造が同定された。FTLD や ALS の患者脳に蓄積する TDP-43 線維も, ALS (Type B) のダブルスパイラル様構造と, Type A のシェブロンバジ様の折りたたみ構造が解明された。以上のように, 認知症研究はこの 5, 6 年で著しく進展した。プリオン様伝播の実験的検証も進み, 臨床における早期診断法の開発や病原タンパク質の蓄積を抑制する核酸医薬の開発などに応用されている。

◆略歴

- 1993 年 東京大学医学部脳研究施設 助手
- 1995 年 英国 MRC Laboratory of Molecular Biology Visiting Scientist
- 1999 年 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 講師
- 2001 年 東京都精神医学総合研究所分子神経生物学研究 部門長
- 2020 年 東京都医学総合研究所脳・神経科学研究 分野長

Plenary Session 3



Prodromal Dementia with Lewy Bodies

Alan Jeffrey Thomas

Professor of Old Age Psychiatry, Newcastle Biomedical Research Centre, Newcastle University, United Kingdom

Earlier identification and more accurate early diagnosis of dementia has been a major development over the last twenty years. This has been encouraged by the developments of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. The 'Mild Cognitive Impairment' construct encouraged researchers and clinicians to identify people with cognitive decline before the onset of dementia, though many such cases do not have a progressive neurodegenerative disease. Disease-specific criteria for MCI due to Alzheimer's disease were developed and refined. More recently criteria for MCI with Lewy Bodies (MCI-LB, published in 2020 by the Prodromal DLB Diagnostic Study Group) were published to stimulate research into prodromal DLB. However, the complex nature of Lewy body diseases meant that it was recognised there are other pathways into DLB than cognitive decline. In particular, the Prodromal DLB Diagnostic Study Group recognised Delirium-onset and Psychiatric-onset presentations. Most research has been conducted on MCI-LB and a 2023 systematic review and meta-analysis, by the Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment Lewy Body Dementias Prodromal Working Group, found the evidence base supported the 2020 MCI-LB criteria. This evidence, including much from Professor Thomas's research group, will be reviewed and discussed in this lecture. The evidence for alternative criteria will also be reviewed and recent longitudinal data on MCI-LB and on CSF and blood-based biomarkers will also be presented..

◆ 略歴

Alan Thomas is Professor of Old Age Psychiatry at Newcastle University where he has led clinical and laboratory studies in Lewy Body Dementia (LBD) for many years and has published over 270 papers on LBD. Relevant to his lecture is that he is chief investigator of a current prospective study of Mild Cognitive Impairment with Lewy bodies (MCI-LB) which has led to multiple major publications in this topic and was a leader in the development of the current diagnostic criteria for MCI-LB. He was the lead in the development of the Assessment Toolkit for LBD which he will also present and discuss. He was the Chair of the 2022 International Lewy Body Dementia Conference. He has been a consultant assessing and treating people with DLB and other dementias for 20 years and currently works in a specialist memory service with an emphasis on assessment of LBD.

Plenary Session 4



認知症と神経心理学・行動神経学

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

行動神経学は、認知機能、感情、社会的行動を含む精神活動に関連する神経過程の臨床的および病理学的側面に重点を置く神経学の下位専門分野である。認知症は行動神経学の最も重要な対象である。ヒトの脳と精神活動の関係を研究する分野は、150年以上遡る長い歴史を有している。元々ドイツ語圏で大脳病理学 *Gehirnpathologie* と呼ばれていた。1960年以降、米国を中心に、大脳病理学にかえて神経心理学と呼ばれるようになり、神経内科医によって臨床と研究が進められた。その後、神経心理学はむしろ心理学の中の一分野として認識されるようになり、1990年頃から医学的側面を強調した行動神経学（認知神経学、行動認知神経学）が好んで用いられるようになった。神経心理学は行動神経学の最も重要かつ特異なツールであり続けているが、行動神経学は神経心理学の単なる言い換えではない。行動神経学には、病理学、遺伝学、生理学、薬理学、画像診断、リハビリテーションなども重要な要素として含まれる。

一方、神経心理学といえば臨床から離れた根拠のない理屈をこねるだけと敬遠する臨床家が多いようである。かつてはヒトで脳とところの関係を探求しようとする、神経心理学がほぼ唯一のアプローチ法であったが、今では機能画像の隆盛によって、その中心の座を追われ、研究手法としては魅力が薄らいだようである。一方、臨床においては、認知症に対する関心の高まりとともに、神経心理学が一般化する一方で、それが認知機能を計量する目的のテストを示すかのごとく矮小化されて捉えられて、臨床家の関与が薄くなっている気がする。認知症診療にとって、問診と現症から始まる症候学が基本であるはずで、その中心は神経心理学および行動神経学である。

本講演では、医療現場における行動神経学の役割と研究の魅力を紹介するとともに、わが国における行動神経学と神経心理学の現状を概観したい。

◆略歴

- 1977年 神戸大学医学部卒業
- 1977年 神戸大学医学部附属病院研修医
- 1982年 神戸大学大学院医学研究科博士課程（内科学系）修了 医学博士
- 1982年 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
- 1990年 Scripps Clinic and Research Foundation（米国加州）研究員
- 1993年 兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院診療部長兼臨床研究科長
- 1999年 同上 兼附属病院副院長
- 2003年 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 教授
- 2017年 同上停年退職、東北大学名誉教授
- 2017年 公益財団法人日本生命済生会付属日生病院特任顧問、大阪大学招へい教授
- 2017年 大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座 教授

学術教育講演 1

EL-01 アミロイド関連画像異常 ARIA と脳アミロイド血管症

新堂 晃大

三重大学医学部脳神経内科

アルツハイマー病は認知症の原因として最も多くを占め、その病理学的特徴としてアミロイドβタンパク (Aβ) による老人斑と微小管結合タンパク質 (タウ) の沈着による神経原線維変化が挙げられる。近年、Aβ に対する疾患修飾療法 (disease-modifying therapies, DMT) の臨床開発が進められ、その効果が報告されている。本邦でも DMT は臨床現場への登場が期待されている一方で、アミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) の副作用が報告されている。ARIA は脳実質の血管性浮腫や脳溝への血清蛋白成分の漏出による ARIA-E (edema/effusion) と、微小出血と脳表ヘモジデリン沈着による ARIA-H (microhemorrhage/superficial siderosis) に分類され、炎症に伴う血管透過性の亢進などが機序として考えられている。ARIA の画像は脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) と関連が報告されている。CAA はアルツハイマー病の 80% に認める病理所見である。ARIA の発現機序は複数考えられており、CAA の関与が示唆される。一つは DMT により CAA で認める血管内の Aβ 除去が生じその際に炎症が生じることで ARIA が出現する。そのほか脳内排泄機構の一つである intramural periarterial drainage (IPAD) は動脈拍動を駆動力として血管中膜基底膜層内を血流と反対方向へ排出するクリアランスシステムであり、DMT により除去された Aβ が CAA の存在下で IPAD のクリアランスキャパシティーを超えることが ARIA の機序の一つであることが考えられている。さらに脳アミロイド血管症関連炎症 (CAA-related inflammation, CAA-ri) と ARIA-E との関連が注目されている。ARIA は ApoEε4 genotype やベースラインでの微小出血などがリスクとなり、これらは CAA でも関連することから、CAA と ARIA の関連性は様々な点から考えられる。アルツハイマー病にの DMT における最大の副作用である ARIA に関し、CAA との関係性から考えたい。

学術教育講演 3

EL-03 認知症の危険因子としての糖尿病とその病態メカニズム

若林 朋子

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

認知症の発症には遺伝的背景や加齢などの修正不可能な危険因子に加えて、不健康なライフスタイルや身体活動の低下、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの病態が深く関わっている。認知症の原因として最も頻度の高いアルツハイマー病 (AD) においても、同様の潜在的危険因子が発症に寄与することが示唆されている。これらの潜在的危険因子は修正可能であることから、介入や公衆衛生的アプローチによる認知症、AD の予防や遅延が期待されており、その背景にある病態機序の理解も重要となってきている。

本講演では、認知症、AD と 2 型糖尿病との関係に焦点を当て、両疾患をつなぐ病態メカニズムについて、ヒトの臨床データやモデル動物を用いた実験研究により示された知見を概説する。糖尿病の特徴である慢性高血糖、その発症に関わるインスリン抵抗性やインスリン分泌不全、合併する肥満、慢性炎症、細胞ストレスなど、複数の要因が脳に影響を及ぼすと考えられる。特に、インスリンシグナルは、栄養エネルギー代謝の調節だけでなく、神経機能の調節や寿命・老化の制御を行うことでも知られており、その障害は、神経細胞の障害や変性の促進を介した認知症の発症や AD 特有の神経病理学的変化の増悪など、多面的な作用をもたらす可能性が示唆されている。認知症、AD に対するインスリンシグナルの活性化を企図した介入や、既存糖尿病治療薬のドラッグリポジショニングも期待される中、両疾患の複雑な関わりについて、これまでの知見と現時点での課題を整理する。

学術教育講演 2

EL-02 コロナ後遺症外来における認知機能障害を含めた神経症状への対応

大平 雅之

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) における新型コロナウイルス感染症の位置づけが、新型インフルエンザ等感染症 (いわゆる 2 類相当) であったところ、令和 5 年 5 月 8 日から「5 類感染症」になった。これにともない、本邦でも新型コロナウイルス感染症に対する認識、警戒感がひと段落した感があり、また各マスメディアにおける報道の頻度、内容も変化した。しかし、当然ながら法律上の変更によって本疾患が変化するわけではなく、このことは罹患後遺症 (いわゆるコロナ後遺症) にも当てはまる。コロナ後遺症の症状は多岐にわたり、その影響も多臓器にわたると認識されているが、その中でも神経症状は顕著なものひとつである。この点に着目し、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院はコロナ後遺症外来を開設し、これまでに 2023 年 6 月現在でおよそ 800 名の患者を受け入れてきた。外来は神経内科専門医が担当し、オンライン・電話診察は採用せず、すべての患者を対面にて診察してきた。さらに、ほぼすべての患者に対して神経学的診察を行い、これに基づき神経学的評価、治療を行ってきた。現在、神経症状を含むコロナ後遺症の知見は全世界で蓄積されつつある。本講演では、これらの知見に加えて、我々のデータおよび具体的症例を示しながら、今後あるべきコロナ後遺症における認知機能症状を含めた神経症状への対応について概説・提案する。

学術教育講演 4

EL-04 アルツハイマー病の表現型—典型例と非典型例

清水聡一郎

東京医科大学高齢総合医学分野

アルツハイマー病には記憶力障害をメインとした amnesic type 以外にも様々な表現型を取る。特に若年性の場合では、MRI 画像では典型的な画像所見を取らず、症状も多彩なため、診断に苦慮することが少なくない。失語、特に logopenic 失語を取るようなタイプ、corticobasal syndrome として発症するタイプ、また視空間の障害をメインとした posterior cortical atrophy などである。本講演では自験例を交え、典型的なアルツハイマー病をはじめ、非典型例も含めた特徴的画像所見や症状をご紹介します。

学術教育講演 5

EL-05 アミロイドβオリゴマー・プロトフィブリルの病態生化学

橋本 唯史

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

アルツハイマー病は、線維化したアミロイドβタンパク質(Aβ)が老人斑として蓄積すると共に神経変性を招来し、発症に至ると考えられています。最近、老人斑のクリアランスを標的としたAβワクチン療法によって早期アルツハイマー病患者の認知機能低下を抑制しうることが示され、Aβの線維・蓄積過程=amyloid pathwayはアルツハイマー病発症の中核イベントであることが明らかになりました。Aβ amyloid pathwayの解明には、脳内におけるAβの「産生」、「クリアランス」、「凝集・蓄積」の全体である脳Aβエコノミーを理解することが重要です。本講演では、これまでの生化学・遺伝学的研究によって得られた知見を踏まえ、神経細胞から産生されたAβが老人斑として蓄積に至る脳Aβエコノミーを通覧します。さらに、低分子Aβオリゴマーや高分子のAβプロトフィブリルなどAβオリゴマーに焦点をあて、その毒性や線維化、そして老人斑蓄積に及ぼす影響に関する最新研究を紹介し、amyloid pathwayを標的とするアルツハイマー病予防・治療法について議論します。

学術教育講演 7

EL-07 症例で学ぶ 画像バイオマーカーを用いた認知症鑑別診断

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター神経画像/AI診断システム

レカナマブが承認され、治療対象者選択の目的でアミロイドPETが診療実装されようとしている。アミロイドPETの認知症診療におけるクリニカルインパクトは大きく、診断の変更が30%、診療計画の変更が60%に及ぶと言われている。従来の認知症画像診断フローの中に、アミロイドPETをどのように位置付け、その結果を解釈し、診療計画に反映させるべきか？本講演ではバイオマーカー画像診断の基本的意義を確認した上で、具体的な症例にもとづいて、アミロイドPETを中心に診断に至るプロセスや診療計画への反映について提示し考察する。バイオマーカーにもとづくアミロイド陽性・タウ陽性は、それぞれアルツハイマー病診断に相当する老人斑病理・神経原線維変化病理の存在を示唆する。通常老人斑病理が10-20年先行して立ち上がり、その後神経原線維変化病理が立ち上がり進展すると認知機能障害が発症・進行すると考えられている。アミロイド陽性かつタウ陽性のみ確認することはアルツハイマー病の必要条件を確認したことになる。アミロイド陰性であればアルツハイマー病の診断は否定的と考えられる。以上の様な原則で診断できる典型例と、診断に迷う非典型例、ビットフォールなどについて詳述する。更にタウPETやアストログリオーシスPETの意義についても、症例を提示して考察したい。

学術教育講演 6

EL-06 我が国のプリオン病の実態

高尾 昌樹

国立精神・神経医療研究センター病院

プリオン病は歴史の長い疾患で人獣共通感染症である。ヒトのプリオン病としての重要な発見は、1912年のゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、1920年のクロイツフェルト・ヤコブ病CJDである。極めて稀な疾患であり、100万人に1人程度の有病率とされている。日本では、プリオン病については悉皆的なサーベイランス体制があり、現在は「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」として、日本で発生するプリオン病の調査、登録を行っている(<http://prion.umin.jp/survey/index.html>)。1999年4月1日から2023年2月3日までの期間で6,936例がサーベイランス委員会で検討され、4,714例がプリオン病として認められている。大まかな内訳として、孤発性CJD(76%)、遺伝性プリオン病(21%)、獲得性プリオン病(2%、硬膜移植例を含む)である。孤発性CJDは古典的な症例以外に、多彩な臨床病理学的所見を呈することもわかってきた。また、日本では遺伝性CJDとしてV180I変異が多く、比較的高齢発症であること、緩徐に進行することがあることから、高齢者認知症疾患として認識をする必要がある。プリオン病は病理解剖によって組織学的あるいは生化学的な方法によって確定診断が可能であるが、日本においては病理解剖数が極めて少ないことが問題である。現在、確定診断数の向上を目指し、上記研究班と「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」によって、全国的な協力体制によって病理解剖の推進が進められている。さらに、脳脊髄液検査、あるいは生化学的検査、遺伝子検査の体制も日本全体として確立されている。プリオン病の自然歴調査(JACOP)も進められており、今後治験等が行われるさいの基礎データとしての蓄積も目指されている。

学術教育講演 8

EL-08 共生社会の実現に向けて～認知症施策の方向性～

中西 亜紀

厚生労働省老健局

2023年6月14日に「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」が成立した。この法律は、わが国において、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、認知症施策を総合的かつ計画的に進め共生社会の実現を推進することを目的としている。一方、アルツハイマー病の新しい治療薬の上市に向けた動きも続き、認知症をとりまく社会の状況は、まさに新しい時代を迎えている。これまで我が国では、2011年の介護保険法改正、2012年の「認知症施策推進5カ年計画(オレンジプラン)」、2015年「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～(新オレンジプラン)」の策定という流れの中で、「地域包括ケアシステムの実現」という基本方針に基づき、認知症の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自分らしく暮らし続けることが出来る社会の実現に向けた取組みが進められてきた。さらに、2019年6月18日に「認知症施策推進大綱(以下、大綱)」が取りまとめられた。大綱においては、基本的な考え方として、認知症の発症・進行を遅らせ、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推進するとされている。大綱の対象期間は、団塊の世代が75歳以上となる2025年までとされており、策定後3年目にあたる2022年に、施策の進捗状況について中間の振り返りを行った。現在、振り返りに基づき施策を進めているところだが、今後は、認知症基本法に基づき、計画を策定し認知症施策を進めていくこととなる。

学術教育講演 9

EL-09 認知症に対する遺伝学的検査の実際：メンデル遺伝型認知症とAPOE検査

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

認知症の大部分は孤発性に発症するが、両親や兄弟が認知症に罹患しているという家族歴を聴取することは稀ではない。最も遺伝要因が強く関与する認知症はメンデル遺伝型認知症である。メンデル遺伝型認知症では、病型に対応した原因遺伝子が同定されている。遺伝学的検査で病的バリエーションが同定されれば、臨床診断が確定される。例えば、*APP*、*PSEN1/2*に病的バリエーションが検出されれば、常染色体顕性（優性）遺伝性アルツハイマー病の診断が確定する。指定難病を中心に、保険収載された遺伝型認知症に対する遺伝学的検査が最近増えている。遺伝型認知症に対する遺伝学的検査が実臨床の中で実施できる環境が整備されつつある。遺伝学的検査により病的バリエーションが同定されれば、その背景病理や病態を生前に推定できるメリットがある。このメリットを活かして、病的バリエーションを有する遺伝型認知症研究や臨床試験（治験）が始まっている。一方、多因子疾患としてのリスク遺伝子としてAPOEがある。APOEε4はアルツハイマー病（AD）の発症リスクを上昇させる。従来、ADの診断や発症予測を目的としたAPOE検査は国内外のガイドラインで推奨されていなかった。しかしながら、疾患修飾薬の実用化を見据え、AD診療におけるAPOE検査の意義が再考されている。抗アミロイドβ抗体薬の副作用としてアミロイド関連血管異常（ARIA）がある。APOEε4ホモ接合体、ε4ヘテロ接合体、ε4非保持者の順にARIAの発生頻度が高い。特にε4ホモ接合体は、他の遺伝型と比較して症候性ARIAを生じる可能性が高い。FDAはレカネマブの添付文書の中でARIAについて注意喚起を行うとともに、APOE検査を実施すべきと記載した。レカネマブの薬事承認を受け、ADに対する疾患修飾薬の臨床応用を目前に控える中、APOE検査の臨床的意義と検査の適正使用を議論したい。

学術教育講演 11

EL-11 高齢者の消費者トラブルと認知機能障害成本 迅^{1,2,3}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学、²消費者庁新未来創造戦略本部国際消費者政策研究センター、³一般社団法人日本意思決定支援推進機構

地域在住高齢者の増加と共に認知機能低下に起因する消費者トラブルが増加している。国民生活センターの過去の報告では、認知症高齢者は、判断力が不十分であるために、一般の高齢者よりもトラブルに遭いやすく、その認識も乏しいために問題が顕在化しにくいこと、家族等が被害に気づいても契約時点で判断力は不十分であったことを証明できないために解決が困難になることが指摘されている。同様の理由から、認知症や認知機能障害のある高齢者の消費者トラブルの実情は明らかになっていない。消費者トラブルは患者の資産を毀損し、その後の生活に大きな影響を与えるため、その実態の解明と対策が求められている。

発表者らは、消費者庁新未来創造戦略本部において、高齢者の認知機能と関連した消費者トラブルの実態と企業の課題と対応を明らかにし、それを踏まえて企業を対象とした認知症のガイドブックを作成することを目的として「高齢者の認知機能障害に応じた消費者トラブルと対応策の検討に関する研究」を行った。本講演では、この研究で行った全国消費生活情報ネットワークシステム（PIO-NET）に集積された消費者契約に関する相談事例のデータ分析や、高齢者にサービス提供や販売等を行なっている企業や業界団体等を対象としたヒアリング調査の結果を紹介し、認知症に伴う消費者トラブルの実態と医療従事者としてできる患者、家族への指導、消費者センターとの連携について解説する。

学術教育講演 10

EL-10 シヌクレイノパチーに対する疾患修飾薬の現状と未来

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座

パーキンソン病（PD）は病名は1つであるが、多様性の高い疾患群と言える。診断でも静止時振戦が伴う場合とない場合があり、臨床症状の進み方も、高次脳障害の有無も患者によって様々である。多くは遺伝歴のない孤発型であるが、遺伝歴のある遺伝型PDにおいても原因遺伝子は少なくとも25以上は存在することがわかっている。多くは、病理学的にもレヴィ小体の特徴とする封入体が観察される。その主要成分であるα-シヌクレインが凝集伝播することが推定されており、伝播能、言い換えればシード活性により進行や臨床症状の重度が決定されると考えられている。現在、完全にPDを治すことは出来ないが、対症療法により生命予後は著しく改善している。一方、QoLを考えた場合、進行は避けられないため、ウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症状や非運動症状として高次脳機能障害、幻覚、睡眠障害、便秘などを伴うことが多くなり症状の進行を抑える疾患修飾療法の必要性が唱えられている。先にふれたように遺伝型パーキンソン病については原因遺伝子の制御により進行阻止が可能になるかもしれない。孤発型や遺伝型PDについてもα-シヌクレインが凝集・伝播するタイプについてはα-シヌクレインをターゲットにした疾患修飾療法が有効と考えている。α-シヌクレインが沈着するPD、多系統萎縮症、レヴィ小体型認知症はシヌクレイノパチーとされ、α-シヌクレインを制御出来ればシヌクレイノパチー全ての進行を抑制することが可能となると言える。本講演ではシヌクレイノパチーに対する疾患修飾療法の現状と未来について解説したい。

学術教育講演 12

EL-12 認知症疾患医療センターの現状と今後の方向性

栗田 圭一

東京都健康長寿医療センター研究所

2020年度末までに認知症疾患医療センター（以下、センター）を全国に500か所、2次医療圏ごとに1か所以上設置するという認知症施策推進大綱のKPIは、2022年10月時点で概ね達成されている（設置数499、2次医療圏設置率94.9%）。同年の老健事業において今後の整備方針について以下のような検討がなされた。

(1) 地域の特性に応じた役割の再検討：都道府県・指定都市は、それぞれの圏域においてセンターが果たしている役割と圏域が直面している課題を把握し、圏域の特性に応じたセンターの役割を他の医療・介護資源との役割分担を踏まえて明確化させる必要がある。センターが設置できない離島・山間地域等については、その地域の支援体制づくりを含めた整備計画を立案する必要がある。

(2) 市区町村事業との連携：センターは、認知症初期集中支援チームの後方支援、認知症カフェや通いの場の支援、かかりつけ医・自治体職員・認知症支援に関わる専門職の研修、地域住民の普及啓発など市区町村の事業に深く関与している。地域連携拠点機能という観点からも、市区町村との連携の中でセンターが果たすべき役割を明確化させる必要がある。

(3) 若年性認知症の診断と診断後支援：若年性認知症の人が最も多く利用している医療機関はセンターであり、地域包括支援センターや認知症サポート医からも、若年性認知症の診断と診断後支援の地域拠点としての役割を強く期待されている。そのことを踏まえたセンターの整備計画を検討する必要がある。

(4) アルツハイマー病疾患修飾療法（DMT）への対応：DMTが実臨床に導入されると、センターはDMTへアクセスするための入り口として機能することが求められる。それに対応するために、都道府県・指定都市は、「早期アルツハイマー病の診断」と「DMTの実施」が可能な医療サービスを確保するとともに、センターがDMTの入り口として機能できるように医療提供体制を整備する必要がある。

学術教育講演 13

EL-13 認知症専門医の役割と専門医育成に求められるもの富本 秀和^{1,2}¹済生会明和病院, ²三重大学大学院医学研究科

2023 年は認知症の患者さんとその家族、医療関係者にとって記憶に残る年になった。6 月には 2019 年から懸案となってきた認知症基本法がついに国会で成立した。加えて、1999 年に始まった疾患修飾薬 (DMT) の治療開発が臨床段階に到達し、レカネマブが 7 月に米国、9 月にはわが国で販売承認を得ている。認知症の患者さんとその家族にとって大きな福音になることを期待するとともに、認知症を専門とする医療者の責務は益々大きくなっている。日本医学会加盟の認知症を専門とする学会には日本認知症学会と日本老年精神医学会がある。2022 年度、両学会は両学会の専門医制度を統合した「認知症専門医制度」の承認申請を専門医機構に行っている。行政制度の中では両学会専門医は、認知症疾患医療センター医師、初期集中支援チーム囑託医の資格要件として記載がある。ただし、両者とも認知症疾患の鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした 5 年以上の臨床経験があれば代用が可能である。加えて、初期集中支援チーム囑託医では認知症サポート医であることも必要条件となっている。DMT ではアルツハイマー病の正確な早期診断が必要となっており、認知症疾患を正確に層別化できる診断能力が求められる。一方、DMT の対象になると予測される患者数は多く見積もっても 700 万人に達する認知症患者のごく一部にすぎない。このことは認知症が進行性の疾患であり、中期から進行期の行動・心理症状 (BPSD) の治療、社会資源をフル活用した患者・家族支援が従来にも増して重要となることを意味している。認知症を早期に診断し、その診断後支援、BPSD や全身疾病の医療・ケアまでを一貫して包括的に支援できる能力が認知症専門医には求められている。そのため、基盤となる専門領域に拘泥せず、幅広く診療できる能力を涵養する専門医育成カリキュラムが必要であり、理想とする医師像について両学会合同のワーキングチームで真摯な検討が行われている。

シンポジウム 1

SY-01-1 液性バイオマーカーを用いたアミロイドβ検査の役割

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

抗アミロイドβ抗体薬・レカネマブが薬事承認を受け、実臨床への応用が目前に控えている。疾患修飾薬の登場により、実臨床でのバイオマーカーの活用が大きく変わろうとしている。レカネマブの治療対象者を選別するために、脳内アミロイドβ蓄積の存在を脳脊髄液検査もしくはアミロイドPET検査で確認する「アミロイドβ検査」が求められる。脳脊髄液アミロイドβ42、40測定は、脳内アミロイド蓄積判定を効能として体外診断薬承認を受けている。従来、軽度認知障害(MCI)における液性バイオマーカーの役割は必ずしも明瞭ではなかったが、抗アミロイドβ抗体の対象病期がMCI～軽度認知症となることが見込まれることから、抗アミロイドβ抗体薬を検討するMCIには、バイオマーカー検査を積極的に考慮する必要がある。これら「アミロイドβ検査」体制の構築において、認知症診療にかかわる専門医の役割は大きい。「アミロイドβ検査」を適切に実施し、抗アミロイドβ抗体薬につなげる医療体制を全国で均てん化して構築することが期待されている。一方、低侵襲性と汎用性の面で優れている血液バイオマーカーも実用化に近づいている。血液中のアミロイドβ分子種を質量分析装置あるいは高感度イムノアッセイにより定量した測定値は、脳内アミロイドと有意に相関する。最近になり、血液中リン酸化タウp217、p181、p231がアルツハイマー病の前臨床期から上昇することが示されており、早期認知症マーカーとして期待されている。血液バイオマーカーは汎用性に優れているが故に過剰に活用される可能性があり、臨床現場における適正使用が必要であろう。本ディベートセッションでは、疾患修飾薬の実用化を見据え、液性バイオマーカーの役割について議論する機会としたい。

SY-01-3 認知機能および臨床的評価の現状と課題

井原 涼子

東京都健康長寿医療センター脳神経内科

認知症診療において、鑑別診断や重症度の評価のため、施設毎にボリュームの差はあれど、認知機能評価がルーチンで行われている。疾患修飾薬の使用に際して、診断時の臨床診断と認知機能検査が特に重要になる。疾患修飾薬の適応として、臨床的に軽度認知障害～軽症認知症であること、MMSE 22～30あるいはそれに相当という条件があるためである。1点の差で投与機会を喪失することがありうるとしたら、たったの5～10分で実施できるMMSEであっても、その比重はとて大きいと言えよう。そのため、MMSEの施行手順の統一が望ましい。一方、疾患修飾薬を投与開始後、アルツハイマー病による軽度認知障害～軽症認知症の重症度の変化をモニターするのに適した指標に関しては議論の余地がありそうだ。治験での使用実績を踏まえ、それに適していると思われる評価尺度について解説する。

SY-01-2 PET検査の現状と展望

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター神経画像/AI診断システム

脳アミロイド病理を修飾する薬剤の治療対象者を選択するためには、脳アミロイド病理の存在(アミロイド陽性)を確認する必要がある。臨床表現型に基づくアルツハイマー病の臨床診断は、死後病理診断と比較すると30%程度の偽陽性・偽陰性があることが知られており、正確な診断は特に早期において難しい。脳アミロイド病理を確認する手段としてアミロイドPETと脳脊髄液検査(アミロイドβ)が確立した検査法である。PETは非侵襲的で脳内の老人斑分布を直接可視化することができるが、検査できる施設に限られ費用も高額である。適正使用ガイドラインに基づいて品質の確保と普及を図る必要がある。適正使用ガイドラインでは診断薬の製造・撮像・読影についての認証制度が学会で定められており、全国における認証施設の準備状況についても概観する。PETや脳脊髄液による確定的な検査を実施する前に、より簡便な血液検査などによりリスクの高い被験者をスクリーニングすることも期待されるが、診断精度を高めることが課題である。また、アミロイド陽性早期アルツハイマー病患者の中でも、いかにして有効性の高い対象者を絞り込むことができるのかについても検討してゆく必要がある。

現在実用化に近いアミロイド抗体薬は脳におけるアミロイド蓄積を減少させる効果があるが、治験ではアミロイドPETを経時的に繰り返して確認された。実臨床では治療継続の可否判定をどのように行うのか。また、脳内アミロイド減少が治療効果(認知機能障害の進行抑制)と関連があるサロゲートマーカーになり得るのかについても議論がある。

現在タウPETや様々な体液バイオマーカーも開発されている。これらのものから最適なものを組み合わせ、いかに最小の手順とコストで確実に治療対象者を選択し、治療効果や治療終了後の再発を正確にモニタリングできるか、実践的なストラテジーの構築が待たれるところである。

SY-01-4 認知症治療の価値評価 オカネと効き目、さらにその先は

五十嵐 中

横浜市立大学医学部公衆衛生学

オカネと効き目のバランス、さらには財政影響の観点で、認知症の抗体薬は大きな話題を呼んでいる。日本で承認される前から、一般メディアでもお金のトピックが多数報じられていた。

財政影響という点で薬剤を見る場合、単価(Price)と数量=患者数(Quantity)を掛け算した数値の大小が出発点となる。オブジーボに代表される免疫チェックポイント阻害剤が、患者数のごく少ない(Qが小さい)メラノーマで承認された際には問題視されず、患者数の多い肺がんに適応拡大された際に議論を呼んだことは、ある意味理にかなっている。認知症の抗体薬で、免疫チェックポイント阻害剤のように価格Pが年間1,000万円を超えることは考えがたい(米国の価格でも2万-3万ドル程度)。しかし、患者数が非常に多い認知症をターゲットにしている分、さまざまな絞り込みがかかったとしても、Qは数万人単位となる。あわせて、PQ以外の要素として、一人の患者の投与期間T(Time)も見逃せない。オブジーボの議論のときは、「1年間の薬価が3,500万円」の数字がよく引き合いに出た。しかし、転移再発後が適応のがん治療薬が、年単位で使われることは一般的ではない。多くは数ヶ月で増悪・投与終了となるため、Tはやや短期間となる分、PxQtの財政影響はある程度圧縮される。一方で認知症抗体薬は、投与が年単位になることは十分にありうる。現行のエビデンス(と添付文書)では、中等度以上に進行したら投与終了となるが、この条件の元で実施されたレカネマブのモデル分析では、投与期間の平均値は3年を超え、がん治療薬に比してTはより大きな値になることが想定される。

本講演では、認知症治療薬の価値評価のあり方について、実例を交えて紹介したい。

シンポジウム 2

SY-02-1 FTLD-J Registry Update

Kohji Mori¹, Manabu Ikeda¹, the FTLD-J working group²
¹Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, ²26 facilities nationwide

FTLD-J (Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients) is a multicenter collaboration of neurologists and psychiatrists from all over Japan involved in the treatment and research of frontotemporal lobar degeneration (FTLD). The goals of the study includes elucidating the natural history of FTLD in Japan and recruiting of patients for future clinical trials for the development of disease modifying therapy. FTLD-J started with 19 facilities, and since the start of registration, 266 cases have been registered at 26 facilities nationwide. The FTLD-J is originally focused on the clinical subtypes of FTLD, bvFTD and SD, for which international diagnostic criteria have been established and molecular biological studies have been conducted. Progressive non-fluent aphasia (PNFA) is also included in the study. Twelve case review meetings have been held with the participation of all facilities for all primary enrolled cases, and as of August 2023, the clinical diagnoses have been confirmed in 193 out of 266 cases in the meeting. Importantly, autopsy cases are beginning to accumulate. The case review meetings provide an important educational opportunity for young physicians and co-medical staff, and also contribute to equalization of diagnoses among facilities. The FTLD-J registry will continue to follow the natural history of existing cases and collect new cases to characterize FTLD in Japan. In addition, the FTLD-J Registry is expected to play a role in FTLD clinical trials planned for Japan in the near future.

SY-02-3 iPSC-based translational research for FTLD medicine

井上 治久^{1,2,3,4}

¹京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門, ²理化学研究所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, ⁴京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構

Neurodegenerative diseases affect millions of people worldwide. Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is one of the neurodegenerative diseases that result in dementia. There is an unmet medical need to understand the pathogenesis of neurodegenerative diseases and to develop disease-modifying drugs that would fundamentally inhibit disease progression.

The majority of neurodegenerative diseases are sporadic, and patient registries with patient clinical information on diverse sporadic neurodegenerative diseases are essential for the exploration of neurodegenerative diseases. In this regard, induced pluripotent cell (iPSC) models that can be used for the evaluation of drug responsiveness are generated even from sporadic neurodegenerative diseases of which the causative gene is unknown, and they in fact account for the majority of neurodegenerative diseases. Therefore, it is becoming clear that the use of iPSCs in a patient registry presents a powerful tool for overcoming sporadic neurodegenerative diseases.

We used iPSCs to analyze the pathogenesis of FTLD and search for a potential therapeutic agent. As a next step, we will collaborate with FTLD-J (Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease Modifying therapy development in Japanese FTLD patients) to develop a therapeutic drug for FTLD.

In this symposium, I intend to talk about the past, and I will discuss the future of FTLD research with the application of iPSCs.

SY-02-2 TMEM106B in neurodegenerative disease and aging

Ian Reid Alexander Mackenzie
 Professor, Department of Pathology, Division of Neuropathology, University of British Columbia, Canada

Transmembrane protein 106B (TMEM106B) is an endolysosomal protein involved in many aspects of lysosomal function. Genetic variation in *TMEM106B* is a risk factor for several neurodegenerative conditions, especially frontotemporal dementia with *GRN* mutations (FTD-*GRN*). Recent cryo-EM studies have identified novel filaments composed of a C-terminal fragment (CTF) of TMEM106B from brain tissue with various neurodegenerative conditions and normal aging. Immunohistochemistry with novel antibodies demonstrates the accumulation of TMEM106B CTF in neurons and glia, in a broad neuroanatomical distribution, but without co-localization with other neurodegenerative proteins. Western blot of the insoluble protein fraction demonstrates the predicted 30 kDa band. In most conditions the presence and abundance of TMEM106B CTF correlates strongly with age and *TMEM106B* haplotype. However, cases of FTD-*GRN* consistently show high levels of TMEM106B CTF, even at a relatively young age. In addition, cases of AD/LBD with limbic TDP-43 proteinopathy (LATE-NC) show more abundant TMEM106B CTF than those without TDP-43 pathology. These findings suggest that TMEM106B pathology is a common age-related process that reflects lysosomal stress, while the consistent finding of abundant TMEM106B CTF supports a pathomechanistic role of TMEM106B and lysosomal dysfunction in FTD-*GRN* and LATE-NC.

SY-02-4 Development of HMGB1 antibody therapy against neurodegenerative dementias

岡澤 均
 東京医科歯科大学神経病理学

Our previous comprehensive phosphoproteome analyses of cerebral cortex tissues from four mouse AD models and postmortem human AD patients identified HMGB1, a DAMP molecule released from necrosis, triggers neurite degeneration and neuronal necrosis of surrounding neurons (Tanaka et al, Nature Commun 2020 ; Commun Biol 2021). The process named “TRIAD” is induced by intracellular Abeta and closely related to the findings of PANTHOS and PAAS in two reports that followed our reports (Lee JH et al, Nature Neurosci 2022 ; Yuan P et al, Nature 2022). Intriguingly, TRIAD is also found in other neurodegenerative diseases. We are now developing human anti-HMGB1 monoclonal antibody to suppress the HMGB1-mediated expansion of necrosis, as a new drug against FTLD, AD and other neurodegenerative diseases. In the presentation, we will report our non-clinical results and our plans for in human clinical trial.

SY-02-5 Investigation of ALS and Frontotemporal Dementia Using iPSC Technologies

岡野 栄之
慶應義塾大学医学部生理学教室

Human iPSC (induced pluripotent stem cell) technology offers new opportunities for disease modeling and new drug development. We have established patient-specific iPSCs from over 40 neurodegenerative and psychiatric diseases. We have conducted a Phase 1/2a clinical trial (ROPALS trial) on Ropinirole for ALS, identified by iPSCs-based drug discovery, and have ascertained some aspects of its safety and efficacy. In the non-blinded extension study, the decline in ALSFRS-R scores was significantly inhibited in the Ropinirole group. This efficacy has also been validated using the ALS registry database. We found that the inhibition of the SREBP2-dependent cholesterol synthesis pathway might be involved in the therapeutic effects of Ropinirole in ALS. Moreover, lipid peroxidation has been identified as a potential clinical surrogate marker for disease progression and drug efficacy.

SY-03-2 生活習慣・生活習慣病と脳画像との関連：中島町研究

篠原もえ子, 小野賢二郎
金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

演者らが実施している石川県七尾市中島町における認知症の疫学研究(石川健康長寿プロジェクト研究)のデータに基づき、地域高齢者における身体的フレイルと脳萎縮・大脳白質病変との関連について検証する。中島町は能登半島の中部に位置し、わが国の約20年後の人口構成を示す高齢化モデル地区である。中島町在住の65歳以上高齢者について、認知機能と頭部MRI、改訂版J-CHS基準(2020)を調査した。その結果、身体的フレイルと脳萎縮・大脳白質病変との関連：プレフレイル群では有意に全脳容積減少及び大脳白質病変容積増加を認めた。身体的フレイルコンポーネント別の検討では、歩行速度低下と全脳容積減少、大脳白質病変容積増加、海馬容積減少、筋力低下と大脳白質病変容積増加の有意な関連を認めた。本研究により、プレフレイル状態の高齢者は大脳白質病変容積の有意な増加を認め、特に歩行速度の低下は海馬容積の減少及び大脳白質病変の増加と関連することが明らかとなった。

シンポジウム3

SY-03-1 JPSC-ADの脳MRI画像データベース構築とそのAIによる実装

舘脇 康子
東北大学加齢医学研究所

画像疫学研究において、脳局所の体積は重要な情報である。脳局所は解剖学的な呼称を持つとともに、領域独自の機能を有しており、局所脳体積の増減はすなわち局所の機能の増進減退を示すことになるからである。近年の飛躍的な画像解析技術の発達に伴って、私たちは簡便にこれらの画像特徴量を自動計測することができるようになり、MRIから得られるこれらの変数は、疫学因子と認知症発症などのアウトカムとの橋渡しをする脳内基盤として、今や欠くことができない。AMEDのJPSC-AD「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症研究」は、全国8か所の高齢者地域コホートを束ねる1万人を超える大規模コホートであり、認知症などの疾患の有無や認知心理機能、身体計測、血液データ、生活習慣、食事内容、遺伝子など各種データに紐づいたMRI画像データベースを有する。本研究室は、コホートの立ち上げ時からそのMRI画像集積と解析を担い、これまでに10,089人の横断データ、1,471人の縦断データの解析を行ってきた。JPSC-ADでは、地理的に離れた全国8か所のサイトでそれぞれ異なるMRI装置によって収集したMRI画像が集積されている。施設間での画像コントラストの相違は、解析によって得られる定量値に少なからず影響を及ぼす一方で、多彩なコントラストを持つ大規模画像データをAI学習に利用することで、どのようなMRI画像からも安定して画像特徴量を抽出することのできる、汎用性の高いプログラムが作成可能となる。本データベースからは、大脳皮質機能野 parcellation、海馬の subfield の特定、白質病変体積、血管周囲腔の計測、咬筋の体積測定などに関するAIソフトが開発された。本講演では、JPSC-ADのMRI画像データベースの特徴と、そこから作成されたAIプログラムについて紹介する。

SY-03-3 認知症の悉皆調査からみた生活習慣と認知症・脳画像変化との関連—中山町研究—

立花亜由美^{1,2}
¹愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学講座, ²医療法人誓生会松風病院

愛媛県伊予市中山町は愛媛県の山間部に位置する人口約2,600人、高齢化率56.5%の高齢化地域である。当科では1997年から自治体や地域の高齢者施設と協力して65歳以上の全高齢者を対象に認知症に関する調査(悉皆調査)を6回にわたり継続しており、認知症に関する啓発活動の充実、ケアシステムの構築、認知症の予防や治療に役立つ研究成果の還元、診断精度が高く国際比較が可能な疫学調査を行ってきた。また2016年からは健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究(JPSC-AD:研究代表者九州大学二宮利治教授)として、全国8か所における1万人を対象とした調査に参加している。その過程で生活調査、神経心理学的検査、血液検査、頭部MRI検査を行い、認知症や高齢者のうつ病に関する生物学的研究が推進されている。

中山町における1997年から2016年までの各調査の全認知症および認知症の各病型の年齢調整有病率は、全認知症とアルツハイマー型認知症で経年的に上昇しており、高齢化以外にも認知症のリスク因子が存在することが示唆された。そのリスク因子として生活習慣や生活習慣病が認知機能低下と関連することも報告してきた。またJPSC-ADで行った頭部MRIデータを利用し、老年期の高血圧が血管周囲腔の拡大と関連していることや血清高感度CRPが認知症や脳萎縮と関連していることを見出した。

本発表では、これまでの中山町研究およびJPSC-ADのうち当科が主体的に行った成果を紹介するとともに、生活習慣や生活習慣病と認知症・脳画像変化との関連について最近の知見と併せて報告する。

シンポジウム 4

SY-03-4 久山町コホートからみた生活習慣病・生活習慣と脳画像との関連小原 知之^{1,2}, 二宮 利治²¹九州大学病院精神科神経科, ²九州大学大学院医学研究院衛生公衆衛生学

欧米を中心とした認知症の疫学研究の成績から、生活習慣病や生活習慣が認知症の発症リスクを修飾する因子であることが明らかになっている。しかし、これらの因子が認知症に特徴的な脳の形態学的変化である灰白質萎縮や大脳白質病変の増大に与える影響を検討した研究はわずかである。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）を継続しており、前向き追跡調査や頭部MRI画像データを用いた脳画像研究の成績を用いて認知症の実態を解明している。追跡調査の成績から糖尿病は認知症発症の有意な危険因子だった。血糖レベル別の検討では、空腹時血糖値と認知症発症との関連は明らかでなかったが、糖負荷後2時間血糖値の上昇に伴い認知症の発症リスクは直線的に上昇した。そこで、脳画像研究の成績を用いて糖尿病と海馬容積との関連を検討したところ、糖尿病患者の海馬容積は非糖尿病患者に比べ有意に低かった。血糖レベル別の検討では、空腹時血糖値との関連は明らかでなかったが、糖負荷後2時間血糖値の上昇に伴い海馬容積は有意に低下した。さらに、血糖レベルと脳の部位別灰白質容積低下との関係を検討した結果、糖負荷後2時間血糖の上昇と両側の上・中・下側頭回と島、および右視床の灰白質容積低下との間に有意な関連が認められた。生活習慣との関連では、追跡調査の成績を用いて身体機能の指標である歩行速度と認知症発症の関係を検討した。その結果、歩行速度の低下に伴い認知症の発症リスクは有意に上昇した。さらに、歩行速度と脳容積の関係を検討したところ、歩行速度が遅いほど全灰白質容積は有意に低下した。一方、歩行速度の低下に伴い大脳白質病変は有意に増大した。

わが国の地域住民を対象にした脳画像研究の成績から、糖尿病、とくに糖負荷後2時間血糖値の上昇や歩行速度の低下が認知機能に重要な役割を果たす脳部位の萎縮や大脳白質病変の増大をもたらすことが示唆された。

SY-04-2 腸内細菌叢解析から見えてきた多発性硬化症の病態

山村 隆

国立精神・神経医療研究センター

さまざまな疾患において腸内細菌叢の偏倚や関連する腸内環境の乱れが報告され、新たな予防や治療の方向性が議論されている。我々は2008年に多発性硬化症（MS）の動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）に対する抗生物質投与実験により、腸内常在細菌叢がMS病態の重要な修飾因子であることを予見した（Yokote et al. Am J Pathol 2008）。2015年には再発寛解型MS（RRMS）患者糞便サンプルの16S rRNA解析により、MSにおける腸内細菌叢構造偏倚（dysbiosis）および短鎖脂肪酸（酪酸、プロピオン酸）産生細菌の減少を明らかにした（Miyake et al. PLoS One 2015）。同様の結果は海外の研究者によっても確認され、ドイツではMSにプロピオン酸を投与する臨床研究が実施されている。MS患者の一部はRRMSから二次進行型（SPMS）へと進展していくが、メタゲノム解析やメタボローム解析を導入することにより、SPMSの腸内細菌叢では酸化ストレス亢進とそれに起因すると想定されるDNA修復（ミスマッチ修復機能）亢進が観察されることを示した（Takewaki et al. PNAS 2020）。最近ではRRMSからSPMSへの進展に関与する腸内細菌株を同定し、その分離・培養に成功した。この菌株は、欧米の大規模研究の登録情報でも、進行型MSで増加していることが確認された。無菌マウスを用いた実験により、当該菌株にはEAE発症を有意に悪化させる能力があることが確認された。さらにlong-read sequenceの技術を導入することにより、同菌株のゲノム構造の詳細な解析が可能になり、その特徴から菌株の由来やMS病態を修飾する機序に関する情報が得られた。当該菌の除去がMSの進行を抑制する根本的な解決に繋がる可能性がある。

SY-04-1 認知症と腸内細菌：腸脳相関はどこまでわかったか？

佐治 直樹

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

腸内細菌の研究が注目されている。次世代シーケンサを用いた細菌解析法が確立され、「これまで見えなかった腸内細菌」が様々な角度から解読されてきた。認知症と腸内細菌の研究も進展があり、アルツハイマー病やレビー小体病についての研究報告も最近相次いでいる。演者らの施設も認知症と腸内細菌について研究してきた。もの忘れ外来を受診した患者を対象に、認知機能検査、頭部MRI等を実施し採便検体を収集した（Gimlet研究）。これまでの解析の結果、(1) 既知の危険因子とは独立して腸内細菌は認知症と関係する、(2) 軽度認知障害の時期から腸内細菌が変化する、(3) 短鎖脂肪酸など腸内細菌の代謝産物も認知機能と関連する、(4) 大脳白質病変は腸内細菌と関連する、などの興味深い結果が判明した。また、血液バイオマーカーの解析では、(5) ニューロフィラメントLと腸内細菌との関連は明らかではなかったが、(6) リポポリサッカライド（グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分）は軽度認知障害と有意な関連を示した。生活習慣病の有無により腸内細菌も変化するため、日本食スコアと認知機能についてのサブ解析を実施したところ、(7) 日本食スコアが高い患者群で認知症の割合が少なく、腸内細菌の代謝産物との関連も示唆された。生活習慣や食事内容を見直すことで腸内細菌が改善し、認知症予防に寄与するかもしれない。最近では、菌周菌と認知症との関連も検討している（Pearl研究）。

「細菌-脳」には因果関係が未解明な部分もあるが、今後の研究展開が期待される。本講演では、腸内細菌と認知機能との関連について概説し、自施設での最近の研究成果を報告したい。

SY-04-3 腸内細菌叢がレビー小体型認知症とパーキンソン病認知症を分ける！?

大野 欽司

名古屋大学医学系研究科神経遺伝情報学

レビー小体型認知症（DLB）は、レム睡眠行動異常症（RBD）・パーキンソン病（PD）とともに中枢神経への α -シヌクレインの異常蓄積を特徴とし、 α -synucleinopathyと総称される。PD運動症状発症前、もしくはPD運動症状発症1年以内に認知症を発症する場合にDLBと診断され、PD運動症状発症後に認知症を発症する場合にはパーキンソン病認知症（PDD）と診断される。DLBとPDDは類似の病理像を呈し、DLBとPDDを分ける病態機構は明らかにされていない。演者らは世界初のDLBの腸内細菌叢解析と便中胆汁酸解析を行い、PDD・認知症を伴わないPD・RBD・同居健康人の腸内細菌叢・便中胆汁酸との比較解析を行った。DLBとPDDの両者において、短鎖脂肪酸（SCFA）産生菌の低下と、腸管ムチン層を破壊する*Akkermansia*の上昇が認められた。加えて、DLBにおいてはPDでは変化がなかった*Ruminococcus torques*と*Collinsella*の増加が認められた。DLBとPDを腸内細菌叢を用いた判別器を作成したところ、*Ruminococcus torques*高値・*Collinsella*高値・*Bifidobacterium*低値がDLBをPDDから判別することが判明した。*Bifidobacterium*低値はアルツハイマー病においても観察されており認知症に共通して低下する可能性が示唆された。*Ruminococcus torques*と*Collinsella*は主要な二次胆汁酸産生菌であることから、胆汁酸定量系を構築し便中胆汁酸を定量したところ、DLBでは便中の二次胆汁酸（UDCA）/一次胆汁酸（7K-LCA）比が対照群に比べて高かった。UDCAは、抗酸化作用・抗アポトーシス作用を有しており、PDに対する2つの治療が進行中である。UDCAの増加はPDの原因となる中脳黒質の炎症によるドーパミン作動性細胞死を軽減する可能性が示唆された。中脳黒質は大脳皮質に比べて神経炎症がより病態に関与することが示されおり、DLBにおけるUDCAは中脳黒質の神経炎症を抑制することにより運動症状の発症を遅延させる可能性が示された。

SY-04-4 α シヌクレインは腸から脳へ伝播するか？

高橋 良輔

京都大学大学院医学研究科臨床神経学

パーキンソン病の病理学的特徴は α シヌクレインの異常凝集体であるレヴィ小体であるが、レヴィ小体は脳だけでなく末梢組織である腸管神経叢、皮膚、唾液腺、副腎などにもみられ、パーキンソン病は全身病であるとの認識が一般的となった。さらにパーキンソン病の初期病変が腸管神経叢に形成され、中枢の迷走神経背側核に迷走神経を介して広がるという腸管起源説が Braak らによって唱えられ、事実、消化性潰瘍治療のため迷走神経切断を行った場合、その後のパーキンソン病の発症確率が半減するとの疫学データがこの仮説を支持している。 α シヌクレインの伝播仮説は胎児黒質組織移植を受けた患者の剖検組織で移植片にレヴィ小体が形成されていたという発見を端緒として生まれ、動物で α シヌクレインのフィブリルを注入すると α シヌクレイン凝集体が神経連絡にそって形成され、広がっていくという観察事実が実験的証拠を与えている。我々は α シヌクレインフィブリルをマウスの胃壁に注入すると、腸管神経叢に取り込まれたあと、迷走神経背側核に α シヌクレイン凝集体が形成されることを観察しているが、それ以上の上方への進展は見られなかった¹⁾。一方、海外からは同じ手法で迷走神経だけでなく、交感神経を介して、心臓、青斑核、黒質網様帯に至るとの結果²⁾ や、 α シヌクレインフィブリルが胃壁から脳全体に広がるとの発表がなされている³⁾。さらに迷走神経ではなく、全身循環を通じて末梢から脳、脳から末梢へと α シヌクレインが伝播するとの報告もなされている⁴⁾。本講演では腸管から脳への α シヌクレインの伝播について基礎的実験結果を中心にどのような可能性が考えられるかを概説する。

参考文献

1) Uemura N et al. Mol Neurodegen, 2019; 2) Van Den Berge N, et al. Acta Neuropathol, 2019; 3) Kim S, et al. Neuron, 2019; 4) Arotcarena M-L, et al. Brain, 2020

SY-05-2 神経由来細胞外小胞の分離同定と血液リキッドバイオプシーへの応用赤嶺 祥真¹⁾、丸谷 典子²⁾、柳田 寛太³⁾、金山 大祐^{1,2)}、池田 学¹⁾、工藤 喬^{1,2)}

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、²⁾大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター保健管理部門、³⁾大阪医科薬科大学薬学部薬物治療学II研究室

細胞外小胞 (Extracellular Vesicles; EVs) は殆ど全ての細胞種から放出されると考えられている脂質二重膜からなる小胞であり、構成物は放出元の細胞の状態を反映している。神経細胞・グリア細胞も脳内で EVs を放出しており、これらは細胞間コミュニケーションに利用されていると考えられている。

血液中にも多くの EVs が存在し、その一部に脳由来 EVs が存在すると考えられている。EVs は分泌した親細胞が持つ膜タンパク質を受け継いでおり、神経特異的な膜タンパク質をターゲットとする事で神経由来 EVs を分離・解析し、血液から神経細胞内の変化を推測するリキッドバイオプシーの可能性を持つ。

今回我々は、神経特異的な膜タンパク質である APLP1 に注目して、APLP1 が iPS 細胞由来神経細胞の EVs 上に存在すること、および APLP1 をターゲットとした免疫沈降により神経細胞由来 EVs が分離できることを見出した。次いで、免疫沈降法を血液 EVs に最適化した条件で血中神経由来 EVs を分離し、その内容物を超高感度 ELISA (Simoa) で測定すると、CSF 中のアルツハイマー病バイオマーカーと量的相関が見られる事を見出した。血液 EV を認知症バイオマーカーとして臨床応用すべく、更なる検証を進める。

シンポジウム 5

SY-05-1 The role of extracellular vesicles in pathogenesis of Alzheimer's disease

池津 庸哉

メイヨークリニックフロリダ校神経科学科

Extracellular vesicles (EVs) are small vesicles universally released from prokaryotes and eukaryotes. EVs have been studied for several directions: acellular therapeutics, drug delivery vehicles, disease propagation vehicles, and EV-based biomarkers. The interest for EVs has grown exponentially in recent years, particularly in relation to neuroscience and neurologic disorders since EVs carry pathogenic molecules in neurodegenerative diseases and have potential utility as biomarker discovery. We have previously shown that microglia derived EVs spread tau pathology in mouse models and depletion of microglia or inhibition of EV synthesis can suppress the disease progression. Using conditional knockout mouse model, here we show that microglia-specific targeting of endosomal sorting complexes required for transport (ESCRT) -I molecule Tsg101 suppressed EV secretion and ameliorate disease progression in PS19 tau transgenic mice as determined by behavioral analysis, neuropathology, and biochemical characterizations. Transcriptomic analysis of the mouse hippocampal tissue revealed suppression of microglial activation and synaptic pruning, which was validated in vitro, suggesting the beneficial role of targeting Tsg101 and ESCRT in microglia as the therapeutic intervention of Alzheimer's disease and related disorders.

SY-05-3 神経変性疾患の血液バイオマーカーとしての細胞外小胞の有用性

徳田 隆彦

量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所

アルツハイマー病 (AD) およびパーキンソン病 (PD) を始めとする神経変性疾患においては、脳病態の生検などによる病理学的な診断が困難であり、神経学的・神経心理学的検査の結果と画像診断から総合的に診断および疾患の重症度を判定しなければならない。したがって、これらの疾患に対する非侵襲的・効率的・安価な血液 BM の確立が求められている。これまでの研究で、ニューロンやグリア細胞などの中枢神経系細胞が分泌する細胞外小胞 (EV) の一部は血液脳関門を透過して末梢血中に存在することが明らかになっており、臨床的には、血漿中の EV およびその内包分子が血液 BM として利用できる可能性が注目されている。当初は、血漿中の脳神経細胞由来 EV (NDE) には表面に L1CAM 分子が存在し、これを標的とした免疫捕捉法で血漿中の NDE を濃縮し、NDE に内包されている AD 関連蛋白 (総タウ蛋白など) を測定すると、それらが AD 患者群で有意に上昇することなどが報告されて、その有用性に大きな注目が集まった。しかし、2021 年に L1CAM がヒト血漿中の EV には存在しないとする報告がなされて (Nat Methods. 2021; 18: 631-634)、それ以降は、未だ国際的にも末梢血中の NDE 分離法は確立していない。我々は以前に、血漿中の NDE、アストロサイト由来 EV (AEV)、オリゴデンドロサイト由来 EV (OEV) の血漿中レベルを測定する方法を開発して、血漿中の NDE レベルが、コントロール患者および多系統萎縮症 (MSA) 患者と比較して、PD 患者で有意に増加していることを報告した。PD 関連疾患では、最近血中の α -シヌクレインシード増幅法の有用性が報告されているが、より簡便な免疫アッセイによる血液 BM が確立されておらず、血漿中 EV の血液 BM としての可能性は検討に値する。今回の発表では、大阪大学の工藤らが行ったヒト末梢血中 NDE 分離法の確立を含めて神経変性疾患の血液バイオマーカーとしての細胞外小胞の有用性などについて、自験例を含めて紹介する。

SY-05-4 Role of exosomes in the development of synucleinopathies

常深 泰司¹, 服部 信孝
順天堂大学医学部神経学講座

Synucleinopathies encompass a group of neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA). These disorders are characterized by the accumulation of α -synuclein (α -syn) aggregates. In PD and DLB, there is a progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN), and the remaining surviving neurons often exhibit the presence of Lewy bodies, both of which are prominent pathological features in PD/DLB. Lewy bodies predominantly consist of α -syn, a protein primarily located at synaptic terminals with secretory capabilities. The hallmark of Lewy pathology is observable not only within the central nervous system (CNS) but also in the peripheral nervous system (PNS). Initially, toxic forms of α -syn are thought to be transferred through direct pathway, such as via vasovagal nerve, but emerging research has unveiled the role of extracellular vesicles (EVs), especially exosomes, in facilitating the spread of Lewy pathology between the PNS and CNS. Consequently, exosomes are now being explored as a potential diagnostic marker for PD.

In this session, we will delve into recent developments regarding the involvement of exosomes in the propagation of pathological proteins and their clinical utility as biomarkers for PD.

SY-06-2 末梢免疫応答のアルツハイマー病への影響

伊藤美菜子, 金子 竜景
¹九州大学生体防御医学研究所アレルギー防御学分野

末梢免疫系や腸内環境などの脳以外の臓器の変化の中枢神経系への影響について関心が高まっている。神経を介した影響だけでなく、免疫系を介した腸脳連関に着目して研究を行った。アルツハイマー病(AD)では、アミロイド β ($A\beta$) やリン酸化タウの凝集体の出現・蓄積が、免疫反応など何らかの刺激が引き金となって起こること、また、炎症性腸疾患 (IBD) が認知症の危険因子であることが報告されているが、それらをつなぐメカニズムは未だ不明であった。我々は、アルツハイマー病マウスモデルの一つである AppNL-G-F マウスを用いて、大腸炎が AD の発症を促進することを見いだした。大腸炎は AD マウスの脳内の免疫細胞の割合と数を変化させ、特に血液中と脳内の好中球を増加させることが分かった。好中球の除去と MMP-9 の阻害は急性大腸炎によって誘発される AD マウスの脳への $A\beta$ の蓄積を抑制した。これらの結果より、好中球を標的とした治療が AD 初期に観察される $A\beta$ の蓄積を抑制して認知症の増悪化を防ぐことができるかもしれない。腸の炎症の抑制や腸内環境を整えることが AD 発症リスクを減らす可能性が示唆された。

シンポジウム 6

SY-06-1 自然免疫系 Toll 様受容体のリガンド認識と活性化機構

大戸 梅治
東京大学大学院薬学系研究科

自然免疫は細菌、ウイルスなどの病原体の侵入を感知して免疫応答を発動させる。Toll 様受容体 (Toll-like receptor, TLR) は細胞膜およびエンドソーム膜上に発現する自然免疫受容体で、病原体の侵入を感知して活性化し、炎症応答や抗ウイルス応答を引き起こす。TLR はヒトでは 10 種類が同定されており、それぞれが異なる病原体由来の分子パターンを認識することで活性化される。また、病原体由来の分子に加えて、TLR は内因性の分子によっても活性化される。TLR の過剰な活性化や恒常的な活性化はショック症状や自己免疫疾患など慢性炎症性疾患を引き起こすことから、これらの疾患の創薬ターゲットとされている。また、近年、TLR を介した自然免疫の活性化とアルツハイマー病などの関連が注目されている。TLR は一回膜貫通型の受容体で、細胞外にロイシンリッチリピート (LRR) ドメイン、一回膜貫通領域、細胞内に Toll/IL-1 受容体 (TIR) ドメインから構成される。細胞外の LRR ドメインでリガンド認識を、細胞内の TIR ドメインでシグナルを伝達する。TLR の構造生物学的な研究から、TLR が病原体由来の分子パターンを認識して活性化する分子メカニズムが明らかになってきた。本発表では、TLR のリガンド認識機構および活性化機構に関するこれまでの知見を紹介したい。

SY-06-3 STING 炎症シグナルの終息制御因子の同定と疾患との関連

田口 友彦
東北大学大学院生命科学研究所

自然免疫は先天的に備わっている異物に対する応答機構であり、感染初期の生体防御において重要な役割を果たしている。近年、DNA ウイルス感染時に宿主の細胞質に持ち込まれるウイルス DNA に結合して活性化する酵素 cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)、および cGAS によって産生されるセカンドメッセンジャー cyclic GMP-AMP (cGAMP) に結合する小胞体タンパク質 STING が相次いで同定された。cGAMP に結合した STING は TBK1 キナーゼを活性化し、ついで活性化した TBK1 が IRF3 や NF- κ B などのインターフェロン応答および炎症応答に関与する転写因子を活性化する。この cGAS-STING 経路によって、我々は DNA ウイルスの侵入を速やかに感知し、感染を食い止めている。さらに最近、cGAS-STING 経路がウイルス感染時だけでなく、炎症性疾患や神経変性疾患などにおいても極めて重要な役割を果たしているとの報告が多数発表され注目を浴びている。

ここ数年の間に STING シグナルの活性化分子機構については研究が飛躍的に進み、trans-Golgi network で STING が TBK1 を活性化すること、その過程に STING のパルミトイル脂質修飾が必須であることなどが明らかになった。その一方で、trans-Golgi network で活性化した STING シグナルがどのように終結するのかは不明であった。今回、超解像度顕微鏡を利用して STING の post-Golgi 輸送経路を詳細に解析したところ、リソソームが直接 STING 膜を内包化して分解する現象 (リソソームマイクロオートファジー) を見出した。さらに、STING の分解には、ESCRT 複合体が必要であること、STING の K288 に起る K63 結合型ユビキチン鎖修飾が必要であること、などを明らかにした (Kuchitsu et al., Nat Cell Biol 2023)。本演題では、この新規リソソーム分解経路の制御因子およびその変異によって引き起こされている神経変性疾患について、最新の我々の知見を含めて紹介する。

SY-06-4 リソソーム核酸ストレスと疾患

三宅 健介

東京大学医科学研究所感染遺伝学分野

リソソームは細胞外あるいは細胞内の代謝産物を分解する場として理解されてきた。しかしながら近年、リソソームが、代謝の状態を監視し、恒常性維持のための細胞応答を誘導する場として機能することが明らかになりつつある。例えば、リソソームは核酸を分解するばかりでなく、認識する場でもある。核酸特異的 Toll 様受容体 (Toll-like receptor, TLR) はリソソームに局在し、病原体由来の核酸に応答して感染防御反応を誘導する。TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 がそれぞれ、2 本鎖 RNA, 1 本鎖 RNA, 1 本鎖 RNA, 1 本鎖 RNA に応答する。構造生物学のおよび機能的な解析から、これらの TLR は核酸そのものではなく、核酸の分解産物を認識することが明らかになった。TLR9 が認識する 1 本鎖 DNA の産生には、リソソームで機能する DNase, DNase II による DNA の分解を必要とする。一方、TLR7, TLR8 は RNaseT2 などの RNase によって分解された産物であるスクレオシドとオリゴ RNA に応答する。マクロファージにおけるリソソーム核酸代謝の異常は、リソソームにおける核酸代謝産物の蓄積 (リソソーム核酸ストレス) を引き起こす。リソソーム核酸ストレスは TLR の恒常的な活性化を誘導し、様々な疾患の原因となる。例えば、リソソームに局在するスクレオシドトランスポーター SLC29A3 の機能低下型遺伝子変異はリソソームにおけるスクレオシドの蓄積 (リソソームスクレオシドストレス) を通じて、組織球性疾患である SLC29A3 異常症の原因となる。蓄積したスクレオシドが TLR7, TLR8 を活性化し、組織球症の病態を誘導していることを我々は最近報告した。リソソーム核酸ストレスに対する組織マクロファージの応答が各臓器における病態に大きく影響を及ぼす可能性が示された。本講演では、リソソーム核酸ストレスを原因とする疾患についての我々の最近の結果を紹介する。

SY-07-2 MRI による脳間質液動態の評価

田岡 俊昭

名古屋大学大学院医学系研究科革新的生体可視化技術開発産学協同研究講

従来脳内にはリンパ系が存在しないとされていたが、近年は組織内の間質液がその役割を果たしていると考えられるようになってきた。組織からの老廃物の排出に注目して、間質液そして脳脊髄液の関与を提唱したのが、Glymphatic system 仮説である。この仮説では、脳脊髄液が血管周囲腔を介して脳内に流入し老廃物を洗い流すとされている。この仮説そのものについては批判もあるが、脳脊髄液や脳間質液が脳内の老廃物排泄を含む物質輸送や恒常性の維持に重要な役割を果たすことについてはコンセンサスが得られつつある。それを踏まえて、神経系に存在する液体、すなわち脳脊髄液、脳間質液、血液を Neurofluid と総称し、その動態を評価検討しようとする研究が進められており、これまでの研究で、間質液動態の異常が様々な疾患で重要な要因となっていることが明らかになってきた。脳間質液動態の活動性の評価法としては、動物実験ではトレーサー研究が主に行われてきた。しかし、トレーサー研究は髄腔内にトレーサーを注入する点で侵襲的であり、通常はヒトには応用できない。我々は血管周囲腔の走行方向に限定した拡散能の比 (ALPS-index) が間質液動態に関連すると仮定し、Diffusion Tensor Image Analysis aLong the Perivascular Space (DTI-ALPS) という評価方法を提案した。この手法で間質液動態の異常を来すとされているアルツハイマー病症例、軽度認知機能低下症例、正常例で評価したところ ALPS index は MMSE スコアと有意に相関し、また年齢と有意に逆相関したことから、ALPS index が間質液動態を反映した指標となり得る可能性が示唆された。本法は脳間質液動態の評価法として確立したものではない。しかし、様々な疾患での本法を用いた間質液動態の評価が数多く追試されるようになっており、徐々にエビデンスが蓄積されている。

シンポジウム 7

SY-07-1 アルツハイマー病病態に対するグリアリンパ系/髄膜リンパ系の関与山田 薫¹, 石田 和久¹, 西山 里瑛¹, 五十嵐博中², 阿部陽一郎³, 安井 正人³, 岩坪 威⁴¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, ²新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター生体磁気共鳴学分野, ³慶應義塾大学医学部薬理学教室, ⁴国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

Aβ やタウの脳内レベルはプロテオスタシスによって緻密に維持されており、クリアランスの低下などに起因する不均衡は、これらタンパク質の凝集のきっかけとなるとともにアルツハイマー病 (AD) の発症リスクを増加させると考えられる。従来広く研究の対象となってきた、プロテアーゼによる分解、グリアによる貪食、血液脳関門を介した輸送などの局所クリアランスに加えて、グリアリンパ系と呼ばれる脳間質液の流れ、及びその下流で脳脊髄液を排出する髄膜リンパ管の存在が見出され、脳内で産生される物質の新規クリアランス経路として機能していることが明らかになった。グリアリンパ系には血管周囲アストロサイトの足突起に局在する aquaporin-4 (AQP4) が重要であるが、AQP4 を欠損する APP トランスジェニックマウスでは Aβ クリアランスが低下するとともに、Aβ 蓄積や関連する神経機能が増悪することから、グリアリンパ系が AD 病理進展に密接に関与していることが考えられた。グリアリンパ系は、細胞外液のフローを介して物質を除去する機構であるため、タウをはじめとする細胞内のタンパク質の除去には直接関与しないものと考えられてきた。これに対し、我々は細胞外へ放出されたタウがグリアリンパ系によって除去されていること、また AQP4 を欠損するタウトランスジェニックマウスでは細胞内のタウ蓄積と神経変性が増悪することを見出してきた。本シンポジウムでは、タウ蓄積・変性に対するグリアリンパ系の役割について、我々が進めてきた研究を紹介するとともに、グリアリンパ系/髄膜リンパ系によるクリアランス、および AD の病態に依存して生じる変化に関連した最新の知見も概説しながら、治療標的としての可能性や、今後の課題などについて議論したい。

SY-07-3 脳損傷部位に形成されるリンパ管網による細胞残骸排出システム小西 博之¹, 木山 博資

名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学

リンパ管は脳内に存在しないが、脳を包む硬膜には存在することが知られている。硬膜内リンパ管は、健常時には脳脊髄液やそれに含まれる老廃物を排出するドレナージとして働くことが示されているが、脳損傷時の機能は分かっていない。我々は、梗塞モデルマウスにおいて、硬膜内リンパ管が梗塞巣に侵入し梗塞巣内でリンパ管網を形成することを見出した。梗塞巣内リンパ管の内腔だけでなく、そのリンパ管が接続する頸部リンパ節内においても細胞残骸が観察されたことから、梗塞巣内に形成されたリンパ管網は、梗塞巣内に蓄積した細胞残骸を脳外へ排出するドレナージとして働くことが示唆される。硬膜内リンパ管を脳内に導入し、脳内不要物を積極的に排出除去する技術が、脳損傷や神経変性疾患治療に新たな切り口を提供する可能性が期待される。

シンポジウム 8

SY-07-4 タウ凝集体を有する神経細胞を貪食・輸送して脳外へと排出する脳クリアランスシステム

田桑 弘之

量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所量子神経マッピング制御チーム

認知症などの神経変性疾患は、神経細胞内外にアミロイドβや異常なタウ蛋白質などが凝集・蓄積し、それがトリガーとなり神経細胞死から著しい脳萎縮に至ると考えられている。近年の研究では、これらの異常な蛋白質が脳内に蓄積するだけでなく、恒常的に脳外へと排出されている可能性が報告されている（Glymphatic system など）。これら脳内老廃物の排出システムは、その機能の減退と共に異常タンパク蓄積の原因となる可能性がある事から、治療法開発の観点からも極めて重要度の高いメカニズムと考える。Glymphatic system では、脳内のリンパの流れを介して細胞間隙の微細な老廃物を輸送して脳外へと排出する。一方で神経細胞内に蓄積するタウ凝集体は、どのようにして脳外へと排出されるのであろうか？特に、認知症の進行に伴い脳萎縮が生じるが、その時にタウ凝集体を有する神経細胞が脳外へと排出される必要があるが、そのメカニズムは未だ不明な点が多く残っている。そこで、我々は、脳内に異常タウを過剰発現する遺伝子改変マウスに対して2光子顕微鏡を用いた生体脳イメージングを行う事で、異常タウを有する神経細胞が脳内でどのように排出されるかを調べた。神経細胞内の凝集性タウの標識は、PETと蛍光顕微鏡の両方で計測可能なマルチトレーサーであるPM-PBB3を用いた。神経細胞及びミクログリアやマクロファージは、アデノ随伴ウイルス及び蛍光剤で標識した。生体脳イメージングの結果、タウ凝集体を有する神経細胞がミクログリアによって貪食され、脳表方向に伸長させたミクログリアの足突起を通じて輸送されて脳脊髄液内（CSF）に放出されることと、CSF内で常在性のマクロファージに再び貪食され、静脈血管内に放出されることを明らかにした。本講演では、排出システムでのミクログリアやマクロファージの細胞機能評価に向けた新たな量子計測技術の開発なども紹介する。

SY-08-2 CAAによる認知機能障害（CAA関連炎症、ARIAを含めて）

新堂 晃大

三重大学医学部脳神経内科

認知症の原因としてアルツハイマー病が最も多く、本邦では次いで血管性認知症が挙がる。血管性認知症はその原因となる脳血管障害に、虚血性脳血管障害、出血性脳血管障害を含むすべての血管障害が含まれており、その病態は多彩である。また、アルツハイマー病、血管性認知症と両者の連続性も報告されており、その背景に存在するのが脳アミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy, CAA）をはじめとする脳小血管病である。CAAでは虚血、出血、炎症の3つ病態が関与し、認知機能に影響を及ぼす。さらに脳内の排泄機構障害もCAAでは関連し、特に血管壁を組織間液が血流と逆行する形で移動する血管周囲腔排出経路、動脈周囲から間質液が静脈周囲へと移動することで排泄されるリンパティック系排出路両者の障害がCAA血管壁での組織液灌流障害や血管拍動性の低下を来すことで障害が生じる。CAAはアルツハイマー病患者の80%に認める病理所見である。物忘れ外来の患者で慢性的な経過で認知機能低下を認める症例では、脳小血管病の画像所見を有しその背景にCAAを有する患者が認められる。一方、急性の主に脳葉型出血などを呈し、それにともない認知機能低下をきたすことや、CAA関連炎症（CAA-related inflammation, CAA-ri）をきたすことから亜急性の認知機能低下をきたすこともある。このようにCAAでは様々な経過に伴い認知機能低下をきたす。特に、近年はアルツハイマー病に対する疾患修飾療法の登場が期待されているが、疾患修飾療法に伴う最大の副作用はアミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities, ARIA）が報告され、特にCAAとの関連が示唆されている。CAAは様々な経過の認知機能低下をきたすこと、さらにARIAとの関連から認知症において重要な疾患と考える。

SY-08-1 CAAによる脳血管障害と診断

薬師寺祐介

関西医科大学神経内科学講座

脳アミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy: CAA）は高齢者に生じる異常アミロイド蛋白沈着による脳小血管病で、その障害が脳葉領域に局限する。従来、高齢者の脳葉出血患者の剖検脳で病理診断が下される稀な疾患と考えられていた。この20年、CAAの臨床研究が進んだ背景には、生前の臨床診断法の開発によるところが大きい。その発端としてボストン基準が2001年にハーバード大学で開発され、判定用の主要所見は年齢と脳葉限局性出血（脳微小出血も含む）の数であり、CTでも診断が許容される内容であった。2010年には磁化率強調MRI上の大脳皮質脳表へモジエリン沈着も考慮に加えた改変ボストン基準が報告された。ここまでのボストン基準は脳葉出血患者集団で妥当性を検証されたものであり、それ以外の症候群では検証されていない点である。2018年に報告されたCT上の脳葉や脳溝の出血所見とアポリポ蛋白E4のステータスがCAA病理を占うエジンバラ基準もまた脳葉出血患者にのみ適応される基準である。しかし、CAAを疑うシーンは、今や脳葉出血患者に対してだけでなく、認知機能障害、一過性局所神経症候、およびCAA関連炎症を疑う状況など多彩になってきた。これら的事を鑑みて、2022年夏にボストン基準第2版が発表された。新基準は、幅広くCAA疑い患者に適用することができ、半卵円中心部の血管周囲腔の重症度や多発点状の白質病変など、この10年でCAA関連所見として認知されるようになったものも評価項目に加わっている。これ以外にもcortical microinfarctもCAAのマーカーとして注目されている。今回は、CAAの診断法開発の歴史やCAA関連所見の判読、そして新基準の詳細について概説する。

SY-08-3 CAAとADの免疫治療：ARIAの病理学的メカニズム

坂井 健二

上越総合病院神経内科

脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は髄膜および脳実質の血管にアミロイドの沈着を認める疾患で、アミロイドβ蛋白（Aβ）が沈着する孤発性Aβ型CAAが最も多い。Aβ型CAAはintramural periarterial drainage pathway（IPAD）といった脳間質液の排出機構との関わりが大きく、神経細胞で産生されたAβが、脳実質から排出される過程で血管壁に沈着してCAAが生じると考えられている。Alzheimer病の疾患修飾治療としてAβに対する免疫療法が開発され、わが国でも日常診療で使用可能な状況となっている。能動免疫治療を受けたAlzheimer病症例の病理学的な解析では、脳実質からapolipoprotein EとともにAβが除去され、CAAが増悪することが示されている。Aβの除去はε4のキャリアーでより生じやすい。

Aβに対する免疫治療の副作用として、アミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities: ARIA）が報告され、浮腫や浸出液の貯留（ARIA-E）や出血の増加（ARIA-H）がみられる。ARIAは10-20%程度で生じ、apolipoprotein Eのε4のキャリアーで多い。ARIAはAβに対する免疫治療によってCAAが増悪することが関連していると考えられている。沈着したAβは血管壁の構造および機能の変化を生じさせ、Aβに対する免疫反応も加わって、血管透過性の亢進や血管壁の破綻による浮腫・出血を生じると推定されている。また、血管壁で補体の活性化が生じ、透過性亢進や出血を生じる可能性が指摘されている。本講演では、CAAとAlzheimer病に対する免疫治療およびARIAの病理学的な側面について、我々の研究成果を含めた最新の成果を提示する。

SY-08-4 獲得性(医原性)脳アミロイドアンギオパチー(CAA)

山田 正仁^{1,2,3}

¹国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科(脳神経内科), ²東京医科大学脳神経病態学分野, ³金沢大学

アミロイドβタンパク質(Aβ)凝集体がシード(seed)として作用しAβの凝集を引き起こしAβ病理がプリオン様のメカニズムで伝播することは実験的には確立している。ヒトにおいても、獲得性(医原性)Creutzfeldt-Jakob病(CJD)を引き起こす原因として知られているヒト屍体由来硬膜の移植あるいはヒト屍体下垂体由来成長ホルモン製剤の投与を受けた剖検例において脳アミロイドアンギオパチー(CAA)を主体とする偶発的なAβ病理が認められ、プリオンばかりでなくAβも個体間を伝播していることが示唆された。さらに、近年、幼小児期に頭部外傷等に対し脳外科手術や硬膜移植を受けた病歴を有し、若年でCAAを発症した例が数多く報告されている。硬膜移植後CJD例や幼小児期に脳外科手術/硬膜移植歴を有する若年発症・非遺伝性CAA文献例を検討すると、硬膜移植あるいは脳外科手術後11年あるいはそれ以上の期間を経て脳にCAAを含むAβ病理を生じ、25年あるいはそれ以上の期間を経てCAA関連脳出血等を発症することが推定された。すなわち、硬膜移植や汚染された脳外科手術器具使用等を介したAβシードの伝播により、非常に長い潜伏期間の後にCAA関連脳出血等の発症に至ることが示唆された。外来性のAβシードがCAAとして伝播しやすいかどうかを明らかにするために、演者らは異なるAβ病理を有するヒト剖検脳4群[(1)脳実質Aβ沈着(AD)群/(2)脳血管Aβ沈着(CAA)群/(3)AD+CAA群/(4)Aβ沈着に乏しい群]の脳ホモジネートをモデルマウスへ脳内接種したところ、いずれの群においてもCAA主体のAβ沈着が認められた。演者らはAβ凝集体の*in vitro*におけるseeding活性を不活化するためのオートクレーブの条件を検討したが、手術器具等による医原性のAβ伝播を予防するために、Aβシードの不活化法を確立することが急務である。

SY-09-2 特発性正常圧水頭症の早期介入：長期認知機能予後と画像診断

梶本 宣永
大阪医科薬科大学

【目的】特発性正常圧水頭症(iNPH)は、シャント術により治療可能である。我々は、より低侵襲な腰椎腹腔シャント術式を開発している。しかし、治療後も症状の半分程度は残存することから、その進行様式は部分的不可逆的である。このことは、早期介入が治療予後を著しく改善することを示唆している。そこで、iNPHの早期介入による長期的な予後を後方視的に調査した。【方法】iNPHの早期の定義は、Alzheimer病やParkinson病の前駆期を参考にして3mTUG(Timed Up and Go)が13.5秒以下かつMMSE(Mini-Mental State Examination)が24以上とした。2015年1月から3年間、大阪医科薬科大学病院でシャント手術を受けたiNPH患者83名のうちの早期症例12例(73.3±6.2歳、男性10名、女性2名)を対象とした。4年間にわたりiNPH重症度(INPHGS)、MMSE、Frontal Assessment Battery(FAB)、間欠性歩行障害(IGD)、社会参加状況を追跡した。また、術前のEvans' indexも評価した。【結果】術前のMMSEは27.2±1.5、FABは14.1±1.8、TUGは10.7±1.4秒、全iNPHGSは2.8±1.4であった。術後1年、2年、3年、4年では、総iNPHGSはそれぞれ0.8、0.9、1.5、1.7に有意に改善し維持された。MMSEは1年後に27.5までわずかに改善し、その後0.35年/年で緩やかに低下した。4年後のMMSEの平均値は26.1であり、MMSEが23以下は1名のみであった。FABは1年後に15.2まで改善し、その後0.85年/年で緩やかに低下した。10名(83%)の患者が術後も高い社会参加能力を維持していた。術前の転倒傾向9名(75%)、IGD8名(67%)は術後に消失した。Evans' indexは、0.32±0.04で半数は0.3未満であった。【結論】iNPH患者の早期介入により、良好な認知や歩行機能が長期間維持され、仕事や趣味などの高度な社会参加能力も保たれた。一方、早期症例では、脳室拡大の程度も軽く見逃されやすい。iNPH早期介入のための、早期診断システムの確立が望まれる。

シンポジウム9

SY-09-1 ICTを活用した正常圧水頭症の診断

山田 茂樹
名古屋市立大学脳神経外科学講座

特発性正常圧水頭症(iNPH)は診断・治療法が確立しているにも関わらず、未だ推定患者数の10%しか医療機関を受診していないと推計される『気づかれにくい疾患』である。診断の遅れは病状の進行に繋がり、進行してから手術を受けても症状は十分に改善せず、死亡リスクが高まると報告されており、早期介入が推奨される。認知機能障害、歩行・バランス障害、切迫性尿失禁に加え、Disproportionately Enlarged Subarachnoid-space Hydrocephalus (DESH)の画像所見に気づくために活用できるInformation and Communication Technology (ICT)について紹介する。全国民の保有率が高いICTツールであるスマートフォンには、歩数、歩幅、歩行速度、起立時間、歩行距離、転倒回数、睡眠、安静時と歩行時の心拍数、心拍変動、呼吸回数、酸素飽和度等の日常生活動作に関連したヘルスケアデータを大量に蓄積することができる。また、歩行能力・転倒リスクの簡易スクリーニング検査として、Timed Up-and-Go (TUG)テストが広く使われているが、従来のTUGの秒数では評価困難であった軽微な歩行障害の人でも自動判定できるアプリ『ハカロiTUG』、高齢者でもゲーム感覚で簡単に遂行機能を検査できるアプリ『ハカロ Stroop test』をデジタル・スタンダード社と共同開発し、無償化することで現在広く使われている。さらに、従来のモーションキャプチャーシステムを用いずともスマートフォンのカメラで3次元座標をAIで自動推定するアプリ『TDPT-GT』を開発し、小刻み歩行、開脚歩行、すり足歩行などの病的歩容を定量的かつ簡便な判定が可能となった。さらに、3D MRI画像からDESHを定量的に自動判定するAIを富士フイルム株式会社と共同開発した。これらのICTは、専門家による判定前の『気づき』に寄与し、早期診断から介入へのフローを作るだけでなく、早期介入が過剰医療とならないよう客観性の担保にも貢献すると考えている。

SY-09-3 特発性正常圧水頭症の疫学と自然経過

伊関 千書
東北大学大学院高次機能障害学

2008年以降に日本からpopulation-based studyからの疫学調査報告が続き、悉皆的に脳MRIを施行し、DESH(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)かつ症候がある高齢者を抽出する方法により有病率を求め、宮城県65歳以上住民で2.9%、1.4%、山形県61歳以上住民で0.5%、鳥根県65歳以上住民で2.8%であった。山形県で70歳以上の住民におけるpossible iNPH with MRI supportの発症率を求めると人口10万人当たり、1,200人となり、全世代人口の発症率に換算しても500人程度と推定された。1992年のオランダのHospital-based studyであるRotterdam studyと比較すると200倍以上多い頻度で、「iNPHはCommon disease」といえた。また、頭部MRIでDESH所見はあるものの症状を呈していない無症候の住民が存在することを見出し、これをAVIM(asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI)(エイビム)と呼び、初期に脳室拡大(ventricular enlargement; VE)があるもの高位円蓋部の脳溝・クモ膜下空の狭小化およびシルビウス裂の拡大(tight high convexity; THC)は認めにくい住民(asymptomatic ventricular enlargement; AVE)もいたが、2000年から16年の自然経過をコホートで追うと、累積AVIM8人のうち5人(62.5%)、累積AVE30人のうち6人(20.0%)がiNPHへ進展し、86歳でのiNPH有病率は7.7%(8/104)であった。Preclinical/risk for iNPHが住民に存在する。

SY-09-4 特発性正常圧水頭症と転倒

鮫島 直之

国家公務員共済組合連合会東京共済病院脳神経外科

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、髄液シャント介入が早いほど予後が良好とされ、最近では前駆期での早期介入は良好な認知機能と運動機能、および社会参加能力を長期的に維持するとの報告もある。iNPH 早期診断の視点から歩行障害出現早期から起きる転倒に着目し頻度と特徴に関して調査した。

【方法】対象は東京共済病院 NPH センターで【グループ A】2009 年 4 月から 2014 年 4 月までに Probable iNPH でシャント治療を実施した 291 症例 (LPS 276 例, VPS 15 例)【グループ B】2020 年 1 月から 2021 年 11 月までに Probable iNPH でシャント治療を実施した 140 症例 (LPS 112 例, VPS 28 例) の合計 431 症例。本人および家族に歩行障害の症状出現後から診断されるまでの期間の転倒とそれに伴う骨折の既往を問診で聴取した。【グループ B】は転倒場所、転倒様式についての聴取を加えた。独居の認知症などの理由で正確な問診が行えなかった症例は除外した。

【結果】definite iNPH と診断した 391 例 (平均年齢±SD は 78.2±6.9 歳) 中、333 例 (85.2%) に転倒の既往があり、94 例 (24.0%) に骨折を認めた。転倒は TUG15 秒以内の日常で屋外歩行をしている早期患者でも 74.1% にみられた。転倒場所は、屋内よりも路上など屋外が 74.3% と多かった。転倒様式は、突進して止まれずに転倒 33.6%、すり足で躓いて転倒 24.2% と前方への転倒が多くみられる特徴があった。

【考察】「転倒」をキーワードに易転倒性疾患として iNPH を拾い上げ、専門的な医療機関に繋げればより早期に診断できる可能性が高まると考える。早期患者は普通に歩いて通勤している方も多く長距離歩行の際に姿勢の不安定性が出現し転倒する場合がある。iNPH で生じる認知症は、どの病期でもシャント効果は期待できると考えているが、早期治療の有効性や AD が併存している場合の長期予後などは併せて今後の調査が必要と考える。

SY-10-2 プロトフィブリルと神経変性疾患

小野賢二郎

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学

アルツハイマー病の病態生理において、アミロイドβ蛋白 (Aβ) が異常凝集し、神経細胞に傷害を引き起こすという「アミロイド仮説」が提案されている。元来、脳内の不溶性アミロイド線維の蓄積が AD を引き起こす神経毒性につながると考えられてきたが、近年、早期・中間凝集体の位置付けも重要視されている (オリゴマー仮説)。特にレカネマブの臨床第 3 相試験結果とそれに基づく米国承認を受け、レカネマブの標的分子であるプロトフィブリルの病態が注目されている。我々は、高速原子間力顕微鏡を主に用いて高分子 Aβ オリゴマーであるプロトフィブリルがモノマーから最終段階である線維が形成される経路とは違った経路に位置する可能性があることやプロトフィブリルが細胞外から膜損傷を与えて神経毒性を發揮することを報告した。さらに、レカネマブがプロトフィブリルに高い親和性と結合し取り囲むことにより直接の細胞毒性を軽減させることを示した。

αシヌクレイン蛋白 (αS) の異常沈着は、レビー小体型認知症やパーキンソン病などで確認されるが、Aβ と同様に、レビー小体として蓄積する αS 線維より早期・中間凝集体であるプロトフィブリルやオリゴマーの病態意義に注目が集まっている。凝集した αS は細胞内に蓄積し、アポトーシスを誘導し、細胞外に放出され、プリオン様に伝播すると考えられている。細胞外 αS 凝集体が直接細胞膜傷害を引き起こすかに関して長らく不昧であったが、我々は、高分子 αS オリゴマーは αS モノマーよりも細胞毒性が高く、細胞膜損傷を介して細胞死を誘導することを見出した。さらに、我々は、高分子 αS オリゴマーが酸性スフィンゴミエリナーゼを活性化することによって外因性アポトーシスを誘導することを明らかにした。

シンポジウム 10**SY-10-1 オートファジーによるアミロイドβ蛋白・タウ蛋白分解機構**濱野 忠則, 浅野 礼, 佐々木宏仁, 山口 智久
福井大学医学部脳神経内科

アミロイドβ蛋白 (Aβ) より構成される老人斑と、高度にリン酸化したタウ蛋白より構成される神経原線維変化は、アルツハイマー病 (AD) の主要な病理所見である。AD 脳の老人斑周囲の腫大した軸索内には多くのオートファジー空胞 (AV) が認められる。この事実は AD 脳でのオートファジー障害を示唆する。なお、AD マウスモデルでは変性した神経突起の AV と Aβ が共存する。オートファジー関連蛋白 Beclin1 の欠失により AD マウスモデルで Aβ 沈着が加速する。3xTg AD マウスモデルに対し早期からラパマイシン投与を行うと Aβ 沈着が和らぐとともに、認知機能の回復もみられた。これらの事実は Aβ がオートファジーで分解されることを示唆する。タウの分解経路として、我々は TetOff 誘導系により野生型タウを発現する神経系細胞モデルを用いたオートファジー阻害薬 クロロキンと 3MA の効果を確認した。これらの薬剤投与によりタウの蓄積量が著しく増加した。以上よりオートファジー・ライソゾーム系の障害によりタウの分解が阻害されることが示された。他の研究でも、タウは重合したものを含めてオートファジー・ライソゾーム系で分解されることが次々と証明された。またリン酸化タウ、および C 末端が切断したタウはオートファジーの機能を阻害することが示されている。さて、AD 治療戦略としてオートファジー活性化薬の可能性が次々と提唱されている。mTORC1 阻害薬であるラパマイシンを筆頭に、ラパマイシンのアナログ製剤、IMPase 阻害薬であるリチウム、AMPK 活性化薬メトフォルミン、レスベラトロール、TFEB 活性化薬 fisetin など多くの薬剤の可能性が次々と報告されている。レカネマブが本邦で製造、販売承認を取得し、超早期 AD 治療の可能性が大きく広がった今日、新たなテーラード医療として病態に応じたオートファジーの活性調整の実現が望まれる。

SY-10-3 エンドソーム輸送から α-シヌクレイン伝播現象を解読する

長谷川隆文

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

異常タンパク質のプリオン様伝播は、神経変性疾患の発症・進行の根底にある共通メカニズムと考えられている。これらの疾患にみられる臨床像の多様性および細胞・回路選択的な病理進展様式は、プリオン様伝播の自己複製/増幅、伝播、「株」の違いによるものと推定されている。パーキンソン病をはじめとするシヌクレイン (α-synuclein, αS) において病態の主役を演じる α-シヌクレイン (α-synuclein, αS) は、神経細胞の細胞質に発現し脳可溶性蛋白の約 1% を占め、特にニューロンの前シナプスに豊富に分布している。一方、病理学的解析や細胞・動物モデルを用いた研究から、一部の単量体および患者脳内にみられる異常凝集 αS は細胞外環境にも検出され、細胞間を伝播により周辺組織へ病変を拡大させる可能性が指摘されている。単量体 αS は膜貫通ドメインを有さず、また分子量の大きい αS 凝集体は直接細胞膜を貫通することは困難であることから、これらの分子はダイナミックな膜のリモデリングを伴うエンドソーム輸送により細胞間を移動していると推定されている。具体的には、受容体介在/非介在性エンドサイトーシス、エクソサイトーシス、細胞外小胞、ナノチューブトンネルなど複数の経路が単量体・線維化 αS の輸送に関与することが明らかとなっている。本講演では αS 伝播現象の背景にあるエンドソーム輸送系について最新情報を共有すると共に、同機構に着目したシヌクレインパッチ疾患修飾療法の可能性について今後の展望を述べたい。

SY-10-4 オートファジーによる神経変性疾患の病因蛋白質の分解とその予防への応用

足立 弘明

産業医科大学医学部神経内科学講座

オートファジーと分子シャペロン-ユビキチン・プロテアソーム系 (UPS) は、細胞内の変異蛋白質を分解するシステムとして重要であるが、ポリグルタミン病などの神経変性疾患では、神経変性の原因となる変異蛋白質が、このオートファジーと UPS の機能を凌駕して神経組織内で不溶性の凝集体を形成したり、あるいは蓄積する過程で細胞毒性をもたらす。神経細胞が変性し細胞死に至る。変性認知症などの多くの神経変性疾患は、中年期以降に発症し、加齢と共にこれらの蛋白質分解系の機能が衰えてくるのが成人発症の一つの原因と考えられている。例えば、脊髄小脳変性症 (SCA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ハンチントン病などのポリグルタミン病では、原因遺伝子内の CAG リピートの異常延長により、それぞれ異なった病因蛋白質の神経組織内への異常な蓄積により、ニューロンなどが特異的に変性死に陥る。オートファジーでは、TFEB がマスターレギュレーターとしてその活性化にかかわり、また、p62, neighbor of BRCA1 gene 1 (NBR1)、optineurin などの蛋白質が、ユビキチン化蛋白質、ユビキチン化蛋白質凝集体をオートファゴソームに選択的に輸送するレセプター、あるいはユビキチン化基質をオートファゴソーム形成部位に集めるアダプター分子として機能して、病因蛋白質を選択的に分解する機構が提唱されてきた。そこでポリグルタミン病の病因蛋白質などを分子標的とし、TFEB や p62 を高発現させたり、ペオニフロリンやケンペロールなどのオートファジー活性化化合物を投与したり、逆に p62 をノックアウトしたりして、ポリグルタミン病の細胞あるいは動物モデルの病態に対する効果を解析してきた。本シンポジウムでは、これらの実験を介して神経変性疾患の予防の可能性について議論させていただきたい。

SY-11-2 アルツハイマー病における神経炎症：治療標的分子の探索とその制御機序

祖父江 顕^{1,2}, 山中 宏²

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

アルツハイマー病 (AD) 脳の老人斑に集積するミクログリアは A β 除去や神経炎症へ寄与していることが示されてきているが、AD 病態進行に関わるグリアの反応性や神経炎症関連因子とその制御については不明点が多い。そこで、本研究では AD における病態進行によるグリア細胞の反応性を比較検討するため、健常脳と軽度および進行期 AD 病理脳を用いて網羅的遺伝子発現解析を次世代シーケンスにより行った。その結果、病態進行に伴いミクログリアやアストロサイトの遺伝子発現上昇が確認され、軽度 AD 病理脳においてオリゴドメンドロサイト遺伝子の発現低下が確認された。さらに、本研究では進行期 AD に特徴的な炎症関連因子を解析し、病態進行において鍵となる遺伝子群を同定することを目的として進行期 AD 病理脳および App-KI マウスから磁気細胞分離法で単離したミクログリアを用いて炎症関連遺伝子の発現変化を次世代シーケンスで解析した。その結果、カンナビノイド受容体 2 型 (CB2) が共通して上昇していることが確認できた。App-KI マウスに CB2 アゴニストである JWH133 を連続飲水投与することによって認知機能の低下が改善した。また、投与後に磁気細胞分離法でグリア細胞を単離し、qPCR を行った結果、単離ミクログリアにおいて活性化アストロサイトの誘導因子である *C1q* や単離アストロサイトにおいて *H-2d* および *Psmb8* など活性化アストロサイトマーカーの発現の低下が確認された。これらの結果から、ミクログリアは病態進行に沿った活性化を来し、進行期において発現上昇する CB2 が AD 治療標的として同定された。ミクログリアの 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。

シンポジウム 11

SY-11-1 アルツハイマー病における miR155 とインターフェロンによるミクログリア活性制御の解明

Seiko Ikezu¹, Shawn Herron², Zhuoran Yin³, Oleg Butovsky³

¹Mayo Clinic Florida, Department of Neuroscience, Jacksonville, FL, USA, ²Boston University School of Medicine, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Boston, MA, USA, ³Evergrande Center for Immunologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Microglia play a critical role in brain homeostasis and disease progression. In neurodegenerative conditions, microglia acquire the neurodegenerative phenotype (MGnD), whose function is poorly understood. MicroRNA-155 (miR-155), enriched in immune cells, critically regulates MGnD. However, its role in Alzheimer's disease (AD) pathogenesis remains unclear. Here, we report that microglial deletion of miR-155 induces a pre-MGnD activation state via interferon- γ (IFN- γ) signaling and blocking IFN- γ signaling prevents MGnD induction and suppresses microglial phagocytosis. Single-cell RNA-sequencing analysis of microglia from an APP/PS1 AD mouse model identifies Stat1 and Clec2d as pre-MGnD markers. This phenotypic transition enhances amyloid plaque compaction, reduces dystrophic neurites, attenuates plaque-associated synaptic degradation, and improves cognition as determined by behavioral testing. Our study demonstrates a miR-155-mediated regulatory mechanism of MGnD. The beneficial role of IFN- γ -responsive pre-MGnD in restricting neurodegenerative pathology and preserving cognitive function in an AD mouse model highlights miR-155 and IFN- γ as potential therapeutic targets for AD.

SY-11-3 ミクログリアによるアミロイド β 貪食の分子機構とその制御

高島 翔¹, 恵谷 隼¹, 近江 純平², 齊藤 貴志³, 西道 隆臣⁴, 高井 俊行⁵, 大和田智彦⁶, 青木 淳賢⁷, 富田 泰輔¹

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室, ³名古屋市立大学大学院医学研究科, ⁴理研 CBS, ⁵東北大学加齢医学研究所, ⁶東京大学大学院薬学系研究科薬化学教室

アルツハイマー病 (AD) は認知症の原因として最も頻度の高い神経変性疾患である。AD の発症機序においては、アミロイド β ペプチド (A β) の脳内における凝集と蓄積が重要な役割を果たしている。一方で近年、AD の遺伝学的リスク因子が多数同定され、その多くが脳内ではミクログリアにおいて特異的または高度に発現している遺伝子中にあること、またミクログリアが A β の貪食・代謝に関与することが判明した。したがってミクログリアには AD 発症において A β 代謝を通じた重要な役割があると考えられ、その分子機序や機能変容を深く理解することにより、病態解明や新たな医薬開発に繋がることが期待される。

この目的に資するため、私たちはマウス培養ミクログリアによる A β 貪食をフローサイトメトリーで定量評価する実験系を確立した。本系を用いて、凝集状態の異なる A β (モノマー、オリゴマー、線維) が異なる分子機序で内化されることを見出した。また、AD リスク遺伝子である TREM2、INPP5D が A β 線維の取込みを特異的に制御することを明らかにし、本系が A β 貪食の分子機序と病的意義の解明にとって有用であることを示した。さらに本系により A β 貪食を促進する作用をもつ化合物を探索したところ、ミクログリアに特異的に発現する Gi/o タンパク質共役型受容体 GPR34 の新奇アゴニスト化合物が A β 線維の貪食を促進することを見出した。これまでに、GPR34 はミクログリアの貪食制御に関わることが示されていたが、AD との関連は明らかでなかった。興味深いことに、GPR34 の発現量はミクログリアにおいて加齢依存的に減少した。すなわち、GPR34 機能の加齢による変容は AD 発症にも関連する可能性がある。GPR34 アゴニスト化合物はミクログリア A β 代謝の加齢変容の是正に基づく医薬候補として有用である可能性がある。

SY-11-4 ヒト iPS 細胞由来ミクログリアを用いた認知症研究の新展開

渡部 博貴, 岡野 栄之
慶應義塾大学医学部生理学教室

孤発性アルツハイマー病 (AD) の発症に係る遺伝性危険因子の多くはミクログリアで発現・機能する遺伝子であることから、ミクログリアの機能変容による AD 発症の分子機序が注目されている。特に、細胞形態やトランスクリプトームの面でミクログリアは大きな種差を示すことから、従来のマウスモデルでの解析には限界があるため、ヒト細胞を用いた検証が求められている。しかし、ミクログリア初代培養の利用における倫理的な制約のため、ヒト多能性幹細胞から分化誘導したミクログリアを用いた研究が広まってきたが、誘導効率などの点で満足の得られるものではなかった。我々は、単一転写因子を発現させることで、ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞からミクログリアへの高効率の分化誘導法の開発に成功した。次に、孤発性 AD の発症を修飾する *Apolipoprotein E (APOE)* 遺伝子に対して CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を行うことで、*APOE3* 遺伝子型の健康人由来 iPS 細胞から *APOE4* 遺伝子型 iPS 細胞を作出した。さらに、若年性認知症である那須・ハコラ病患者から *DAP12* 遺伝子変異を持つ iPS 細胞を樹立した。これらの *APOE4* 遺伝子型および *DAP12* 遺伝子変異を持つ iPS 細胞からミクログリアを誘導することで、ApoE および TREM2-DAP12 経路がヒトミクログリアの生理機能にどのように関与するか検討している。本発表では、孤発性 AD などと同定された遺伝性危険因子がどのようなヒトミクログリアの機能障害を引き起こすのか、その細胞生物学的な機能変容を紹介したい。

SY-12-2 VR ゴーグルを用いた MCI の進行予測

羽生 春夫¹, 松田 博史², 高島 明彦³
¹総合東京病院認知症疾患研究センター, ²南東北創薬・サイクロトロ
ン研究センター, ³学習院大学理学部生命科学科

アルツハイマー病 (AD) に対する疾患修飾薬が登場した今、軽度認知障害 (MCI) を含む発症前、初期診断が大きな課題となっている。MCI は正常と認知症の間の境界領域と定義されており、実際にその背景病理は多様で、進行経過もまちまちである。その中で AD を背景病理とした MCI (MCI due to AD) は数年以内に AD へコンバートする可能性が高く、その診断や進行予測はきわめて重要な意義をもつが、AD の最初期にみられる嗅内野病変を簡便に、非侵襲的に検出できる方法が模索されている。嗅内野皮質 (主にグリッド細胞) は空間ナビゲーション機能と関連し加齢や AD の高リスク群でグリッド細胞活動の低下が報告されている (Science 2015, Curr Biol 2018)。我々の先行研究でも空間ナビゲーション機能の加齢変化について確認してきたが、さらに VR ゴーグルを用いた空間ナビゲーション機能と神経心理検査や MRI による嗅内野皮質体積との関連についても検討している。その結果、MCI や初期 AD を含む被験者において VR ゴーグルによって得られた空間ナビゲーション機能は神経心理検査との相関傾向を認め、約 1 年後の神経心理検査では不変例と比較し進行例では有意に空間ナビゲーション機能 (path integration task) が AD バイオマーカー陽性の MCI で低下することが示されており (Brain, 2019)、我々の成績を支持する。本シンポジウムでは神経心理検査との関連を中心に報告するが、空間ナビゲーション機能検査は MCI の進行を予測する補助検査としての役割が期待される。

シンポジウム 12

SY-12-1 嗅内野におけるタウ蓄積は経路統合能低下を引き起こす

添田 義行
学習院大学理学部生命科学科

高齢社会において、将来的にアルツハイマー病 (AD) を発症する可能性が高い人々を早期に特定し、効果的な介入を行うことは重要である。AD の主要な病理学的特徴として、タウタンパク質を主成分とする神経原線維変化 (NFT) の蓄積がある。Braak らのタウ病理解析から、特に嗅内野における NFT の蓄積は前臨床状態から臨床的な悪化に至る最初期の一指標と考えられてきた。嗅内野は自分の位置情報を把握する時に機能するグリッド細胞を含み、経路統合等の空間ナビゲーションを司る脳領域の 1 つである。AD との関連を見ると、*APOEε4* アレルの保有者や MCI の被験者では経路統合の低下が観察され、さらに経路統合と嗅内野容積との間に高い相関があった。つまり、将来的に AD を発症する可能性のある人々では経路統合が低下することが示唆されている。しかし、嗅内野におけるタウ蓄積と経路統合との関連は十分に調べられていない。本研究では、まず 20-89 歳のボランティアを集めて、経路統合を VR ゴーグルにより評価した。その結果、50 代から経路統合の指標である Error 距離の増加およびその分散の増加が観察された。さらに Braak らのタウ病理解析に係る過去データとの突合から、タウの蓄積と経路統合の低下が関連している可能性が示唆された。そこで、次に脳内にタウ病理が観察される P301S 変異タウマウスモデル (PS19) を使用して、EC 内の NFT と経路統合との関係を検討した。その結果、PS19 において嗅内野への蓄積が起こると経路統合が障害されることが観察された。さらに人工受容体 DREADD により、嗅内野特異的に神経活動を低下させると、経路統合が低下することが観察された。以上より、嗅内野のタウ蓄積は経路統合の低下を引き起こすことを示した。よって、嗅内野でのタウ蓄積による経路統合の異常は、AD 最初期の指標となり得る可能性が考えられた。

SY-12-3 マルチパラメトリック MRI でみる認知症脳

畑 純一^{1,2}
¹東京都立大学大学院人間健康科学研究科, ²理化学研究所脳神経科学研究センター

生体イメージング技術として顕微鏡、X 線、CT、MRI、超音波といった手法が存在する。その中でも核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) に焦点をあてたイメージング研究の紹介を本講演ではお話しさせていただく。いくつかのノーベル賞技術がもたらした装置であり、医学界において重要な技術とされ、医学においても定着してきている。しかしながら奥が深くまだまだ多くの生体可視化、バイオマーカー検出の可能性を秘めている。MRI は非侵襲性の画像法ということに加え、解剖形態だけでなく、流れや拡散、ヘモグロビン代謝などの機能情報の抽出や可視化を達成することが可能である。非侵襲性が高く、情報量の多い計測手法は脳科学研究に間違いなく貢献できると考えている。具体的に、数十マイクロメートルの空間分解能で 3D 生体組織を観察するマイクロ構造画像技術、刺激に対する脳活動あるいは安静時の脳活動の領域連携 (回路) 解析技術、代謝物質などの生体物質を定量的に抽出しバイオマーカー計測技術などと大きく分けられることができる。前半では、“MRI では何が見えるのか?” といった内容をテーマにて技術の紹介する。また後半では、我々は動物を主体とした脳科学研究に携わり、高次脳機能を担う神経回路や機能を MRI にて検出し、新たな知見の追及に邁進している。具体的には、水分子拡散神経トラクトグラフィ法による神経回路構造の描出や構造コネクトーム解析、安静時脳機能ファンクショナル MRI による脳活動の可視化、各種疾患モデルにおける各種脳領域体積の推移を時系列で検出、といったイメージング技術の開発と脳 (健康、疾患) の評価を行なっている。これらで得られた知見や認知症に関する MRI 研究の先行研究を混ぜ合わせ、認知症における MRI 研究の背景や可能性を概説する。

シンポジウム 13

SY-12-4 健常加齢と脳ナビゲーション機能：血液・脳画像バイオマーカーとの関係

渡辺 宏久¹, 徳田 隆彦², エピファニオ バガリナオ³, 高島 明彦⁴
¹藤田医科大学医学部脳神経内科学, ²量子医科学研究所脳機能イメージング研究部, ³名古屋大学医学系研究科, ⁴学習院大学理学部生命科学科

アルツハイマー病(AD)における初期病変は、自己中心的ナビゲーションを担う嗅内野へのタウ蛋白質の沈着である。嗅内野のグリッド細胞は、ナビゲーション機能に関与しており、自分自身を基軸とした移動距離や方向などの空間情報を統合し、自己の位置を継続的に定位する経路統合能に関与することが動物実験で示されており、近年のヒト脳機能画像研究でも進路統合能に関係するグリッド細胞様活動が嗅内野で観察されている。我々は、経路統合能を評価するために開発された3Dバーチャルリアリティー(VR)タスクを利用し、ADの最初期病変を捉える手法の開発を進めている。このタスクは、VR上で周囲の景色情報を排除し、特定の複数の目標へ移動した後に出発点に戻る。その際、実際の出発点との距離の違いを経路統合能として評価するシステムである。113例の健常者を対象にした横断的な調査の結果、経路統合能の異常は全般性高次脳機能検査とは相関せず、年齢、血清GFAP、p-tau 181、NfLと有意に相関した。また、AD関連バイオマーカーは56歳以上においても経路統合能の異常群で上昇していた。経路統合能の異常値を基準にした際、AUC 0.846でp-tau 181の上昇群と非上昇群を識別することができた。MRI画像の分析では、嗅内野皮質厚が経路統合能、GFAP、p-tau 181、NfLと有意に相関した。嗅内野皮質厚は楔前部、後部帯状回、脳梁膨大後部皮質、舌状回、上・中・下側頭回、紡錘状回、背外側前頭前野、前部帯状回、視覚野等、ナビゲーションおよび多くのAD関連領域の皮質厚とも相関した。これらの皮質領域の厚さは血漿GFAPとも相関した。健常加齢に伴う経路統合能の増悪は、年齢を超えてAD関連バイオマーカーと密接に関連し、嗅内野やAD関連皮質領域の皮質厚低下とも相関することから、早期AD病変の検出に有益であると考えられる。

SY-13-2 アルツハイマー型認知症のBPSDと家族介護者の態度との関連の調査

石原 裕之
 横浜市教育委員会事務局人権教育児童・生徒課スクールカウンセラー

アルツハイマー型認知症の精神症状・行動障害(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)と家族介護者の態度との関係を調べるため、精神科の外来に通院するアルツハイマー型認知症の患者(MMSE 平均値 20.69)とその家族介護者各13名を対象に調査を行った。家族の態度の評価には、Family Attitude Scale (FAS) 日本語版を用いた。FASは、簡便に家族の態度を評価でき、臨床場面で使用しやすいという長所がある。その他、患者には、認知機能の評価としてMMSE、Word Fluency Testを、家族介護者にはBPSDの評価としてDementia Behavior Disturbance Rating Scale 日本語版、ADLの評価として改訂クリクソン尺度を用いて、調査開始時(0か月時)、3か月時、6か月時、12か月時に評価を行った。

その結果、FASの得点とBPSDの頻度に有意な相関($r=.71, p=.006$)が見られた。また、FASの得点の中央値で得点の高い群(FAS-H群: 患者への否定的態度が強い)と低い群(FAS-L群: 患者への否定的態度が弱い)に分けて定義し、縦断的に比較したところ、両群間で認知機能に有意な差は見られなかったが、FAS-L群では、患者に対する否定的態度は弱く保たれ続け、BPSDの頻度が低く、悪化しなかった。一方、FAS-H群では、患者に対する否定的態度は高く保たれ、BPSDの頻度は介護が1年経過しても高いまま保たれていた。そのような特徴から、FASの得点の高いFAS-H群は、FAS-L群に比べて介入の必要性が高いと考えられる。

このように、BPSDとFASの関連が示唆され、FASを用いて介護者の態度を評価することに意義がある可能性が窺えた。

SY-13-1 家族の感情表出と心理教育の原点に立ち戻り今後の展望を考える

藤田 博一
 高知大学医学部附属医学教育創造センター

欧米では、家族の感情表出と精神疾患の予後に関連がある事は1970年代から示されてきた。すなわち、患者に批判的な態度を示すことや情緒的に巻き込まれすぎてしまう家族とともに暮らす患者は、再発を指標とした予後を悪化させるというものであった。この考え方を基に、家族の感情表出を下げる方法として心理教育が実践されるようになった。これらは、統合失調症を対象にした研究や実践から始まり、うつ病、双極性障害、認知症等に適用され現在に至っている。心理教育以外にも「介入」の方法はあるが、心理教育は、古くから知られ、数多くの施設で実践されていることから、本発表では心理教育を中心に扱う。

昨今、その心理教育と疾患教育が同義語であると理解されているのではないかと感じる場面に遭遇することが多くなった。確かに、疾患教育は心理教育の大きな柱の一つである。しかし、精神疾患の患者を抱える家族への介入、すなわち心理教育の本来の目標は、患者及びその家族の「生活」を支えることでないと介入を行う意味がないはずである。疾患教育、すなわち、疾患に対する知識があるだけで、患者や家族の生活の支えにはならない。確かに、疾患に対する正確な知識は重要であるが、その知識が実際の生活に結びつかなければ、知識は活かされない。

日本において、家族の感情表出や心理教育が紹介されたのは、1990年代になってからであり欧米には遅れたが、それでも、現在まで長い時間が経過した。その中で、家族の感情表出、心理教育の考え方は、いろいろ変化してきており、先述したこともその一つだろうと考えられる。そこで、家族の感情表出や心理教育の原点に立ち戻り、認知症を含めた精神疾患を抱える患者やその家族の生活を支えていくことを改めて考え直し、今後の展望について考えていきたい。

SY-13-3 認知症家族における感情表出の縦断的評価：理解と支援のための新たな視点

劉 曉吉¹, 山川みやえ¹, 日比 彩子¹, 金谷 玲子¹, 勝眞久美子³, 瀧上 恵吾⁴, 釜江 和恵²

¹大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室, ²大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学・神経精神医学, ³なな一訪問看護デベロップメントセンター, ⁴岐阜大学大学院医学系研究科看護学講座

【目的】本研究では、在宅認知症ケアにおいて、感情表出のある家族介護者に対して、感情表出が認知症者本人、家族にとって悪影響を及ぼしているかどうかを判定するための登録データベースを作成する。

【方法】家族に対して三回でインタビューを行って情報収集した。認知症者については基本情報のみ収集しました。家族は介護負担尺度短縮版、高齢者用うつ尺度短縮版、認知症者との親密度尺度、感情表出の尺度を用いた。感情表出の尺度は40点以上が高い感情表出と判定した。【結果】64名家族が一回目のインタビューを完了した。一回目の時、家族の感情表出と関連する要因は認知症者との親密度、介護負担、うつ程度。一ヶ月後、感情表出と関連する要因は介護負担、うつ程度。二ヶ月後、感情表出と関連する変数は認知症者との親密度、介護負担、うつ程度。配偶者介護者の中で、3回とも高い感情表出であった介護者5名であった。介護者はかなり日常的にイライラしており、訪問看護師やケアマネに日頃の愚痴をこぼしながらも、熱心に介護を実施していた。認知症者は介護サービスを利用しているが、これらのサービス利用に関して罪悪感を感じる介護者もいた。娘介護者は3回とも高い感情表出であった介護者6名であった。家族関係が不良と答えた介護者は3名でいずれも認知症者や兄弟、夫との不仲や介護についての方向性の違いがあり、自分が思ったように介護を行うことができないストレスや認知症者の攻撃的、感情的な性格に対するストレスを抱えていた。【結論】本研究から、認知症家族における感情表出の縦断的評価を行い、介護負担、うつ、認知症患者との関係性との関連性を明らかにした。これらの示唆を活用し、認知症家族の支援プログラムを開発することで、家族が健康で持続可能なケアを提供できるようになり、認知症家族の生活の質が向上すると考えられる。

SY-13-4 高 EE 家族の介護ストレス軽減を図る多職種連携ケアマネジメント

山口 浩司

社会福祉法人こばと会のこの里ケアプランセンター

【背景】利用者が在宅での生活を望んでも、支援する家族が無理と判断したら、利用者は施設などでの生活を余儀なくされる。介護によるストレスなどが原因で、感情を抑えられなくなり、在宅介護を断念するケースも多い。在宅での生活を継続するためにも、家族の支援が求められている。

【目的】家族の介護ストレスの要因を把握し、多職種が連携しその要因を解決することで、在宅での介護を継続できるように支援する。

【方法】家族の介護ストレスを軽減するためにアセスメントを行い、多職種チームで問題解決にむけ検討し実践する。どのようにアセスメントを共有し問題解決案を導き出すことができるか。

【結果】要介護の両親と長女が同居。長女のストレスの要因は父。父(88歳・要介護2)は比較的しっかりとされているが、脱水傾向の時は、認知機能が低下し、せん妄あり。筋力低下によるふらつきと、脱水傾向時は、歩行不安定で転倒されることもある。便秘を過剰に気にし、下剤を自己管理されるが、効きすぎて下痢便失禁と便汚染がある。長女との関係は悪く、特に長女は昔から父に嫌悪感を抱いているが、特に脱水傾向時の父の言動や便汚染の処理などに大変なストレスを抱えている。

訪問診療医、訪問看護、訪問介護で担当者会議を開催。

・脱水対策：枕元に飲みやすいゼリーやジュースを置き訪問時に促す。脱水傾向にある場合は、医師に連絡し、訪問看護が点滴で対応。⇒脱水を防ぐことで、認知機能や歩行が安定。

・排便管理：週2回訪問看護が訪問し、浣腸などの排便コントロール。⇒便がしっかりと出て便汚染が減少。汚染があればヘルパーが対応。その後、父は自宅で逝く。

【考察】「父のことは大嫌いだけど、心に余裕ができて、父を最期まで自宅で看ようという気持ちになれた」と長女に言ってもらえたことが大きな成果。

【結語】多職種の視点でのアセスメントを共有し、家族支援につながるケアマネジメント力を高めたい。

シンポジウム 14

SY-14-1 ダイバーシティ推進委員会からアンケート報告結果

櫻井 博文^{1,2}、松村美由起³、石渡 明子⁴、中西 亜紀⁵、粟田 圭一⁶、谷向 知⁷、水上 勝義⁸、高尾 昌樹⁹、齊藤 祐子¹⁰、吉田 眞理¹¹
¹青梅慶友病院、²東京医科大学高齢総合医学分野、³東京女子医科大学附属成人医学センター脳神経内科、⁴日本医科大学脳神経内科、⁵厚生労働省老健局、⁶東京都健康長寿医療センター研究所、⁷愛媛大学大学院医学系研究科老年精神地域包括ケア学、⁸筑波大学大学院人間総合科学学術院、⁹国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部、¹⁰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、¹¹愛知医科大学加齢医学研究所

認知症学会ダイバーシティ推進委員会は本学会員を対象とするアンケート調査を2022年11/17～12/21にWEB回答方式で行った。3年前に行った前回結果と比較して報告したい。1. 回答総数は53件(前回394件)と大幅に減少した。2. 回答者は女性49%(前回31%)と女性が増加しており、他の結果に影響している可能性あり。アンケートに対する男性の意識が低い可能性あり。3. 短時間勤務の利用者75%(前回58%)は増加傾向あり。短時間勤務者に対しては好意的あるいは許容可が80%であったが、常勤者への負担の指摘も12%あり。4. 育児中の日当直・夜勤の免除に対しては、好意的あるいは許容可67%(前回70%)であるが、代わりの仕事で代償すべき18%(前回15%)あり。5. ワークライフバランスで必要なのは職場仲間の理解67%(一)、上司の理解65%(前回68%)、家族の協力63%(前回66%)が重要。6. 新規質問として、介護のためキャリア継続できない可能性を考えたことある58.8%。介護を職場へ伝えている58%、介護について職場にあまり理解されず33%。介護に対する職場環境の改善を進める必要あり。7. 新規質問として、コロナ感染症は出勤困難をもたらし、育児(57%)は介護(30%)より頻度が多かった。育児では保育園・学童保育の休園43%、家族内発症・濃厚接触43%、介護では介護サービスの休止12.5%、家族内発症・濃厚接触18.8%、が影響した。8. 学業期間中の託児所の利用率18%(前回10%)。託児所は必要96%(前回87%)で今後も学業期間中の託児所は必要。9. 今後の学会or専門医単位取得において、今後もハイブリッド開催90%、教育セミナー(単位取得可)のオンデマンド配信77%が必要。

SY-13-5 高 EE 認知症介護家族の不安と孤独を緩和する看護

佐々木早苗

なな一訪問看護ステーション

認知症は、認知機能の低下はもちろん、身体の機能も低下する病気である。身近な家族が徐々に知った人ではないかのような状態になっていくのは恐怖すら感じてしまうこともあるのではないだろうか。認知症は病気ではあるが、現時点において、病状の劇的な改善を望むことはむずかしい。そのため、介護者は先行きが見えないこと、この先どれほどの介護力が必要になってくるのかなど不安を抱えていることが予測される。介護者の不安やストレスが高まると、介護者の感情表出(以下、Expressive Emotion: EE)が高くなることが言われており、この状態は高EE(コウイーイー)と呼ばれる。高EEな介護家族も初めは前述のような不安からスタートしていると思われるが、過度な感情表出が故に、介護内容はこと細かく、綿密な介護計画であり、その完璧さを他の家族にも強要してしまうため、同じ家族である介護人からも距離を置かれるようになってしまう現状がある。そして、自らの思いを理解されないと感じてしまい、孤独を感じるようになる。しかし、一方では、介護内容や、進行する病状に関して、不安を抱えているが、相談する相手が少ないため、不安や孤独感は増強していく結果となる。看護師は、高EEな介護家族の綿密な介護や計画を、介護負担の緩和という理由で、より簡便な方法へ変更しようとする傾向がある。しかし、その行動は敵とみなされるため、即座に看護師の介入は拒否される結果となる。高EEな介護家族にこそ、伴走する医療者が必要と考えられるが、介護者の価値観を理解しないままの突入は、不安を助長し、孤独感を助長させる結果となる。介護者を理解するためには、これまでの介護の労をねぎらい、介護内容に共感し、介護者の思いを時間をかけてじっくり傾聴することが必要なのではないかと考える。この行動が、高EEな介護家族の不安や孤独を緩和することにつながった事例を紹介したいと思う。

SY-14-2 アカデミアでの取組から考えるダイバーシティ推進

石渡 明子

日本医科大学脳神経内科

性別、年齢、障害、ライフイベント(育児や介護など)の有無や違いなど、異なる立場や背景、価値観を互いに尊重し、生産性を向上し、創造性を高めようとする動きが「ダイバーシティ推進」である。学校法人日本医科大学(日本医科大学、日本獣生命科学大学)では2015年に「女性医師・研究者支援室」を設立し、女性医師・研究者が様々なライフステージでそのキャリアを継続するために必要な支援を行ってきたが、2019年には法人内の位置付けでセンター化し「しあわせキャリア支援センター」と改称した。同年、文部科学省科学技術人材育成費補助事業ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ「牽引型」に採択。2022年には同「女性リーダー育成型」にも採択され、現在この2つの補助事業を基盤とした支援を展開している。

現在、本学医学部は女子学生が約半数を占めるが、卒業後、医師・研究者としてのキャリアを継続する割合は男性と比較し顕著に低い。アカデミアにおけるダイバーシティ推進を考えるとき、まず女性研究者が研究活動を継続できるよう支援することが重要である。前述の牽引型では女性上位職登用という数値目標を掲げているが、女性研究者がその能力を最大限発揮できるよう、研究力向上(女性が研究代表者の共同研究費への補助、英文校閲費の補助、科研費添削支援、各種セミナーなど)、ライフイベントと仕事の両立(研究支援員の配置、病児保育支援など)、ダイバーシティ研究環境整備(研究者向け相談窓口、メンター制度、マネジメント力養成講座などの開催など)を3つの柱とした支援を行ってきた。加えて「女性リーダー育成型」では、より若い層の、女性・若手研究者に対する研究力向上やキャリア形成も支援することで、若手から上位職へとシームレスな育成を目指している(5年後キャリアサポート制度など)。

本シンポジウムでは、本法人における具体的な取り組みについて解説する。

SY-14-3 認知症基礎研究から考えるダイバーシティ推進

吉田 眞理
愛知医科大学加齢医学研究所

基礎研究とダイバーシティの現状と課題に関して個人的な経験もまじえて考えてみたい。令和5年度男女共同参画白書(内閣府)によると、科学技術・学術における男女共同参画の推進では、大学(学部)及び大学院(修士課程、博士課程)学生に占める女子学生の割合(専攻分野別、2022年度)では、女子学生の割合が高い分野は薬学・看護学等と人文科学、低い分野は工学と理学となっており、医学・歯学の分野はその中間に位置している。大学等における専門分野別教員の女性の割合(2019年度)では、職位が上がるほど女性教員の割合は低くなっていくが、助手時点では女性割合が高い。女性割合が比較的高いのは人文科学、保健及び社会科学、女性割合が著しく低いのは工学及び理学である。大学の研究者の採用に占める女性の割合の推移(学部ごと)では、大学が採用する研究者の女性割合は、多くの分野において年々増加傾向にあるが、工学及び理学における女性割合は依然として低い。2020年度は、工学が成果目標(2025年までに15%)を達成しており、理学を上回っている。医歯薬学では2020年は25.3%と報告されている。女性研究者数及び研究者に占める女性の割合の推移では、女性研究者の割合も増加傾向にあるが、男性と比べて依然として低く2020年は17.3%である。認知症基礎研究は広い分野を含むが、多くの領域で女性の参画はまだ十分とは言えない。これに対して政府は科学技術・学術分野における女性の採用・登用の促進及び研究力の向上、女性人材の育成等、男女の研究者・技術者が共に働き続けやすい研究環境の整備、次代を担う理工系女性人材の育成を掲げている。個人的には、次世代女性研究者を積極的に育成することが重要だと感じている。また学会がWEB配信などで時間的制約のある世に広く情報を発信する役割を果たしていくことが望ましいと考えている。

シンポジウム 15

SY-15-1 認知症デジタルバイオマーカーとしてのアイトラッキング式認知機能評価法の開発

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大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター

認知症診療における初期アセスメントの一つとして神経心理学検査による認知機能の定量的評価が重要であるが、問診式の検査に伴う被検者の心理的ストレスや時間的負担の大きさが課題として指摘されている。また、問診検査の実施手順や採点基準を厳密に統一することが現実的には難しく、スコアの妥当性及び再現性に影響を与える可能性がある。これらの課題を解決する手法として、演者らはアイトラッキング技術を利用した新しい認知機能評価法の開発とその実用化を進めてきた。

本法では、各認知機能ドメインを評価するようにデザインされた約3分のタスク映像を眺める被検者の視線をアイトラッキング法で記録し、視線位置情報の解析から認知機能を定量評価する。本法による認知機能スコアはMMSEなどの神経心理学検査のスコアと高い相関を示すことが示されている。本質的には測定機器と被検者のみの関係で成立する検査であるため、検査者によるバラつきが原理上生じない。検査時間(3分)が短く被検者は口頭で回答する必要が無いため、この点で心理的ストレスが軽減される。また、関心領域に対する注視率をもとにスコアを算出するため、被検者の“迷い”の程度を反映した中間点が評価される点にも特徴があり、正解率以外の情報が客観的かつ定量的に収集される点が従来法との大きな違いである。

また、画像AI解析をベースとしたアイトラッキング技術を利用することで一般的なスマート端末で本法を実施することを可能とし、本法の汎用性を大幅に向上させた。これを基盤システムとして大阪大学発ベンチャーのアイ・ブレインサイエンス社を設立し、本法の医療機器プログラムとしての開発を進めている。さらには、本法の言語依存性の低さと簡便性・汎用性を生かし、積極的な海外展開を進めている。本演題では、次世代型認知機能評価法としてのアイトラッキング式認知機能検査の研究開発、社会実装、将来展望について概説したい。

SY-14-4 「共生社会を目指して」～認知症施策を進める立場から～

中西 亜紀
厚生労働省老健局

2023年6月14日に「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」(以下基本法)が成立した。これまで我が国では、2011年介護保険法改正、2012年「認知症施策推進5カ年計画(オレンジプラン)」、2015年「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～(新オレンジプラン)」の策定という流れの中で、「地域包括ケアシステムの実現」という基本方針に基づき、認知症の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自分らしく暮らし続けることが出来る社会の実現に向けた取組みが進められてきた。2019年の認知症施策推進大綱では、基本的な考え方として、認知症の発症・進行を遅らせ、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推進するとされた。本年成立した基本法においては、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、認知症施策を総合的かつ計画的に進め共生社会の実現を推進することを目的としている。それはつまり、認知症の人を含めた国民一人一人がその個性と能力を十分に発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合いながら共生する活力ある社会(=共生社会)の実現を推進することであるとされている。1年以内に同法律は施行され、政府は認知症施策推進基本計画計画を策定し、自治体は道府県計画・市町村計画を策定する努力義務が課せられていくこととなる。

翻って、自らの来し方を振り返ったとき、我々自身が身を置く、認知症をとりまく医療・介護の専門職の活動領域について、それは「一人一人がその個性と能力を十分に発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合いながら共生する活力ある社会」を牽引できるものであるだろうか。当日は、共生社会を推進する立場から、若干の考察を加えたいと考えている。

SY-15-2 認知症画像バイオマーカーの意義と開発状況

樋口 真人^{1,2}
¹量子科学技術研究開発機構、²大阪公立大学

神経変性型認知症の中核病理はA β 、タウ、 α シヌクレイン、TDP-43をはじめとするタンパク質の凝集体沈着である。中核病理を生体脳で画像化できれば、病変の種類や分布に基づく診断と鑑別が可能になる。A β 病変のポジトロン断層撮影(PET)はアルツハイマー病(AD)の診断のみならず、抗A β 抗体などの疾患修飾療法の治療適応判定や薬効評価で有用となる。しかしPETで捉えるA β 病変は軽度認知障害で飽和に達し、以降の病期を対象とする治療では、画像所見に基づく患者の層別化が困難である。一方、タウ病変PETプローブ開発も進展を遂げ、ADスペクトラムの幅広い病期にわたり、病態進行の指標をもたらし、一部の抗A β 抗体医薬は、タウ病変PETによる患者層別化・抽出で、薬効を高められることが示されている。さらに抗タウ療法臨床試験でも薬効評価系としてタウ病変PETが重要視される。前頭側頭葉変性症(FTLD)などで非AD型のタウ病変を捉えるプローブも創出され、診断および病勢・薬効評価に有用と目される。 α シヌクレイン病変が中核となる疾患として、パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、多系統萎縮症(MSA)が挙げられるが、MSAの病変を鋭敏に可視化するPETプローブが臨床応用され、診断や抗 α シヌクレイン治療への寄与が見込まれている。これとは別のプローブにより、PD・DLBの病変を検出することも示されている。TDP-43病変プローブ開発も、FTLDのA型病変の検出を中心に進行中である。タンパク質凝集体は、中核病変のみならず混合病理としても存在しうることから、選択性の高いプローブの組み合わせで、中核病理と混合病理を各々評価することも求められる。将来的には中核病理・混合病理・神経炎症・血管病変を捉える技術により、病態を総合評価して予後や薬効の予測に役立てることが望まれる。

SY-15-3 認知症血液バイオマーカーの最新知見

徳田 隆彦

量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所

2023年、我々はアルツハイマー病(AD)に対する疾患修飾療法(DMT)が実用化されるという認知症診療の新時代を迎えている。DMTを実臨床で使用するためには、対象となる「早期AD」の患者を診断して選別するための客観的な診断バイオマーカー(BM)が必要不可欠であり、さらには治療効果・副作用の判定のためのBMも必要である。また、実際に抗アミロイド薬の適応を考える場合にも、脳にアミロイド沈着が存在することだけでなく、タウ蓄積が十分に進行していないことが、薬剤の有効性にとって重要であることが明らかにされており、A(アミロイド)/T(タウ)/N(神経変性)病態の総合的かつ定量的な評価が必要不可欠である。ADの脳病態をBMによって診断・層別化するためのATN-BMシステムが2018年に提唱され、標準的な画像および体液ATN-BMが提案されたが、そこでの体液BMは全て髄液BMであった。2018年の時点でも、非侵襲的・効率的・安価で広く利用可能な血液BMの開発が求められていたが、近年の血液BM開発研究の進歩は著しく、現在では、国際的に我々を含めた多くの施設で、ADの中心的な脳病理を反映するATN-BMの全てを血液BMとして実施することが可能になっている。さらに測定技術の向上によって、様々なプラットフォームによる血液BMの開発が進んでいる。2023年の国際アルツハイマー病学会(AAIC23)では、そのような血液BM研究の進展を受けて、ADの臨床診断指針の最新改定版である“NIA-AA Revised Clinical Criteria for AD”のDraftが紹介されたが、それにもADの診断・層別化に有用なBMとして、血液BMが初めて組み込まれており、また血液BMと髄液BMを区別せずに同列に扱っている。今回の発表では、ADを始めとする認知症性疾患の診断・重症度判定および予後評価のためのBMの中で、我々QSTが取り組んできた血液BMの開発と検証および体液・画像BMを統合した包括的なBMシステムなどについて、国際的な現状と展望も含めて概説する。

シンポジウム 16

SY-16-1 嗜銀顆粒病の臨床病理：LATE, GFA, 扁桃核変性との関係も含めて横田 修^{1,2,3}, 三木 知子⁴, 石津 秀樹^{3,5}, 安田 華枝^{3,5}, 原口 俊⁶, 寺田 整司^{2,4,7}, 高木 学^{2,4,7}

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岡山大学医学部, ⁴岡山大学病院精神科神経科, ⁵慈恵病院精神科, ⁶NHO 南岡山医療センター脳神経内科, ⁷岡山大学学術研究院医歯薬学域精神神経病態学

嗜銀顆粒病(AGD)の臨床と病態に関する知見を紹介する。【認知症】初期の研究で Saito stage III との関係が示された [1]。一方、欧米からは嗜銀顆粒(AG)の有無や、扁桃核・海馬におけるAGの密度と認知症の間に有意な関係はなかったとの報告が多い。しかしAGは Saito stage II まで無症候例が多いため「病変の有無」と認知機能の間には有意な関係を認めにくい。AGは変性が強い部位で減少する傾向があり [1]、辺縁系のAG量を進行度と見なす解析にも問題がある。【精神科臨床像】遅発性精神病性障害 [2]、自殺、双極性障害、食行動異常との関係が報告される。【GFA との関係】AGDでは granular fuzzy astrocyte (GFA) が扁桃核に好発し、前頭葉と線条体に好発する PSP とは異なる。GFA は Saito stage の進行と共に皮質下諸核で増加し、タウのリン酸化、p62 陽性化、Gallyas 法での嗜銀性獲得が進行する [3,4]。239 例の扁桃核の検討ではAGはGFA陽性例にのみ観察され、GFA増加と共に Saito stage は上昇していたため、GFAはAGに先行する可能性が考えられた [5]。【LATE 及び扁桃核変性との関係】Braak NFT stage I-IV で他の変性疾患を欠く 72 例の多変量解析では、扁桃核GFAはLATE-NCとAGの両方の形成に独立して関係していた。よってAGとLATE-NCの形成プロセスは扁桃核GFAが関わる病的過程を共有する可能性がある [6]。一方、AGはLATE-NC形成には独立した効果を有していなかった。扁桃核の高度変性にはAGは独立した効果を有しており、一方GFA、LATE-NC、Braak stage、年齢の影響は有意ではなかった [6]。AGの臨床的影響は以上を踏まえて検討されるべきである。1) Saito Y. J Neuroopathol Exp Neurol 2004; 63: 911, 2) Nagao S. Eur Arch Psy Clin Neurosci 2014; 264: 317, 3) Ikeda C. Brain Pathol 2016; 26: 488, 4) Miki T. Brain Pathol 2020; 30: 811, 5) Yokota O. Free Neuroopathol 2022; 3: 18, 6) Yokota O. Acta Neuro-pathol Commun (in press)

SY-15-4 認知症の血漿バイオマーカーと認知症発症との関連小原 知之^{1,2}, 二宮 利治²

¹九州大学病院精神科神経科, ²九州大学大学院医学研究院衛生公衆衛生学

(背景) 認知症の信頼できる脳脊髄液・血液バイオマーカーとしてアミロイドβ(Aβ)42/40、リン酸化タウ(pTau)、glial fibrillary acid protein (GFAP)、および neurofilament light chain (NFL) が報告されている (Lancet Neurol 2021; 21: 66)。しかし、地域高齢住民を対象にこれらの血液バイオマーカーが認知症発症に与える影響を検討した研究はわずかである。

(方法) 2012年度に福岡県久山町で実施した認知症の悉皆調査を受診した65歳以上の高齢住民のうち、研究同意があり血漿保存のあった認知症のない者1,346名を5年間追跡した。血漿Aβ42/40比、pTau181、GFAP、NFLを測定には、超高感度ELISA Simoaを用いた。エンドポイントは認知症発症とした。統計解析には、Cox比例ハザードモデルを用いた。

(結果) 追跡期間に151名が認知症を発症した。血漿Aβ42/40比の低下に伴い認知症の発症リスクは有意に低下した(多変量調整後、傾向性P<0.01)。また、血漿pTau181、GFAP、およびNFLの上昇に伴い、認知症の発症リスクはいずれも有意に上昇した(全傾向性P<0.05)。これらの関連は追跡開始時に軽度認知障害と診断された者を除いて解析しても変わらなかった。さらに、既知の危険因子で構成されたモデルにこれら4因子を追加することで認知症発症の予測能が改善するか検証した。その結果、4因子の追加によりC統計量は0.727から0.765と認知症発症の予測能は有意に改善した(P<0.01)。

(結語) 日本人地域高齢住民においても血漿Aβ42/40比の低下、血漿pTau181、GFAP、NFLの上昇は認知症発症の有意な危険因子だった。これらの4因子は認知症の早期発見の有効な血液バイオマーカーであることが示唆される。

(謝辞) 本研究を進めるにあたり、「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究(JPSC-AD)」の共同研究者の先生方には、心より感謝いたします。

SY-16-2 病理からみた認知症疾患～早期臨床診断は可能か？自験例から振り返る～

足立 正

鳥取大学医学部脳神経医学講座神経病理学分野

神経病理の役割は、最終病理診断を下すのみでは不十分であり、その病理で生前の臨床症状が説明可能かの「対話」が必要不可欠である。剖検となる症例は、認知機能低下の出現から、行動障害や精神症状の出現、また運動障害が様々な時期に出現するなど、多くの場合、長期間を経て複雑な病態を呈している。神経病理学の得意とするところは、最終時の脳各部位の神経細胞脱落の程度と異常タンパク質の蓄積を評価することである。その上で、多数例の剖検例から得られている知識を参考に、総合的にどの時期に、どの程度のスピードで、どこから神経変性を来とし、臨床症状に関与したかをできるだけ類推する作業が必要となる。一方、臨床と病理のみでは、その複雑な病態の理解を埋めることはできない。臨床症状、体液・画像バイオマーカー、そして病理診断を組み合わせた大規模なコホート研究が重要であることは議論の余地がない。アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の上市を前に、他の変性疾患でもますます早期診断をいかに簡便に、かつ正確に行うかが求められるようになると思う。本講演では、少数の自施設での剖検例を振り返り、生前に病理の予測が可能であったかを検証したい。特に、物忘れで受診され経過をフォローしていく中で、運動障害が出現する進行性核上性麻痺(PSP)が、確実に存在する。我々は、PSPにおける認知機能低下には、視床および視床下核のタウ病理が重要であることを報告した。これらの症例を振り返り、運動症状が出る前の臨床診断のプロセスを検証し直したい。これからの時代は、単に経過をみて別の症状がでてくれば、背景病理はおそらくこれだろう、と悠長なことは言っていられなくなるであろう。そのためには、まずは臨床医が積極的に剖検をとり「対話」を積み重ねていく必要がある。

SY-16-3 認知症疾患の生前病理予想の trial and error小林 良太¹, 川勝 忍², 森岡 大智¹, 鈴木 昭仁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

認知症疾患の症候や画像所見には、かなり多様性がある。この多様性の背景には、例えばFTLDの様に同じ臨床型であるが背景病理が様々であるような場合や、複合病理に修飾された症候や萎縮の場合、そもそも別な疾患の臨床症状を呈していた Atypical な症例の場合などが想定される。本講演では、自剖検例の中から、臨床診断と病理診断の一致例と不一致例を呈し、認知症疾患の生前病理予想の可能性と限界について議論したい。

症例 1: DLB の診断基準を満たした pure AD 例

63歳でうつ病発症。75歳でうつ病の再発を疑われ、抗うつ薬と抗精神病薬を投与されたところ、動作緩慢、手指振戦、構音障害出現。77歳で初診。抗精神病薬を中止後も動作緩慢、安静時振戦、筋強剛は持続。MMSE26点で、認知機能の変動、幻視、嫉妬妄想、起立性低血圧、DAT-SPECT 異常所見で DLB の診断。その後も幻視、パーキンソニズムは継続し、嚥下障害にて胃瘻造設。79歳時誤嚥性肺炎で死亡。

症例 2: AD と診断されていたが、症候と画像所見から AGD と診断し得た例

74歳、記憶障害、易怒性などで初診。MMSE25点で、健忘と注意障害を認め AD の診断。その後主治医変更し、認知機能障害の割に MRI で側頭葉の高度な萎縮を認め、AGD と診断変更。78歳時、MMSE20点と認知機能障害の進行を認め、易怒性と興奮も悪化した。80歳で MMSE19点、82歳時誤嚥性肺炎で死亡。

症例 3: 20年の経過中 19年間 bvFTD が前景で末期の1年間で嚥下障害を呈すも四肢筋萎縮なく、Pick 病と予想していた FTLD-TDP type B 例

64歳、意欲低下、共感性欠如で発症。68歳、車を一日中乗り回す常同行動。69歳、近所の家に勝手に上がり込むなどの脱抑制あり、70歳時神経内科で bvFTD の診断。75歳時、大声の常同言語、落ち着きのなさを初診。81歳詰め込み食いで誤嚥。以降とろみ食やペースト食。83歳で、頸部、四肢の筋強剛出現し車椅子使用。84歳四肢筋萎縮なく嚥下障害増強し誤嚥性肺炎で死亡。

シンポジウム 17

SY-17-1 患者脳に蓄積する異常型タンパク質のプリオン様性質

長谷川 成人

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

認知症研究において、死後脳解析は極めて重要である。病気になって様々な症状を呈した患者が、なぜそのような症状を示すに至ったか？どのような異常がどの部位に生じていたか？実際の患者の脳内では何が起こっていたのか？などを知る唯一の手段である。もちろん、死後すみやかに起こる体温低下、呼吸停止による体内の ATP の減少、細胞や組織に含まれる酵素による分解などは、十分に考慮する必要がある。特に神経変性疾患の患者脳に認められる異常タンパク質病変は、この死後変化にかなりの耐性を示すことがわかっている。その意味で、患者脳の細胞内外で進行している様々な分子のやりとりが、そのまま瞬間凍結、固定されたような状態がある程度保存されている状態かもしれない。わかりやすい例が、線維化して異常病理を構成するタウ、 α シヌクレイン、TDP-43 のリン酸化である。タンパク質のリン酸化は死後速やかに脱リン酸化されて消失するが、変性疾患の異常タンパク質はリン酸化されたままとなっている。その理由は線維化しているために脱リン酸化を受けにくいと考えられる。正常型タンパク質は線維化したものと接触することにより、同じ折りたたみ構造に変換され、積み重なって規則正しいアミロイド様線維が形成されたと考えられる。実際、変性疾患の患者脳に蓄積する線維化したタウ、 α シヌクレイン、TDP-43 は正常型タンパク質を線維化する性質を持っている。患者脳のタンパク質解析から病態メカニズムの解明、モデル開発、治療薬研究につなげたい。

SY-16-4 ¹²³I-MIBG 心交感神経シンチグラフィを認知症診断に活かす松原 知康^{1,2}, 亀山 征史³, 和泉 唯信², 齊藤 祐子¹, 村山 繁雄^{1,4}¹東京都健康長寿医療センター研究所高齢者バイオリソースセンター・神経病理, ²徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野/徳島大学病院脳神経内科, ³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 AI 画像解析, ⁴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

Lewy 小体型認知症は、 α シヌクレインを主成分とする Lewy 小体が脳を含む全身臓器に蓄積する疾患である。そして、認知症の原因疾患として、Alzheimer 病に次ぐ頻度となる common disease でもある。しかしながら、臨床症状のみでは他疾患との鑑別が十分にできるとは言いがたく、診断バイオマーカーの確立が喫緊の課題とされてきた。全身病である Lewy 小体病は、その過程で心臓交感神経の脱落を伴う。これを可視化することができる ¹²³I-MIBG 心交感神経シンチグラフィ (MIBG シンチ) は、Lewy 小体病の存在予測に有用であると本邦より発信され用いられてきたが、その診断能はこれまで明らかにされていなかった。演者らは、高齢者ブレインバンク剖検コホートをを用いて MIBG シンチの診断能を検証した。その結果、MIBG シンチの心縦隔比は、心臓における残存交感神経面積/神経束面積と強い相関を示し、標準カットオフ値での心縦隔比は、早期相で感度 70.0%、特異度 96.2%、後期相で感度 80.0%、特異度 92.3% の精度で Lewy 小体病の存在を予測できることが示された。ただし、MIBG シンチの陽性/陰性の判定だけで Lewy 小体型認知症である/でないとは判断することは危険をはらんでいる。本研究に先立って当センターから報告したように、高齢者の最大 1/3 には併存病理として Lewy 小体病理を持ちうることや、MIBG シンチは心臓での Lewy 病理の存在予測であるため Lewy 小体病の進展様式への理解を踏まえて解釈を要するといった注意点がある。換言すれば、各症例の病理学的背景を想像しながら検査解釈をすることで本検査の有用性をより一層高めることができるとも言える。その点に触れながら、Lewy 小体型認知症の生前診断へ MIBG シンチを活かす方法について議論したい。

SY-17-2 死後脳を用いたブレインバンクにおける神経病理研究水谷 真志^{1,2}, 佐野 輝典², 高尾 昌樹²¹東京大学医学部附属病院精神神経科, ²国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

我が国は世界に類のない高齢化社会を経験しており、認知症性疾患に罹患する患者も増加の一途を辿っている。認知症性疾患の原因解明、診断技術の向上、治療薬の開発は急務であったが、今まさにそのどれもが急速に発展を続けている。その背景に、患者由来の検体、すなわち死後脳による研究の積み重ねが大きな貢献を果たしてきたことは言うまでもない。我々は、国立精神・神経医療研究センターにてブレインバンクを運営し、患者や家族から同意を得て死後脳検体を保管している。全国の研究者や企業に患者・遺族から預かった検体を提供する傍ら、我々自身も研究を続けている。今回我々は、当ブレインバンクにおいて近年行った研究について、その具体例を呈示し、ブレインバンクにおける死後脳研究からどのような科学的見識が積み上げられるか、ブレインバンクにおける死後脳研究がどのような長所を有しているかを報告する。具体的には、まず我々が近年行ったレビー小体病患者の精神病・抑うつ症状について、セロトニン・ノルアドレナリン系の変性との関係について検討した研究を紹介する。これは、レビー小体病患者の縫線核や青斑核、さらに辺縁系や皮質におけるレビー小体の蓄積、神経変性について生前の症状との関連があったかどうかを検討したものである。次に、我々が剖検した皮質基底核変性症の症例の中から、生前に精神症状を呈し特異な経過を辿った興味深い症例について行っている症例報告の事例を紹介する。最後に、海外の研究者とのコラボレーションの一例として、亜急性硬化性全脳炎患者の死後脳組織について英国 MRC 分子生物学研究所に解析を依頼し、同疾患の患者にみられるタウ線維は慢性外傷性脳症 (CTE) のタウ線維と同じ構造を有することを突き止めた研究について報告する。

SY-17-3 高齢者ブレインバンクの構築と発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクの創設

村山 繁雄^{1,2}, 齊藤 祐子²

¹大阪大学大学院連合小児発達学研究所子どものこころの分子統御機構研究センターブレインバンク・バイオリソース部門, ²東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

高齢者ブレインバンクは東京都健康長寿医療センターの事業として運用されている。高齢者在宅支援総合救急病院としての信頼の元、生前献脳同意登録のため常勤コーディネーターを雇用し、全身剖検をベースに脳・脊髄・末梢神経・全身臓器のリソース蓄積を行っている。連続的に変化する老化を総合的に研究するリソースの提供が可能である。プリオン病サーベイランスに準拠した、生前臨床・画像・バイオマーカーと、免疫組織化学・蛋白質化学・ゲノム解析を含む神経病理診断がベースである。経時的臨床・画像評価と最終病理を対応させる、“動的神経病理”、ゲノム・免疫化学と免疫組織化学を対応させる“分子神経病理”、前二者を前提とした神経病理所見の多数例の解析による“疫学神経病理”を三つの柱としている。これまでに、高齢者におけるレビー小体病の神経病理所見に基づく実証研究と疾患概念の確立、嗜銀顆粒性認知症の疾患概念の確立等の貢献をしてきた。生前献脳同意登録者との連携では、アミロイドベットの剖検による実証研究知見に参加し、米国に次ぐ貢献ができた。大阪は生前献脳同意者が多いにも関わらず、搬送剖検システムが不十分であること、東京では司法解剖との連携が取れず、autism brain net, suicide bank, sudden death bankの構築ができなかったことより、この二つを主目的として、2020年に発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクを大阪大学に創設した。搬送剖検システムとして、阪大、大阪刀根山医療センターを拠点とした体制を構築できた。一方大阪大学大学院法医学教室の協力の下、自殺者と若年者を中心に、中枢神経レジストリを開始した。倫理委員会承認の問題で、強制解剖であるためご遺族同意による研究使用への疑義が提出されている。また自殺者の場合、ご遺族同意を取ることが極めて困難であり、今後さらに努力していく予定である。

シンポジウム 18

SY-18-1 「ノックイン」手法によるマウスモデル開発のあゆみと、それらを用いた研究

橋本 翔子^{1,2}, 盛戸 貴裕², 綿村 直人^{2,3}, 永田 健一⁴, 松葉由紀夫^{1,2}, 笹栗 弘貴^{2,5}, 齊藤 貴志⁶, 西道 隆臣²

¹滋賀医科大学創発的研究センター, ²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, ³UK Dementia Research Institute, University College London, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科, ⁵理化学研究所 脳神経科学研究センター 認知症病態連携研究ユニット, ⁶名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究科

疾患の発症メカニズムの理解と医薬品の開発において、非常に重要な役割を果たすのが、動物モデルである。疾患モデルに求められる要件は高い再現性、ヒトにおける外挿性、そして応用可能性である。理研 CBS 神経老化制御研究チームでは、これまでにアルツハイマー病研究において適切なモデルマウスの開発、それらを活用した研究の推進・普及を行ってきた。私たちが開発してきたモデルは、過剰発現による各種問題やアーティファクトの出現を防ぐため、「ノックイン」手法によって開発したものである。2014年に発表した第2世代 *App* ノックイン (KI) マウスは、世界中の研究者に使用され、多くの論文が発表された。さらに、2019年に発表したヒト型のタウの発現様式を示す *MAPT* KI マウスも、多くの研究で活躍している。その後、第3世代 *App* KI マウスや、変異型 *MAPT* KI マウスなどを開発してきた。これらのノックインモデルについて改めて紹介する。*MAPT* KI マウスは、ヒトと同様の6つのアイソフォームを過剰発現することなく発現する。このマウスを用いれば、ヒトの生理的状態に近いタウの翻訳後修飾を解析することができる。私たちは、*MAPT* KI マウスを使ったタウのIP-MS (免疫沈降-質量分析) の方法を確立し、*MAPT* KI および *App* KI X *MAPT* KI の翻訳後修飾を網羅的に解析した。その結果、*MAPT* KI と比較して、*App* KI X *MAPT* KI において促進されているタウの翻訳後修飾が同定された。アミロイド病態がこれらの翻訳後修飾を促進し、タウ病態形成につながる可能性が示唆された。

SY-17-4 ヒト剖検脳を用いた一次性ミクログリア病の病態研究

他田 真理

新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野

従来、剖検脳を用いた研究は組織学的解析を中心に行われてきた。しかし、近年、単一核 RNA-seq などの網羅的な分子生物学的解析手法が進歩し、それらを用いて患者剖検脳から直接的に病態を見出そうとする試みが急速に普及し始めている。本講演では、一次性ミクログリア病を対象として、組織学的解析を行ってきた演者らが、新たな分子生物学的解析手法を取り入れたことによって患者剖検脳組織から得られた知見について紹介する。

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) と那須ハコラ病 (NHD) は、いずれも若年性認知症を呈する遺伝性白質脳症である。それぞれの疾患の原因遺伝子である *CSF1R* と *DAPI2/TREM2* が、中枢神経系では主にミクログリアに発現し、その増殖や機能に深く関わることから、これらの疾患は一次性ミクログリア病と考えられてきた。

我々は HDLS 患者脳において、組織学的解析により恒常性ミクログリアの減少や、ミクログリアの分布や形態の異常を報告してきた。これに一致して、HDLS 患者脳を用いた RNA-seq 解析では、*P2RY12* や *CX3CR1* などミクログリアマーカー遺伝子の発現低下が認められている。一方、NHD では組織学的なミクログリアの異常は指摘されていなかった。しかし最近、ワシントン大学と本学の共同研究で NHD の患者凍結脳組織を用いた単一核 RNA-seq 解析が行われ、組織修復反応に関与する *RUNX1*, *STAT3*, *TGF-β* 各経路の過剰亢進を示す疾患特異的なミクログリアシグネチャーが明らかになった。

患者剖検脳の解析から得られたこれらの知見は、ミクログリアが両疾患の病態形成において本質的な役割を担っていることを示した。ヒトと齧歯類のミクログリアでは発現分子や機能が異なり、モデル動物の脳組織は必ずしも患者脳の病態を反映していない可能性もあるため、ヒト剖検脳における病態の検証は必須である。

SY-18-2 App ノックインマウスを用いた Aβ 分解酵素ネプリライシンの評価

盛戸 貴裕¹, 橋本 翔子², 綿村 直人³, 藤岡 亮⁴, 山崎 尚美⁴, 釜野 直子¹, 松葉由紀夫², 津吹 聡¹, 齊 茉含¹, 笹栗 弘貴⁴, 西道 隆臣¹

¹理化学研究所脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チーム, ²滋賀医科大学創発的研究センター 挑戦的研究部門, ³University College London, UK Dementia Research Institute, ⁴理化学研究所脳神経科学研究センター 認知症病態連携研究ユニット

アルツハイマー病 (AD) とは、進行性の神経脱落とそれに伴う認知機能障害を主症状とする認知症の原因疾患である。その最大のリスク要因は加齢であり、世界の平均寿命が伸長するに伴って AD の治療法開発は世界における喫緊の課題となっている。近年、AD 初期の患者脳に沈着するアミロイド β (Aβ) が AD の発症原因と考える「アミロイド仮説」に則った AD 初の根本治療薬の効果が認められ、Aβ 蓄積の排除が臨床的意義を有することが明らかになった。ネプリライシン (NEP) は神経細胞の膜上に存在するメタロプロテアーゼであり、Aβ を分解する酵素として研究されている。NEP は加齢とともに減少することが知られ、また近年ではゲノムワイド関連解析により NEP の遺伝子多型が AD 発症リスクであることが示されたことにより、NEP を標的としたアミロイド病態の進行抑制による AD 疾患修飾が期待されている。しかし、NEP 以外に主にインスリン分解酵素 (IDE) が Aβ を分解することも報告されており、直接的に NEP の活性や発現量の減少がアミロイド病態を加速させるかどうかは不明であった。そこで我々は、アミロイド病態を示す AD モデルマウスである *App*^{NL-F} ノックイン (KI) マウスを NEP、もしくは IDE の遺伝子でノックアウト (KO) したマウスと交配し、アミロイド病態の進行を評価した。結果として、12ヶ月齢の NEP KO マウスではアミロイド病態が亢進しており、12ヶ月齢の IDE KO マウスは通常の *App*^{NL-F} KI とアミロイド病態に差異はなかった。このことから、マウスにおいて NEP は Aβ 分解に大きく寄与していることが示され、IDE の動きはアミロイド病態において重要でないことが示唆された。この一連の研究から、NEP の発現量を増加させることでアミロイド病態、ひいては AD 発症を抑制しうると考えられる。

SY-18-3 アルツハイマー病モデルマウス脳における疾患病理に付随した細胞状態の変容

永田 健一¹, 橋本 翔子², 元岡 大祐³, 村山 繁雄⁴, 西道 隆臣⁵, 木山 博資¹, 笹栗 弘貴⁵
¹名古屋大学大学院医学系研究科, ²滋賀医科大学創発的研究センター, ³大阪大学微生物病研究所, ⁴大阪大学大学院連合小児発達学研究所, ⁵理化学研究所脳神経科学研究センター

【目的】 先端のオミクスを駆使してアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) モデルマウス脳から各種の疾患関連細胞が同定されている。ただし、既存の AD モデルマウスでは、アミロイドβに加えてタウが蓄積した際に、どのような変化が生じるのかは不明であった。本研究では、アミロイド病理を呈するモデルマウスに対しさらにタウを脳内投与し、シングルセルレベルで影響を検証した。【方法】 AppNL-G-F と MAPT ノックインを交配させたダブルノックインマウス (dKI) を実験対象とした。タウ投与の有無により、dKI と Tau-dKI の 2 群を区別した。タウ投与群 (Tau-dKI) では、ヒト脳から精製したタウを脳内投与し、約 12 ヶ月の期間を置いた。両群ともに 24 ヶ月齢の時点で、海馬より細胞核を回収し、10x Genomics のプラットフォームでシングルセル RNA-seq を行なった。その後、空間オミクスや in situ hybridization 等により抽出された細胞集団を評価した。【結果】 シングルセル RNA-seq のデータから、ミクログリア集団は 5 つのクラスターに区別された。このうち、タウ投与群では、クラスター 3 が有意に増加しており、逆にクラスター 1 は減少していた。両クラスターは多くのマーカーを共通して発現していたものの、脳内分布には違いが認められた。空間オミクスとの統合解析により、クラスター 1 は白質に偏って存在していた。【考察】 タウの伝播・蓄積により、細胞状態に変化が惹起される可能性がみえてきた。本研究では 24 ヶ月齢というエンドポイントのみが対象である。今後、時間的推移を追跡することで、検出されたクラスターと各病理との関係性さらには機能的意義を明らかにしていく必要がある。

シンポジウム 19

SY-19-1 認知症の人の ACP 背景と現状

小川 朝生^{1,2}
¹国立がん研究センター東病院精神腫瘍科, ²国立がん研究センター先端医療開発センター精神腫瘍学開発分野

超高齢社会を迎え、急増する認知症といかに向き合うかは社会的な課題である。認知症は、認知機能の問題に留まらず、生命予後を規定する疾病である側面を持っている。また認知症の進行を踏まえると、診断告知にともなう心理的な苦痛への支援や意思決定に始まり、進行した場合の栄養や感染等に伴う身体的苦痛の緩和等、それぞれの段階に応じた身体的問題・精神的問題の両者を踏まえたケアを提供することが重要である。しかもその影響は本人のみならず、その家族や社会にも大きな課題となる。このような課題に対応するために、認知症に対して緩和ケアのアプローチを適応することが試みられてきた。緩和ケアは、身体的、精神的、社会的、実存的な苦痛を包括的にアセスメントし対応することで、患者のみならず、その家族の療養生活の質の向上を目指す試みである。緩和ケアは当初はがんの終末期を対象としていたが、現在では高齢者全般に適応をされ、認知症は緩和ケアの主要なターゲットとなっている。緩和ケアの主たる要素に意思決定支援がある。特にアドバンス・ケア・プランニング (ACP) は、療養生活の質の向上を図るうえで、痛みやマネジメントや精神心理的な支援とあわせて、基本的緩和ケアに含まれる。しかし、一般身体疾患の ACP と認知症の ACP には相違点がある。認知症の場合は、生命や身体に関わるような重要な決定をする能力が保たれている早期の段階で、実施することを意図する。そのため、認知症の人への ACP は、一般の ACP と実施時期が異なり、より早期の段階で実施せざるを得ない。従って、病みの軌跡が不確実であること、検討の範囲が医療処置に留まらず、生活や経済的な計画まで含むことから、その臨床上のベネフィットは何か明確ではない課題がある。ここでは、認知症の ACP について、背景からわが国の検討状況までを概観したい。

SY-18-4 次世代型タウオパチーモデルマウスの開発

綿村 直人^{1,2}, 西道 隆臣¹, Duff Karen²
¹理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化解制研究チーム, ²University College London Dementia Research Institute

Background: Tauopathy is characterized by the accumulation of pathological tau in the brain. In order to clarify the disease mechanisms, we aimed to develop mouse models that reproducibly display specific tau pathology without artifacts because the current tauopathy models depend on the overexpression paradigm. This study aims to develop new tauopathy mouse models by knock-in strategy. Methods: Previously we generated human MAPT knock-in (hTau-KI) mice, in which the entire Mapt gene was humanised. hTau-KI mice express all six isoforms (Hashimoto et al., 2019; Saito et al., 2019). In this study, several tauopathy-causing mutations were introduced into hTau-KI mice by Base Editor, a novel CRISPR/Cas9-based genome editing technology. Results: We obtained several tauopathy mouse models. Immunohistochemical analysis showed phospho-tau positive signals in the entorhinal cortex in some of these lines. In addition, biochemical analysis demonstrated that the intronic mutation altered the expression patterns of 3- and 4-repeat tau. Conclusion: We successfully introduced tauopathy-causing mutations into hTau-KI mice. In addition, we detected the effect of mutations on the MAPT gene. We expect these models to contribute to elucidating the mechanism of tauopathies and plan to make them available to the research community.

SY-19-2 急性期病院における認知症を併存する身体疾患患者の意思決定についての現状と課題

谷向 仁^{1,2}
¹京都大学大学院医学研究科, ²京都大学医学部附属病院

日本の高齢化率はいよいよ 29% に達したことが報告された (総務省: 2022 年 10 月 1 日)。高齢化率の上昇は認知症者数の増加と深く関連するとともに身体疾患の罹患率も増すことから、身体的不調のために急性期病院を受療する人の認知症併存率は今後益々高くなることは容易に想像される。身体治療において認知症が併存する場合、自身の不調に気付くことが出来なくなったり、自ら適切に不調を訴えることができなくなったりすることが多く、認知症非並存者と比較して病気の発見が遅れること、そして、医療機関の受診に至ったとしても積極的な治療を受けることが少なかったり、治療を受けることで合併症が増えてしまうなど様々な負の影響が生じることが報告されている。したがって認知症を併存する身体疾患患者が急性期病院を受診した場合には、治療方針の選択、療養場所の選定、緩和ケアへの移行など様々な場面で意思決定支援が必要となる。本シンポジウムでは、急性期病院の緩和ケアチームに参加する精神科医の立場から、認知症を併存する身体疾患患者の意思決定支援についての実情と課題について、日々の臨床の中で感じていることをお話しする予定である。

SY-19-3 認知症の人の ACP ～認知症の人のメディカルホームとしての実践～

平原佐斗司

東京ふれあい医療生活協同組合オレンジはっとクリニック東京都地域連携型認知症疾患医療センター

演者は1999年よりプライマリケアを基盤とした認知症診療を開始、診断から末期までの長い旅路を地域で暮らす限り継続的に支援する「認知症の人と家族を支援する包括的地域医療システム」を構築し、メディカルホームとして認知症の人と家族の支援に取り組んできた。2015年に東京都北区の地域連携型認知症疾患医療センターの指定をうけ、地域連携やまちづくりなど地域全体を視野に入れた活動に取り組んでいる。認知症の人と家族の生活障害と苦悩は、軽度の時期から重度・末期に至るまで形を変えて存在する。本講演ではステージアプローチの考え方に基づいた認知症の方と家族のメディカルホームとしての我々の活動の中で、意思決定支援に関する活動に焦点を当てて報告する。診断後支援では疾患と病みの軌跡について説明し、生活障害への対応、進行予防の為にリハビリテーション、未来に備える活動などについて提案、本人のライフストーリーや暮らし方を聴取し、合意できる共通基盤を確認する。家族には「認知症初め講座」やピアグループなどの参加を通して教育的支援に取り組み、病が進行しても絆が深まるような援助を行う。認知症の進行とともに生活障害が進行し、様々な暮らしの意思決定が必要となる、日常的な暮らしの意思決定の連続は、非日常的な医療の意思決定の基礎となるとともに、本人の意向を中心とした意思決定支援チームの構築に繋がる。本人が自身の人生の専門家として共同意思決定に関わることが難しくなる進捗期にも、本人の価値観と生き方を知った医療者が、それらを理解した上で提案を行い、それを意思決定に関わってきた家族を含めたチームで本人の推定意思と照らし確認する。重度期となった時点で関係者全員が終末期にむけての方針を話し合う機会をもつ。経過の中で意思決定の経験を幾度も重ねてきたチームは、終末期の深刻な医療的選択についての話し合いでも意思決定支援チームとして機能する。

シンポジウム 20

SY-20-1 東アジア CADASIL レジストリと国際連携

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

2015年に第1回国際CADASIL会議が、2017年に第2回が、2023年に第3回がそれぞれ韓国の済州島で開催された。この間に構築された日本—韓国—台湾の協力体制を発展させるため、日本国内で第4回国際CADASIL会議が翌年7月に京都で開催される。これまでの国際セミナー開催を経て、2023年に東アジアCADASILレジストリが始動した。2023年に開催した第3回会議では、日・韓・台の研究者のみならず、日韓のCADASIL患者が済州島に集い、研究交流活動を行った。国立循環器病研究センターでは現在、100人以上のCADASIL患者の診療を行っているが、独自のCADASIL患者との勉強会、「CADASIL知ってる会」を開催するなど、CADASIL患者へのアウトリーチ活動に注力している。「知ってる会」の講演DVDの配布や緊急時連絡カードを準備するなど、積極的に患者と協働している。その発展型として、第4回国際会議においては、研究者のみならず、CADASILの患者や家族が討議に参加する予定となっている。患者視点の基礎研究、臨床研究（patient and public involvement）の実現のためにも、研究者と患者が実際に議論する機会を準備することは重要と考えられる。日・韓・台が共同で立ち上げる東アジアCADASILレジストリには、最終的に1000人以上のCADASIL患者が登録される予定であり、世界最大規模のCADASILレジストリである。そのため、すでに欧米やオセアニアの研究者からさまざまな共同研究の申し出が届いている。第4回国際CADASIL会議を、初めて日本国内で開催し、このレジストリの発展を促進することは、CADASILの病態解明と治療法開発のみならず、本研究分野における日本、そして東アジア諸国の国際競争力の向上において重要である。

SY-19-4 地域における、認知症の臨床倫理に関する教育的取り組み

寺田 整司¹、近藤 啓子²、石津 秀樹³、稲葉 一人⁴

¹岡山大学学術研究院精神神経病態学、²積善病院、³慈圭病院、⁴いなば法律事務所

認知症における臨床倫理を勉強するために、2014年2月に岡山県認知症臨床倫理研究会が発足した。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、自分たちで研修会を開催するという方針を貫いた。

2014年6月に第1回の研修会が開催され、以降、年3回ペースで計15回開催された。1回の研修会は、朝1時から16時30分まで実質5.5時間であり、かなりの長時間であった。参加費のこともあり、どの程度の参加者が見込まれるか全く予測できない状況で始まったが、毎回70-100名程度が参加した。

研修会の実際について紹介する。日本臨床倫理学会の理事で、法律の専門家である稲葉一人先生に、講義およびケース検討会の指導を依頼した。内容構成は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、参加者からの症例呈示とグループに分かれてのケース検討、という3部構成となっていった。「グループに分かれてのケース検討」は好評であり、毎回実施したが、自発的な症例提出は稀であった。なお、参加者の職種は、看護師、介護職、医師、福祉職員など、非常に多彩であった。

開始から5年を経て「認知症」の枠を外し、より広い視点から臨床倫理の研修を行うことを目的として、県内の臨床倫理認定士の方々にも新たに世話人に加わっていただき、2019年4月に岡山臨床倫理研究会と名称変更した。コロナ感染症の影響もあり、2019年6月は開催できなかったが、2019年10月以降は年3回ペースで開催している。現在までに10回開催し、毎回30-40名程度が参加している。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、自主的な臨床倫理の研修会を続けていることは、全国的に見ても稀である。本発表では、2019年以降の岡山臨床倫理研究会としての活動状況も含めて報告する。

SY-20-2 CADASIL の医師主導治験：AMCAD 試験

齊藤 聡

国立循環器病研究センター脳神経内科

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）とは、大脳白質病変や再発性脳卒中を特徴とする、NOTCH3 遺伝子変異に起因する、遺伝性脳小血管病である。典型的な経過では、20-30歳代で片頭痛、40-50歳代で脳卒中、50-70歳代で認知症を発症する。CADASILは厚労省指定難病であり、日本国内における難病受給者証所持者数（2021年度）は、わずか187人である。我々は、血管作動性ペプチドホルモンであるアドレノメデュリンの臨床応用に向け、CADASIL患者を対象としたPhase II 医師主導治験AMCAD試験（AdrenoMedullin for CADASIL）を2021年11月1日より開始した。AMCAD試験ではアドレノメデュリンを経静脈的に14日間投与し、180日間追跡調査を行った。主要評価項目はアドレノメデュリン投与前と比較した、投与開始28日後における、頭部MR動脈スピラベル標識法により評価される、前頭葉の脳血流の変化率である。症例登録は順調で、2022年10月31日に目標登録症例数60例を達成し、2023年6月12日に最終症例の経過観察が終了となった。2023年10月11日にデータ固定となる予定である。アドレノメデュリンは虚血や低酸素により誘導され、血管平滑筋および血管内皮細胞のCLR-RAMP2/3 複合体に結合することによって、血管拡張、血管新生を、さらに髄鞘を産生する乏突起膠細胞の分化誘導に関与し、神経ネットワーク維持に必要な髄鞘の再生を促す作用を有する。AMCAD試験においてCADASIL患者に対するアドレノメデュリン静注療法のproof of concept が示されることが期待されている。

SY-20-3 ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制 (LOMCAD) 試験

水野 敏樹¹, 尾原 知行¹, 中田美津子², 水田依久子¹, 渡邊-細見 明子¹, 松浦 啓¹, 福永 大幹¹, 内藤あかり², 宇野 葵³, 岩見 弥生³, 猪原登志子³, 手良向 聡²
¹京都府立医科大学医学研究科脳神経内科学, ²京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センターデータサイエンス部門, ³京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター研究マネジメント部門

【目的】当施設では CADASIL 患者の脳虚血発作再発に対するロメリジン塩酸塩 (以下, ロメリジン) の有効性を単一後向き観察研究で報告してきた。CADASIL のような希少疾患においてはランダム化比較試験が難しいことから, これまでに観察しえた CADASIL における脳虚血発作に関する自然歴から, ベイズ流デザインを用いてロメリジンによる CADASIL 脳虚血イベント再発抑制効果を検証する医師主導施設単群試験を立案した。【方法】CADASIL 患者 49 例のロメリジン投与中および非投与中の臨床経過のデータから選択基準, 主要評価項目, 治療期間を検討し, ベイズ流の目標症例数設計を行なった。【結果】脳虚血イベントを「症候性脳梗塞, TIA, DWI での急性期虚血病巣の検出」と定義し, 選択基準を 2 年間に 2 回以上の脳虚血イベント発症した症例, 主要評価項目はロメリジン開始後 24 ヶ月間における症候性脳虚血イベント (脳梗塞・TIA) の発症の有無とした。当科の既往症例から選択基準に適合する症例を抽出し, その後 2 年間の経過を観察できた症例を 49 症例から後方視的に検討した。2 年間の症候性脳虚血イベント無発症率はロメリジン非投与 11 例中 4 例 (36.4%) に対してロメリジン投与 8 例中 5 例 (62.5%) であった。ロメリジン投与 8 例の結果から解析事前分布を Beta (2.5, 1.5) とし, ベイズ流検出力を 0.8 以上にするために, 目標症例数として 20 例を設定した。LOMCAD 試験は全国 11 施設と連携し, jRCT に登録後 2022 年 8 月から症例登録を開始し, 2023 年 11 月末まで継続する。試験参加者には塩酸ロメリジン 10 mg/日を 2 年間投与する。2026 年に結果を報告する予定である。【結論】ロメリジン単群による CADASIL における脳虚血イベント再発抑制の臨床試験を立案し, 特定臨床研究を開始している。

シンポジウム 21

SY-21-1 Lewy 小体病にみられる Alzheimer 型認知症～臨床症状にみる～

村上 秀友
 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門

Alzheimer 型認知症 (AD) はアミロイド β を主な構成成分とする老人斑やリン酸化タウを主な構成成分とする神経原線維変化などを病理学的な特徴とし, 記憶力の障害が臨床症状の前景に立つ。一方, α-シヌクレインを主な構成成分とする Lewy 小体を病理学的な特徴とする Lewy 小体病 (LD) には Parkinson 病 (PD) と Lewy 小体型認知症 (DLB) が含まれ, 前者は運動症状 (パーキンソニズム) が, 後者は幻視, 注意や明晰さの著名な変化を伴う認知の変動などが前景に立つ。しかし, LD に AD 型病理が併存することがあり, 約 77% に AD 型病理を伴うとの報告もある (Irwin DJ, et al. 2017)。臨床症状にも両者の共通点があるが, 本講演ではてんかん認知機能のドメインに注目する。AD は 10~22% の患者にてんかんを伴う。(Miranda DDC, et al. 2014)。DLB もてんかんを伴うが, その頻度は AD の半分程度である (Zhao B, et al. 2021)。PD へのてんかんの合併はまれとの報告もあるが, 一定した見解がない。さらに, 障害されやすい認知機能のドメインにも相違があり, AD では記憶の障害, DLB では視空間認知機能の障害, PD では視空間認知機能障害や遂行機能障害が前景に立つ (Smirnov DS, et al. 2020)。また, DLB は PD よりも AD 型病理を合併しやすい。さらに, 遂行機能や視空間認知機能の障害は Lewy 小体型病理の影響を, 記憶の障害は AD 型病理の影響を受けることも示されている (Ryman SG, et al. 2021)。てんかんの合併や障害された認知機能のドメインに着目することで PD と DLB の相違を考察できる可能性がある。また, 病態解明や疾患修飾療法の開発のために臨床症状に注目することが各種のバイオマーカーの開発と共に有用と考えられる。

SY-20-4 HTRA1 機能不全による脳小血管病の分子機構と治療戦略

小野寺 理
 新潟大学脳研究所脳神経内科

脳小血管病 (CSVD) は脳小動脈の機能異常により認知症や歩行障害を引き起こす。脳常染色体非顕性動脈症性皮質下梗塞および白質脳症 (CARASIL) は, セリンプロテアーゼである HTRA1 の活性の消失に起因する CSVD である。さらに近年, HTRA1 は, 非遺伝性の脳小血管病のリスク遺伝子としても同定されるにいたり, CARASIL のみではなく, より広く, CSVD の発症に関与している可能性が指摘されている。CARASIL 患者では, 小動脈の内膜肥厚, 平滑筋細胞の変性, 内弾性板の分裂, および血管拡張を示す。分子機構として, マトリソームタンパク質の蓄積またはトランスフォーミング増殖因子 β (TGF-β) のシグナリング異常が関与していると考えられていた。我々は, HTRA1^{-/-}マウスにて, CARASIL に関連する動脈病の特徴, すなわち内膜の肥厚, 内弾性板の異常, および血管拡張を示すことを明らかにした。さらに, このマウスでは大脳皮質の血流量が低下していた。肥厚した内膜には, HTRA1 の基質であるフィブロネクチン (FN) や潜在性 TGF-β 結合蛋白 4 (LTBP-4) などのマトリソームタンパク質が蓄積していた。一方, TGF-β のシグナリング異常は, 指摘できなかった。驚くべき事に, この変化に対して, カンデサルタンが著効した。カンデサルタンはこれらのマトリソームタンパク質の蓄積を抑制し, 血管の拡張性と脳血流を正常化した。また, Fn1, Ltbp-4, Adamtsl2 といった細胞外マトリックスネットワーク形成に関与する遺伝子の mRNA 発現を低下させた。これらの結果から, マトリソームタンパク質の蓄積の抑制が CARASIL 等の脳小血管病治療の新たな標的となり得ることが示唆された。

SY-21-2 神経病理学的にみる

仙石 鍊平
 東京慈恵会医科大学附属第三病院脳神経内科

Lewy 小体型認知症 (DLB) とパーキンソン病 (PD) 両疾患の神経病理学的特徴は, α-シヌクレインのミスフォールドによって定義される Lewy 小体と Lewy neurite などの Lewy 病理であることから, Lewy 小体病 (LBD) と総称される。Lewy 病理を神経病理学的に評価することで, Lewy 病理の広がりや確認でき, LBD の症状との関連を位置づけることができる。LBD の有病率は加齢とともに増加するが, 現在は世界的に高齢化が進んでおり, 高齢化は認知障害に寄与する多くの神経変性疾患や脳血管疾患の有病率の増加とも関連している。このことは神経病理学的検索において, Lewy 病理だけではなく, アルツハイマー病理 (AD 病理) や TDP-43 病理, 脳血管障害病理などの複数病理の存在を意味する。その中でも, AD 病理の合併は, 認知症を呈さない PD では約 10%, 認知症を伴う PD (PDD) で 17 から 62%, DLB では 48-88% と順に合併率が上昇することが報告されている。LBD における AD 病理の存在を病理学的な証明のもとに他のバイオマーカーで表現することは認知症研究と臨床診療の両面において重要な課題である。この講演では, LBD と AD 病理の併存に焦点をあて, その特徴について概説していく。

SY-21-3 体液バイオマーカーからみた Alzheimer 病理合併 Lewy 小体病

篠原もえ子, 小野賢二郎

金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

Alzheimer 病 (AD) の病態蛋白としてアミロイドβ 蛋白 (Aβ) とリン酸化タウ蛋白 (ptau) が知られており, 脳脊髄液や血漿中の Aβ42, Aβ42/Aβ40 比の低下や ptau181, ptau217 の増加が AD の体液バイオマーカーとして使用されている。Lewy 小体病 (LBD) では α シヌクレインが脳内に蓄積し, Lewy 小体を形成する。LBD の約半数に AD 病理の合併がみられ, AD 病理合併例は陰性例に比べて症状の進行が速く重症化しやすいことから, AD 病理合併 LBD を鑑別できるバイオマーカー検査の重要性は非常に高い。脳脊髄液マーカーに関しては, LBD の 40% で Aβ42 低下と ptau181 増加がみられ, 特に脳脊髄液 Aβ42 レベル低下は LBD の認知機能低下の予測因子だった。一方, 血液マーカーに関してはアミロイド PET で確認したアミロイド陽性 LBD とアミロイド陰性 LBD の血漿 Aβ42/ Aβ40 比を比較したところ 2 群間で有意差がみられず, 血液マーカーによる AD 病理合併 LBD の検出は困難と報告された。我々は最近, IP-MS を用いた血液アミロイドマーカーの AD 病理合併 LBD 検出における有用性を検証し, 血漿 Aβ42/Aβ40 比は Aβ+LBD 群で Aβ-LBD 群に比して有意に低値であること (p = 0.029), Aβ+LBD 群と Aβ-LBD 群との判別能は ROC 解析の結果, 曲線下面積 0.727 であったことを報告した。血液で簡便に Aβ+LBD 群を検出できることは, LBD の治療戦略を考える上で肝要なだけでなく, アミロイド病理をターゲットとした疾患修飾療法が開発された場合にも Aβ+LBD 群を早期診断する重要性は高まると考えられる。

シンポジウム 22

SY-22-1 レビー小体病の臨床診断基準

織茂 智之
関東中央病院

本シンポジウムでは, パーキンソン病 (PD) とレビー小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準について解説するが, 特に小阪憲司先生が長年かかわってこられた DLB を中心に話を進める。DLB は 1976 年 Kosaka らにより初めて報告され, その後の精力的な研究により疾患概念が確立された神経変性疾患である。神経病理学的には PD と同様に, 中枢神経系, 末梢自律神経系の神経細胞や神経突起に α シヌクレイン凝集物が沈着し, これが病態機序に重要な役割を演じていると考えられている。このように PD と DLB, 認知症を伴う PD は同様の病態機序で発症する一連のスペクトラム上にある疾患群と考えられ, レビー小体病と総称されている。DLB の臨床診断基準は, 1995 年第 1 回, 第 3 回国際ワークショップの診断基準を経て, 2017 年に臨床診断基準改訂版が報告された。DLB の診断にはまず, 進行性の認知機能低下により社会活動, 職業, 日常生活に支障を来す程度の認知症であることが必須である。その上で, 4 つの中核的特徴 (注意力や覚醒状態の顕著な変動を伴う動揺性の認知機能, 典型的には具体的で詳細な内容の繰り返しおこる幻視, 認知機能低下に先行することもあるレム睡眠行動障害, パーキンソニズム), 3 つの指標的バイオマーカー (SPECT または PET で示される大脳基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下, MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下, 睡眠ポリグラフ検査で確認された筋緊張低下を伴わないレム睡眠) の組み合わせにより診断する。PD は 1817 年 James Parkinson によって初めて報告された神経変性疾患である。Movement Disorder Society により 2015 年に報告された PD の新しい臨床診断基準では, 4 つの支持的基準 (ドパミン補充療法による明確で劇的な効果, L-ドパ誘発性のジスキネジア, 静止時振戦, 嗅覚消失あるいは MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下), 9 つの絶対的除外基準, 10 の相対的除外基準の組み合わせにより診断する。

SY-21-4 相即不離—画像でみる蜜月の病理—

島田 齊^{1,2}

¹新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学, ²量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

認知症を伴う Lewy 小体病を特徴づける病理学的変化は Lewy 小体関連病理である, という禪問答の回答は実は, Lewy 小体型認知症の全容をとらえた回答とは言い難い。Lewy 小体型認知症においては, 純粋に Lewy 小体関連病理のみを認めるいわゆる“純粋型 (pure form)”は高々 2 割程度に過ぎず, 多数派を占める“通常型 (common form)”においては, アミロイドβ やタウ蛋白病変などの Alzheimer 病 (AD) 関連病理を併存していることは, 関係者各位においては周知の事実であろう。認知症を伴う Parkinson 病においても, Lewy 小体型認知症と比較すると AD 関連病理の併存頻度は低くなるものの, 4 割程度の症例で併存が見られることが報告されている。これらは同年代の認知機能が健常な対照者と比して, 認知症を伴う Lewy 小体病では明らかに AD 関連病理の併存頻度が高いことを示している。さらに AD の立場から見ても, Lewy 小体関連病理の併存頻度が高いことが報告されており, これらのことから Lewy 小体関連病理と AD 関連病理が密接に関連していることが見て取れる。

神経変性疾患の画像検査では, 脳病態を反映した特徴的な検査所見を見出すことが出来る。実臨床現場においてもよく知られている所見としては, AD における傍海馬領域を中心とする側頭葉内側の脳萎縮所見, 後部帯状回から楔前部ならびに外側側頭頭頂連合野の脳血流低下, Lewy 小体型認知症における後頭葉血流低下や線条体の相対的血流上昇, ドパミントランスポーターイメージングでの線条体集積低下, 123I-MIBG 心筋シンチグラフィにおける心縦隔比低下などが挙げられる。しかしこれらの各疾患において特徴的と呼ばれる画像所見に関しても, 両疾患を完全に分離するものではなく, 併存する混合病理の影響を受けながら, 複雑な脳病態を反映する所見を呈する。

本講演では, 認知症を伴う Lewy 小体病における AD 病理の併存とその影響を, ささまざまな画像所見を提示しながら考察する。

SY-22-2 LBD としての DLB の病理: 小阪憲司先生によって提起された課題

山田 正仁^{1,2,3}

¹国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科 (脳神経内科), ²東京医科歯科大学脳神経病態学分野, ³金沢大学

小阪先生は大脳皮質に多数の Lewy 小体を有する症例を報告し, Lewy 小体病 (Lewy body disease: LBD) の疾患概念を提唱した。その臨床病理学的研究は Lewy 病理の分布による分類 [brain stem type/transitional type/diffuse type (DLBD)/cerebral type] や LBD に併存する Alzheimer 病 (AD) 病理の有無による分類 [common form/pure form] 等, 広範囲に及ぶ。その後, 第 1 回国際ワークショップ (1995) を経て, LBD の認知症を主体とする病態は Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) と呼ばれるようになった。小阪先生によって提起された LBD の諸問題を課題とする研究は現在も進行している。本講演では DLB でみられる LBD に併存する病理に焦点を当てたい。DLB において LBD 病理は高頻度に AD 病理と併存するばかりでなく, 辺縁系優位型年齢関連 TDP-43 脳症 (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: LATE) 病理, 脳アミロイドアンギオパチー病理ほかと併存しやすいことが報告されてきた。加齢ばかりでなく, 共通の危険因子や蛋白凝集機序が高頻度の LBD 併存病理に重要な役割を果たしていることが示唆される。さらに, Aβ, タウ, α シヌクレイン, TDP-43 等のバイオマーカー (イメージング, 脳脊髄液, 血液, 皮膚サンプルほか) の開発・実用化が進んでいる。それらのデータから, LBD に併存する病理の臨床的影響 (AD 病理併存例の, より急速な認知機能低下・予後不良など) が明らかになってきた。Lewy 病理を標的とした LBD 疾患修飾療法 (disease-modifying therapies: DMT) の臨床試験では, バイオマーカーによって評価される併存病理を配慮した試験デザイン (併存病理例の除外や AD 病理併存例に対する AD-DMT など) をとる必要がある。

SY-22-3 臨床から見たレビー小体病

橋本 衛

近畿大学医学部精神神経科学教室

演者が認知症診療を始めて間もない1994年のことである。70代男性が物忘れを主訴に受診した。認知機能障害は比較的軽度であったが、自宅が飛行場に近かったこともあり、飛行機の音を聞いては「家の上を戦闘機が飛んでいる。逃げなければ」とあたかも戦時中に戻ったかのような行動を繰り返していた。軽度のパーキンソニズムを伴っていたため、びまん性レビー小体病を疑いはしたものの、その実態もよくわからず、アルツハイマー病として治療を開始した。幻覚妄想に対して少量の抗精神病薬を投薬したところ、精神症状が改善するどころか、かえってパーキンソニズムを悪化させただけであった。今この患者を診察すれば、幻視や誤認、パーキンソニズムなどの症候からレビー小体型認知症と即座に診断し、抗精神病薬を安易に使用することなく、ドネペジルを中心とした薬物療法や、デイサービスなどのケアを中心とした非薬物療法を組み合わせて、当時よりはるかにレベルの高い治療を提供できることを確信している。そこには、この30年間で蓄積されたレビー小体型認知症に関する数多くの臨床知見があるからであり、レビー小体型認知症の疾患概念を提唱し、その概念を広く普及し、そして治療からケアに至るまで幅広い功績を残された小阪憲司先生のご活躍があったからこそである。レビー小体型認知症が、ICD-11では“レビー小体病による認知症”と記述され、DSM-5では“レビー小体病を伴う認知症”と記述されているように、レビー小体病という病理概念は実臨床においても徐々に拡がりつつある。本シンポジウムでは、30年間のレビー小体型認知症の臨床の進歩を振り返りつつ、臨床から見たレビー小体病について論じたい。

シンポジウム 23

SY-23-1 歩行障害で初発し経過初期に複数の高次脳機能障害を呈した一症例吉井 りつ¹、太田 仁士¹、岡田 理之¹、宗兼 麻美²、政岡 幸樹²
¹総合病院水島協同病院脳神経内科、²川崎医科大学脳神経内科

抄録の掲載はございません

SY-22-4 小阪先生の言葉を紐解きながら、Prodromal DLBを再考する

藤城 弘樹

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

2022年に公表されたICD-11では、「レビー小体病による認知症」と分類され、レビー小体病が確立された疾患として明記された。1980年から小阪憲司先生は、臨床病理学的検討によって、既にパーキンソン病(PD)を包含したレビー小体病の臨床病理学的概念をまとめられ、レビー小体病と捉えることの重要性を一貫して指摘されていた。アルツハイマー型病理の有無によるpure form/common formや、脳幹型とびまん型(それらの移行型)による病理亜型に基づいて、レビー小体病の観点から臨床像の相違を明示された。アルツハイマー病に対する抗アミロイド療法の実用化に伴い、レビー小体病のβアミロイド蓄積の臨床病理学的理解は、今日的課題となっており、pure form/common formの概念は、その解決の糸口を提示していると思われる。また、孤発性レム睡眠行動障害(RBD)に代表されるレビー小体病の臨床スペクトラムの広がりの中で、レビー小体型認知症(DLB)の前駆期の早期診断と進展予測を考える上で、病理亜型と臨床像の対応を吟味することは重要である。小阪先生は、皮質下性認知症について、有用な臨床病理学的概念として、病理像を重視する立場を示されており、とくに脳幹型レビー小体病の臨床像を再考する必要性が示唆される。小阪先生がDLBの剖検例を主治医として担当したことに端を発し、世界のDLB研究を牽引され、半世紀が経過している。RBDの知見が集積され、バイオマーカーの台頭に伴い、DLB/PDの臨床診断基準を満たさない症例について、生前にレビー小体病と診断することが可能となっている。このような臨床医学の発展を背景に、ようやく小阪先生のレビー小体病の臨床病理学的理解に追いつく機会を得ているのかもしれない。小阪先生の言葉を紐解きながら、レビー小体病の観点から、Prodromal DLBについて考察し、認知症診療の発展に対する多大な貢献に心から感謝するとともに追悼の意を表します。

SY-23-2 病理解剖所見水谷 真志^{1,2}、佐野 輝典²、高尾 昌樹²¹東京大学医学部附属病院精神神経科、²国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

抄録の掲載はございません

SY-23-3 物忘れで発症し、意識消失発作を繰り返した
85歳剖検例（臨床）

別宮 豪¹、矢田 知大¹、長野 清一¹、村山 繁雄^{1,2,3}、
望月 秀樹¹

¹大阪大学神経内科、²大阪大学大学院連合小児発達学研究所、³東京都健康長寿高齢者プレインバンク

抄録の掲載はございません

SY-23-4 物忘れで発症し、意識消失発作を繰り返した
85歳剖検例

足立 正
鳥取大学医学部脳神経医学講座神経病理学分野

抄録の掲載はございません

シンポジウム 24

SY-24-1 本シンポジウムの趣旨及び新規 TBI モデル
CHIMERA について

木村 妙子¹、鈴掛 雅美²、橋本 雅史²、久永 眞希²、
富田 泰輔¹、長谷川成人²

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室、²東京都医学総合研究所脳・神経学研究分野

【目的】慢性外傷性脳損傷（CTE）は交通事故やコンタクトスポーツ選手などで見られる外傷性脳損傷（TBI）によって引き起こされる神経変性疾患である。TBIはアルツハイマー病などと同様にタウが蓄積するタウオパチーの1つである。タウオパチーの病理については不明な点が多いが、TBIは発症と原因が明らかであるため、疾患の進行を追跡することが可能である。本シンポジウムでは、ヒトの病理と診断、マウスなどの神経損傷モデルを用いた発症や病理進行のメカニズム及び組織修復など、様々な観点からTBI関連の研究をされている先生方から最新の研究成果を紹介していただく。最初にイントロダクションを含めて、私どもの研究を簡単に紹介する。TBIの誘導についてはこれまでは多くのモデルが用いられてきているが、最近、人のスポーツ傷害や交通事故傷害を再現できるCHIMERA（Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration）と呼ばれる新たなシステムが報告された。CHIMERA法を用いてCTE動物モデルを作出して、タウ病理を調べたのでその結果を報告する。【方法】野生型、P301S Tau TgマウスにCHIMERAを用いて軽度の反復TBIを与え、2ヶ月後の病理を観察し、Tau伝播への影響も調べた。【結果】CTE患者で病理が見られる大脳皮質での解析を行ったところ、Tau TgマウスではTBI後2ヶ月に運動野と感覚野のIV層およびV層でAT8陽性ニューロンが検出された。TBI処理したTau Tgマウスでは大脳皮質の第II層付近で樹状突起の変性も見られた。皮質におけるタウのリン酸化を質量分析にて解析したところ、S262、S235、S416のリン酸化が上昇していた。また、タウ凝集体を接種した野生型マウス脳では、TBIによりタウ病理の伝播が増加する傾向が見られた。【考察】CHIMERAによるマウスTBIはスポーツ障害や交通事故障害タウオパチーのモデル系の一つになると考えられる。

SY-24-2 中枢神経損傷による続発性タウオパチー：長期病態と脳内タウ病変の可視化に向けた研究

高畑 圭輔、佐原 成人、樋口 真人
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

脳損傷は知覚運動障害や高次脳機能障害などの脳機能障害を残さざるだけでなく、晩期に神経変性疾患を含めた遅発性脳障害を引き起こしうる。脳損傷による遅発性脳障害の代表は慢性外傷性脳症（chronic traumatic encephalopathy: CTE）であり、頭部外傷への反復性曝露によって引き起こされる続発性タウオパチーである（McKee et al., Brain 2013）。CTEは反復性の頭部外傷から数年から数十年後に抑うつ、希死念慮などの精神症状に加えて、記憶障害や注意障害などの認知機能障害を呈し、最終的に認知症に到りうる神経変性疾患である。頭部外傷以外にも脳炎（抗LgI1抗体脳炎、抗IgLon5抗体脳炎）、中枢神経感染症（脳炎後パーキンソン病など）、側頭葉てんかん、化学物質中毒などの中枢神経損傷が続発性タウオパチーを引き起こすことが示唆されている（Langworth et al., Lancet Neurol 2023）。また、世界的パンデミックを引き起こしたCOVID-19が続発性タウオパチーを引き起こす可能性も危惧されている（Pratt et al., Lancet Neurol 2021）。続発性タウオパチーの病態機序には不明な点が多いが、クライオ電子顕微鏡を用いた検討によれば中枢神経感染症後にCTEと同一のタウ線維が蓄積することが報告されていることから、中枢神経組織の損傷によって惹起される遷延性神経炎症や興奮毒性などの遷延性病態がタウなどの異常蛋白質の蓄積に関与していると推測されている。CTEの確定診断は死後脳で脳内のタウ病変を確認することによってなされるが、タウPETにより脳損傷後のタウ病変を生存中に検出することが可能となった。発表者は¹¹C-PBB3などの第一世代タウトレーサーにより頭部外傷患者の脳内タウ蓄積を検出可能であることを報告した。現在、よりタウ検出能に優れた¹⁸F-florizolotau（¹⁸F-PM-PBB3）を用いたPETを各種の脳損傷に対して行っており、脳損傷後の脳内タウ蓄積を単一症例レベルでより明瞭に検出することが示されつつある。

SY-24-3 外傷性脳損傷の分子病理 update: 外傷性脳症の神経病理と構造解析を中心に

河上 緒, 長谷川 成人
公益財団法人東京都医学総合研究所

慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy: CTE)は、ボクサー、アメリカンフットボール、アイスホッケーなどの反復性の頭部打撃を生じるスポーツなどの反復性の頭部打撃により生じる神経変性疾患である。特徴的な臨床症候として、進行性の認知機能障害、記憶障害に留まらず、頭痛や不安症状・妄想などの精神症状もしばしば認められ、自殺のリスクも高い。神経病理学的には、アルツハイマー病(AD)同様、広範なタウ蛋白の沈着(神経原線維変化)を認め、3R/4R タウオパチーに分類されるが、その分布はADとは異なり、大脳皮質II-III層に選択的に分布し、小血管周囲に存在する神経細胞やアストロサイト内にタウ蓄積を認める。進行例では、アミロイドβに加え、αシヌクレインやTDP43の蓄積を伴う複合病理(poly-proteinopathy)を呈する。最近、クライオ電子顕微鏡を用いたタウ線維の構造解析が報告され、折り返し部分にあるβヘリックスのモチーフ内のβストランドがADと異なることが明らかにされた。さらにCTEのタウ線維と亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)患者脳に蓄積するタウ線維は同一の構造を示すことが明らかになり、CTEのような外傷や抗体関連疾患におけるタウ分子構造の理解はタウオパチーの病態解明の突破口になる可能性が示された。CTEにおけるタウの進展・蓄積パターンは未だ不明な部分が多いが、前頭葉白質損傷を伴う剖検脳において前頭前野から神経線維連絡に沿って視床背内側核などの領域に病変が進展するという知見も得られている。当日は外傷性脳損傷に関する分子・神経病理学の最新の研究について紹介したい。

SY-24-5 組織損傷における神経再生・変性メカニズム

桐生寿美子, 木山 博資
名古屋大学大学院医学系研究科機能組織学

脳に限らず生体内のあらゆる臓器・組織の損傷応答に神経再生・変性は深く関わりと考えられる。しかしそのメカニズムは不明である。私たちは、神経損傷に対する応答メカニズムに光を当て神経再生・変性の基本原理を解明することで、神経変性疾患の病態解明への新たな切り口を見出すことができるのではないかと考えている。神経損傷応答遺伝子として私たちが単離・同定し命名した分子DINE (Damage induced neuronal endopeptidase) は末梢・中枢神経系の様々な神経損傷に応答して鋭敏に発現誘導される。DINEはアミロイドβ分解酵素である neprilysin と同じファミリーに属する神経細胞特異的膜一回貫通型メタロプロテアーゼであり、ニューロペプチド分解・生成を介して損傷神経細胞の修復を促すポテンシャルを有する。恒常的にDINEを欠損させたマウスは、加齢とともに角膜白濁・潰瘍や皮膚創傷を頻発した。これは日常的な組織損傷に伴い損傷を受けたニューロンでDINEが発現誘導されないため、DINEを介した神経依存性組織修復メカニズムが作動せず脆弱性が蓄積した結果と考えられた。実験的な組織損傷に対して損傷ニューロン特異的にDINEを欠損させたマウスでは、再構築されつつある組織への再生神経の進入が阻まれ組織修復が遅延した。さらに解析を進めたところ、組織損傷に応答し損傷神経断端に輸送されたDINEが、切断ペプチドをメディエーターとして周囲微小環境のメカノバイオロジーを制御し局所神経再生と組織修復を促す仕組みが次第に浮かび上がってきた。DINEの高感度な神経損傷応答性から、DINEを介した神経依存性組織損傷応答メカニズムは生体内で普遍的に作動する可能性が高い。本シンポジウムでは、このメカニズムの破綻が外傷性脳損傷により引き起こされる神経変性疾患に関わる可能性も含め議論したい。

SY-24-4 繰り返し衝撃を受けた脳神経細胞のタウタンパク質リン酸化に対する電気刺激の影響

中橋 浩康
信州大学繊維学部機械・ロボット学科

【目的】近年、柔道、サッカー、ラグビーなどのコンタクトスポーツにおける繰り返される脳震盪が危険視されている。脳震盪は意識障害が軽度でありほとんど後遺症を残さずに回復する病態として認識されてきた。しかし、繰り返し受傷すると脳は刺激に対して脆弱、敏感になり、追加される外傷に対する閾値が低下し、外傷が軽度であってもアルツハイマー病にみられるような記憶力や注意力の低下を引き起こす。本研究では、損傷した脳神経細胞に対する電気刺激の修復効果について検討する。【方法】妊娠20日目のSDラットから胎児を摘出し海馬の脳神経細胞を単離した。独自の細胞引張装置で培養細胞に0.30のひずみを負荷し、直後に300 mV/cm, 20 Hzの二相性パルス波を15分間印加した。1日間隔で5日間ひずみ負荷と電気刺激を繰り返し、6日目にタウタンパク質の免疫染色、ウェスタンブロットティング、ELISAを実施した。各評価は、対象群、ひずみを負荷したML (Mechanical Loading) 群、ひずみ負荷後に電気刺激を印加したML+ES (Electrical Stimulation) 群の3条件で比較した。【結果】1細胞当たりのリン酸化タウタンパク質の発現面積は、対象群に対してML群は38.5倍、ML+ES群は24.6倍であり有意に増加した。リン酸化タウタンパク質の発現量は、対象群に対してML群は5.2倍、ML+ES群は2.8倍であり有意に増加した。また、タウタンパク質の発現量は、対象群に対してML群は3.3倍、ML+ES群は2.2倍であり有意に増加した。培養液中のタウタンパク質濃度は、対象群に対してML群とML+ES群で有意に増加したが、ML群とML+ES群に差は殆どなかった。【結論】繰り返しのひずみ負荷によって過剰に発現したタウタンパク質およびタウタンパク質のリン酸化を電気刺激により抑制した。

シンポジウム 25

SY-25-1 The A4 study

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 randomized, double-blind, trial of solanezumab in cognitively normal older individuals with elevated amyloid-β. The A4 study was conducted at 67 sites in the US, Canada, Australia and Japan. Elderly volunteers at age 65-85 y were screened for cognitive and functional status, and eligible participants underwent florbetapir-PET imaging. 6941 volunteers were screened, 4486 underwent florbetapir-amyloid PET, and 1323 (29.5%) were characterized as Aβ-elevated. A total of 1169 persons underwent randomization. The mean age of the participants was 72 years, ~60% were women, and 75% had a family history of dementia. At 240 weeks, the mean change in PACC score was -1.43 in the solanezumab group and -1.13 in the placebo group (difference, -0.30; 95% confidence interval, -0.82 to 0.22; P = 0.26). PET amyloid levels increased by a mean of 11.6 centiloids in the solanezumab group and 19.3 centiloids in the placebo group. The University of Tokyo Hospital, as the single A4 study site in Japan, screened 161 volunteers; 100 underwent amyloid PET, 20 were characterized as Aβ+, 17 were randomized and 14 completed a 4.5-year randomized study. Solanezumab, which targets monomeric amyloid in persons with elevated brain amyloid levels, did not slow cognitive decline as compared with placebo over a period of 240 weeks in persons with preclinical AD, although the A4 study established the natural history of preclinical AD and set a basis for the future preclinical AD trials.

SY-25-2 新規アルツハイマー病治療薬登場により生まれる課題とは

岩田 淳
東京都健康長寿医療センター

レカネマブの登場によりアルツハイマー病の臨床は新しい段階を迎えた。しかしながら、解決すべき問題は多い。1) バイオマーカーによる診断が必須となる。アミロイドの蓄積がある事を確認する事が投与要件であるが、その方法は限られ、また必ずしも白黒がはっきりつかない場合がある。2) 投与に至るまでの過程で禁忌事項、投与要件への非該当が判明し、希望を持って来院したのに最終的に投与に至らない症例が出る事が想定される。3) 副作用 ARIA のモニタリングのために定期的な画像検査が必要。また可能であれば APOE の遺伝子型の検査情報がある事が望ましい。4) 上記の状況を全国レベルで共有し、治療機会、方法の均霑化を図る事が望ましい。以上の問題点についてそれぞれ概説しつつ解決策を模索していきたい。

SY-25-4

Jaren Landen
Biogen

抄録の掲載はございません

SY-25-3 早期アルツハイマー病に対する日本人集団を含めたドナネマブの有効性と安全性

Stephane Epelbaum¹, 佐藤祥一郎², 畠山 直久², 藤越 慎治², 片桐 秀晃²
¹Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA, ²日本イーライリリー株式会社, 神戸, 日本

目的: TRAILBLAZER-ALZ-2 (NCT04437511) 試験は、早期アルツハイマー病 (AD) を有する被験者において、臨床的進行に対するドナネマブの効果をプラセボ (PBO) と比較して評価した。

方法: 本試験は、アミロイド及びタウ病理が確認された早期 AD 被験者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検 PBO 対照試験である。被験者はドナネマブ群 (全体集団 n=860, 日本人集団 n=45) 又は PBO 群 (全体集団 n=876, 日本人集団 n=43) に 1:1 で無作為に割り付けられ、4 週ごとに 72 週間の静脈内投与を受けた。主要評価項目は、integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) のベースラインから 76 週目までの変化量であり、タウ蓄積量が軽度~中等度の集団、もしくは全対象集団 (タウ蓄積量が軽度~中等度及び高度) を対象とした。

結果: 76 週目の iADRS における PBO との平均変化量の差は、全対象集団では 2.92 (22.3% の進行抑制, $P < .001$)、タウ蓄積が軽度~中等度の集団では 3.25 (35.1% の進行抑制, $P < .001$) であった。重篤な有害事象 (AE) の発現率はドナネマブ群で 17.4%、PBO 群で 15.8% であった。ドナネマブ群で重篤なアミロイド関連画像異常 (ARIA) が認められた被験者の内、3 人の死亡が認められた。AE として、ARIA-E (ドナネマブ群 24.0%、症候性 6.1%) 及び ARIA-H (ドナネマブ群 31.4%、PBO 群 13.6%) が認められた。日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団と概ね同様であった。

結論: ドナネマブは 76 週時点で臨床的進行を遅延させることが確認され、安全性プロファイルについては過去の試験と同様であった。

シンポジウム 26

SY-26-1 多職種からなる認知症サポートチーム活動の成果~チーム活動の成果への心理師の役割~

尾中 航介
大誠会内田病院

当院の認知症サポートチーム (以下、チーム) は 2014 年 4 月より発足しており、認知症専門医と認知症認定看護師を軸に多様なコメディカルスタッフから構成され、核となるメンバーとサブメンバーを合わせ 40 名以上のチーム員がいる (2023 年 9 月現在)。当院では 2002 年より身体拘束を一切行っていないが、そのためには認知症のある患者が不安や混乱を感じることなく、安全に治療に取り組んでもらう必要がある。よって、医学的側面に加え、患者へのかかわり方や看護・ケアの工夫が鍵となり、チーム介入においてもこれらの観点が重要視される。こうした中であって、チーム内における心理師の主な役割として 4 つが挙げられる。一つ目は、チーム介入対象者への心理アセスメントで、本格的な介入前や介入内容の再検討として行われる。主に評価するのは、認知機能の状態、精神状態、せん妄の有無の確認、等であり、かかわる上での基礎的な資料となる。二つ目は、対象者へのカウンセリング等の心理的支援である。カウンセリングそのものにも効果は期待できるが、それ以上に対象者が現在置かれている状況をどのように捉え、どのようなストレスや負担を感じているかを十分に聴き取り、これを踏まえチームや現場に心理的側面から提言を行うことで、よりよい環境調整に役立ててもらうことが主な目的である。三つ目は、チーム介入の効果に関しての取りまとめである。対象者ごとに介入の効果は検証されているが、これらのデータをまとめ、より効果的なケアやかかわりを分析・体系化し方法論として構築・発展させる作業を行っている。四つ目は、構築した方法論を院内のスタッフに普及させ、全体でのケア力向上を図ることである。そのために、認知症ケアに関する講義を行ったり、認知症に関する知識を問うテストを全スタッフに対して毎年実施している。本シンポジウムでは、以上の 4 つの心理師の役割の詳細とそれぞれの成果について述べていく。

SY-26-2 多職種からなる認知症ケアチーム活動の成果 ～精神保健福祉士の立場から～

畠山 啓
東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター

【目的】

東京都健康長寿医療センターでは、平成28年度に認知症ケアチームを立ち上げ、今年で7年目になる。立ち上げ当初から精神科医師、認知症看護認定看護師、薬剤師、公認心理師、精神保健福祉士（以下、PSW）で構成し、週1回全病棟のラウンドとチームカンファレンスを行っている。認知症ケアチームの関わりは、認知症の行動心理症状やせん妄、不眠、食欲不振といった様々な精神症状がある患者を対象とし、症状の改善だけではなく、退院後を見据えた生活支援のアドバイスなど多面的なサポートを行っている。これまでの活動を振り返り、PSWの立場から認知症ケアチーム活動の成果について報告する。

【倫理的配慮】

活動報告であり、個人情報とは扱っていない。

【実績】

令和4年度の介入実績は、延べ345件であった。依頼内容は、せん妄（疑いも含む）が23%と最も多く、次いで認知症（疑いも含む）が19%であった。中には精神科病棟へ転科転棟した症例もあったが、適切な薬物療法とケアの提案により、殆どの患者が一般病棟から退院することができた。退院先は、自宅が最も多く32%を占め、次いでリハビリテーション病院への転院が19%であった。

【多職種チームとしての成果】

1) 薬物療法に関する成果

不眠・せん妄マニュアルの作成により、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用頻度が減少した。

2) 非薬物療法に関する成果

チームラウンド時の関りの外に通信の発行や動画配信により、認知症ケアの推進を図り、認知症患者に対する身体拘束件数が減少した。

【PSWの立場から】

医療のペースだけではなく患者のペースにも合わせた患者の根源的な思いに沿った退院先の選定を目指すために、認知症ケアチームへの働きかけを行った。その結果、多職種が専門性を活かした議論を行い、患者が希望するこれからの生活と、病状や経済状況、家庭環境などの折り合いをつけた支援計画を立てることに繋がっていると考える。

SY-26-4 多職種からなる認知症ケアチーム活動の成果 ～薬剤師の立場から～

天白 宗和^{1,2}

¹国立長寿医療研究センター薬剤部、²国立長寿医療研究センター長寿医療研修センター長寿医療研修部高齢者薬学教育研究室

国立長寿医療研究センター（以下、当センター）の認知症・せん妄サポートチーム（Dementia & Delirium Support Team: D²ST）は、様々な理由によって入院した認知症患者のケアを行う看護師へのサポートを目的に設立され、医師、看護師、薬剤師、作業療法士、精神保健福祉士からチームが構成されている。D²STにおける薬剤師の役割として、行動・心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD）やせん妄に対する薬物療法に関する助言はもちろんのこと、最近ではポリファーマシーへの関心も高まっており、診療科を持たない薬剤師は、まさにジェネラリストとしての存在が求められるようになってきた。当センターのD²ST活動を薬剤師の立場から紹介するとともに、活動を通して感じている課題についても共有し、ディスカッションしたい。また、当センターには、もの忘れセンターの病棟部門として認知症対応病棟があり、BPSDやせん妄により一般病棟での身体疾患治療が困難となっている患者、BPSDそのものに対する治療を要する患者を、全診療科から受け入れている。認知症対応病棟を担当する病棟薬剤師としての活動についても、ポリファーマシーへの介入を中心に一部紹介する。

SY-26-3 急性期病院における認知症ケアチームの活動 とその成果～看護師の立場から～

福田 智子, 内海久美子
砂川市立病院認知症疾患医療センター

2016年4月より病院における認知症ケアの質向上を目的に「認知症ケア加算」が新たに診療報酬化された。この背景として、急性期病院等においては身体治療・管理を優先しなければならず、そのため認知症高齢者の特性に応じた適切なケアの提供が置き去りになっている現状があると推測される。多職種から構成される認知症ケアチームが介入することによって、不要な身体拘束や、不適切な対応による認知症の行動・心理症状（BPSD）の発生を最小限とするケアが早期から行われ、適切な退院支援などを可能にするものと思われる。

砂川市立病院では2014年9月より看護師を中心に高齢者ケアサポートチームを立ち上げ、2016年7月より認知症ケアチーム（以下チーム）として認知症ケア加算1の算定を開始した。当院のチームは、老人看護専門看護師、認知症看護認定看護師が中心となり、精神科医師（認知症専門医）・精神保健福祉士・薬剤師で構成されており、さらには、急性・重症患者看護専門看護師がアドバイザーとして加わっているのが特徴である。これは急性期病院に入院する原因となった身体疾患の早期回復を促進するケアを並行して行っていくことが重要と考えたからである。2019年4月からは認知症看護認定看護師1名がチーム専従となり、毎日ラウンドを行うことによって早期からチームが関与し、タイムリーに認知症高齢者の状況に合わせたケアが実践されるようになっていく。2023年4月からは名称を「認知症・せん妄ケアチーム」に変更し、入院早期からせん妄予防や身体拘束の最小化に取り組んでいる。また、新たに公認心理師・作業療法士が加わり、詳細な認知機能評価に伴う具体的なケアへのアドバイスや日中の覚醒度を高めるためのケアなどを行っている。

当日は当院のチーム活動や各職種の役割、チーム活動による病棟看護師の意識変化や身体拘束率の変化などを報告し、急性期病院におけるチームのあり方について検討する。

シンポジウム 27

SY-27-1 高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）を用いたアプローチ

小野賢二郎

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学

高速原子間力顕微鏡（high-speed atomic force microscopy: 高速 AFM）は、レコードプレーヤーの針がレコード盤の表面の形状をなぞるように、探針（プローブ）と試料間の相互作用を2次元に走査し、試料の起伏の画像を取得する顕微鏡である。ナノメートルの空間分解能を持つことに加え、試料は真空中のみならず、空気中、液中と環境を選ばない。我々は、高速 AFM の技術をアルツハイマー病の病因蛋白であるアミロイドβ蛋白（amyloid β: Aβ）に適用して、Aβ₄₂凝集の動的および構造学的変化を研究した。我々は、1) Aβ₄₂凝集が段階的に形成されるだけでなく、一方向優位性も有すること、2) Aβ線維には、多様性、つまり、直線型、らせん型、およびハイブリッド型が存在すること、3) ミリセチンなどのフェノール化合物がAβ凝集を可逆的に抑制することを明らかにした。さらに、高速 AFM を用いて Aβモノマーと高分子 Aβオリゴマーであるプロトフィブリルからの凝集過程を個々に観察し、プロトフィブリルからの線維形成はモノマーからの線維形成より時間を要すること、逆にプロトフィブリルの凝集体サイズが時間経過とともに小さくなることを発見し、プロトフィブリルはモノマーから最終段階である線維が形成される経路（on-pathway）とは違った経路（off-pathway）に位置し、モノマーに一旦脱重合してから on-pathway に入る可能性があることを提唱した。

また、我々は、高速 AFM を用いたパーキンソン病やレビー小体型認知症の病因蛋白であるαシヌクレイン蛋白（α-synuclein: αS）の凝集観察にも成功した。αS凝集は、野生型や変異型、pH、電解質条件等の組み合わせにより、1) 太い線維と細い線維が形成されること、2) 線維の構造変換や伸長反応の促進、抑制、更には停止もみられることを報告した。

SY-27-2 Rheo-NMRによるアミロイド線維化過程のリアルタイム計測

菅瀬 謙治^{1,2}, 岩川 直都², 今田 航輔², 森本 大智², Erik Walinda³, 白川 昌宏²

¹京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻, ²京都大学大学院工学研究科分子工学専攻, ³京都大学大学院医学研究科附属医学教育・国際化推進センター

神経変性疾患は、加齢に伴い罹患率が上昇するため超高齢化が進む日本の大きな社会問題となっている。いずれの疾患でもアミロイド線維化したタンパク質が患者脳内に沈着しており、このことと疾患との関連性が指摘されている。タンパク質のアミロイド線維化には様々な生体分子が関わるものが同定されているが、アミロイド線維化の根本的な因子は未だよく分かっていない。この端的な例として、アミロイド線維化する多くのタンパク質は、高濃度にして試験管内に静置しておいてもアミロイド線維化しない。このような背景のもと、私たちはアミロイド線維化の因子の一つとしてアミロイド線維化するタンパク質が軸索輸送（神経細胞内の流れ）や血流により流れることに着目した。軸索や血管のように細い管に流れがあると強い剪断力が生じる。実際に、神経細胞内と同等の流れがタンパク質をアミロイド線維化させるという報告もある。また、攪拌や振盪などの剪断力は、試験管内でタンパク質をアミロイド線維化させる手法としてよく用いられる。しかし、この手法ではアミロイド線維化過程におけるタンパク質の二次構造（円偏光二色性）やアミロイド線維の量（チオフラビン T の蛍光）の変化を解析できるが、それ以上の詳細な情報は得られない。そこで、私たちは剪断力がタンパク質に及ぼす影響を原子レベルで解析するために、高感度 Rheo-NMR 装置を開発した。この装置では NMR 管にガラス棒を挿入し、NMR 管だけを回転させることによって軸索輸送や血流と同等の剪断力を発生させる。私たちはこの Rheo-NMR を ALS と関連するタンパク質である SOD1 に適用し、流れの中でアミロイド線維化していく過程をリアルタイムかつ原子レベルで計測することに成功した。本発表ではこの結果の詳細、および流れがアミロイド線維化の各ステップに及ぼす影響について発表する。

SY-27-4 リシン標的型凝集阻害剤：抗認知症薬としての展望

村上 一馬
京都大学農学研究科

コバレントドラッグ（共有結合標的型阻害剤）は分子内に求電子的な反応基をもつことから、標的タンパク質がもつ求核的アミノ酸残基（システインやリシン）と共有結合することによって、不可逆的にタンパク質機能を阻害する。システイン残基をもつアミロイド蛋白質は意外にも少ないことから、リシン残基はアミロイド凝集の阻害標的として指摘されていた。標的以外のタンパク質との非特異的な反応（オフターゲット効果）は副作用の原因になるため、コバレントドラッグ創薬における標的選択性の制御は重要である。近年、molecular tweezer 型の合成リガンドが報告され、 $A\beta$ 、 α シヌクレイン、タウ、変異 SOD1 など複数のアミロイドに共通した創薬戦略としても注目されている。演者らのグループは、青ジソに含まれる 2',3'-dihydroxy-4',6'-dimethoxychalcone (DDC) に着目し、DDC は $A\beta$ 42 のオリゴマー形成を阻害したことから作用機構を解析した。LC-MS とイオンモビリティ質量分析から、DDC の代謝物と $A\beta$ 42 がシッフ塩基を形成し、 $A\beta$ 42 の 2 量体以上の形成が阻害されていること、MS/MS と 1H - ^{15}N SOFAST-HMQC 測定からその結合残基は Lys16,28 であることが判明した。Lys16,28 におけるシッフ塩基（共有結合）の存在は、DDC を経口投与した AD モデルマウス脳においても確認された。その際、Flavonoid search から DDC に対する水による求核置換反応、それに続く環化によって DDC は 3 つの酸化体に変換されていると推定された。これらをすべて合成することで DDC の活性本体を明らかにした。さらに、DDC を経口投与した野生型マウス脳内において DDC の検出に UPLC-MS/MS を用いて初めて成功し、その多くは抱合体として脳に移行されていた。抱合化されても凝集阻害活性は維持されていたことから、DDC による AD 予防の可能性の一端を明らかにした。

SY-27-3 オートファジーを活用する標的分解薬

有本 博一
東北大学大学院生命科学研究所

疾患原因となるタンパク質の分解を促進する医薬：標的タンパク質分解薬の実用化が近づいている。歴史的に抗がん剤用途が主流であったが、Arvinas 社の LRRK2 PROTAC のように神経領域でも研究が行われている。分解薬の作用機序は、プロテアソーム分解、リソソーム分解の 2 つに大別でき、現時点では前者の研究例が圧倒的に多い。リソソーム分解を活用する手法は、さらに細胞外からの分解基質取り込みを促進する LYTAC、細胞内の物質を分解する AUTAC^{1,2}、ATTEC、AUTOTAC などの手法に分かれる。本講演では、AUTAC を中心に解説する。マクロオートファジーは、オートファゴソームに基質を取り込み、リソソームとの融合により分解する機構である。プロテアソームが主に可溶性タンパク質を分解するのに対して、オートファジーはタンパク質に限定されず、さまざまな分解対象に対応できる特徴がある。実際、演者が開発した AUTAC は、疾患関連タンパク質の分解だけでなく、機能不全ミトコンドリア分解にも適用できる。例えば、ダウン症由来線維芽細胞では、断片化した機能低下ミトコンドリアが除去されて、ミトコンドリア形態や膜電位の改善が観察された。神経変性疾患発症には、ミトコンドリア機能低下が関与することが示唆されており、ミトコンドリア分解用途での AUTAC の活用も期待される。神経変性疾患でしばしば観察される細胞内タンパク質凝集体に対しては、ATTEC³ や AUTOTAC⁴ などを利用した齧歯類モデルでの実験報告がある。オートファジーの活用により、PROTAC などプロテアソーム機構にもとづく分解薬とは異なる特徴を出すことができる。1) D. Takahashi et al., Mol Cell 2019, 76, 797. 2) D. Takahashi et al., J Med Chem 2023, 66, 12342.3) Z. Li et al., Nature 2019, 575, 203.4) J. Lee et al., Mol Neurodegeneration 2023, 18, 41.

シンポジウム 28

SY-28-1 O 型糖鎖修飾による APP プロセシングの制御

赤阪 啓子
東京都健康長寿医療センター研究所老化機構研究チーム分子機構

翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾は、タンパク質の安定性や溶解性、立体構造などの物理的性質に影響を与え、タンパク質の品質管理、分子間の相互作用を制御している。したがって糖鎖は発生や分化などの生命現象や免疫やがんなどの疾患に深く関与することが知られている。また、加齢などの環境要因によって糖鎖構造が変化することが報告されている。

生体を構成する分泌型・膜結合型タンパク質の多くが糖タンパク質である。アルツハイマー病の病理学的特徴である老人斑は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) がセクレターゼに切断されることによって生じるアミロイド β タンパク質 ($A\beta$) が蓄積して形成される。APP も糖タンパク質であり、APP は Asn に結合する N 型糖鎖を 2 つ、Ser あるいは Thr に結合する O 型糖鎖を複数有している。O 型糖鎖修飾は、腫瘍壊死因子 TNF- α や IL-6 受容体、線維芽細胞成長因子 FGF23 などプロテアーゼによって切断されることを阻害する一方で、受容体型チロシンプロテインキナーゼ ErbB4 や Notch1 受容体の切断を促進するなど、膜タンパク質の細胞外ドメインの切断を調節していることが示唆されている。こうした知見に基づき、我々は APP 上の O 型糖鎖がセクレターゼによる APP の代謝、さらにはアルツハイマー病発症に関与している可能性について解析を行ってきた。今回は孤発性アルツハイマー病の進行にともなう O 型糖鎖関連遺伝子 ppGalNAc-T の発現変化と O 型糖鎖による $A\beta$ 産生抑制について報告したい。

SY-28-2 N型糖鎖合成酵素の活性・特異性の制御と神経機能

木塚 康彦

岐阜大学糖鎖生命コア研究所

糖鎖は最も豊富な翻訳後修飾である。その微細な変化がタンパク質機能を大きく変化させることから、タンパク質の糖鎖構造とその変化を解析することは、生理学的にも病理理解にも重要である。中でも、N型糖鎖は普遍的な糖鎖で多様な構造を持つ。その構造多様性を生む要因の一つが2-5つの分岐であり、その数は糖鎖が付加されるタンパク質や細胞により異なる。我々は、N型糖鎖の分岐形成酵素に着目し、そのタンパク質特異的な修飾機構や、神経などにおける機能についての研究を進めている。

N型糖鎖の分岐は、GnT-I~V (MGAT1~MGAT5) と呼ばれる糖転移酵素により形成される。最近我々は、がんに関連するGnT-Vについて、立体構造の解明や (Nat. Commun., 2018)、細胞外小胞を介した細胞間伝搬などを明らかにした (iScience, 2022)。また、糖尿病と関わるGnT-IVの構造中に特有のレクチンドメインが存在し、新たな糖鎖修飾機構の存在を明らかにした (Commun. Biol., 2022)。

さらに、GnT-IIIは脳で最も強く発現し、神経機能や関連疾患と深く関わる。我々は、GnT-IIIの発現がアルツハイマー病で上昇し、GnT-IIIをKOしたモデルマウスでは、アミロイドβの蓄積が大きく減少することを見出した (EMBO Mol Med., 2015)。その機構として、アミロイドβを産生するBACE1がGnT-IIIにより修飾を受けることで細胞内局を変化させることを発見した。また最近、BACE1の他にも、GluA, NCAMなどのタンパク質がGnT-IIIにより修飾されることや、GnT-III KOマウスにおける領域特異的な神経活動の低下やニューロンの形態異常などを見出している。本講演では、GnT-IIIを初めとするこれら酵素の制御機構や神経との関わりについて紹介したい。

SY-28-4 ガラクトース転移酵素の中樞神経系機能に関する重要性

吉原 亨^{1,2}

¹ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社、²(研究実施時の在籍機関)京都大学医学研究科附属動物実験施設

ガラクトース転移酵素は、糖タンパク質や糖脂質などの糖鎖の非還元末端にガラクトースを転移する酵素である。その結合様式によって4種類に分けられ、各々が複数の遺伝子からなるファミリーを形成している。演者が金沢大学ならびに京都大学在籍時には、浅野雅秀教授ご指導の下、特に中枢神経系で強く発現するβ1→4ガラクトース転移酵素 (β4GalT) のノックアウトマウスを作出・利用し、高次脳機能、中枢神経系構築におけるいくつかのβ4GalT機能について研究を進めてきた。中枢神経系において、特に複合型N型糖鎖上にガラクトースを転移する酵素はファミリー遺伝子のβ4GalT2であることが示唆されてきた。浅野研究室で作出されたβ4GalT2欠損マウス (β4GalT2KO) を対象として、中枢神経系機能に関する様々な解析を実施した。各種の行動解析を実施したところ、β4GalT2KOマウスは空間学習・記憶と協調運動に障害が認められた。組織学的解析からは、小脳プルキンエ細胞の配列に乱れがあり、この異常が運動機能の障害を引き起こしたと考えられた。脳内ではHNK-1糖鎖とポリシアル酸 (PSA) の機能が顕著であり、これらの根幹部分にあるガラクトースが欠損することで、神経ネットワークの形成や神経可塑性に機能不全が生じることを想定した。PSAの発現は野生型と同程度であったが、神経可塑性 (LTP) に重要とされるHNK-糖鎖は大脳皮質や海馬でほとんど発現が消失しており、これが学習・記憶障害の一因であることが示唆された。他方、中枢神経系の構築に関してはβ4GalT5とβ4GalT6がガングリオンに代表されるスフィンゴ糖脂質形成への重要性も論じられてきた。浅野研究室にて作出されたβ4GalT5、および古川鋼一先生より譲渡いただいたβ4GalT6欠損マウスを用いた解析についても報告したい。

SY-28-3 老化皮膚における幹細胞の糖鎖変化と機能的役割の解明

佐田亜衣子^{1,2}

¹九州大学生体防御医学研究所、²熊本大学国際先端医学研究機構

近年、組織の加齢性機能低下の一因として、分化細胞の供給源である幹細胞の老化 (ステムセルエイジング) が提唱されている。しかし、幹細胞老化に関する知見の多くは個々の遺伝子やゲノム制御に着目したもので、解析の難しいタンパク質の修飾やダイナミクスの視点からの研究が遅れている。

細胞表面の糖鎖は「細胞の顔」とも呼ばれるように、細胞の種類や状態によって変化する。タンパク質や脂質を修飾する糖鎖は、細胞間コミュニケーションやシグナル伝達、細胞外マトリクスとの接着などに関わり、発生やがん化、炎症といった多様な生命現象を司る。個体や細胞の老化プロセスにおいても、血清や線維芽細胞、脳や筋肉などでシアル酸の変化が観察される。一方、組織幹細胞など微量の生体サンプルを用いた糖鎖解析は技術的に困難であり、老化における糖鎖の機能的意義については不明な点が多い。

我々はこれまでに、レクチンアレイ技術を用いることで、マウス表皮幹細胞では加齢に伴い高マンノース型からシアル酸に富んだ複合型へと、糖鎖修飾パターンがダイナミックに変化する「グライコームシフト」が起こることを見出した。このような糖鎖変化を検出するレクチンプローブとして、rHeltuba、rGal8Nを同定した。さらに、シアル酸の付加に働く糖転移酵素 (St3gal2、St6gal1)、およびマンノースの分解に働く酵素 (Man1a) が、加齢した表皮幹細胞では有意に発現が上昇すること、また、培養表皮幹細胞において、老化型糖鎖パターンを誘導すると幹細胞の増殖が顕著に低下することから、糖鎖の変化は機能的にも重要である可能性が示唆された。現在は、St3gal2、St6gal1、Man1a 遺伝子を発現誘導することで、高齢型の糖鎖を持つマウスモデルを作製し、糖鎖に起因する皮膚老化表現型の解明とコアタンパク質の同定に取り組んでいる。本講演では、糖鎖を介した皮膚老化メカニズムとバイオマーカーとしての可能性について議論したい。

シンポジウム 29

SY-29-1 遺言能力の有無が争点となった遺言無効確認請求訴訟判例の分析

成本 迅^{1,2}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学、²一般社団法人日本意思決定支援推進機構

高齢者数、及び高齢者が保有する資産の増加を背景に、遺言の件数が増えている。公正証書遺言の件数は平成21年に77,878件であったものが、平成30年には110,471件に増加し (日本公証人連合会, 2018)、自筆証書遺言については法務省の調査に基づく推計によれば現時点で作成している者は200万人を超えているとされ、今後さらなる増加が見込まれている。それに伴って、認知症等で判断能力が不十分な高齢者の作成した遺言について、被相続人の死後になって遺言能力を理由に、相続人が他の相続人を相手取って遺言能力無効確認訴訟を提起する事例が増えている。

われわれは、遺言能力が問題となった判例について医学的観点から検討した (高齢者のケアと行動科学, 2021年, 26巻, p122-131)。2016年に一審判決が出た遺言無効確認請求訴訟のうち遺言能力の有無が争点となっているものは25件あり、うち無効の判決がでたものは公正証書遺言17件中5件、自筆証書遺言8件中2件であった。認知機能低下の記載があるものが22件あり、うち認知症の病名がついている事例が10件あった。精神症状を伴っている事例は13件あった。当日は、個々の判例について紹介し、遺言能力がどのように推定されているかについて紹介したい。

SY-29-2 遺言作成実務における遺言能力確認の実際

椎名 基晴
椎名法律事務所

遺言はどのようにして作成されているのか、そして本人が亡くなった後に、どのように取り扱われているのか。遺言能力の鑑定の経験がある人や、実際に遺言書を見たことがある人でないと、具体的な遺言作成の場面をイメージすることは難しいかもしれない。民法は15歳以上の人が遺言を作成できる（つまり遺言能力がある）と定めているが、遺言能力の程度についてはほとんど定めていない。そのため、認知症の人はよほどの場合以外は遺言書を作成することが認められている。遺言は、短歌のように短い文で簡潔に作成されることもあれば、複雑な内容が書かれたものもあり様々である。認知症の遺言者が生前にどこまで複雑な内容の遺言を作成することができたのか、その遺言の有効性が争われることがある。弁護士は法律の専門家として遺言の有効性に気を配りながら、多くの遺言書の作成に関わっている。専門的な医学的知見の無い弁護士がどのようにして認知症の（あるいは認知症と思われる）顧客の遺言能力の程度を把握して遺言作成業務を行っているのか、遺言の種類・遺言をめぐる人間関係・遺言の作成経過などさまざまな状況をふまえながら、遺言作成実務における遺言能力確認の実際について解説する。

SY-29-4 遺言能力スクリーニング検査の実装

樋山 雅美^{1,2}
¹一般社団法人日本意思決定支援推進機構、²京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

一般社団法人日本意思決定支援推進機構は、「高齢者の地域生活を健康時から認知症に至るまで途切れなくサポートする法学、工学、医学を統合した社会技術開発拠点」の研究成果の社会実装を目指して設立された非営利団体である。遺言能力スクリーニング検査は、当機構が運営しており、現在までに5件を実施した。受検者の属性は、男性2名、女性3名、平均年齢86.4±12.2歳であった。また、各項目の平均点は、1) 遺言場面に関する判断（10点満点）が8.4±1.1点、2) 基本的金銭概念（12点満点）が8.8±2.7点、3) 遺言に関する単語問題（6点満点）が5.2±0.8点であった。同時に実施した改訂版長谷川簡易知能評価スケールの平均は22.4±3.9点であった。

遺言能力スクリーニング検査は、遺言場面に関わる判断能力を直接的に評価するという性格上、本人の最大の能力を引き出すことを目的としているが、超高齢の受検者が多いため、質問項目の提示においては、聴覚や視覚、意欲、集中力の低下といった加齢性の変化に配慮した柔軟なコミュニケーションが求められる。実際、検査時には、理解を促すために、結果に影響が出ない範囲を見極めつつ、通常の認知機能検査とは異なる教示の言い換え等を行った。

本シンポジウムでは、受検目的や検査結果の活用意義について、受検者やその家族、サポートを行う弁護士からのフィードバックを紹介するとともに、実装するにあたっての課題や必要になる検査スキル、及び今後の展望について説明する。

SY-29-3 遺言能力スクリーニング検査の開発

江口 洋子¹、加藤 佑佳²、樋山 雅美²、飯干紀代子³
¹慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室、²京都府立医科大学大学院精神機能病態学、³志学館大学人間関係学部心理臨床学科

遺言能力を評価する検査は本邦では存在せず、遺言作成時の能力の推定に関しては、改訂版長谷川簡易知能評価スケールやMini-Mental State Examinationなどの既存の認知機能検査が利用されている。しかし、これらの認知機能検査は見当識や注意力、記憶力など認知機能全般を評価する検査であり、遺言能力に関連した項目は含まれていない。遺言能力は、遺言の内容の複雑さや周囲に及ぼす影響の大きさによって、求められる能力のレベルは異なると考えられ、一律に認知機能検査のカットオフ得点をもとに決めることは難しい。我々は医学、心理、法律の各専門家によって、生物学的妥当性の高い仮想状況下の相続場面課題を作成し、遺言能力レベルを評価することを目的として遺言能力スクリーニング検査を開発した。本検査は、A. 遺言場面に関する判断：架空の遺言場面を設定し、遺言場面の状況を理解・認識して論理的に判断できるかをみる項目、B. 基本的金銭概念：小銭や紙幣の認識、日常生活における買い物や価格の比較などを行い、金銭に関連する基本的な事項を理解し、認識できるか、金銭の活用について論理的に判断できるかなどをみる項目、C. 遺言に関する単語問題：遺言にまつわる単語の意味を正しく理解しているかをみる項目、で構成されている。

本シンポジウムでは、検査の作成プロセスと検査内容について説明する。将来的には遺言能力のスクリーニングが可能になることで、遺言者が自らの遺言に関する意思決定能力を把握したり、遺言者を取り巻く家族や、弁護士、司法書士などの法律専門職が、本人の生活ならびに社会活動を効果的かつ適切に支援したりできるようになることが期待される。

本検査の開発は文部科学省革新的イノベーション創出プログラム(COI) トライアルとして採択された「高齢者の地域生活を健康時から認知症に至るまで途切れなくサポートする法学、工学、医学を統合した社会技術開発拠点」で実施された。

シンポジウム 30

SY-30-1 BPSD 概念の歴史的意義とその脱構築

品川俊一郎
東京慈恵会医科大学精神医学講座

認知症者の呈する興奮や妄想などの症状への対応や予防は臨床場面での重要な課題である。これらの症状は本邦ではかつて「問題行動」と捉えられ、その後は「行動障害」や「周辺症状」という呼び方もあった。BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) の概念は1990年代に国際老年精神医学会 (IPA) によって提唱され、本邦でも普及した。BPSDの概念は、認知症のさまざまな症状に注目する必要がある点、心理・社会的因子に目を向ける必要がある点、BPSDは対応可能である点を明確にし、ステイグマを与える古い用語からの脱却にも貢献した。一方で包括的な概念として普及したがゆえ、多様な病態による様々な症状を一括りにしてしまい、「BPSD」というだけで理解したつもりになり、思考停止に陥るといった新たな問題も生まれた。そのため英国から、理解のパラダイムシフトとして「チャレンジング行動」という考え方も提唱されている。研究分野ではBPSD概念の成立と前後して、NPI (Neuropsychiatric Inventory) などの評価尺度が確立し、症状をその種類と頻度、重症度で量的に評価することが可能となった。評価尺度を用いた、認知機能検査との関連、神経画像との関連、血液バイオマーカーとの関連など多くの研究がこの四半世紀で生まれた。一方でそれらの結果は必ずしも一致していない。スケール化することで心理・社会的な側面と神経疾患そのものの病態を同一の評価尺度で扱うことの危険性も指摘されている。本発表では疾患修飾薬時代に向け、BPSD概念の歴史的意義とBPSD概念の脱構築の必要性について論じる。

SY-30-2 認知症ちえのわ net による BPSD の対応について

吉山 顕次¹, 佐藤 俊介², 小杉 尚子³, 敷井 裕光⁴, 池田 学¹
¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²医療法人松柏会榎坂病院, ³専修大学ネットワーク情報学部, ⁴高知大学医学部神経精神科学講座

認知症の症状は大きく分けて、認知機能障害と行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) に分かれる。BPSD は認知機能障害以上に日常生活上の障害や家族の介護負担、早期からの施設入所の原因となるという点、予防、治療、コントロールが可能という点で、中核症状よりも治療においてより重要な症状である。現在、疾患修飾薬の臨床場面での使用に向けて、調整が進められているが、この疾患修飾薬は中核症状に対する効果は期待できるが、BPSD に対する効果は検証されていない。BPSD の治療としては、非薬物療法が第一選択となる。BPSD の治療の目標をどのように設定するかについて、介護者の介護疲れを考え、介護負担をいかに軽減するかという事が重要であり介護者のケアも治療の一環である。そして、介護者が孤立しないように相談できる場、情報を得る場が必要である。このような場として、我々の認知症ちえのわ net が挙げられる。多彩な BPSD に対するいろいろな対処法を、一つずつ RCT を行って検証することは困難であるため、認知症ちえのわ net は集合知を正答とするという立場をとっている。認知症に携わっている人が BPSD に対して対応法を実践し、そのケア体験が奏功したかどうかを入力し、ちえのわ net にケア体験が蓄積され、専門医がこのケア体験を確認し、奏功確率を計算し、介護者がちえのわ net で対応法を知る、というのが認知症ちえのわ net の仕組みである。ここでは、認知症に携わっている人によるケア体験の投稿が重要であり、入力しやすいようにスマートフォンによる音声入力を利用することもできる。この認知症ちえのわ net を認知症医療にかかわる人が利用することで、認知症の治療がより上手いくことが期待できる。

SY-30-4 新時代の BPSD への薬物療法はどうあるべきか？

永田 智行
 あいらの森ホスピタル認知症疾患医療センター

1999 年国際老年精神医学会におけるコンセンサス会議で「認知症の行動と心理学的症状 (BPSD)」が定義された。妄想、幻覚、焦燥、抑うつ、不安、脱抑制、易怒性、異常行動などの下位症状から構成され、約 9 割が何らかの BPSD を経験するとされる。介護者にとって避けては通れない課題で、心理的・身体的負担を増加させるだけでなく、施設の早期化や経済的負担の増悪を生じる。現在、生物心理社会モデル (Bio-psycho-social model) に基づく病態の解明と、症状の緊急性の 2 つの側面から各症状への治療方針が選択される。日本神経学会認知症疾患治療ガイドライン 2017 では、症状の緊急性の評価 (1. 大うつ病の状態、2. 他者に危害を加える可能性が非常に高い妄想、3. 自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性) を行い、緊急性のない BPSD に対しては、その原因の評価と是正を行い、同時に非薬物療法を行うことを推奨している。一方で、非薬物療法で改善しない BPSD には向精神薬を中心とした薬物療法が開始され、使用する際も低用量から漸増し、短期間での薬効の評価を行い、症状が改善した場合には数か月を目途に終了することが推奨されている。一方で、アルツハイマー病 (AD) の病状促進に関連のあるアミロイド-β (A-β)、タウ蛋白といった原因蛋白の検出がリアルタイムで可能となり、より早期の予防が疾患修飾療法によって可能となった。また、A-β と高齢者うつ病や軽度行動障害 (MBI) との関連性、治療効果への原因蛋白による影響などの報告を受け、それらバイオマーカーを観察しながら、向精神薬の限定的な使用と疾患修飾療法の組み合わせを念頭に、長期的な治療戦略の見直しも今後検討課題となる。本発表では、それら先行研究の知見、薬物療法による治療指針の現況、BPSD への薬物療法の歴史的経緯にふれ、疾患修飾療法実用後の新たな治療戦略を踏まえた展望について概説していく。

SY-30-3 BPSD ケアプログラムの開発、効果検証、普及：東京都での取り組みについて

西田 淳志
 東京都医学総合研究所社会健康医学研究センター

認知症の人が住み慣れた場所や地域で生活を継続していくためには、行動心理症状への心理社会的ケアの水準を高めることが不可欠である。東京都医学総合研究所は、2016 年以降、東京都と連携し、施設環境のみならず在宅環境においても有効な BPSD ケアプログラム (日本版 BPSD ケアプログラム) を開発し、その効果検証と社会実装を進めてきた。スウェーデン・ルンド大学の協力を得て開発された日本版 BPSD ケアプログラムは、都内 3 つの自治体の協力を得てランダム化比較試験を実施し、その有効性を確認 (Nakanishi & Nishida, Int J Geriatr Psychiatry, 2018; Nakanishi & Nishida, J Alzheimers Dis, 2018)。その後、東京都と連携して社会実装を進め、すでに都内 42 の自治体に普及、1200 人以上の実践者を養成している。また、日本版 BPSD ケアプログラムの普及を推進する指導者 (インストラクター) もすでに 50 名以上養成され、各基礎自治体にて普及活動を展開している。本発表においては、効果と普及性を両立させた日本版ケアプログラムの概要について報告させていただくとともに、日本版 BPSD ケアプログラムを含め、各国での類似の取り組みの成功例・失敗例から行動心理症状への心理社会的アプローチの要点を明らかにしたい。

シンポジウム 31

SY-31-1 高齢者の幻覚妄想を Mild Behavioral Impairment の観点から捉える

今井 鮎
 京都市立医科大学医学研究科精神機能病態学教室

高齢者の幻覚妄想は精神科の日常診療でよく遭遇する症状であるが、それは Mild Behavioral Impairment (MBI) と診断できるかもしれない。MBI とは、50 歳以降から始まった行動や性格の変化が 6 ヶ月以上持続し、対人関係や社会機能に支障をきたしている場合、そして認知症を含む他の疾患が除外された場合に診断される疾患概念である。認知症を認知障害と行動障害の軸で捉えた場合、Mild Cognitive Impairment (MCI) や Subjective cognitive decline (SCD) は認知障害の軸における認知症の前段階であるが、MBI は行動障害の軸における認知症の前段階であると言える。MBI の神経基盤に関する研究をまとめたレビューによると、MBI は認知症の病理学的変化を背景に出現している可能性があり、認知症の前駆症状と捉えられる。MBI 評価のためのチェックリストは日本語版も開発されており、症状によって意欲低下、情動調節障害、衝動制御障害、社会的な不適合、感覚や思考内容の異常 (妄想や幻覚) の 5 つのドメインに分類できる。疾患修飾薬の開発が進む今日、このような簡易な方法で認知症の前段階を拾い上げられる可能性があるという点で、MBI は世界的に注目されている。ドメインごとの研究も進んでいるが、共通の神経基盤をもつつも異なる部分もあることがわかっており、それが将来の病態予測につながる可能性がある。中でも妄想・幻覚のドメインは認知症発症リスクが最も高いが、発症初期段階では Very late onset schizophrenia like psychosis (VLOSLP) や妄想性障害などの精神病圏の疾患との鑑別が難しく、経過の中で明らかになることも多い。この講演では、妄想や幻覚を呈し MBI と診断されたが、経過の中で認知症に移行した代表的な症例を通して、MBI 診療の実際について紹介する。

SY-31-2 メランコリー症例の微小妄想について工藤 弘毅^{1,2}¹西毛病院, ²聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科

確立したバイオマーカーの少ない精神医学領域において、従来、臨床診断は精神病理学的観点から特徴的臨床症候や臨床経過を熟慮して行われてきた(=「従来診断」)。従来診断は現行の診断体系(=ICDコード分類やDSM-5等)と質的に異なり、治療後も見据えた症例定式化の要素を含む、初老期以降にみられる代表的な従来診断の類型である「メランコリー」は、匿病や根源的不安の急性発症といった独自の臨床的特徴を備え、一般的な「初老期・老年期うつ病」と異なる独立した臨床単位として知られるが、現行の診断体系はこれらを区別していない。

Kraepelin EはPsychiatrie 6. Aufl. (1899)において「感情性の障害だけでなく、メランコリーの臨床像は通常、妄想形成Wahnbildungenを必要とする。それは特に罪業妄想であるが、被害念慮や心氣的観念も含んでいる。」と述べ、メランコリーにおける微小妄想の重要性を強調している。本発表では症例を通じてメランコリーの微小妄想、及びメランコリーという類型の臨床的有用性について検討したい。

SY-31-3 高齢者の幻覚・妄想の臨床—妄想症被害型の臨床—小林 良太¹, 川勝 忍², 森岡 大智¹, 鈴木 昭仁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

妄想症は、1つまたはそれ以上の妄想が少なくとも1か月持続し、妄想またはそれから波及する影響を除けば、機能は著しく障害されておらず、行動は目立って奇異であつたり、奇妙でないことを特徴とする。下位分類として、ある人物が自分に恋愛感情をもっているという被害型、卓越した才能または見識をもっているという確信や重大な発見をした確信を持つ誇大型、自分の配偶者や恋人が不貞を働いているという嫉妬型、陰謀を企てられている、騙されている、見張られている、嫌がらせをされているなどの確信を持つ被害型、悪臭を放っている、体内に寄生虫がいる、体のある部分がいびつあるいは機能していないなどの身体機能または感覚に関する確信を持つ身体型に分けられる。このうち、最も多いのが被害型である。

精神科領域では、従来から選発性パラフレニーや接触欠損パラノイドなどとしても知られ、社会的な孤立が妄想の背景にあることも想定されている。

妄想症は、若年群に発症することもあるが、好発年齢は高齢者であるため、軽度認知障害を持っていることもしばしばあり、初期の認知症との鑑別が難しいことがある。さらに、近年、妄想症は、アルツハイマー病(AD)やレビー小体型認知症(DLB)、嗜銀顆粒性認知症(AGD)などの、神経変性疾患の前駆状態である場合もあることが知られ、ADであればアミロイドPETや脳脊髄液検査、DLBであれば指標的バイオマーカー(ドパミントランスポーターSPECT、心臓交感神経シンチグラフィ、ポリソムノグラフィ)を適用することによって、それらの神経変性疾患の前駆状態としての妄想症を検出することが可能であり、今後、妄想症の背景病理としての神経変性疾患の有病率調査が期待される。

本講演では、認知症が疑われ認知症疾患センターに受診した、軽度認知障害を伴う妄想症、主に被害型の臨床像について提示し、妄想症と認知症の境界について議論したい。

シンポジウム 32

SY-31-4 高齢者の「口腔内セネストパチー」

稲村 圭亮

東京慈恵会医科大学精神医学講座

実臨床の場面で、高齢者の不定愁訴はよくみかけられる症状である。しかし、その中でも治療に難渋し、強固なものとして口腔内セネストパチーが挙げられる。口腔内セネストパチーは向精神薬に抵抗性を示し、さらには患者の訴えからポリファーマシーへと発展し、患者のQOLを著しく下げるといった問題がある。口腔内セネストパチーについて、20世紀初頭より「身体の妄想」としてとらえられ、疾患単位としては現在は「妄想性障害身体型」や「体感幻覚性統合失調症」として捉えられているようである。しかし、それらの疾患群に口腔内セネストパチーが当該するとして、抗精神病薬の治療は効果を示さず、副作用のみ前景に出るといった悪循環におちいることが多い。しかし、近年、このような「妄想性障害」や「統合失調症」としての分類ではなく他の疾患の一症状としてみるべきという議論がある。そのなかでも身体的不定愁訴を呈する疾患群として身体症状症が挙げられるが、演者は、口腔内セネストパチーは身体症状症と連続性を有する疾患と考えている。当日は、身体症状症の視点から口腔内セネストパチーへの変遷について論ずる予定である。

SY-32-1 孤発性・家族性ADにおけるAβ産生と老人斑の再考

角田 伸人

同志社大学生命医科学部神経病理

世界が目目してきたアミロイドβタンパク質(Aβ)に対する抗体療法は、アルツハイマー病(AD)の治療に効果を示し、これからのAD治療戦略が大きく変わろうとしている。この抗体の作用は、Aβが凝集して蓄積する前のフィブリルに対するものであると考えられており、このAβフィブリルが認知機能障害に重要とされる。しかし、正常脳においてもAβは産生され速やかに排出されているが、AD発症へ至る脳では蓄積へ向かう。その結果、Aβが凝集し、老人斑が形成される。そのため、脳内におけるAβ存在様式の変化を早期に知ることのできるバイオマーカーが必要とされている。上記の抗体療法の結果より、蓄積前のAβが認知機能へ影響を及ぼす可能性が高い。では神経病理学的特徴である老人斑は、ADの病態に重要ではないのか? またAβフィブリルが認知機能を低下させるのであれば、タウタンパク質の神経原線維変化による認知機能障害との関連性は何か? など疑問がある。老人斑に関する数多くの先行研究から、主要な構成分子はAβ42であることに疑いはない。ところがAβの産生機序を見ると、Aβ42以外のAβ分子も数多く産生されている。これらの各Aβについての蓄積は、Aβフィブリルやオリゴマーなどに比べると報告は少なく、注目度も低い。そこで本セッションでは、孤発性・家族性ADにおけるAβ産生と蓄積についてあらためて振り返り、各Aβの蓄積と、そこから見えてきた病理学的知見について紹介したい。

SY-32-2 Quantification of higher order A β assemblies in human brain, CSF, and plasma : oligomer or fibril?

Lei Liu

Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School

Alzheimer's disease (AD) pathogenesis is closely associated with the presence of high-order amyloid β -protein assemblies, particularly soluble oligomers of amyloid β (oA β). Despite the substantial evidence supporting their role in disease initiation, no validated assays for specifically detecting and quantifying oA β in human blood currently exist. In response to this need, we have developed an ultrasensitive immunoassay that utilizes a novel capture oA β antibody (71A1) in conjunction with the N-terminal antibody 3D6 for precise oA β quantification in human brain, cerebrospinal fluid (CSF), and plasma. Our innovative approach incorporates two new antibodies (71A1 and 1G5) that exhibit remarkable oA β selectivity. These antibodies not only label A β plaques in non-fixed AD brain sections but also possess the unique ability to neutralize the synaptotoxic effects induced by oA β derived from AD brains. The 71A1/3D6 assay demonstrates excellent dilution linearity in both CSF and plasma, devoid of any matrix effects. Furthermore, it exhibits good spike-recovery and specific immunodepletion, ensuring accurate and reliable oA β quantification. Moreover, we have embarked on a journey to explore the potential of purifying these high-order assemblies for structural analysis. This endeavor aims to shed light on their identities and their intricate relationship with the etiology of AD. Our immunoassay and structural analysis approach hold the promise of advancing our understanding of AD pathogenesis and potentially opening new avenues for therapeutic intervention.

SY-32-4 末梢 A β はインスリン分泌を抑制する調節因子として働く

富山 貴美

大阪公立大学大学院医学研究科

2型糖尿病はアルツハイマー病 (AD) の危険因子として知られているが、その機序についてはよくわかっていない。AD では A β の脳内蓄積が神経変性に至る病理カスケードを開始させるが、A β は脳内ばかりでなく血液中でも検出される。血液 A β は脳由来であり脳のアミロイド病変を反映するという考えのもと、AD の診断マーカーとして使われ始めている。しかし、A β の前駆体 APP や A β 産生酵素である β セクレターゼや γ セクレターゼは様々な末梢組織で発現している。さらに、ヒトやマウスにおいて、グルコースやインスリンを体性負荷すると血漿 A β が一過性に上昇することが報告されている。これらの事実から、我々は、血液中の A β はグルコースあるいはインスリン感受性の末梢組織で産生され、糖代謝に何らかの役割を果たしているのではないかと考えた。この仮説を検証するため、我々は、A β 分泌に対するグルコースとインスリンの効果、およびインスリン分泌に対する A β の効果を *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* で調べた。その結果、A β はグルコース刺激により膵 β 細胞からインスリンとともに分泌され、インスリン刺激により脂肪細胞、骨格筋細胞、肝細胞からそれぞれのオルガノカインとともに分泌されることがわかった。また、分泌された A β はグルコース刺激による膵 β 細胞からのインスリン分泌を抑制し、血液からのグルコースクリアランスを遅らせることも明らかとなった。以上の結果は、末梢 A β がインスリン分泌を抑制する調節因子として働くことを示唆している。高血糖や高インスリン状態が続く 2型糖尿病では高 A β 血症となり、これが原因で脳からの A β 排出が抑制される可能性がある。また、血液 A β は食事によって大きく変動することも示された。我々の発見は、2型糖尿病と AD を結び付けるひとつの機序を示唆するとともに、AD 診断での血液 A β の使用に警鐘を鳴らすものである。

SY-32-3 A β 凝集体の毒性とその制御

小野賢二郎

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) の病因蛋白であるアミロイド β 蛋白 (amyloid β -protein : A β) が凝集していく過程では、無構造の A β モノマーから β -シートへの構造変換を起こし、続いてオリゴマーが形成され、プロトフィブリル、さらには幅約 10nm の成熟線維である A β 線維が形成される。従来脳アミロイドとして蓄積する不溶性の A β 線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、最近、より毒性の強い凝集体として、可溶性オリゴマーの研究に注目が集まっている (オリゴマー仮説)。

我々は、プロトフィブリルが細胞膜に局所的な影響 (細胞内への Ca 流入) や膜全体に及ぶ影響 (活性酸素の上昇、脂質過酸化の増加等) により傷害を与えて神経毒性を発揮することを証明した。

低分子オリゴマーの毒性に関して、我々は、以前に光誘発架橋法を用いて A β オリゴマーを安定化した状態で抽出し、ダイマー、トリマー、テトラマーがモノマーに比し、 β -シート構造の割合だけでなく、細胞毒性も増加し、特にモノマー→ダイマーの過程が AD の重要な治療ターゲットになる可能性があることを示した。また、Irie らは、構造変換段階である 22 番目のグルタミン酸と 23 番目のアスパラギン酸付近においてターン構造を有する A β 1-42 毒性コンホマーは A β モノマーのなかでも特にオリゴマーを形成しやすく神経毒性が高いことを報告している。

上述の A β 凝集体やコンホマーを標的にした抗体療法の開発も進んでおり、一部は臨床試験、更には上市の可能性も見えてきている。

シンポジウム 33

SY-33-1 認知機能に及ぼすアルコールの影響

伊藤 満, 金 泰希, 石渡 春花, 大井 円香, 木村 充,
樋口 進, 松下 幸生¹

独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター

長期間にわたる大量飲酒の結果として、とりわけ高齢のアルコール依存症者では認知機能に低下のみられることが知られている。実際、当院で行った MMSE の平均得点を年代ごとにみると、20 代では 28.38 点であるものの、60 代では 25.38 点、70 代以上では 23.16 点であった。さらに、MMSE においてカットオフ (23/24) を下回った患者の割合は、40 代までは 5% 未満であるのに対して、50 代から徐々に上昇し、70 代以降では 45.7% がカットオフを下回っていた。

アルコール依存症における神経心理学的検査の特徴について、これまでに多くの研究が報告されている。それによると、知能検査では IQ の低下を認めないものの、特に複雑な空間構成課題で障害が明らかになると考えられている。また、遂行機能、記憶力、メタ認知における低下が認められている。

このような認知機能低下は、アルコール依存症者の治療転帰との関連があるといわれている。たとえば、遂行機能を測定する検査が高得点であったアルコール依存症者は、治療プログラムからの脱落率が有意に低く、その後の断酒継続率も高かったという。

高齢の患者では認知症を合併するような場合もあることから、入院中の治療方針を検討する際のみならず、退院後のケアプランを考えたり、治療転帰を予測したりするうえで、認知機能低下をアセスメントすることが重要となる。本発表においては、1. アルコール依存症における認知機能低下の特徴、2. 認知機能低下と治療転帰との関連について、先行研究を紹介しながら報告したい。

SY-33-2 アルコールによる中枢神経へのダメージ

松井 敏史

旭神経内科リハビリテーション病院千葉県認知症疾患医療センター

アルコールによる中枢神経障害は、急性にはアルコール中毒による意識障害や外傷性の中枢神経障害を、慢性には脳神経および脳血管障害を引き起こす。なかでもウェルニッケ脳症はアルコール依存症者に発症する代表的な急性神経中枢疾患であり、意識障害・小児失調性歩行・眼症状を3徴とする。治療は発症早期のビタミンB1大量投与が必要であるが、慢性期にはコルサコフ症候群へ移行し認知機能低下が持続する。

一方、ウェルニッケ脳症のエピソードがなくともアルコール依存症者では認知機能低下が一般的でMRI上、萎縮性変化に加え、脳梗塞・深部白質病変が高率に認められる。脳梗塞の頻度は60才台で50%と、地域高齢者の3~4倍の頻度である。voxel-based morphometry (VBM)を用いたMRIによる画像解析では、アルコール依存症患者のうち認知機能低下群では、通常アルコール依存症の萎縮で顕著な頭頂葉・前頭葉・小脳の萎縮のほか、視床・第3脳室・海馬・海馬傍回の萎縮が認められる。また、アルコール依存症者に限らず、地域高齢者においても習慣飲酒は脳血管障害のリスク因子であり、65歳以上の健康者を対象にした住民検診でMRI画像上の径5mm以上の無症候性脳梗塞の頻度は約25%であり、年齢・高血圧・喫煙・男性と並び習慣飲酒が含まれる。その他、骨粗鬆症、サルコペニアにも多量飲酒は関連しフレイルの促進因子である。

アルコールの神経毒性の原因物質として、アルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドの関与が指摘されている。アセトアルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型欠損型保有者(ALDH2*2アリル)と非保有者(ALDH2*1アリル)とで萎縮の程度に差異がないかを比較すると、アルコール代謝に関与するアセトアルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型の欠損型保有者で海馬の萎縮が強く認められる。

SY-33-4 介護施設におけるアルコール問題の現状松下 幸生¹, 真栄里 仁²¹独立行政法人国立病院機構久里浜医療センター, ²独立行政法人国立病院機構琉球病院

わが国で行われる飲酒実態調査では、飲酒する高齢者は他の年代比較しても少なくない。飲酒者が多いことから飲酒問題も決して少なくないと考えられる。しかし、介護施設における飲酒問題に関する調査はほとんど行われていないことから、介護施設における飲酒問題の実態について調査を行った。この調査は、全国の登録されている18,084カ所の介護事業所に対して、電子メールやFAXを用いて飲酒問題の有無や内容に関するアンケートへの回答を依頼し、ウェブにて回答を得た。すべての質問に回答が得られたのは、2,165施設で、回答率は12.0%であった。回答のあった施設におけるサービスの種類は、訪問介護が46%と最多であった。利用者の性別割合は、女性が65%、男性が35%と女性が過半数であった。過去1年間に飲酒問題があったと回答した施設は、全施設の17%であり、飲酒に関連した問題の内容は、飲酒時の暴言が49%と最多で、飲酒に伴う転倒・ケガ、サービスを断る、薬との併用、セクハラなどの性的嫌がらせの順に多かった。飲酒問題のある利用者の特徴に関する質問では、84%は男性で、女性は16%であった。年代別にみると、男性は65歳から74歳が30%と最も多く、75歳から84歳が27%であった。一方、女性は問題の件数は少ないが、年代にばらつきはなく、各年代で均等に問題が発生していた。飲酒問題に対する対処方法に関する質問では、利用者の飲酒状況の把握が71%と最多で、施設における飲酒ルールの整備、外部機関との連携が次いでいた。以上の結果より、介護施設においても飲酒関連の問題は珍しいものではなく、利用者の飲酒状況を把握する、利用者との間で飲酒ルールの整備するなどの対策が必要と考えられた。

SY-33-3 高齢アルコール依存症の特徴

木村 充

国立病院機構久里浜医療センター精神科

高齢化社会の進行に伴い、高齢者におけるアルコール問題の重要性は年々高まってきている。特に男性では、習慣飲酒者の割合のピークが高齢側にシフトしており、それに伴いアルコール依存症患者の中で高齢者が占める割合も高くなっている。高齢者では、様々な生物学的な要因から、少量の飲酒でも飲酒の影響を受けやすいため、比較的少ない量の飲酒であってもアルコールに伴う問題が顕在化することがある。高齢者のアルコール依存症は、定年退職、配偶者や家族との死別といった高齢者特有のライフイベントがきっかけとなり発症することが多い。社会的孤立あるいは孤独は健康上の問題のリスクを上げることが知られているが、孤独感が強い者はAUDITのスコアも高かったという報告がある。男性高齢者では女性高齢者に比べて周囲とのコミュニケーションが不足しがちであり、退職後の高齢男性が、社会的に孤立し孤独感を感じることを契機として飲酒を増加させることがしばしばある。一方で、高齢アルコール依存症者は、若年者に比べて飲酒の予後が比較的良好ことが示されている。特に、高齢になってからアルコール依存症を発症した者は、若年発症例よりも遺伝的素因や精神科合併症を持つことが少なく、心理的・社会的に安定しており、断酒を志すと成功することが多い。合併症の面からの特徴では、高齢アルコール依存症者では肝硬変や膵炎といった典型的な身体合併症を呈することが若年者より少ないが、身体衰弱やフレイルといった非典型的な身体問題を呈することが多い。認知症の合併も当然ながら多く見られ、物忘れが目立つことが主訴で病院に受診することはよくある。高齢者で飲酒問題を発見するためにはAUDITなどを用いてスクリーニングを行うことが有効である。介入の際は過度な直面化は避け、プライドを傷つけないような配慮が求められる。

シンポジウム 34

SY-34-1 遺伝性認知症を対象としたトライアルレディコホート (HED-TRC)

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

遺伝性認知症の多くは若年性認知症として発症するため、若年で発症することによる社会的・経済的な問題に直面する。加えて遺伝性であるが故に、血縁者への影響を含めた心理的な側面からの支援が求められる。一方でメンデル遺伝形式を示す遺伝性認知症は、原因となる病的バリエントを同定することで、背景病理や病態を推定できるメリットがある。原因遺伝子に基づく均一性が高い集団を対象としたコホート研究により、遺伝性認知症の病態・自然歴の解明、バイオマーカー開発が促進されることが期待される。このような背景のもと、令和5年度から病的バリエントを伴う遺伝性認知症の家系員を対象としたコホートの構築による観察研究 (hereditary dementia trial ready cohort, HED-TRC) がAMED認知症研究開発事業として開始された。HED-TRCでは、全国に12の臨床サイトを設置し、全国の医療機関から遺伝性認知症患者を組み入れ、標準化された臨床、画像データを取得する。また、血液を中心とした生体試料を収集し、遺伝性認知症のバイオマーカー研究を行う。本研究は治験に即応するためのトライアルレディコホートとしての役割も担い、観察研究を進めながら遺伝性認知症を対象とした治療法の開発のための臨床試験につなげる。対象となる遺伝性認知症はアルツハイマー病、前頭側頭型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、大脳白質型認知症などである。2023年12月から患者組み入れ開始を予定している。

SY-34-2 iPS細胞を用いた認知症の研究—治療薬スクリーニングから臨床試験へ—

井上 治久^{1,2,3}

¹京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門, ²理化学研究所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

超高齢社会においては、認知症の主なりリスク要因が加齢であることから、認知症患者数が爆発的に増加している。認知症の半数以上を占めるアルツハイマー病に関しては、疾患修飾薬による治療の時代を迎えつつあり、大きな変換点を迎えている。認知症が顕在化する以前から潜行する多くの生物学的側面が今後さらに解読され、治療薬、バイオマーカーの開発などととも認知症克服に向けて発展していくことが期待されている。

2007年に誕生したヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)を用いた治療薬研究の利点は、患者特異的な薬剤応答性を検出できることと、治療薬の有効な患者群候補を抽出できることである。

本シンポジウムでは、ヒトiPS細胞誕生後の、治療薬スクリーニングから家族性アルツハイマー病に対する医師主導治験(Repurposing bromocriptine for Aβ metabolism in Alzheimer's disease (REBRAnD) study)への私たちのiPS細胞を用いた認知症研究の取り組みを紹介するとともに、iPS細胞を用いた認知症研究のさまざまな視点について論じる。

SY-34-4 CADASIL に対するアドレノメデュリン (AMCAD 試験)

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

目的: CADASILには、疾患修飾療法が存在しない。血管作動性ペプチドホルモンであるアドレノメデュリン(AM)は抗炎症作用、血管新生作用、乏突起膠細胞分化促進作用を有し、慢性脳低灌流モデルの病態を改善させることから、CADASILに対する効果が期待される。

方法: AMCAD (AdrenoMedullin for CADASIL) 試験はCADASIL患者におけるAMの安全性と有効性を評価することを目的とする第II相試験である。60例のCADASIL患者を対象にAM静注投与を行い、180日間追跡調査する。主要評価項目はAM投与前と比較した、投与開始28日後におけるarterial spin labeling法により評価される前頭葉の脳血流変化率である。副次評価項目は、AM投与前と比較した、拡散テンソル画像により評価される白質線維路の拡散指標、頭部SPECT画像により評価される脳血流量、認知機能などである。既に治験実施期間は終了し、来年第1四半期に総括報告書が完成予定である。結論: AM静注療法はCADASILに対して安全かつ有効な治療であることが期待される。

SY-34-3 家族性アルツハイマー病に対する抗Aβ抗体と抗Tau抗体の併用療法

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

家族性アルツハイマー病はアルツハイマー病全体からすると1%にも満たない希少な疾患であるが、家系内での表現型の均一性と浸透率の高さから発症年齢の推定が可能であるといった特徴がある。すなわち子の世代がAPP, PSEN1, PSEN2のいずれかに変異を有すると、認知症を発症した親とはほぼ同じ年齢で認知症を発症する。APP, PSEN1, PSEN2の変異は、いずれも脳内Aβの蓄積亢進を介して若年性アルツハイマー病の発症を招く。未発症の変異保因者を含めた、APP, PSEN1, PSEN2変異による家族性アルツハイマー病の家系構成員の観察研究であるDIAN研究から、Aβの異常は発症の20年以上も前から始まっていることが明らかにされた。未発症のAPP, PSEN1, PSEN2変異保因者は前述の通り、発症年齢の推定が可能である。このことはAβマーカーが陽性であっても個人レベルでは発症年齢の推定ができない孤発性アルツハイマー病と大きく異なる点である。我々は国際共同研究として抗Aβ抗体と抗Tau抗体を併用することで、APP, PSEN1, PSEN2変異保因者の認知機能ならびにバイオマーカーの進行を抑制できるかを検討している。

シンポジウム 35

SY-35-1 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 認知症研究開発事業のこれから

秋山 治彦

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター

AMEDは、医療分野の研究開発の基礎から実用化までの一貫した推進体制の構築と研究開発の環境整備を総合的に行うことを目的とし、それに必要な研究助成を省庁横断的に行うため2015年に発足、2020年に改組が行われて、モダリティ(創薬手法や治療手段等)で分けた6つの統合プロジェクトと、7つの疾患領域(がん、生活習慣病、精神・神経疾患、老年医学・認知症、難病、成育、感染症)とを縦横の軸として交叉させる構造となった。認知症は、疾患領域としては「老年医学・認知症」領域に属し、モダリティから見ると、現在は、医療機器・ヘルスケア(PJ2と略)、ゲノム・データ基盤(PJ4)、疾患基礎研究(PJ5)の3つのプロジェクトで様々な研究事業が行われている。PJ2では、今後、非薬物的サービス、たとえば社会的活動等への参加やデジタル技術の応用などによる共生社会構築の支援、また、健康管理サービスによる早期検知などにおいて、特にこの領域に不足しがちなエビデンス構築を目指している。PJ4ではコホート研究を基盤として、ゲノムデータの解析、臨床症状や画像・バイオマーカーデータの大規模&長期の縦断的観察、未発症期~軽度認知障害期における認知機能や病理サロゲートマーカーの推移、それらとBPSD等の臨床像との関係などの解析が行われている。PJ4では、検査の高度化に伴い、研究を遂行できる医療機関に限られるようになり、被験者リクルートが難しくなってきたという問題が存在する。また、治療薬開発の標的が早期~未発症期に前倒しされ、病院の受診者を対象とした被験者のリクルートは困難になりつつある。これらはPJ4の今後の課題である。PJ5は基礎的な研究を臨床応用に繋いでゆくことを目指している。ここでは、病態解明にとどまらず、それを治療や検査のシーズに発展させることが求められる。PJ5の研究が目指す先には新規治療薬の開発がある。

SY-35-2 認知症研究の発展に貢献する今後の脳神経科学統合プログラム（仮題）

高橋 良輔

京都大学大学院医学研究科臨床神経学（脳神経内科）

エーザイ株式会社によって開発された認知症治療薬レカネマブの有効性が臨床試験で示され、米国、ついで我が国でもアルツハイマー病の進行を抑える治療薬として承認された。我が国は認知症進行抑制薬の市場で世界をリードする立場に立つことになったが、今後研究開発競争が世界的に激化することが予想される。また認知症の原因にはタウや α シヌクレインなどの蓄積も知られており、認知症の根本治療に向けて、疾患メカニズムのさらなる解明、これを基にした画期的な診断・治療等のシーズ開発が求められる。このためには「こころ」の基盤である脳の機能を理解することが重要である。脳は多様な神経細胞が複雑なネットワークを構築し、情報処理をするという特有の機能がある。このため脳科学研究では脳神経ネットワークの情報を効率的に解読する技術の開発、膨大なデータの蓄積と活用が求められる。この背景のもと、欧米で進む大型プロジェクトに比肩する脳科学推進プロジェクトとして文部科学省では「脳とこころの推進プログラム」を推進してきた。このプログラムのうち、「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」（「革新脳」）および「戦略的国際脳科学研究推進プログラム」（「国際脳」）が令和5年度で終了する予定である。令和5年6月にライフサイエンス委員会脳科学作業部会から「今後の脳科学研究の方向性について 中間とりまとめ」が発表された。この中で新規プロジェクトとしてこれまでの革新的技術・研究基盤の成果を発展させ、脳のメカニズム解明等を進めるとともに、数値モデルの研究基盤（デジタル脳）を整備し、認知症等の脳神経疾患の画期的な診断・治療・創薬等シーズの研究開発推進に向けて立案された脳神経科学統合プログラム（仮）が示された。新規プログラム案の概要を本講演で紹介する。

SY-35-4 日本の認知症研究の方向性：研究者の立場から

岩坪 威^{1,2}

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学、²国立精神・神経医療研究センター神経研究所

本邦における認知症研究は、1980-90年代の脳病態に関する物質レベルでの研究を契機に大きく発展し、昨今のアルツハイマー病疾患修飾薬の臨床実用化に到達した。その嚆矢は井原らによるアルツハイマー神経原線維変化におけるタウタンパク質の発見にあり、その後A β 42、 α シヌクレイン、TDP-43などの同定により認知症性疾患の分子レベルでの理解が大きく進んだ。これらの研究の発展は、科学研究費重点・特定研究等による公的支援により加速された。21世紀に入り、アルツハイマー病を中心とする認知症性疾患の臨床研究・試験が世界的に発展し、本邦においてもCRESTや脳科学研究推進プログラムなどによるメカニズム研究が充実するとともに、複数省庁の合同ファウンディングと官民パートナーシップ（PPP）によるJ-ADNI研究が成功をみたことにより疾患修飾薬の試験が加速し、2023年の本邦発治療薬レカネマブの承認に至った。AMEDの発足以来、文部科学省系の革新脳、融合脳、国際脳研究、厚生労働省系の認知症研究開発事業、経済産業省系の認知症等対策官民イノベーション実証基盤整備事業などにより基礎研究、臨床研究から非薬物系介入研究まで、幅広い研究が展開されてきたが、アルツハイマー病や認知症性疾患を対象とする公的研究費の規模は、米国が38.7億ドル（2024年予想）に対し、本邦ではようやく100億ドル規模に達したところであり、彼我の差はまだ大きい。レカネマブに象徴される本邦の脳神経科学・認知症研究の基盤に立つ治療・診断薬開発研究をさらに充実させるためには、若手研究者の育成、ファウンディングの拡充、研究組織の充実、PPP、データシェアリングなどを通じて、国際的な研究開発の競争力をさらに高めていくことが必要である。

SY-35-3 認知症の社会的研究の今後

栗田 圭一

東京都健康長寿医療センター研究所

認知症の社会科学的研究・人文的研究の分野は広大である。2023年6月に成立した「共生社会の実現を推進するための認知症基本法」では、その第20条第2項に「認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすための社会参加の在り方、認知症の人が他の人々と支え合いながら共生することができる社会環境の整備その他の事項についての調査研究及び検証並びにその成果の活用のために必要な施策」を講じることを国及び地方公共団体に求めている。このテーマは、認知症とともによりよく生きること、よりよく生きられる社会をつくることを意味しており、それは広い意味での「認知症の倫理的・哲学的課題」と呼び得るものである。この分野に限定したとしてもその分野は広大であるが、試みに、この領域の近年のわが国の研究を概観するために医学中雑誌で「認知症 and 社会参加」、「認知症 and 共生」、「認知症 and 倫理的課題」をキーワードに最新5年分の文献を検索してみると、それぞれ261件、173件、15件（いずれも会議録を除く）の文献がヒットした。また、海外の認知症の倫理的課題に関する研究を概観するために「ethical issues in dementia」をキーワードに文献検索を試みると、PubMedでは390件、Google Scholarでは26300件ヒットした。本シンポジウムでは、近年の認知症の社会参加、共生、倫理的課題に関する研究を概観しながら、今日的な課題を整理し、今後進めていくべきわが国の認知症の社会的研究の方向性について提言したいと思う。

シンポジウム 36

SY-36-1 アルツハイマー病診療における神経病理イメージングの活用

互 健二^{1,2}

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

アルツハイマー病（AD）は脳内へのアミロイド β ・タウ病変の蓄積を特徴とする神経変性疾患である。ポジトロン断層撮影（PET）と放射線リガンドを用いてこれら異常タンパク蓄積を可視化する神経病理イメージングの開発は、AD患者の生前診断を可能とした。なかでもアミロイドイメージングは前臨床段階から高い感度でAD病理を検出し、長らくAD診断におけるゴールドスタンダードとしての役割を果たしている。アミロイド病変の定量性にも優れ、レカネマブをはじめとした抗アミロイド薬の開発にも大きく貢献した。一方、加齢などの影響によってもその陽性率は上昇し、その集積が主病態でない可能性がある。また、必ずしも集積増加と認知機能障害やその進行とが相関しないことにも留意が必要である。

タウイメージングもまた2013年に「第一世代」タウPETリガンドである¹¹C-PBB3を用いた臨床試験が報告されて以降、発展の一途を辿ってきた。2020年5月には¹⁸F-flortaucipirがAD評価薬として米国アメリカ食品医薬品局の承認を取得し、さらにタウ病変に対する結合親和性や特異性を改良した¹⁸F-flozortauをはじめとした「第二世代」タウPETリガンドの開発も進行中である。このような潮流の中で、タウイメージングがAD診療において果たす役割も少しずつ形作られてきた。

タウイメージングはADの病初期からの診断を可能とし、認知機能障害やその進行と高い相関を示すことが報告されている。多様な集積分布を示し、失語症などの非典型的な症候を示す症例においては概ね責任病巣と思われる部位への集積が増加する。一方、正常加齢に伴ったタウ病変の蓄積も認めうるため、軽度認知障害のような病初期においては、半定量的な評価も求められる。本発表では、実際にアミロイド・タウPETを撮像した症例についていくつか提示を行い、その診断や幅広い臨床的有用性について論じる。

SY-36-2 剖検例から得られた経験を通じて非アルツハイマー型認知症の形態変化に迫る

櫻井 圭太

国立長寿医療研究センター放射線診療部

疾患修飾薬の製造販売が承認されたことによりアルツハイマー病の診断及び治療におけるパラダイムシフトが起こることが予想される。疾患修飾薬の適応を決定する際にはアミロイド沈着を客観的に評価しうるバイオマーカーの実施が必要とされるであろう。その一方、侵襲性やコストの面から比較的安価かつ普及しているMRI、CT（いわゆる形態画像）によるスクリーニングを兼ねた画像診断が今後も行われることは間違いない。しかしながら、後期高齢者ではアルツハイマー病と非アルツハイマー型認知症（嗜銀顆粒病、神経原線維変化型老年期認知症、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症）の形態画像による鑑別は容易ではなく、エビデンスも十分に蓄積されていない。本シンポジウムでは剖検例から得られた経験を通じて嗜銀顆粒病、神経原線維変化型老年期認知症、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症の画像所見に関して形態変化を中心に解説する。

SY-36-4 画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る—前頭側頭葉変性症—

小林 良太¹、川勝 忍²、森岡 大智¹、鈴木 昭仁¹

¹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

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、著明な人格変化や行動障害、言語障害を主徴とし、前頭葉、側頭葉前部に病変の主座を有する変性性認知症を包括した疾患概念である。FTLDの臨床型として、行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）、進行性非流暢性失語（PNFA）、意味性認知症（SD）があるが、その背景にある病理型は様々であり、また臨床型と病理型が1対1対応でない点がFTLDの診断を難しくさせている。さらに、初発症状はbvFTDの臨床型をとりながらも、同時に、或いはその後の経過で進行性核上性麻痺（PSP）や大脳皮質基底核変性症（CBD）、運動ニューロン徴候（FTD-MND）が顕在化してくるなど、経過で臨床型が変化する例もあるため、診断をより混乱させる。FTLDは病理学的に、主に、Pick病やPSP、CBDなどのFTLD-tauと、TDP-43の蓄積からなるFTLD-TDPの大きく2つに分けられる。さらに、FTLD-TDPは、大脳皮質におけるTDP-43陽性構造物の出現パターンにより、主にtype Aからtype Dにさらに細分化されている。FTLDのうち、SDだけは、FTLD-TDP type Cであることが多く、その他のサブタイプよりも均一性を持っている。

FTLDのうち、FTLD-tauであるPick病や、PSP、CBDは、タウPETトレーサーである18F-PM-PBB3で検出することが可能であるが、FTLD-TDPを検出するPETトレーサーはこれまでない。また現在まで、FTLDに対する疾患修飾薬の開発はなされていない。疾患修飾薬がない現状であっても、背景病理を想定しながら診断することは、ケアプランの作成や薬物マネージメントなどに非常に有用な情報をもたらしてくれることもある為重要である。また、臨床-画像-病理連関の蓄積は、疾患修飾薬実装に向けては非常に重要と考える。

本講演では、既存の画像診断を駆使してFTLDの背景病理を推定するための一助になりうる画像所見の特徴について、自験例を交えながら議論したい。

SY-36-3 日常臨床におけるDLBの画像診断

藤城 弘樹

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

レビー小体型認知症（DLB）は、アルツハイマー病（AD）に次いで頻度の高い変性疾患であり、抗アミロイド療法への適応を踏まえ、脳病理学的背景に基づく両疾患の正確な鑑別診断は喫緊の課題である。DLBを対象とした臨床病理学的検討では、高頻度に脳内βアミロイド沈着を認めることが明らかとなっている。[11C]-Pittsburgh compound B PET陽性率を検討した臨床研究では、コントロールで19%、孤発性レム睡眠行動障害で25%、レビー小体型による軽度認知障害（Mild cognitive impairment with Lewy bodies：MCI-LB）で41%、DLBで60%と病期の進行とともに陽性割合が高くなっていった（Diaz-Galvan P et al. Neurology 101：e178-188, 2023）。いずれの群も平均年齢が60歳代と比較的若く、加齢に伴い、さらに陽性率が高まる可能性があり、アミロイドイメージングのみでは、レビー病理の有無を生前に予測することは容易ではない。MCI-LBの研究目的の臨床診断基準では、DLBの3つの指標的バイオマーカーが提案されている。睡眠ポリグラフ検査により確定診断されたレム睡眠行動障害（RBD）が明記されているが、筋緊張の消失を伴わないレム睡眠（REM sleep without atonia：RWA）の定量評価や123I-metaiodobenzylguanidine心筋シンチグラフィとの相関に着目した報告が行われている。基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下は、パーキンソン症状の有無を考慮することや判定方法の改良が望まれる。また、DLBの支持的バイオマーカーとして、頭部MRIの内側側頭葉の保持や脳血流SPECTにおける後頭葉の血流低下を検出することも、臨床症状を踏まえ、DLB診断に有用である。これらの画像バイオマーカーの前駆期からの経時的変化の知見は、少しずつ集積されており、臨床症状と病期を考慮した効果的な画像検査の選択が期待される。

シンポジウム 37

SY-37-1 認知症の早期発見と予防・介入における専門医の役割

三村 將

慶應義塾大学予防医療センター

認知症基本法が成立し、アルツハイマー病の疾患修飾薬が臨床現場に登場する日も間近な現在、認知症とその前段階を的確に早期診断し、予防・介入・共生につなげていくことは喫緊の課題である。その中で中核的な役割を担っているのは認知症の専門医である。最近のもの忘れ外来等では、認知症に関する一般的な啓発効果もあり、認知症プロセスの早期の段階（軽度認知障害、前臨床期アルツハイマー病、主観的認知障害を含む）受診する人が増えている。認知症の早期診断においては、第一に、認知症をせん妄や、他の精神・神経疾患等からしっかり鑑別することが求められる。一方、老年期の気分障害や妄想性障害に関しては、単に認知症との鑑別のみならず、最近では認知症への移行、あるいはその危険因子としての役割もクローズアップされてきている。その意味では、横断面の診断のみならず、中長期的な縦断経過をみていく必要がある。第二に、認知症や軽度認知障害と診断した場合、そのタイプないし背景疾患を見極めることが治療・対応においても重要である。そのためには、臨床症候と神経心理学的所見を的確に捉えるとともに、脳画像や髄液・血液バイオマーカーをしっかりと読み解く力が鍵となる。治療においては、従来の対症療法としての抗認知症薬の使用とともに、今後は疾患修飾薬に関する適応の判断、効果と有害事象・限界についての十分な知識が求められる。さらに、早期の患者ほど、本人に対する認知行動療法的アプローチ、認知リハビリテーションといった非薬物療法や、診断告知や情動的側面への配慮も重要となる。そのためには多職種連携やチーム医療による協働が不可欠である。

SY-37-2 MCI 段階における非薬物療法

新井 哲明

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学

近年アルツハイマー病 (AD) に対する疾患修飾薬 (disease modifying therapy: DMT) の開発が進み、米国では 2023 年 7 月にレカネマブが米国食品医薬品局により承認され、本邦では 9 月 25 日に厚生労働省によって製造販売が承認された。レカネマブの治験の対象が AD による MCI 例から早期 AD 例であったことから、MCI 段階からの早期診断の重要性が高まるとともに、MCI の診断後に DMT の治療対象とならなかった例への対応が課題と考えられ、これらの例に適切な非薬物療法を提供することは今後重要となると思われる。さらに、DMT の適応となった例においても、疾患の進行が止まるわけではないことから、非薬物療法を組み合わせた包括的治療を行うことが重要と考えられ、今非薬物療法の重要性は益々高まっていると言える。非薬物的介入に関するこれまでの報告は、単因子によるものと多因子によるものがあり、対象は健常例、MCI 例、認知症例に分けられる。FINGER 研究以降、多因子介入による効果が注目され報告が増えているが、多因子介入が MCI 例に及ぼす効果に関する報告はまだ少なく、特に脳の構造や機能に及ぼす効果に関する研究は極めて少ない。筑波大学附属病院精神神経科では、2013 年より、MCI 例を対象に、認知症への進行予防を目的とし、運動、音楽、美術、脳トレーニング等を組み合わせた多因子プログラムからなるデイケアを行っている。本シンポジウムでは、MCI 例を対象とした非薬物療法の現状についてレビューするとともに、当院におけるデイケアの活動内容およびその効果について紹介する。

SY-37-4 複合病変の的確な診断・評価「病理の視点から」

高尾 昌樹

国立精神・神経医療研究センター病院

認知症、とくに高齢者の認知症の原因となる疾患は多彩である。アルツハイマー病、レビー小体病、脳血管疾患が多くの原因を占めると思われるが、甲状腺機能障害をはじめとする内分泌・代謝性疾患、てんかん、あるいは抗不安薬・睡眠薬投薬をはじめとする認知機能障害もしばしば経験する。こういった状態が同時に出現し、認知機能障害を呈することも少なくない。脳に形態的な障害を呈する神経変性疾患や脳血管疾患が単独で認知症の原因になることもあるが、病理学的にはいくつかの病理変化が同時に出現していることも少なくない。その際に、ある認知症患者にみられる多彩な病理変化が、それぞれどのように臨床的に影響を与えたのかを判断することは難しい。しかし、臨床的には一旦アルツハイマー病、レビー小体型認知症などと診断してしまうと、ほかの疾患の合併や、あとから加わってきて症候もすべて最初に診断をした疾患が原因であると考えてしまい、あらたな病態の発生が考慮されにくいものである。このセッションでは高齢者の認知症に影響を与えると考えられる基本的な脳病理変化に加え、基本的な脳血管疾患、頭部外傷、primary age-related tauopathy (PART)、limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)、aging-related tau astroglialopathy (ARTAG) なども解説し、高齢者認知症診療における multiple brain pathology の重要性を呈示する。

SY-37-3 複合病変の的確な診断・評価「臨床の視点から」

古和 久朋

神戸大学大学院保健学研究科

超高齢社会の進行に伴い眼前の患者が複数の病変を保有する可能性が高くなっていることが予想される。実際の診療現場において血管性病変合併の有無は頭部 MRI により確認可能であるが、脳内病変が明らかとなる検査は腰椎穿刺による脳脊髄液検査かレビー小体との関連が深い MIBG 心筋シンチグラムなどの間接的なものも含めて極めて限られている。従って病歴や症状から局在診断と原因疾患を判断することになるが、常日頃より血管病変を合併していた場合にその病変がどの程度患者の認知症症状に影響を与えているのかを判断することは、明らかに症状増悪の病歴がありその時期に発症した血管障害の存在が明らかでない限り困難なことが多い。変性疾患の複合病変であれば緩徐進行性でありことさらに診断に難しくなる。このような複雑なケースに対応するためには、代表的な疾患の典型的な症状の出現パターンやその進行スピードなどのイメージを確立することが助けとなると演者は考えている。最も多いとされるアルツハイマー型認知症において、性的な逸脱行動が目立つような症例は前頭葉皮質あるいは皮質下の血管性病変の合併が高率に見つかる。典型的な記憶想起障害と後方領域の症状早期から転倒が目立つ場合には、進行性核上性麻痺の存在を示唆する中脳被蓋の萎縮や第三脳室の拡大が確認されイオフルパン SPECT 検査により黒質線条体のドパミン投射経路の障害が確認されることもある。今後、レカネマブ上市後にアミロイド病理の有無を確認する機会が増加するが、陽性の場合に患者の症状や経過がアルツハイマー病で説明しうるのは、他に認知症症状の原因となる疾患が存在しないのか、特に 90 歳を超えるようなケースでは慎重に判断する必要がある。疾患修飾薬が認知症診療に加わり、病理学的診断に基づいた臨床症状の再検討が必要であるとともに、脳内病理を鋭敏に反映するバイオマーカーの確立が待たれるところである。

SY-37-5 共生社会の実現を推進するための認知症基本法の施行に向けて

和田 幸典

厚生労働省

認知症の人が、尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができる「共生社会」(認知症の人を含めた国民一人一人がその個性と能力を十分に発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合いながら共生する活力ある社会)の実現を推進するため、認知症施策について、基本理念、国・地方公共団体の責務、計画の策定、基本的施策等について定める共生社会の実現を推進するための認知症基本法が、本年 6 月に議員立法により成立した。法では、認知症施策について、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、7つの基本理念が示されている。1 基本的人権 2 正しい知識及び理解の普及 3 認知症バリアフリーの推進 4 保健医療サービス及び福祉サービスの提供 5 認知症の人及び家族等に対する支援 6 共生社会の実現に資する研究等の推進 7 総合的な取組の実施 法律は公布後 1 年以内に施行されることとなっているが、基本法を踏まえた社会及び政策のあり方について紹介し、認知症と共に生きる社会に向けた提言を行う。

シンポジウム 38

SY-38-1 認知症学会の広報活動に求められているもの

梅田 知宙

大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学

日本認知症学会では令和4年度に広報委員会（委員長：木下彩栄）が発足した。広報委員会は、学会員向けのメール配信から、学会ホームページ（HP）の改定など「学会としての情報発信」に係るものを担う。「学会としての情報発信」には、1) 学会員に向けたいわゆる「事務連絡」と、2) 学会外いわば一般の方々へ向けた「専門集団としての正確な学術情報の発信」との2つがあると言える。後者の「一般の方々」は、医療関係者、患者様やそのご家族、そして今は健康であるが認知症という疾患に関心を寄せる方々まで多岐にわたるが、このような対象へ情報発信をすることで「正確な情報に基づいた疾患に対する希望」を社会全体で共有しさらなるご理解とご協力をいただくことが、この研究分野の進展にとっても重要である。

一般に情報発信のツールには紙面媒体、E-メール、web上のHPやブログ等があるが、昨今ではそれらに加えてソーシャル・ネットワーキング・サービス（SNS）の利用も若年層を中心に一般化している。学会誌やメール配信には「学会員向けの情報発信」の側面が強く、一方で学会HPのようにweb上でオープンに閲覧可能なものは学会員のみでなく一般の方々からも見られている。「一般の方々へ向けた情報発信」にはweb上ツールの利用が最適であろう。そこで広報委員会は、今年度より新たにSNSを利用した情報発信を開始することとした。広報委員会の下部組織として小委員会（春日健作、及川尚人、井原涼子、梅田知宙）が組織され、この小委員会がSNSを利用した情報発信を担当する。また合わせて、全学会員を対象に「SNSを利用した広報活動」について意見を募るアンケートを行った。本講演では小委員会を代表して梅田が、日本認知症学会の「SNSを利用した広報活動」を紹介させていただきつつ、アンケート結果をフィードバックし、日本認知症学会の広報に求められるものについて考察したい。

SY-38-3 脳科学の魅力を伝える：日本神経科学学会のアウトリーチ活動坂内 博子^{1,2}¹早稲田大学理工学術院、²日本神経科学学会

脳は思考、感情、運動を司る組織であり、言葉や抽象的思考、音楽や美術などの芸術といったヒト特有の活動を生み出す臓器である。脳科学は、この脳の構造の構造や脳活動の物質的基盤の解明、ヒト特有の創造性や「こころ」を生み出す仕組みの理解、さらには精神・神経疾患の病態メカニズムの解明、脳神経疾患を治療するための薬の開発、脳の情報処理メカニズムを応用した人工知能開発などを生み出す学問である。脳科学は我々の生活に密接に関わり、人間の将来に大きな影響を及ぼす学問であるにも関わらず、脳科学研究の成果やその正しい理解が一般の人々に十分に浸透しているとは言いがたく、「脳科学」の成果として誤った理解さえしばしば広まっているのが現状である。この現状を打開し、脳研究を一層発展させ人類社会に大きく貢献するためには、一般の人々に脳科学研究の最新の成果とその重要性を正確、かつわかりやすく伝えるとともに、若い世代には神経科学研究によって得られる興奮と魅力を伝えて脳研究への参画を促す必要がある。これらを実現するために、日本神経科学学会アウトリーチ委員会は、脳科学の最新の研究成果や研究の魅力、研究者の生き方を、幅広い年齢層に向けて発信する活動を行っている。具体的には、国内外で活躍中の研究者がストーリーテリング形式で自身の研究内容と生き方を魅力的に伝える市民公開講座「脳科学の達人」を毎年開催しているほか、公募で選ばれた会員が「ニューロナビゲーター」として脳科学分野の最新の研究を自身のSNS上で紹介する取り組みを実施している。なお同学会の領域パネルのひとつは「臨床・病態神経科学」であり、両取組においても関連トピックをカバーできるようテーマや人の選出を行っている。本講演ではこれらの取り組みについて紹介する。

SY-38-2 新しい形の情報収集と発信<脳神経領域特化型コミュニティ Medixpost>大平純一郎^{1,2}¹株式会社Medixpost、²京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学

認知症診療は超高齢社会において極めて重要だが、医師は自信を持って診療ができていだろうか。近年、論文や医学書、学会、講演会など、医療情報の急速な増加により網羅的な情報収集がますます難しくなっており、専門分野と非専門分野との間で情報収集量に差が生じている。その結果、専門医と非専門医の間で診療の質に差が生まれ、患者の予後にも影響を及ぼすケースがある。例えば認知症診療においては、慣れ親しんだ抗認知症薬の頻繁な使用と適切な使い分けの不足・BPSDへの対応の遅れなどが考えられる。このような課題に対処し、脳神経領域の情報収集効率化と治療の均質化を実現するため、我々は医師限定のオンラインコミュニティ「Medixpost」を構築した。Medixpostは、各分野の専門医が重要な知見を発信し、他の会員医師が「いいね」や「コメント」で反応できる相互コミュニケーション型のプラットフォームである。

Medixpostは双方向性のプラットフォームであることから、会員医師に情報収集だけでなく情報発信を促進することが重要である。本課題に対し、我々は様々な施策を推進中である。例えば、会員医師の興味関心の高いテーマを把握するためにアンケートを継続的に実施している。需要が高いテーマについてその分野の知見に明るい医師にご投稿いただくことで、広く興味関心の高いテーマが優先的に投稿される。それによりコメントを介したディスカッションが行われ、相互に発信、情報収集ができるエコシステムが構築されている。

今回のシンポジウムでは、Medixpostの紹介とともに認知症領域で注目された記事の共有、学会と連携して医療の質向上を目指す、本プラットフォームの今後について紹介する。

SY-38-4 今後必要とされるPPI：私の臨床活動の経験から

數井 裕光

高知大学医学部神経精神科学講座

医学研究活動への患者市民参画（Patient and Public Involvement：PPI）が、現在注目され、臨床研究や診療ガイドライン作成の過程で取り入れられるようになってきている。私は、精神科医として認知症の人に対する診療活動を行う中で、行動・心理症状（BPSD）に対する治療や対応、家族やケアする人達への心理教育を含めた支援の必要性を感じるようになった。また同時にBPSDの専門家が少ない現状においては、BPSD治療、対応法を広く啓発する必要があるとも感じた。そこでまず行った活動が「認知症知って安心！—症状別対応ガイド」の出版である。この過程では最終原稿を認知症の一般的な家族複数人に読んでもらい、わかりにくい表現などをリストアップしてもらい、これを我々が修正するという作業を繰り返した。次に行ったのが「みまもりつながりノート研究活動」で、これは当時流行していた手帳型パスを作成し、家族介護者、ケアスタッフ、かかりつけ医、専門医などの間で認知症の人の情報を共有する研究であった。このノートを有効に運用するためには地域における定期的な学習会が必要であることがわかり、これを実施した。この経験から私は多くのことを学び、特に継続的に活動することの重要性を実感した。最後は、現在も運営している「認知症ちえのわnet研究」である。認知症ちえのわnetは認知症の人の家族介護者の協力無しでは、成立しない仕組みである。そこで、多くの人が参加してもらえるような工夫を考え実装した。本講演では以上の3つの活動を通して私が学んだことを中心にPPIのありかた、円滑にPPIを実現する方法などについてお話したいと思っている。

シンポジウム 39

SY-39-1 神経特異的膜タンパク質アルカδειンβ (Alcβ) の発現と p3-Alcβ の産生機構

鈴木 利治

北海道大学大学院薬学研究院認知症先進予防・解析学

Alcadin (Alc)/calsyntein (Clstn) は、神経に発現する I 型の膜タンパク質で 3 種 (Alcα/Clstn1, Alcβ/Clstn3, Alcγ/Clstn2) のファミリー分子として存在し、動物種で広く保存されている。Alc は、アミロイドβ 前駆体タンパク質 (APP) の神経特異的代謝制御因子 X11-like (X11L) に結合するタンパク質として単離・同定され、APP-X11L-Alc の三量体形成は Aβ 産生を含む APP の代謝を安定化させる。Alcα と Alcβ は成体脳で強く発現しており、細胞質領域に 2 つの WD モチーフ (キネシン -1 結合部位) をもつ Alcα は、軸索の膜小胞順行輸送に関わっている。Alcβ はシナプス形成に関わる報告がなされている。Alc は APP と同様に α セクレターゼと γ セクレターゼによる切断を受け、35-40 アミノ酸の非凝集性ペプチド p3-Alc を生成する。γ セクレターゼの触媒ユニット PS の遺伝子変異は p3-Alc 分子種の産生比率を変え、変異キャリアである家族性 AD 患者ではノンキャリア家族と比較して CSF 中の分子種に有意な違いが見られる。ATN バイオマーカーで識別した対象者の CSF を用いた解析で、AD 発症初期に相当する A+T-N-患者の CSF 中で p3-Alcβ が一過的に有意に減少した。これらの知見から、Alcα に由来する p3-Alcα および Alcβ に由来する p3-Alcβ 分子種の量的・質的な変化が AD 病態を反映することを示唆しているが、p3-Alc の機能はこれまで未解明であった。本シンポジウムの演者により p3-Alcβ の脳神経系の機能が明らかになりつつあり、p3-Alcβ を用いた AD の新たな治療薬の開発が進められている。本演題では、Alcadin の機能と代謝、p3-Alc の産生機構を概説し、AD との関連性に関して報告する。

SY-39-3 AD における p3-Alcβ 効果に対する脳 PET 解析

尾内 康臣

浜松医科大学生体機能イメージング研究室

アルツハイマー病 (AD) の治療薬候補として新たに開発されたペプチド p3-Alcβ9-19 は、一連の細胞・組織学的・生化学的研究から神経細胞活性および神経保護効果に関して有望な結果が得られた。それらを *in vivo* の状態で確認するため、正常ラットと老齢サルを用いて、p3-Alcβ9-19 投与後の生体脳のミトコンドリア活性の変化を調べた。また同一の AppNL-F/AppNL-F AD (APP-KI) マウスモデルに対してミトコンドリア活性と神経炎症の変化について、陽電子放出断層撮影法 (PET) を用いて検討した。PET は高解像度動物 PET スキャナー (SHR38000) を使用して、MC-1 活性については [18F] BCPP-EF を、神経炎症の評価については [11C] DPA713 を用いた。Wistar ラットでは p3-Alcβ9-19 の投与濃度を変えて、[18F] BCPP-EF の結合能の変化を調べた。p3-Alcβ9-19 の投与量の至適濃度を決定した後、老齢サルに投与して同様に [18F] BCPP-EF 計測を行った。また、APP-KI AD マウスモデルを用いて p3-Alcβ9-19 を 1mg/kg 皮下注射した状態で測定した。大脳皮質および海馬領域の PET トレーサー結合は、標準化取り込み値比 (SUVR) を用いて評価した。統計分析は、一元配置分散分析とピアソン相関解析を用いた。その結果、Wistar ラットの研究で p3-Alcβ9-19 投与量は 1mg/kg で十分であることが確かめられた。サルでも同様に [18F] BCPP-EF 結合が p3-Alcβ9-19 投与後に上昇した。APP-KI マウスは、皮質および海馬領域において [18F] BCPP-EF SUVR 値が有意に低く、[11C] DPA713 SUVR のレベルが高かった。それらは p3-Alcβ9-19 の投与後に WT マウスと同様のレベルまで変化した。APP-KI マウスで見られた 2 つのトレーサーの結合間の負の相関は、p3-Alcβ9-19 投与後に消失した。以上より、末梢投与される p3-Alcβ9-19 は脳内神経細胞活性と神経保護に改善効果があることが *in vivo* でも示された。AD の病変蛋白を標的とし新しい治療法になり得ると考えられた。

SY-39-2 p3-Alcβ の Aβ オリゴマー神経傷害性に対する機能解明羽田沙緒里¹, 齋藤 遥², 茂手木広一², 鈴木 利治²¹産業技術総合研究所生物プロセス研究部門, ²北海道大学大学院薬学研究院

【目的】神経細胞に発現する I 型膜タンパク質 Alcadinβ (Alcβ) は、Aβ 産生酵素である α セクレターゼと γ セクレターゼによる二段階の切断を受けることにより、p3-Alcβ ペプチドを産生する。分泌された非凝集性 p3-Alcβ は Aβ と同程度量、脳脊髄液 (CSF) に存在しているがその生理的機能は明らかではなかったため、これを解析した。【方法】p3-Alcβ の脳内における機能をマウス胎仔脳由来の初代培養神経細胞と AD マウスモデルを用いた実験により検証した。【倫理的配慮】動物実験は適正な実施に向けたガイドラインに従い、所属機関により承認を受けて実施した。【結果】p3-Alcβ37 および機能部位である 9-19 番目の p3-Alcβ9-19 が有意に神経細胞のミトコンドリアを活性化させ、Aβ オリゴマーに起因する傷害から神経細胞を保護する作用を有することを見出した。神経細胞を保護する作用メカニズムとして、Aβ オリゴマーによる NMDA 型グルタミン酸受容体を介したカルシウムの過剰な流入を抑制によるものであることが示唆された。【考察】p3-Alcβ は Aβ を直接ターゲットとしないメカニズムにより、神経細胞の傷害性に対して保護的作用を有することが示され、末梢投与により血液脳関門を透過するペプチドであることから、本研究により AD に有効な新規治療法の開発に結び付く可能性がある。

SY-39-4 経皮マイクロポレーション (PassPort システム) を用いた p3-Alcβ 経皮投与と製剤の開発安達 博敏¹, Jeremiah Meloch¹, 尾内 康臣², 鈴木 利治³¹PassPort Technologies, Inc., ²浜松医科大学先端医学教育研究センター, ³北海道大学大学院薬学研究院

【目的】PassPort システムは、皮膚表面に無痛無針で微細な孔を開ける経皮マイクロポレーション技術と、微細孔を介した薬物の吸収を制御するドライパッチ技術を組み合わせた次世代薬物投与方法であり、注射剤と比べ、吸収制御による薬効改善、薬物投与時の利便性と患者コンプライアンスを向上するだけでなく、在宅医療の推進に貢献する新しい薬物投与方法である。これまで注射剤や点滴等に投与経路が限定されていた薬剤に対し、皮膚から有効成分を吸収させる経皮投与という新たな可能性を広げることが可能となる。本技術は、ペプチド、タンパク質及び核酸医薬など幅広いモダリティに対して適用可能である水溶性ペプチドである p3-Alcβ 9-19 は、経粘膜吸収が困難であり、注射剤による投与に限定される。一方、アルツハイマー型認知症治療においては、長期間にわたる治療が想定されることから、在宅投与が可能であり、かつ患者コンプライアンス優れる製剤の開発が重要となる。そこで、非注射製剤であり簡便性に優れる PassPort 技術を用いた p3-Alcβ 9-19 の経皮投与製剤の開発を実施した。【結果】その結果、ラットにおいて、皮下注射剤と比較して持続的な吸収挙動を示し、注射剤 (静脈内投与または皮下投与) に対する血中生物学的利用率が約 20~40 倍高くなる p3-Alcβ 9-19 PassPort 経皮投与システムを開発した。本製剤を用いて、マウスにおける p3-Alcβ 9-19 の脳内 CSF への移行を確認し、また、サルにおける脳内ミトコンドリア活性の賦活効果を示す知見を得た。p3-Alcβ 9-19 PassPort 製剤は、25℃/60%RH 及び 40℃/75%RH で 6 か月保存においても安定であったことから、室温保存可能な製剤であることが示唆された。【結論】以上のことから、p3-Alcβ PassPort 製剤は、注射剤よりも有効で、かつ保存安定性にも優れる新しいアルツハイマー型認知症治療製剤として期待される。

シンポジウム 40

SY-40-1 アルツハイマー病の疾患修飾療法へのアプローチ

小野賢二郎

金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学

認知症の基礎疾患として最も多いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の使用可能な治療薬には現在、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬があるが、これら薬剤は症状改善薬であり AD の病理変化自体は食い止められず、症状はいずれ進行する。そこで病態自体を食い止める疾患修飾療法の開発が急務となっている。

AD の病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) から成る老人斑、タウ蛋白 (τ) から成る神経原線維変化、さらに神経細胞死があげられる。病態生理においては、まず、アミロイド前駆体蛋白から切り出された $A\beta$ が細胞外で異常凝集することにより、神経原線維変化、そして神経細胞死につながる過程が有力視されている (アミロイド仮説)。また、従来、 $A\beta$ が凝集していく過程で、オリゴマーやプロトフィブリルなど多様な $A\beta$ 種が形成され、最終的に脳アミロイドとして蓄積した老人斑に神経毒性があるとされてきたが、近年の研究ではオリゴマーやプロトフィブリルのような早期・中間凝集体の毒性も重要視されている (オリゴマー仮説)。

これらの仮説に基づいて、抗アミロイド薬を中心に AD の病態ステージに応じた様々な疾患修飾療法が開発されてきた。残念ながら多くは失敗に終わったが、2021年6月、アメリカ食品医薬品局 (FDA) は世界初の AD 根本治療薬としてアデュカヌマブを条件付きで承認した。同年末に日本国内での承認は見送られたが、2023年7月にレカネマブが FDA で正式承認され、本邦でも同薬剤の承認が目前に迫っている。

一方、 τ に関しては、凝集阻害薬、免疫療法、核酸医療等の疾患修飾療法が開発中で、AD やタウオパチーに対して複数の臨床試験が進行しているが、多くは失敗に終わっている。

SY-40-3 シヌクレイノパチーの疾患修飾療法へのアプローチ

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

神経変性疾患は進行性に脳の神経細胞死をきたし、様々な症候を呈する神経難病群である。神経変性疾患の中で、タンパクである α シヌクレイン (以下、 α syn) の凝集体を主要構成成分とする封入体が出現し広がるとともに進行性の神経細胞死を起こす疾患群を α シヌクレイノパチーと総称し、パーキンソン病・レビー小体型認知症および多系統萎縮症が含まれる。 α シヌクレイノパチーにおいては、異常な α syn の凝集体形成、その増幅と細胞間伝播が重要な病態機序であると考えられているが、正確な疾患の発症・進行のメカニズムは十分に解明されていない。また、治療はそれぞれの症状に対応した薬物療法がなされ、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が第一選択薬とされる。現在の治療薬は、症状を改善させる治療薬のみで、進行抑制作用薬は市場に出ていない。本講演では、核酸医療による発現制御、 α syn 凝集抑制、凝集 α syn のクリアランス促進、 α syn 細胞間伝搬阻止など疾患修飾療法を中心に治療開発状況などを紹介する。

SY-40-2 タウオパチーに対する疾患修飾薬開発へのアプローチ武田 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

病的構造をもつタウが脳内に蓄積することで生じる神経変性疾患を総称してタウオパチーと呼び、アルツハイマー病 (AD) などがこれに含まれる。病的タウにみられる生化学的変化や脳内での蓄積部位には疾患特異性があり、各疾患に対する治療法開発の重要なターゲットとなっている。

AD 脳内には神経原線維変化と呼ばれるタウ凝集体が出現し、その脳内の広がりや臨床的重症度と相関する。AD タウ病理は定型的な進展パターンで脳内を広がり、この背景機序として「タウ伝播仮説」が提唱されている。脳内伝播を介するタウの特徴を知ることは、タウ伝播を標的とした治療法の開発において重要である。

演者らはこれまでに、伝播を介すると考えられる高分子量リン酸化タウ (伝播タウ) を AD 患者脳から抽出し、その生化学的特徴について研究を進めてきた。伝播タウは全長タウと断片化タウが混在した重合体であり、特定のリン酸化部位が高度にリン酸化されているという特徴を有していた。次に我々は、この伝播タウを標的とした免疫療法の開発に向けた基礎的検証を行った。まず複数の抗タウ抗体を用いて、伝播タウを中和・除去するための最適エピトープの選定を行った。また、リン酸化部位を標的とした免疫療法の最適化を目的として、ペプチドワクチン技術を用いたスクリーニングを行った。この結果、伝播タウに対して高い親和性を有する抗体を誘導するリン酸化タウペプチドを複数同定した。このリン酸化部位に対する精製抗体は、既存のリン酸化タウ抗体と比較して 5~10 倍高い伝播タウに対する親和性を示した。さらに、質量分析法により伝播タウにみられる翻訳後修飾を網羅的に解析した。伝播タウは種々の翻訳後修飾を受けており、そのパターンは可溶性単量体タウや不溶性凝集タウとは異なっていた。これらの結果は、AD タウ病理を標的とした疾患修飾薬の開発において重要な示唆を与えると考えられる。

SY-40-4 筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 病理形成の分子基盤と疾患修飾療法への展望

山中 宏二

名古屋大学環境医学研究所

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の大多数は孤発性に発症し、TDP-43 蛋白質の病巣への蓄積が病理学的特徴であり、TDP-43 病理 (TDP-43 pathology) と呼ばれている。それゆえ、TDP-43 異常の理解は、ALS における神経変性機序の解明に直結すると考えられ、治療法開発にヒントを与えるものである。

TDP-43 病理の特徴は、蛋白質の細胞質への局在異常、リン酸化、凝集である。まず、TDP-43 が異常凝集する分子機序を明らかにするため、TDP-43 stable cell line を用いて、多くの ALS 原因遺伝子変異体の存在下における TDP-43 との共凝集メカニズムを検討したところ、その凝集機序として、微小管関連経路と、LLPS (液・液相分離) による 2 種の経路が関与することが判明した。

次に、TDP-43 の細胞質への局在異常機序を解明するため、TDP-43 の挙動を ALS 死後脳において検討した。構造解析から、TDP-43 はその N 末端領域を介して 2 量体を形成することが示されている。クロスリンク法による生化学的解析や TDP-43 の構造を認識する抗体染色により、ALS 死後脳では、TDP-43 の 2 量体が減少し、単量体化がみられることが判明した。N 末端領域に変異を有する TDP-43^{GM} 変異体はほとんどが単量体として存在する。TDP-43^{GM} を神経細胞に発現すると、細胞質へ脱出し、リン酸化、Sarkosyl 不溶性の凝集体形成がみられ、TDP-43 病理をよく再現した。内在性 TDP-43 においても転写抑制等の各種ストレス条件下において、2 量体形成能の低下を通じて TDP-43 病理をよく再現した。TDP-43 病理形成の重要な分子イベントと考えられる TDP-43 の核外脱出には、転写抑制等の RNA 代謝異常を伴うストレスに伴う TDP-43 の単量体化が、上流機序として重要であると考えられた。

シンポジウム 41

SY-41-1 アミロイドβ病理が脳梗塞後の機能回復に与える影響大谷 健人¹, 齊藤 貴志², 七田 崇¹¹東京医科歯科大学難治疾患研究所神経炎症修復学分野, ²名古屋市立大学医学研究科認知症科学分野

世界的な社会の高齢化に伴い、多種類の疾患を合併する (multimorbidity) 患者が多くなっており、患者の生活機能予後を悪化させ、医療経済を圧迫する要因として注目され始めている。脳血管障害 (脳卒中) と認知症病理とは、高齢者の脳で観察されやすい併存疾患の典型であり、双方は互いの病態を悪化させる可能性がある。しかしながら、認知症病理が存在する脳において脳血管障害を発症した場合に、脳ではどのような病態が起こるのかほとんど解明されていない。我々は、アルツハイマー病モデルマウス (App KI マウス) を用いて脳虚血モデルを作製し、全細胞解析を行うことによってアルツハイマー病態が脳梗塞後の機能回復に与える影響を解析した。その結果、Aβ 病理は脳梗塞後の神経修復に関連した遺伝子発現を著明に抑制し、修復不全状態に陥れることを発見した。脳内の免疫細胞は、アルツハイマー病と脳梗塞の両方の影響を受けて活性化し、脳梗塞後の機能回復が見られない原因となっていた。このようにアルツハイマー病態の存在は、脳傷害時の神経修復を著明に抑制するため、高齢化社会における生活機能予後を改善するためには、より早期からアルツハイマー病態の解除に取り組む必要があることが示唆された。

SY-41-3 神経回路の修復・再生を促すメカニズムの探索研究

村松里衣子

国立精神・神経医療研究センター神経研究所神経薬理研究部

ミエリン (髄鞘) は、神経回路の恒常性維持を担う構造物である。様々な疾患において、病巣における組織学的な変化としてミエリンの脱落 (脱髄) が観察され、それは神経機能障害の原因の一つと捉えられている。脱落したミエリンを修復・再生することで、神経変性疾患等による後遺症を軽減することができると期待され、ミエリンの修復・再生のメカニズム解明に関して、様々な知見が報告されている。さらに近年、ミエリンの新しい機能として、ミエリンの脱落がアミロイドの沈着を促進させることがアルツハイマー型認知症モデルマウスを用いた解析から報告された。このようにミエリンの修復には、従来からの神経回路の修復・再生を強化する働きに限らず、極めて多様な機序を介して脳機能を回復させる働きがあると期待が寄せられている。ミエリンはオリゴデンドロサイトにより形成されるが、その前駆細胞 (Oligodendrocyte precursor cells, OPCs) は生涯にわたり、中枢神経系に存在する。OPC は増殖能を有する細胞で、ミエリン脱落の刺激を受け OPC は増殖能を高める。増殖した OPC は成熟細胞 (オリゴデンドロサイト) へ分化し、さらにオリゴデンドロサイトが神経軸索にまきつくというプロセスを経て、ミエリンが形成される。私たちはこれまでに、ミエリン修復の一連の流れに対して、それぞれのプロセスを促進させるメカニズムの探索を行ってきた。特に、ミエリンの修復のキーであるオリゴデンドロサイトの分化に関して、血中ホルモンの働きや老化との関連を解明してきた。さらに最近、分化したオリゴデンドロサイトがいかにかして神経軸索にまきつくか、マイクロ流体デバイスを用いた評価系の作成とそれを用いたメカニズム解明を進めている。本講演では私たちのミエリン修復・再生における最近の取り組みについて、ご紹介したい。

SY-41-2 神経変性疾患における蛋白質凝集のトリガーとしての液-液相分離とその制御機構永井 義隆^{1,2}¹近畿大学医学部脳神経内科, ²近畿大学ライフサイエンス研究所

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ポリグルタミン (PolyQ) 病などの多くの神経変性疾患において、様々な病原蛋白質のミスフォールディング・凝集により神経変性が引き起こされるという共通の発症分子メカニズムが考えられている。一方、これらの病原蛋白質の多く (TDP-43, FUS, tau, α-synuclein, PolyQ など) は生理的にも液-液相分離 (LLPS: liquid-liquid phase separation) により重合して液滴 (liquid droplet) を形成し、細胞内では他の蛋白質や RNA などと共に核小体、ストレス顆粒などのいわゆる非膜性オルガネラ (MLO: membraneless organelle) を形成して様々な生理機能を発揮することが明らかになった。このような病原蛋白質の LLPS による MLO の形成過程の破綻が、神経変性疾患における病的蛋白質凝集体形成のトリガーとなる可能性が考えられており、最近注目を浴びている。

これらの病原蛋白質のうち、ALS の原因となる TDP-43, FUS などは主に核に局在する RNA 結合蛋白質であるが、いずれも LLPS により細胞質内にストレス顆粒を形成する。私たちは、ストレス暴露下における TDP-43 の細胞質内での動態に着目し、まず HEK 293 細胞において、微小管関連蛋白質であるダイナクチン (DCTN1) のノックダウンによりストレス除去後の TDP-43 陽性ストレス顆粒の解離が遅延し、最終的に TDP-43 の細胞質凝集体形成が促進されることを明らかにした。さらに、TDP-43 を発現する ALS モデルショウジョウバエにおいて、DCTN1 および他の微小管関連蛋白質のノックダウンにより TDP-43 の細胞質封入体形成が促進され、神経変性が増悪することを見出した。以上の結果から、微小管輸送の機能低下により TDP-43 のストレス顆粒動態の制御機構が破綻した結果、TDP-43 の細胞質内凝集が促進され、神経変性を引き起こすと考えられた。

SY-41-4 危険因子や保護因子の作用から解き明かすアルツハイマー病の発症機序と治療戦略

篠原 充

国立長寿医療研究センター

アルツハイマー病 (AD) に対するアミロイドβ (Aβ) に対する抗体薬がとうとう承認されたが、その効果や費用などを踏まえると、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。我々は、原因とされる Aβ やタウとともに、APOE 遺伝子多型や糖尿病、肥満などの危険因子もしくは保護因子に着目し、動物モデルやヒト臨床データや検体を基に、病態の理解や治療戦略の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. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 94: 670-680, 2023

Shinohara et al. FASEB BioAdvances, 3(5): 323-333, 2021

Shinohara et al. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 80(7): 652-662, 2021

Shinohara et al. Journal of Alzheimer's Disease 82(2): 719-726, 2021

Shinohara et al. eLife, 9: e62199, 2020

Shinohara et al. FASEB J. 34(2): 2425-2435, 2020

シンポジウム 42

SY-42-1 脳小血管病 オーバービュー

薬師寺祐介

関西医科大学神経内科学講座

人生 100 年時代に突入した本邦で、2023 年 6 月に認知症基本法が可決・成立した。その中には認知症予防の研究の促進も含まれている。元来、認知症のメカニズムについては、中枢神経内の異常タンパク蓄積の結果としての神経細胞死、いわゆる神経変性病理偏重で語られてきた。しかし近年では神経細胞同様に中枢神経系内を網羅する脳小血管の役割が注目されてきた。脳小血管は脳内の微細な動・静脈、及び毛細血管から形成され、脳内微細血管周囲で営まれる循環・代謝・神経ネットワークを適切に維持する臓器である。その障害である脳小血管病は「その循環・代謝・神経ネットワークの維持が困難となる器質的・機能的変化を伴う症候群」といえよう。この破綻により生じる症候群の代表格として認知機能障害がある。現在、脳小血管病による認知機能障害は、NINDS-AIREN における脳血管性認知症として紹介されることもあるが、演者一人としては、この分類の下位項目に無理やり当てはめるのは不適當であり、むしろこれら複数の病理の結果として神経変性も促進する病態と捉えるべきと考えている。事実、認知症病理の進行には、神経変性と脳小血管病とが病態進行の両輪として働くという考えが普及してきた。それは、認知症予防において生活習慣病の改善が有効であることから説明がつく。臨床上の脳小血管病の検出は脳 MRI 画像上に付随的に出現する神経画像マーカーでなされる。神経画像マーカーには虚血性病変（ラクナ、白質高信号）、出血性病変（脳微小出血、脳表シデロシス）、ドレナージ障害の病理（血管周囲腔拡大）などがあるが、これらも共存しており、最近ではこれらを包括的に判定量的に捉えようとする概念も創出されている。ここでは、脳小血管病と認知機能障害のセッションの序章として、上述した内容を含めた脳小血管病総論を述べたい。

SY-42-3 脳アミロイド血管症と認知機能障害：物忘れ外来での検討から

新堂 晃大

三重大学医学部脳神経内科

脳小血管の障害は歩行障害、動作緩慢などの症状をきたすのみでなく、認知機能障害も呈する。高血圧に関連した高血圧性脳小血管病、脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy, CAA)、遺伝性脳小血管病などを包括し、脳小血管病 (small vessel disease, SVD) と称され、高血圧性脳小血管病と CAA がその代表である。CAA は頭蓋内の動脈壁に主にアミロイド 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り、MRI 画像による検討が多くされている。CAA の診断基準には Boston criteria が存在し、2022 年、Boston criteria が version 2.0 に改訂され、臨床所見や画像所見が加味された。特に MRI で確認される脳葉型微小出血 (lobar microbleeds)、脳表ヘモジリン沈着症 (cortical superficial siderosis, cSS) が CAA の出血性病変として知られるが、さらに虚血性変化の白質病変の多発スポットや半卵円中心における血管周囲腔拡大が追加されている。また近年、MRI 画像で検出が可能になった皮質微小梗塞 (cortical microinfarcts, CMI) などが CAA で認める小血管病の所見であり、これらは認知機能への影響が報告されている。脳小血管病では画像所見をスコア化しており、主に高血圧性脳小血管病を対象とした total SVD スコア、CAA を対象とした CAA-SVD スコアなどが報告されている。当院の物忘れ外来で軽度認知障害から軽症認知症患者 42 例における脳小血管病の画像スコアと認知機能との関連を検討したところ、CAA の脳小血管病スコアが認知機能低下と有意に相関を示した。これらの患者では既往に出血性脳卒中は呈していなかったが画像所見では CAA を示唆する結果を多く認めた。脳卒中の既往がなくとも物忘れ外来では CAA を背景とした患者が多く来院することが考えられ、アルツハイマー病との関連が示唆される。

SY-42-2 血管危険因子による脳小血管病

須田 智

埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科

脳小血管病は病理学的に 6 つのタイプに分類することが出来る。1 型は加齢や生活習慣病による細動脈硬化を基盤とする。1 型脳小血管病自体あるいはそれに続発する脳血管障害が認知症を発症させるだけでなく、 $A\beta$ のクリアランスが悪くなったり、産生も増加したりと $A\beta$ の蓄積とも脳小血管病は密接にリンクしている。1 型脳小血管病は高血圧が最大のリスク因子とされる。Framingham Heart Study では、高血圧の持続期間が脳小血管病（微小脳出血とラクナ梗塞）に大きな役割を果たしており、早期の治療介入が望ましいことが報告された。また、Honolulu-Asia Aging Study などの観察研究でも、中年期からの高血圧が認知症発症に結びつくことが報告されている。介入研究に関しては、すべてがきれいな結果が出ているわけではないが、最近のメタ解析でも、血圧コントロールの有用性が報告されている。降圧薬の種類や降圧の程度、観察期間や被験者数も含めて更なる検討が必要であろう。高血圧などの生活習慣病以外にも口腔内衛生状態や高血圧に対する血管内皮感受性の遺伝的差異なども指摘されている。時間軸や貢献の大小は異なるが、血管因子が脳小血管病、認知症に関係していることを考慮すると、修正可能な高血圧症や糖尿病、脂質異常症、喫煙、定期的な運動は、より早期から多面的に介入していくことが必要である。本シンポジウムでは、最近の知見から血管危険因子と脳小血管病、認知症を考えてみたい。

SY-42-4 脳小血管病による認知機能障害

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

脳は全身の 2.5% の重量でありながら、全身の 20% 近い血液が灌流する臓器であり、循環障害が認知症に直結する。血管性認知症の診断の要諦は、1. 認知症があり、2. 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 点を満たすことである。血管性認知症には、1. 皮質性（多発梗塞性）、2. 皮質下血管性（脳小血管病性）、3. 認知症の成立に必要な領域限局性、4. 低酸素・低灌流性、5. 出血性、6. 混合型（アルツハイマー型認知症の合併）といったいくつかの病型が知られ、典型的な症状として、1. 実行機能障害や注意障害（記憶障害は必発ではない）、2. 非均一な高次脳機能障害、いわゆる「まだら認知症」、3. 運動麻痺、偽性球麻痺（構音・嚥下障害、病的泣き笑い）、脳血管性パーキンソンズムなどの局所脳機能障害が挙げられる。遺伝性の脳小血管病である CADASIL に対しては、ペプチドホルモン・アドレノメデュリンを投与し血管再生を目指す医師主導治験 AMCAD 試験が開始され、治療法の開発にも期待がかかる。脳腸連関の観点からは、口腔・腸内細菌叢の変容により脳微小出血や大脳白質病変という脳小血管病性変化が規定される可能性も報告されている。超高齢社会では混合型認知症にも注意が必要であり、米国のアルツハイマー病登録研究 (ADNI) より、アルツハイマー型認知症の発症・進展過程で最も初期から見られ、最も寄与率の高い因子が「血管因子」であることも報告された。対認知症国家戦略として「What's good for your heart is good for your head」というスローガンを掲げた英国では、約 20 年間で認知症患者が 2-3 割減少したことも合致する。認知症を神経細胞の機能異常という、いわば「単純系」に落とし込んで理解しようとする立場には限界もあり、認知症研究にパラダイムシフトが求められている。認知症診療には「ヒトは血管と共に老いる」という視点が重要である。

シンポジウム 43

SY-43-1 血液バイオマーカー総論と全自動超高感度 A β 42/40 測定法

岩田 淳
東京都健康長寿医療センター

アルツハイマー病の新規治療薬の登場によって、我々は今までの臨床スタイルを変更しなければならないのだろうか。答えは「はい」と「いいえ」両方である。それは、画像、脳脊髄液のバイオマーカーを使用して診断しつつ、臨床診断とのつきあわせを行う事がこれからは求められていくからである。画像、脳脊髄液バイオマーカーの弱点を補う意味で血液バイオマーカーが登場しつつある。そもそも血液バイオマーカーとは何なのか、どの程度の性能があるのか、臨床で使用する場合にはどのように使用すべきなのかについてお話したい。

SY-43-2 BATON プロジェクト

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

近年、認知症に関連した血液バイオマーカー研究は劇的な進展を遂げており、アミロイド蓄積、リン酸化タウ蓄積、神経変性、といったいわゆる ATN に対応した脳内病理を推定する血液バイオマーカーの臨床的有用性を示すエビデンスが集積している。また、最近では神経炎症、シナプス機能障害、血液脳関門異常といったその他の病態を反映するバイオマーカーの開発も進み、これらを“X”バイオマーカーとした ATXN システムも提唱されている。このような流れの中、我々は AMED の支援を受け BATON プロジェクト (Blood-based Amyloid, Tau and Other Neuropathological Biomarkers Project) に取り組んでいる。これは国内 11 施設による産学連携の共同研究で、複数の血液バイオマーカーを組み合わせて、認知症のタイプや進行リスクを統合的に層別化するシステムを開発することを目的としている。ATXN に対応した血液バイオマーカーとしては、A β composite, pTau 181, GFAP, NFL を中心に解析し、A β -PET, Tau-PET, FDG-PET, MRI 画像や神経心理学的検査、その他の臨床情報との関連を詳細に検討している。また、これらに加え、シナプス機能異常を反映するバイオマーカー候補の Neurogranin の有用性の検討や、micro RNA やマルチオミックス解析による新規バイオマーカーの探索・検証も行っている。本シンポジウムでは、これらの研究成果の一部を紹介する。

SY-43-3 多項目血液バイオマーカーによる認知症病態の層別化

徳田 隆彦
量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所

アルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症疾患の正確な診断といよいよ実臨床に応用される疾患修飾薬 (DMT) の効果判定には客観的な画像・体液バイオマーカー (BM) が必要不可欠である。とくに、DMT を認知症という極めて頻度の高い疾患において実現する場合には、非侵襲的・効率的で広く利用可能な血液 BM の確立が求められている。AD においてはその基本的な脳病理を反映する ATN-BM システムが 2018 年に提唱されたが、その時点では ATN-BM の体液 BM はすべて髄液 BM であった。その後、血液中の A β 42/40 比が脳内アミロイド沈着を、p-tau が脳内タウ病態を、neurofilament light chain が神経細胞障害を、反映することが多くの研究で示されたが、近年では p-tau 分子種 (p-tau181, 217, 231 など) の多様性にも注目が集まりつつある。これらの血液 ATN-BM の臨床的な有用性については多くのエビデンスが集積されており、最近の疾患修飾薬の臨床試験でもこれらの血液 BM が補助的な診断・層別化 BM として使われ始めている。また、2023 年の国際アルツハイマー病学会は、“NIA-AA Revised Clinical Criteria for AD” の Draft が公開されたが、ATN システムを超えて、炎症 BM (I) および co-pathology としての血管病変 (V) と α -シヌクレイン (S) に対する BM も “Biomarker category” の中に加えられる。このような国際的な状況で、我々 QST では、1) 多項目血液 BM の認知症発症予測能の real world での検証、すなわち地域住民コホートでの縦断的な血液サンプルによる検証、2) ATN を超えたより広範な脳病態を反映する新規の血液 BM の開発と検証にも取り組んでいる。

今回の発表では、認知症血液 BM 開発の国際的な現状を概説し、上記の課題 1,2) に対する QST の取り組みについても紹介する。

SY-43-4 高感度 ELISA を用いた認知症血液バイオマーカーの開発

工藤 喬¹, 赤嶺 祥真², 金山 大祐¹, 池田 学²
¹大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学, ²大阪大学大学院医学系研究科精神医学

アルツハイマー病に対する抗体療法レカネマブ等が臨床使用される状況に至り、認知症のバイオマーカーの開発は喫緊の課題である。従来、認知症のバイオマーカーとしては脳脊髄液検査あるいは PET 検査が行われてきたが、侵襲性やコストの面で問題視されている。やはり、一般的な血液検査によるバイオマーカーが期待される。そこで我々は Single Molecule Array (Simoa) に注目した。Simoa 技術はデジタル ELISA とも表現され、通常の ELISA の 1,000 倍の感度があるとされている。これまで、Simoa により血漿中のニューロフィラメント軽鎖 (NFL)、リン酸化タウ (p-tau)、あるいはグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) などが測定され、認知症のバイオマーカーになりうる可能性が指摘されている。我々も、アルツハイマー病のリスクである糖尿病患者の血漿中の NFL を測定し、微妙な認知機能変化を NFL 値上昇で検知できることを示している。我々はさらに、血漿中の神経由来細胞外小胞 (NDE) を分離する技術を開発し、NDE 内の蛋白を Simoa で計測している。その結果、アルツハイマー病の NDE 中の蛋白がアルツハイマー病の病理過程を反映していることが示唆され、より病態生理に即したバイオマーカーになりうるのではないかと注目している。

シンポジウム 44

SY-44-1 岡山県における認知機能低下高齢ドライバーの現状と課題

久徳 弓子, 三原 雅史
川崎医科大学神経内科学

認知機能が低下した高齢者は交通事故のリスクが高いため、わが国の道路交通法では認知症高齢者の運転は禁止されている。2015年の改正道路交通法では高齢者向けの認知機能検査が導入され、認知機能の低下が自動車運転に影響を及ぼすおそれがあると判断された者に対する臨時高齢者講習の導入、認知症のおそれがあると判断された者に対する専門医の診断、診断書の提出が必要となった。さらに2022年5月13日より違反歴のある75歳以上の人を対象に、認知機能検査を受ける前に実車試験が追加された。一方で、岡山県のように地方に住む人々にとって自動車運転は日常生活に欠かせないツールであり、運転を禁止することは高齢者の社会的孤立やQOLに影響を及ぼすことが危惧される。移動手段の確保と安全性の維持は、社会全体で取り組むべき課題である。

当院では改正道路交通法施行を踏まえて2017年4月よりもの忘れ外来とは別に「運転免許外来」を新設し、時間をかけてじっくり診療と告知、指導、運転免許返納後の生活確保・支援ができるよう、多職種で患者の対応をしている。2017年4月～2021年8月に運転免許外来を受診した61例（男性58名、平均年齢80.5±5.1歳）の診療録を後方視的に検討し、これらのデータをもとに、岡山県の認知機能低下高齢者の運転の現状を明らかにし、認知障害が疑われる高齢者の運転禁止基準の確立に向けて、運転と臨床の特徴との関連について述べ、問題点を探る。

SY-44-3 高齢者に対する運転寿命延伸プログラムの効果

島田 裕之
国立長寿医療研究センター

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4928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であることがわかった。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1314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。

SY-44-2 運転という作業へ関わりと今後の課題

藤田 佳男
千葉県立保健医療大学健康科学部リハビリテーション学科作業療法学専攻

認知機能の低下を中心とした加齢に伴う運転適性の低下は、高齢者の移動の自由に大きな影響をもたらすなど社会的な課題である。交通行政は1998年の高齢者講習の義務化をはじめとして様々な高齢運転者対策を行ってきたが、科学的知見および現場の実態を踏まえた改善が行われてきたかどうかは疑問がある。この課題には医学、交通行政、運転者教育など様々な分野が関わっており学際的なアプローチが必要だと考えられるが、その第一歩となる多職種による連携システムの構築などは不十分である。我々作業療法士は50年以上前より障害を持つ者の運転支援を開始し、現在は500以上の医療機関で脳血管障害などの対象者に入院リハビリテーションの一環として運転再開支援が実施され、その半数近くで教習所の協力による実車評価や指導が行われている。この取り組みを通して、地域の医療機関と自動車教習所や運転免許試験場との連携はここ10年で目覚ましい進歩を遂げた。具体的には「教習所職員向けの高次脳機能障害支援マニュアル」の発行や運転免許センターや自動車教習所に作業療法士が配置されるなどの成果を上げていく。しかしほとんどの医療機関では、認知機能が低下した地域生活者に対して業務として作業療法士が関わることは制度上容易でなく、制度上の課題が残っている。この問題の解決は容易ではなく現在の枠組みでは、地域包括ケア会議等での助言・指導のほか介護予防による短期間の訪問や通所サービスが可能な程度である。今後対象者の地域生活を支えるための諸制度に、自動車の運転および地域移動を支える仕組み作りが重要ではないかと考えられる。

SY-44-4 高齢ドライバーをめぐる問題と多職種連携のあり方

三村 将
慶應義塾大学予防医療センター

日本では、高齢ドライバーによる重大事故の多発を背景として、2009年に75歳以上で自動車運転免許の更新を行う際には、認知機能検査を受けることが義務づけられた。これは世界的にもほとんど例がないユニークな施策である。この認知機能検査は2022年5月の改正道路交通法の施行とともに改訂され、これまでの「時間の見当識・手がかり再生・時計描画」の3項目から時計描画がなくなり、「手がかり再生・時間の見当識」の2項目に簡略化された。判定に大きな相違がないということであるが、時計描画で測定しうる視空間認知機能や遂行機能を評価できなくなったことには不安が残る。また、さらに大きな問題として、従来、高齢免許更新者は「認知症の恐れあり（第1分類）」「認知機能低下の恐れあり（第2分類）」「認知機能低下の恐れなし（第3分類）」の3群に分けられていたが、2022年の改訂では第2分類と第3分類は一つの群にまとめることとなった。これでは運転にとってもっともクリティカルで、いわばグレーゾーンとも言える軽度認知障害相当の人を的確に評価できず、免許行政においても懸念が残る。本シンポジウム講演では、このような改正道路交通法や、「新」認知機能検査の課題に触れつつ、高齢ドライバーの運転安全性を評価・判断する上での多職種連携について述べる。運転技能の評価には、一般に運転シミュレーターや机上の神経心理検査、ゴールドスタンダードとされる実車による評価等が挙げられる。これらさまざまな評価を総合して運転安全性を判断していくには、医師、作業療法士、公認心理師、言語聴覚士などの医療多職種、さらに自動車教習所の教官や運転免許センター担当官などを含めた広い多職種が連携・協働していくことが不可欠である。

シンポジウム 45

SY-45-1 新規発症高齢者てんかんの特徴、認知症との合併

久保田有一, 菊池 麻美
東京女子医科大学附属足立医療センター

はじめに 高齢化とともにてんかん患者数が増加している。特に高齢者のてんかんは、脳血管障害によるてんかんと加齢によるてんかんが中心である。特に加齢によるてんかんは、認知症との合併があること、また症状がぼつとした意識障害を主体とした発作症状であるためしばしば認知症と間違えられる。今回我々は、新規発症高齢者てんかんの患者の発作の特徴ならびに認知症の合併例について調査したので報告する。

方法 当院に通院中の65歳以上の高齢者てんかん、特にMRIで器質的病変を持たない新規発症高齢者てんかんの発作症候、ならびに認知症合併を後方視的に調査した。

結果 65歳以上の新規高齢発症てんかんは、89例であった。49例(55%)において、単一の発作で発現した。焦点性無自覚発作が最も多くみられた(69例; 78%)。10例(11%)にてんかん重積状態の既往があった。併存する認知症は31人(35%)であった。MRIでは、限局性またはびまん性白質虚血病変が最も多い画像所見であった(66例)。発作間脳波では側頭てんかん様放電が最も頻度の高い異常であった(24例)。12ヵ月以上経過観察された64例中46例(72%)で12ヵ月以上の発作消失が達成された。12ヵ月以上の発作消失率は、認知症を合併している患者で有意に低かった(81%対52%; $P = 0.0205$)。

結論 65歳以上の高齢者てんかんは様々な特徴を呈し、3分の1の症例で認知症が併存していると診断された。治療患者の3分の2以上で12ヵ月以上の発作消失が得られるが、認知症の併存は抗発作薬に対する反応を有意に悪化させる。

SY-45-3 認知症とてんかんの鑑別

赤松 直樹
国際医療福祉大学医学部脳神経内科

高齢者はてんかんの好発年齢でもある。老年人口の急激な増加に伴い、高齢初発てんかん患者が増加している。福岡県久山町における有病率調査では65歳以上の住民の1%以上がてんかんを有していた。40-64歳の有病率の約3倍である。高齢初発てんかんは、全身痙攣発作のみならず、痙攣のない焦点意識減損発作をきたす側頭てんかんが多い。1-5分間位の意識減損をきたす発作で自動症を伴うことが多い点が発作の特徴である。発作型を念頭に置いて目撃者から病歴を聴取することが診断に肝要である。全身痙攣発作で発症した場合においては、焦点起始強直間代発作が多く、脳卒中後てんかん等でみられる。脳波検査は焦点発作の診断に有用で、発作間欠期の焦点性棘波が特徴的な所見である。非痙攣性てんかん発作重積状態は持続する意識障害を呈するが、脳波検査をしないと診断は困難である。物忘れ外来に側頭てんかん患者が受診することがある。一般の人は側頭てんかんの症状を認知症と誤診されることが多い。焦点意識減損発作が頻発すると記憶障害をきたすので、認知症と誤診される可能性がある。認知症患者にてんかんが発症する場合があります。多くはてんかんの病因为認知症であると診断されている。例えばアルツハイマー病にてんかんが発症する率は3-5%程度と最近では報告されている。高齢者ではてんかん発作が患者に与える身体的・精神的影響が大きい。一方、適切に診断・治療すれば、抗てんかん薬による発作抑制が90%で可能であり患者のQOL向上に寄与する。

SY-45-2 認知機能障害と高齢者てんかん

谷口 豪¹, 中田 千尋¹, 加藤 英生¹, 大竹 眞央¹, 藤 雄一郎^{1,2}
¹国立精神・神経医療研究センター病院てんかん診療部, ²国立療養所多磨全生園精神科

高齢者において、認知症とてんかんの鑑別は重要である。しかし、認知症あるいは認知機能障害とてんかんが併存することは稀ではなく、認知機能障害は時にてんかん発作以上に日常生活に影響を与えることがある。高齢者に限らないが、てんかんの認知機能障害には、背景疾患の種類や部位、てんかん発作の種類や頻度、抗てんかん発作薬(antiseizure medication: ASM)の種類や量、併存する精神症状や心理社会的問題などの多様な因子が複雑に関わっていると考えられている。高齢者てんかんの背景疾患としては脳血管障害や頭部外傷などの非進行性病変のものや、認知症、脳腫瘍、脳炎などの進行性病変があるが、特に後者はその背景疾患の治療によって認知機能障害の進行を抑制することが期待できる。高齢者てんかんにおいては一過性てんかん性健忘、長期記憶の忘却加速、遠隔記憶障害、地誌的記憶障害などのてんかん発作が影響していると考えられる認知機能障害も観察されることが多く、これらはてんかん発作の抑制で改善する可能性がある。一方でASMの中には認知機能に負の影響を与えるものもあり、そのようなASMを漸減中止することで改善する認知機能障害もある。抑うつや不安などの精神症状の併存や、てんかん発症に関連した、孤独、対人交流の減少、社会的役割の喪失などの心理社会的問題も認知機能障害を修飾することがあり、これらの問題に対しても臨床医は注意していく必要がある。このような高齢者てんかんの認知機能障害に影響を与える因子は複雑で、かつ相互に影響していることがあり、個々の治療で何を優先するかは患者・家族・支援者と相談しながら決めていくのが良いだろう。

SY-45-4 海馬 Sharp wave ripple の生理的機能とてんかん領域での意義

岩田 貴光¹, 柳澤 琢史¹, 池谷 裕二², 福岡 良平¹, 押野 悟¹, 谷 直樹¹, KhooHui Ming¹, 貴島 晴彦¹
¹大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学, ²東京大学大学院薬学系研究科医療薬学専攻薬品作用学教室

Sharp wave ripple (SWR) は海馬から生じる高周波の同期的神経細胞の発火であり、多くの動物種に共通する神経活動である。これらは non-REM 睡眠や無動覚醒時により多く生じ、記憶の定着や想起に関連する。我々はこれまでに海馬に留置された頭蓋内電極から長時間脳波を計測することで、ヒト SWR の日内変動や思考との関係性を示してきた。その結果ヒトの SWR は他の実験動物と同様に夜間に増加し、睡眠中は睡眠周期に一致する変動を示した。また少なからず覚醒時にも SWR は検出され、17項目による思考・感情サンプリングの解析結果から複数の項目で SWR の発現頻度と相関することが示された。その中で最も強く寄与した外的な課題に対して注意が向いていない状態、つまりマインドワンダリング (MW) の程度と SWR の頻度が関係することに着目し MW 誘発課題を行ったところ SWR が増加することが示された。

一方、てんかん領域で用いられる Ripple とは、病的組織で発生する高周波振動の一種でありてんかん原性領域のバイオマーカーである。てんかん患者の海馬で生じる Ripple が SWR かとてんかん性 Ripple を鑑別することは臨床に重要であるが、これらを信号解析で分離する手法は確立されていない。そこで本研究では SWR が睡眠中に増加するという生理的特性で SWR とてんかん性 Ripple を鑑別できると仮説を立て、海馬のてんかん原性を予測することでその検証を行った。また長期てんかん罹患による高次機能障害のメカニズム解明に迫るべく SWR とてんかん性 Ripple による高次機能への影響を WAIS によって検討した。海馬に頭蓋内電極が留置されたてんかん患者 42 症例による検討では夜間の Ripple イベントと皮質デルタ帯域のパワーの相関係数を用いて感度 100%・特異度 83.3%の精度 (AUC: 0.894) で海馬硬化症例を分類することができた。さらにこの相関係数と知覚推理のスコアの関係が示されたことによって知覚推理における海馬 Ripple との関係が示唆された。

シンポジウム 46

SY-46-1 高齢者の睡眠問題とその多要因性足立 浩祥^{1,2}¹大阪大学医学部附属病院睡眠医療センター、²大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター

高齢者においては、不眠、日中の過度な眠気や居眠りの増加、睡眠覚醒リズムの乱れなど、様々な睡眠問題がしばしば認められる。このような睡眠問題が高齢者にみられやすい理由として、大卒の要因にわけて考えるとわかりやすい。一つは、睡眠の加齢性変化が挙げられる。高齢期になるにつれ、夜間にまとまって眠ることのできる睡眠時間は減少傾向を示し、深睡眠の割合も低下する。しかしながら、このような生理学的な変化を理解していないと、無理に若い頃のように8時間睡眠を確保することに固執し、 unnecessaryな就床時間の延長を来し、睡眠効率が低下することとなる。

このような睡眠の生理学的な加齢性変化に加えて、高齢期になると様々な身体・精神疾患の罹患率が上昇したり、それに関連した服用薬剤も増加する。さらに、睡眠時無呼吸症候群やレム睡眠行動異常症といった睡眠関連疾患も有病率が高くなる。これらの要因が重畳することにより高齢者の睡眠問題は引き起こされるため、睡眠問題の原因についてより包括的なアセスメントが必要となる。

睡眠時間、睡眠の質いづれも、主観と客観による評価には乖離が生じうる。比較的若い健康成人でも乖離は生じるが、高齢者、特に認知機能低下がみられる場合、その傾向が顕著になることが容易に想像できる。また、ベッドパートナーからの情報も睡眠評価では重要であるが、通常、終夜監視しているわけではないため、継続的な睡眠状況の情報を得ることはたやすくはない。

このように患者の実際の睡眠状況を治療者（患者自身も）が把握することは実際には難しいことも多く、睡眠覚醒リズム表などの簡便なツールを利用することが多いが、高齢者や認知機能低下例では限界もある。このため、より客観的に睡眠状況を確認するとともに、それらのデータを可視化することは、睡眠問題で困っている患者自身へのフィードバックや治療者が睡眠衛生指導を進める上で有用であると考えられる。

SY-46-3 睡眠データが引き出す高齢者ケアの可能性～睡眠データ分析とエンゲージメント向上～田中 綾¹、竹下 悠子²¹社会福祉法人ジー・ケー社会貢献会グルメ軒屋社会貢献の家、²大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

睡眠の質や心身の健康は非常に重要なテーマとなっています。このテーマを高齢者施設で実践するために、「眠りスキャン」というセンサーを取り入れ、高齢者の睡眠状況、心拍数、そして呼吸数をリアルタイムで詳細に監視する取り組みを実施しています。このセンサーの特徴は、高齢者の臥床時の状況を瞬時に可視化できる点にあります。この即時の情報提供により、ケアスタッフはそれぞれの高齢者の具体的な状況に応じたケアアプローチを迅速に実施することが可能となります。これは、介護の質を飛躍的に向上させるポテンシャルを持っています。さらに、このセンサーは、収集した睡眠パターンや生体情報を基に、背後に潜むさまざまな要因を詳細に検証する機能も有しています。これにより、各高齢者の個別のニーズや問題点をより的確に把握し、それに基づいたオーダーメイドのケアを提供することが可能となります。このセンサーを用いた研究として、収集された睡眠データを、室内の環境情報や日常の観察情報と組み合わせで解析しました。この統合的な分析は、高齢者の快適性や健康を最大化するための環境的要因や介護のアプローチを明らかにするのに非常に有効でした。重要な点として、得られた研究結果や分析情報を1週間ごとにケアスタッフ、例えば介護士や看護師、ケアマネージャーなどに定期的にフィードバックしました。この情報の共有とフィードバックのサイクルが、職場内でのケアの質を更に向上させるための新しいアプローチの試行や、ケアスタッフの研修としての役割を果たしました。結果として、ケアスタッフの意欲や自信が大幅に向上しました。この研究の取り組み全体を通じて、高齢者施設のケアサイクルの質と活性化が大きく進展し、施設全体のエンゲージメントやサービスの向上に寄与したことが確認されました。

SY-46-2 独居高齢者と睡眠見守り

永田 優馬

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

日本の認知症高齢者は2012年時点で462万人、認知症の予備軍を高頻度に含んでいる軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment: MCI）は約400万人と推計されている。合わせると65歳以上高齢者の約4人に1人が認知症の人又はその予備軍とも言われていた。また、2021年時点で、認知症高齢者は約600万人、MCIは約400万人とされており、年々増加の一途を辿っている。さらに、2021年の報告では、65歳以上の高齢者のいる世帯において、単独世帯（独居）が28.8%、夫婦のみの世帯が32.3%にのぼっている。

こうした中、認知症の人が認知症とともによりよく生きていくことができるよう、認知症の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自分らしく暮らし続けることができる社会を実現することが重要と言われている。認知症あるいはMCI高齢者を、日常生活に潜むいろいろな危険から守ること、異変に早期に気づくあるいは予測し必要な支援に繋げるような「見守り」体勢の構築は家族介護者や医療従事者だけでなく、地域が一丸となって実現することが期待されている。しかし、一人暮らしの場合、自立度の高い生活を送ることができ一方で、本人の変化に気づいて助けてくれる家人がいないため、発見と対応が遅れる可能性がある。そのため、操作が難しくなく長期で受け入れ可能な睡眠センサーを用いることは、独居高齢者の見守りに有用であると考えられる。当日は、当科で実践した事例を交えて独居高齢者宅で設置する機器の有用性と限界について紹介していく。

SY-46-4 認知症治療病棟の退院を促進する睡眠データとチームケア山川みやえ^{1,2}¹大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻、²公益財団法人浅香山病院

本研究は認知症治療病棟において、さまざまな Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) のある患者の行動を睡眠モニター機器を用いて一人ひとり追跡し、行動パターンやトイレの頻度などを明らかにしてそれらのデータをスタッフにフィードバックすることによりより良いケアを提供することを目的とした。研究への参加の際には対象者の意思決定代理人の同意を取り、毎日対象者への口頭同意を取って実施した。初期のデータ収集はスタッフにとって迷惑と感ずるものであったが、研究者はスタッフとの協力を深め、多職種連携を強化するために積極的にコミュニケーションを取り組んだ。週に1度のカンファレンスで取得データを共有し、スタッフの観察と組み合わせることで患者の行動理由を詳細に探求した。一例として、1日中歩く患者の行動パターンを分析した結果、排泄ケアが始まるタイミングで歩き始めることが判明。このデータを基に、患者の不快感や不安を理解し、徘徊の減少や症状の軽減を目指した介入が行われた。このほかにも発表の際にはいくつか例を紹介する。退院支援の観点からも、この研究を通じて、客観的な測定データとスタッフの観察を組み合わせることで、患者の状況や思いをより深く理解することが可能になった。また、データを共有し議論することで、スタッフとの関係性や多職種連携が強化され、共同での問題解決が促進された。結論として、先進的なテクノロジーを用いることで通常は観察しづらい患者の行動や思いを明らかにすることができ、これはEBPの意思決定の共有や退院支援にも寄与すると確認できた。

シンポジウム 47

SY-47-1 身体機能と認知機能障害—運動介入の可能性—

清水聰一郎
東京医科大学高齢総合医学分野

重要な老年症候群フレイル、サルコペニアと認知機能障害の関連について取り沙汰されて久しい。アルツハイマー病の疾患修飾薬が登場しても、進行予防における身体機能の維持は今後も重要である。本講演では、身体機能と認知機能障害の関連について述べるとともに、運動介入における認知機能障害の進行予防、改善効果の可能性について述べる。

SY-47-2 身体機能の維持・改善が認知機能に与える影響

桜井 良太
東京都健康長寿医療センター研究所

身体機能と認知機能は密接に関連しており、とりわけ歩行機能低下と認知機能低下の関連については数多くの報告がある。そのため、身体機能の改善が認知機能の改善につながる可能性が推察されるが、身体機能の維持・改善自体が認知機能改善に寄与しているか否かについては、実験的操作が難しく明らかになっていない。これは身体機能の維持・改善には身体活動が必要となるが、その際に伴う生理的反応や他者交流の影響を完全に排除できないためである。本講演では、これまでに得られている知見の整理から、身体機能を改善することがどのように認知機能改善につながるのかについて概説していく。

SY-47-3 認知症患者の身体機能低下とADLの低下の関係性

藤沢 知里¹、梅垣 宏行^{1,2}
¹名古屋大学地域在宅医療学老年科学、²名古屋大学未来社会創造機構

高齢発症の認知症では、臨床的に明らかではないかもしれないが、実は初期からバランス機能、握力、下腿機能といった身体機能が低下しているという報告が多くある。頻度的に最も多いアルツハイマー型認知症患者では、初期から身体機能が低下していることが指摘されているし、レビー小体型認知症患者では、アルツハイマー型認知症患者に比べて転倒リスクが高いことが報告されている。血管源性認知症患者は、脳血管障害により身体機能は低下していることが予想されるし、白質病変もふらつきに関与している可能性が報告されている。この様に、認知症患者の身体機能は、認知症のない患者に比べて初期から低下している可能性を我々は、心にとめておかないといけない。実地臨床では、認知症の初期は、認知機能低下とそれに関するActivities of daily living (ADL) の低下に注目されることが多く、認知症患者の身体機能低下は注目されないことが多いが、認知症患者のADLには初期から、身体機能の低下が大きく関与している可能性がある。特に身体機能の低下は、買い物や移動などのInstrumental Activities of daily living (IADL) に大きな影響を及ぼすことが容易に想像される。例えば、我々は長寿医療研究センター物忘れ外来約6400人のデータ解析から、アルツハイマー型認知症患者の初期から身体機能低下がADLに大きく関連していたという結果を得ているし、縦断的にも運動をするとADLが向上したという報告もある。しかし、認知症患者に対しての日常臨床で、コグニサイズなどの認知機能予防策は薦めても、身体機能低下を予防する取り組みについての推奨は等閑になっていないだろうか。認知症患者のADL保持には認知機能を維持するのみでなく、身体機能を低下させないという取り組みも同様に重要であると考えられる。本シンポジウムでは、認知症患者の身体機能低下とADLの関係性について議論し、その対策についても触れた。

SY-47-4 認知症診療におけるDASC-21の有用性と介護負担

芳野 弘
藤田医科大学医学部認知症・高齢診療科

2016年に粟田らは認知機能と生活機能を総合的に評価することができるDASC-21 (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-21 items) を作成した¹。DASC-21は記憶、見当識、問題解決・判断力、家庭外のIADL、家庭内のIADL、身体的ADL1、身体的ADL2の21項目からなるアセスメントシートである。その特徴として認知症を疑う場合、観察者によって評価が行われ認知機能と生活機能を総合的に評価することが可能である。認知症患者の介護負担度増悪の要因については、周辺症状 (Behavior and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) との関連が強いことなど先行研究が数多く報告されている。今回、当院の物忘れ外来を受診した患者206名を対象にZarit介護負担尺度 (Zarit Caregiver Burden Interview: ZBI) を評価し、DASC-21や他の介護負担の増悪因子について検討した。解析方法はZBIを従属変数、各項目を独立変数として単回帰分析を行い関連する独立変数に対し多変量解析を行った。主たる結果として、DASC-21とBPSDの評価であるNPI (Neuropsychiatric inventory) は独立してZBIに関連している。またDASC-21の各項目の中で記憶力と判断力・問題解決力がZBIと関連した。今回はこれらについてその背景や考察、他のDASC-21に関連した当科の臨床研究についても言及しDASC-21を認知症診療にいかにも有効に活用できるか論じたい。

1. Awata S et al. GGI. 2016; 1: 123-31.

SY-48-1 COVID-19の病態機序 —脳内炎症を含めて—

下畑 享良

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

新型コロナウイルス感染症後遺症としての認知機能障害の病態機序に関して、脳内炎症を含め議論したい。新型コロナウイルス感染症後遺症にはさまざまな名称があるが、SARS-CoV-2 ウイルスの直接的影響をとらえる狭義の用語として、post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) が推奨されている。このPASCの病態機序として、(1) 持続感染、(2) 腸内細菌叢への影響 (dysbiosis)、(3) 自己免疫、(4) 微小血管血栓症、(5) ウイルス再活性化、(6) 迷走神経機能障害、(7) ミトコンドリア酸化リン酸化の阻害といった可能性が指摘されている。持続感染は、SARS-CoV-2 ウイルスが体内のいずれかの臓器に潜伏・複製し、viral reservoir となり、免疫反応や炎症反応を引き起こすというものである。このウイルスはヒト脳に感染したあとも複製する能力を有する。アカゲザルを用いた感染実験では、18-kDa translocator protein (TSPO) PETでの神経炎症の評価にて、感染後神経炎症が生じ、感染30日でピークに達することが知られている。脳への感染ルートとしては、脈絡叢経由、血液脳関門経由、嗅球経由、頭蓋骨・髄膜経由が指摘されている。脳を傷害する機序としては、(1) スパイク蛋白による神経毒性、(2) サイトカインによる神経炎症、(3) 既存のアルツハイマー病理の促進、(4) 脳細胞融合 (Syncytia) が知られている。治療としては、持続感染に対する抗ウイルス薬の長期投与、ミトコンドリア機能障害を標的としたメトホルミンなどが注目されている。今後の課題は、PASC患者の一部に生じる神経症状を予測する危険因子を同定すること、ならびに病態ごとの治療法を開発することである。

SY-48-3 自律神経系と脳内炎症：自律神経系から心が見えるか

中根 俊成, 中辻 裕司

富山大学脳神経内科

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ではその後遺症としていろいろな神経障害を呈する。なかでもブレインフォグと称される認知機能への影響は様々な角度から取り上げられている。ブレインフォグは物忘れのほかに集中力の低下、思考のスピードの遅さ、コミュニケーションのしづらさなど症候は多岐に亘ることが知られつつあるが、COVID-19 パンデミック以前より慢性疲労症候群 (CFS)・線維筋痛症 (FM) 症例で出現することが知られていた。特に自律神経障害を呈する CFS・FM とブレインフォグの関連について注目された。

自律神経疾患では体位性起立性頻脈症候群 (POTS) 症例におけるブレインフォグが2000年代より報告がなされた。元来、自律神経系は体性神経系とともに末梢神経系という位置づけであり、随意的な制御を受けずに内臓機能調節を担うことから植物神経系とも呼称されてきた。しかし「中枢自律神経線維網 (CAN)」と呼ばれるネットワークが自律神経中枢であることがわかりつつある。CANは大脳皮質から脊髄までの広範囲な機能的連絡であり、本発表ではまずCANの機能解剖、自律神経系と情動・感情との連関について考える。

近年、CANを踏まえて「拡張された自律神経系 (extended autonomic system, EAS)」という従来の自律神経系概念に収まらない考えかたが提示されている。EASは自律神経系のみではなく、自律神経系と神経内分泌系 (視床下部-下垂体-副腎皮質系など)、免疫・炎症系との相関を含めてより大きく捉えており、生体の基本的調節機能だけが自律神経系の働きではないとしている。EASはストレスやCOVID-19後遺症を検討する上でも理解が必要な考えかたになりつつある。演者らは免疫異常が介在する自律神経障害に取り組んでおり、発表の後半ではEASをベースにした臨床的視点について論じる。

SY-48-2 加齢と脳内炎症横山 和正^{1,2}¹東静岡神経センター脳神経内科, ²順天堂大学医学部脳神経内科

加齢は人類に平等に訪れるが、老化および認知障害には格差があり、運命づけられた生物学的年齢と回復力?のせめぎ合いが存在する。秦の始皇帝や、エジプトのファラオは呪文や秘術で、さらには現代のピリオネアは躍起になって不老不死ないし健全な脳機能を獲得しようと Omics-based medicine への莫大な投資を行い、再生の霊薬 (エリクサー) を追い求めている。さて生物学的な死以上に、注目されているのは自己の死と繋がる認知障害である。認知の主体である記憶は脳の一部に蓄積されるものではなく、ネットワーク自体、さらに言えば脳を構成する要素からなるシステムそのものが認知である。20世紀までは認知症免疫治療は、癌の免疫治療同様傍流であり、変性と炎症が切り離された非現実世界だった。当時また現在もわれわれが外来で可能なのは健康寿命の進行リスクをさげるための生活習慣指導であった。またドッグマは覆され、脳は免疫学的特権部位であると授業で学んできたが、実際には各種免疫細胞は健康時でも中枢神経と末梢神経を往復している。また脳内には中枢神経の間質液や老廃物の排出、免疫反応に関わっており、中枢神経外でのリンパ系の働きに相当し、その機能が glia 細胞に依る GLIA+Lymphatic system=lymphatic system が存在する。脳を監視する第4の髄膜である「クモ膜下リンパ様メッシュ膜 (Subarachnoid Lymphatic-like mesh and membrane: SLYMM) さらに頭蓋骨髄質からのB細胞侵入が中枢性自己免疫疾患のみならず変性疾患においても重要視されてきている。さらに免疫細胞の分泌する液性因子であるサイトカイン、ケモカインが神経細胞の伝達物質を利用し、逆もまた然りで、エキソソームを含めて神経細胞同様免疫も老化により質的变化を受け、脳内恒常性維持に影響する。本講演では加齢と免疫、脳内炎症の歴史的変遷とホットピック、加齢による脳内炎症と抗体治療の功罪を含めて紐解く。

SY-48-4 食事、腸管免疫と脳内炎症竹脇 大貴^{1,2}, 山村 隆^{1,2}¹国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部, ²国立精神・神経医療研究センター多発性硬化症センター

超高齢社会に突入した日本において、神経疾患の病態を修飾する新規治療法の開発は喫緊の課題である。この数年間で、神経難病の代表であるアルツハイマー型認知症やパーキンソン病、多発性硬化症の腸内細菌叢偏倚を示す研究成果が相次いで報告されているが、患者糞便検体を投与した無菌化疾患モデルマウスの神経症状が顕著に悪化することに加え、病態悪化の引き金となる特定の腸内細菌因子も明らかにされてきており、これらの疾患における腸内細菌叢・腸管免疫の関与はより確かなものとなってきている。

我々は、多発性硬化症患者を対象とした腸内細菌叢研究をこれまで進めてきたが、二次進行型多発性硬化症 (神経変性を伴う難治型) 患者の腸管内において、腸内細菌による炭水化物代謝が低下していること、酪酸やプロピオン酸などの短鎖脂肪酸の産生が減少していること、腸管内酸化ストレスが増加していることなどを明らかにしている (Takewaki et al. PNAS. 2020)。これらの結果には、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病の患者を対象とした腸内細菌叢研究の結果と共通する部分があり、脳内炎症や神経変性における腸内環境の能動的な関与が示唆される。腸内細菌叢偏倚を矯正する方法としては、食生活の改善、糞便移植、特定の菌種の補充・除去療法などが検討されているが、本シンポジウムでは、食事や腸管免疫と脳内炎症をつなぐメカニズムについて触れると共に、それらを対象とした治療戦略の可能性について議論を深めたい。

シンポジウム 49

SY-49-1 視床損傷と認知・行動障害

西尾 慶之

大阪大学行動神経学・精神医学寄附講座

視床は脳血管性認知症における「戦略的部位」の1つで、小さな病変が記憶、遂行機能、言語などの認知機能の障害や、無為、脱抑制、気分障害などの多様な行動障害を引き起こす。これらの認知・行動障害は視床-皮質連絡の破綻という考え方で統一的に説明されるが、視床損傷によって生じる症状の多様性にあるメカニズムについては十分に理解されていない。本講演では、視床と注意・遂行機能・行動の関係について焦点を当て、考察する。

SY-49-2 間脳と記憶

森 悦朗

大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学・神経精神医学寄附講座

記憶はいくつかの下位機能に分類されるが、その中で、日々の出来事を貯蔵し、後に再生する機能がエピソード記憶という。エピソード記憶の障害、すなわち健忘は大脳損傷によって生じ、とりわけアルツハイマー病ではその中核的症候である。健忘の責任病巣として、海馬を含む内側頭葉記憶系の他、間脳、前脳基底部があり、それらの損傷で若干の特徴はあるが、基本的にはほぼ同質の健忘が生じる。ここでは間脳と記憶の関係を中心に議論する。間脳には視床、乳頭体が含まれ、それらが Wernicke-Korsakoff 症候群の病変の座であり、間脳損傷と健忘との関わりは古くから示唆されていたが、穿通外傷で生じた視床損傷後に健忘が生じた症例 N.A. の研究によって、視床が記憶の座の一つであることが確立された。限局的な視床損傷はしばしば視床極動脈および傍正中視床動脈領域の脳梗塞によってもたらされる。そのような例の分析により、視床内構造のうち、視床前核群、視床背内側核、視床正中核群、乳頭体視床路、内髄板の損傷が健忘の発現に関与しているとされ、特に乳頭体から視床への入力経路である乳頭体視床路の損傷で生じる Papez 回路の離断が注目されている。視床から前頭・側頭新皮質へ出力経路は、内髄板および前・下視床脚といった神経線維束を介するが、その損傷も健忘の発現に重要である。一方、前脳基底部にはマイネルト基底核、中隔核、プロカ対角帯が含まれる。マイネルト基底核はアルツハイマー病におけるコリン学説の発祥の地であるとともにこの部位は前交通動脈瘤破裂後、あるいはそのクリッピング術後に選択的に冒され、重篤な健忘が生じるとされていたが、我々の分析では、ここでもこれらの核自体よりも、海馬と乳頭体を結ぶ神経線維束である脳弓柱の損傷によって Papez 回路の離断されることが重要であることが示唆された。

SY-49-3 致死性不眠症—視床型 CJD—水澤 英洋^{1,2,3}¹国立精神・神経医療研究センター、²東京医科歯科大学、³厚生労働省プリオン病サーベイランス委員会

プリオン病は正常プリオン蛋白質 (PrPC) がプリオンすなわち異常プリオン蛋白質 (PrPSc) に変換することで発症する急速進行性の認知症である。本症はプリオンの由来が不明の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sporadic Creutzfeldt-Jakob's disease: sCJD)、プリオン蛋白質遺伝子 (PRNP) の変異による遺伝性プリオン病、由来が明瞭な獲得性プリオン病に分類される。sCJD は PRNP のコドン 129 がメチオニン (M) かバリン (V) かと脳に蓄積した PrPSc が 1 型か 2 型かにより、MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2 に、MM2 はさらに皮質型 (MM2C) と視床型 (MM2T) に分類されている。遺伝性病型は、症状により遺伝性 CJD、Gerstman-Straussler-Scheinker 病、家族性致死性不眠症 (Familial fatal insomnia: FFI) に大別される。sCJD-MM2T は FFI と同様に、視床とくに前核、背内側核と下オリブ核の神経細胞脱落とグリオシスが顕著で海綿状変化は殆どなく、孤発性致死性不眠症 (sporadic Familial Insomnia) と呼ばれる。PrPSc の免疫染色は陰性が多くウエスタンブロットでもごく少量しか検出されない。FFI は非常に希で、わが国のサーベイランスでは 4714 例中 5 家系 8 名が登録されているのみで、平均発症年齢は 52 歳 (±17, 13-69) と sCJD の 70 歳 (±10, 22-95) より若く、平均罹病期間は 28 ヶ月 (±35, 7-80) と sCJD の 17 ヶ月 (±18, 1-312) より長い。FFI の典型的症候は、進行性難治性不眠、持続する精神運動興奮、多汗、発熱、頻拍などの自律神経症状が目立ち、錐体路徴候、小脳失調、ミオクローヌス、認知症などとされるが、不眠や自律神経症状が目立たない症例も存在することに注意が必要である。筆者は同一家系で FFI と典型的 CJD の 2 つ病型を経験する機会を得たが、最近それは異なるプリオンに起因する事が判明した。1939 年の視床変性症例の報告に始まる本症の研究は、視床と認知症の関連のみならず、蛋白質コンフォメーション病の本質にも迫る重要な示唆を与えている。

SY-49-4 認知症疾患の視床病理

高尾 昌樹

国立精神・神経医療研究センター病院

認知症疾患の視床病理というものは多彩であることは間違いない。視床だけに病変を認める疾患は少ない。多くは脳血管疾患であり、病変と臨床症状の対応研究から、視床の障害による高次脳機能障害の研究が確立してきた。一方、神経変性疾患においては、視床以外の病変も同時に認めることが一般的であるので、認知機能障害の責任を視床だけに求めることは難しい。ここでは、視床に病変を呈しうる、認知症と関連する疾患をまとめる。脳血管疾患として本シンポジウムで脳梗塞は取り上げられているが、出血病変もしばしば見られ、多くは高血圧性脳出血である。神経変性疾患として、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、前頭側頭型認知症、Alzheimer 病、Lewy 小体病、Huntington 病、那須ハコラ病、Friedreich 病なども視床障害が知られている。代謝性疾患としては、Gaucher 病、Leigh 脳症なども視床に病変がある。Wernicke 脳症において、視床乳頭体や視床内側に病変を認める。筋強直性ジストロフィーでは、視床神経細胞に thalamic inclusion body を認める。同様に本シンポジウムで取り上げられる視床型 CJD 以外にも、遺伝性プリオン病であるゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病などにおいて PrPGSS の沈着を視床にも認める。感染症では日本脳炎においても視床が障害されることはよく知られている。一部の金属、溶剤、薬剤などでも視床病変が報告されている。多彩な神経疾患における視床病変を広く呈示する。

学会受賞講演

基礎 抗アミロイド療法としての APP 特異的切断抑制

舟本 聡

同志社大学大学院生命医科学研究科神経病理学

A β は、 β セクレターゼによる切断 (β 切断) を受けた APP 断片 (C99) が、 γ セクレターゼによりさらに切断 (γ 切断) を受けて生じる 40 アミノ酸ほどのペプチドである。A β の産生を抑えるには、これらの酵素活性を阻害することがもっとも効果的な方法であるが、これらの酵素には多種多様な基質タンパク質が報告されており、単なる活性阻害では重篤な副作用が懸念される。我々は、副作用のない A β 産生抑制のために、A β 産生機序の解明に取り組み、特に γ セクレターゼの基質選択性と基質認識機序について検討してきた。

γ セクレターゼの基質となる APP 断片には、上述の C99 と細胞外ドメインが比較的短い C83 が存在する。in vitro γ セクレターゼ活性評価系により、 γ セクレターゼは C99 よりも C83 に対して親和性と切断効率が高いことがわかった。この傾向は Notch や APLP2 でも認められたことから、 γ セクレターゼは細胞外ドメインの短い基質に選択性が高いことが示された。 γ セクレターゼが基質の細胞外ドメインの長さを区別していることは、 γ セクレターゼが基質の N 末端領域を認識していることに他ならない。 γ セクレターゼが基質の N 末端領域を認識するならば、C99 の N 末端領域を特異的に保護できれば、他の基質タンパク質切断への干渉なく A β 産生を抑制できると仮説を立てた。

C99 の N 末端領域の保護には、ペプチドリーム株式会社との共同研究により 23 アミノ酸からなるシステインに富むペプチド群 (C99 結合ペプチド) を創製した。C99 結合ペプチドは、C99 選択特異的な結合を示し、C99 特異的な γ 切断抑制を示した。また、C99 の N 末端領域は β 切断部位近傍領域であることから、C99 結合ペプチドは APP 特異的な β 切断抑制も示した。さらに、C99 結合ペプチドは培養細胞においても APP 特異的な切断抑制を示し、マウス脳内 A β 量を低下することも分かった。

臨床 皮質微小梗塞の MRI 研究

伊井裕一郎

三重大学医学部神経画像病態学講座

皮質微小梗塞は大脳皮質に局限する梗塞で、病理学的に長径約 50 μ m から 5 mm 以下と大きさには幅があるが多くは 2~3 mm 以下である。発症機序は十分に解明されていないが、細動脈硬化症や脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy; CAA) などの脳小血管病、アテローム性動脈硬化症や心内血栓からの微小塞栓、慢性脳低灌流、血液脳関門の障害、酸化ストレス、炎症などが原因と考えられている。一般住民を対象とした神経病理学的研究や病院における剖検脳の研究では、意味記憶障害や情報処理速度の低下との関連など、皮質微小梗塞と認知機能障害および認知症との関連が指摘されている。ヒト剖検脳での組織学的分析では、微小梗塞コア周辺の軸索の分子構成に異常を認め、神経伝達の機能基盤が失われることにより認知機能が悪化する可能性が指摘されている。皮質微小梗塞は MRI では検出できないといわれてきたが、われわれは 2013 年に 3T MR 装置での 3D-double inversion recovery (DIR) 像と 3D-fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 像による皮質微小梗塞の生体内での検出を初めて報告した。MRI で検出できる皮質微小梗塞のサイズについて、CAA 患者 10 例と非 CAA 患者 6 例の剖検脳を 3T-MR 装置で撮像して画像所見と病理組織学的所見を対比したところ、1mm 以上の微小梗塞であれば MRI で検出可能であった。MRI で検出される皮質微小梗塞は氷山の一角に過ぎず、その背景には幾多の皮質微小梗塞の存在が推測される。高磁場 MR 装置により皮質微小梗塞を検出できるようになり、この 10 年間で皮質微小梗塞に関する臨床研究は飛躍的に発展した。本講演では、われわれの研究結果とともに皮質微小梗塞の MRI 研究に関する最新の知見を概説する。

Late-breaking Session

LB 地域高齢住民における認知症有病率の時代的变化：
久山町研究小原 知之^{1,2}, 二宮 利治²¹九州大学病院精神科神経科, ²九州大学大学院医学研究院衛生公衆衛生学

【目的】超高齢社会を迎えたわが国では、認知症患者の増加が医療・社会問題となっている。一方、近年の欧米の疫学調査において教育レベルの向上や健康管理の改善により認知症の有病率が低下したとの報告も散見される。本研究では、福岡県久山町の地域高齢住民における認知症有病率の時代的变化について、近年の認知症有病率調査の成績も含めて再検討した。

【方法】久山町では1985年、1992年、1998年、2005年、2012年、2017年、2022年に65歳以上の全住民を対象に認知症有病率の悉皆調査を実施した。各調査の受診率はいずれも92%以上であった。すべての年ではほぼ同一の2段階方式の調査が行われ、第1段階のスクリーニング調査で認知症が疑われた者に対して医師による2次調査を行い、DSM-IIIあるいはDSM-III-Rを用いて臨床的に認知症の有無を判定した。

【倫理的配慮】本研究は九州大学医系地区部局観察倫理審査委員会の承認を得て行われた。

【結果】上述した7つの調査成績を用いて認知症有病率の時代的变化を検討した。その結果、認知症の粗有病率は1985年6.7%、1992年5.7%、1998年7.1%、2005年12.5%、2012年17.9%（傾向性p値<0.01）と有意に増加したが、その後2017年15.6%、2022年11.9%（傾向性p値<0.01）と有意に減少した。

【考察】福岡県久山町において認知症の粗有病率は2012年以降減少傾向を認めた。高血圧や糖尿病など危険因子の管理状況の改善が、認知症有病率の減少に寄与した可能性が考えられる。

一般演題 抄録

P001～358

P001 慢性的な中途覚醒の増加は前駆期パーキンソン病モデルマウスの病態進行を加速させる

宮崎 将行^{1,2,3}, 八木原紘子¹, 藤田 寛美⁴, 山門 穂高⁵, 和田 圭司⁴, 皆川 栄子¹

¹国立精神・神経医療研究センター神経研究所モデル動物開発研究部, ²東京医科歯科大学医歯学総合研究科NCNP脳機能病態学, ³日本学術振興会特別研究員 (DC2), ⁴国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部, ⁵京都大学大学院医学研究科臨床神経学

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者や非 PD 高齢者では慢性的な中途覚醒の増加による不眠がしばしば出現する。最近の疫学研究では不眠や慢性的な中途覚醒の増加が PD 発症や α -synuclein (α -syn) 病理および中脳黒質ドパミン神経細胞脱落のリスク因子であることが示唆されているが、慢性的な中途覚醒の増加と PD 病態進行の因果関係を疫学研究のみで立証することは困難である。そこで我々は慢性的な中途覚醒の増加が PD 前駆期の非運動症状と脳病理に与える影響を検討した。【方法】前駆症状発症前の若齢前駆期 PD モデルマウス (A53T-SNCA-BAC Tg; 以下 Tg マウス) ならびに同年齢の野生型 (WT) マウスに 5~7 週間の中途覚醒を誘発し、PD 前駆症状 (嗅覚低下・便秘) の発症時期と脳病理を対照群のマウスと比較した。中途覚醒は睡眠障害モデルマウス作製装置 (SW-15-SD; メルクエスト社) を用いて誘発した。【倫理的配慮】本研究は国立精神・神経医療研究センター動物実験倫理問題検討委員会の承認を得て実施した。【結果】中途覚醒群の Tg マウスでは対照群よりも有意に嗅覚低下と便秘の発症時期が早期化し、proteinase K 耐性リン酸化 α -Syn 蓄積と中脳黒質ドパミン神経細胞脱落が有意に悪化した。中途覚醒群の WT マウスでは嗅覚低下は出現せず、便秘は出現したが Tg マウスより軽度であった。【考察】中途覚醒は PD の運動症状発症の遅延または抑止を実現するための新たな介入標的である可能性が示唆された。

P004 FUS は RNA シャペロンとして RAN 翻訳を抑制し、C9orf72 関連 ALS/FTD の神経変性を改善する

藤野 雄三^{1,2}, 上山 盛夫¹, 石黒 太郎³, 小澤 大作¹, 伊藤 隼人⁴, 石黒 亮⁵, 森 康治⁶, 池田 学⁶, 水野 敏樹², 望月 秀樹⁷, 田口 英樹¹, 永井 義隆¹

¹近畿大学医学部脳神経内科, ²京都府立医科大学脳神経内科学, ³東京医科歯科大学脳神経病態学, ⁴東京工業大学細胞制御工学研究センター, ⁵法政大学マイクロ・ナノテクノロジー研究センター, ⁶大阪大学精神医学, ⁷大阪大学神経内科学

【目的】C9orf72 遺伝子の非翻訳領域内の GGGGCC (G_4C_2) リピートの異常伸長は、家族性筋萎縮性側索硬化症及び前頭側頭型認知症の最も高頻度な原因となる (C9-ALS/FTD)。変異遺伝子から転写されたリピート RNA からは、非古典的なリピート関連非 AUG 依存性 (RAN) 翻訳によってジペプチドリピートタンパク質 (DPR) が産生され、病態に中心的に寄与する。RAN 翻訳の制御機構の大部分は未解明であり、本研究ではその解明を目的とした。【方法・結果】まず、異常伸長 G_4C_2 リピートから RAN 翻訳によって DPR を発現し、複眼変性や運動障害を来す C9-ALS/FTD モデルショウジョウバエを樹立した。次に、 G_4C_2 リピート RNA に結合する RNA 結合タンパク質 (RBP) に着目し、疾患モデルを用いて遺伝学的スクリーニングを行った結果、ALS/FTD 関連タンパク質 FUS が複眼変性を最も強く抑制した。FUS はリピート RNA 量を変化させずに DPR 発現量を減少させ、RAN 翻訳の抑制効果が示唆された。更に *in vitro* 無細胞実験系において、FUS は G_4C_2 リピート RNA に直接結合し、RNA シャペロンとして RNA のグアニン四重鎖 (G_4) 構造を変化させ、結果的に RAN 翻訳を抑制した。加えて、FUS 以外の G_4 構造標的 RBP も同様に、疾患モデルバエの RAN 翻訳と複眼変性を抑制した。【結論】リピート RNA の G_4 構造を標的とする RBP による、新たな RAN 翻訳の制御機構を解明し、治療応用に向けた基盤的知見を形成した。

P006 末梢組織の NAD⁺ 代謝の変化が脳のアミロイド β 蓄積に及ぼす影響の解析

中村 文香, 若林 朋子, 岩坪 威
東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】アルツハイマー病 (AD) のリスクである加齢や肥満、糖尿病は、アミロイド β ($A\beta$) の蓄積にも影響を及ぼす可能性が示されている。その背景にある分子機序として、加齢や肥満に伴って末梢組織で生じる代謝異常が、補酵素 NAD⁺ の代謝経路の変化を介して脳に与える影響に着目した。【方法】高脂肪食 (HFD) 負荷および加齢の変化を介して脳に与える影響に着目した。【方法】高脂肪食 (HFD) 負荷および加齢の変化を示す APP トランスジェニック (A7) マウスを用いた。RT-qPCR 法により NAD⁺ 関連酵素の発現を解析し、その結果に基づき、CD38 阻害薬 78c の腹腔内投与を行い、脳のアミロイド β 蓄積を ELISA と免疫組織化学により解析した。【倫理的配慮】動物実験計画の承認を取得し、東京大学の動物実験実施規則、実験実施マニュアルを遵守して研究を行った。【結果】HFD 負荷は、A7 マウスの肝臓で NAD⁺ 分解酵素 CD38 の発現を増加させた。一方、脳では CD38 の発現は変化せず、代謝異常に伴う NAD⁺ 代謝の変化は主に末梢組織で起ると考えられた。次に高齢 A7 マウスに対し、脳移行性が極めて低い CD38 阻害薬 78c を 8 日投与した。その結果、NAD⁺ レベルが肝臓のみならず脳でも有意に上昇するとともに、脳のアミロイド β レベルやアミロイド斑蓄積は減少傾向を示した。【考察】本研究の結果から、末梢組織の NAD⁺ 代謝の変化が、間接的に脳のアミロイド β レベル、ひいては $A\beta$ 病理に影響を及ぼす可能性が考えられる。

P003 アルツハイマー病血漿バイオマーカー分子 APP₆₆₉₋₇₁₁ 産生機構の解析

小林穂乃¹, 横山雅シヤラ¹, 金子 直樹², 内藤 寛貴², 関谷 禎規², 池村健太郎³, GabrielOpoku³, 廣畑 聡³, 岩本 慎一², 田中 耕一², 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株式会社島津製作所田中耕一記念質量分析研究所, ³岡山大学大学院保健学研究科生体情報科学領域

【目的】アルツハイマー病では、認知症を発症する 10-20 年前から脳へのアミロイド β ($A\beta$) の蓄積が始まる。われわれはこれまでに免疫沈降-MALDI-MS (IP-MS) を用いて、血液中の $A\beta_{1-42}$ と新規 $A\beta$ 関連ペプチド APP₆₆₉₋₇₁₁ の存在比が脳内 $A\beta$ 蓄積と相関することを見出したが、APP₆₆₉₋₇₁₁ の産生機構は不明だった。そこで発表者らは APP₆₆₉ 位切断酵素の探索を行い、ADAMTS4 を同定した。一方 Adams4 ノックアウトマウスを用いた検討により ADAMTS4 の寄与率が 40% 程度であることが分かり、他の責任酵素の存在が示唆された。本研究では、ADAMTS4 と類似したドメイン構造と活性を示す ADAMTS5 の APP₆₆₉ 位切断活性を検討した。【方法】リコンビナント ADAMTS5 と APP₆₆₉ 位を含む APP の一部配列からなるリコンビナント基質 (APP81) とを反応させて生じた切断産物を IP-MS で解析した。また、HEK293A 細胞株に APP と ADAMTS4 または ADAMTS5 を共発現させ、培養上清中の $A\beta$ 関連ペプチドの量を IP-MS で測定した。【結果】ADAMTS5 と APP81 とを反応させると、APP₆₆₉ 位で切断された断片が検出された。また、ADAMTS5 を発現させた HEK293A 細胞では ADAMTS4 を発現させたものよりも APP₆₆₉₋₇₁₁ 産生量が増加した。【考察】本研究により、ADAMTS5 が ADAMTS4 よりも高い APP₆₆₉ 位切断活性を持つことが示された。今後は、Adams5 ノックアウトマウスや Adams4 と Adams5 のダブルノックアウトマウスを用いた検討により、生体内における APP₆₆₉ 位切断活性を検証する。

P005 近接標識プロテオミクスによる C9orf72-GGGGCC リピート RNA 分解タンパク質の同定

魚住 亮太¹, 森 康治¹, 後藤 志帆¹, 宮本 哲慎¹, 近藤志都子¹, 山下 智子¹, 河邊 有哉², 田上 真次^{2,3}, 赤嶺 祥真¹, 池田 学¹

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学講座, ²医療法人社団澄鈴会箕面神経サナトリウム, ³大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター

【目的】C9orf72 遺伝子の非翻訳領域における GGGGCC 異常伸長リピートは、遺伝型 FTL/ALS の主な原因遺伝子変異の一つである (C9-FTLD/ALS)。C9-FTLD/ALS の病態メカニズムの上流には異常伸長領域を含んで転写されたリピート RNA が存在する。リピート RNA を分解することで神経変性を回避できる可能性があるものの、分解経路についての知見は断片的である。リピート RNA 結合タンパク質 hnRNPA3 は RNA 分解モチーフを持たないがリピート RNA の不安定化に関与する。そこで我々は、hnRNPA3 が未知のリピート RNA 分解関連タンパク質と相互作用する可能性を考えた。【方法】最新の近接プロテオミクス法である APEX2 プロテオミクス法を用いて、GGGGCC リピート発現細胞において hnRNPA3 と近接して存在するタンパク質を同定した。また定量 RT-PCR 法、*in situ* ハイブリダイゼーション法、近接ライゲーションアッセイ (PLA) を用いて hnRNPA3 と同一の分解経路に関与するかを検討した。【倫理的配慮】大阪大学遺伝子組み換え実験安全委員会に研究計画の承認を得て実施した。【結果】APEX2 プロテオミクス法により hnRNPA3 と近接し、リピート RNA 分解に関わるタンパク質 RDF1 を同定した。PLA では hnRNPA3 と RDF1 の近接時に特異的に検出されるシグナル数が GGGGCC リピート発現細胞で有意に増加した。【考察】hnRNPA3 が介在するリピート RNA 分解経路に RDF1 が協働する可能性を示した。

P007 Tau-strain を区別する人工変異導入 tau が持つ凝集阻害効果の検証

下中翔太郎^{1,2}, 石黒 幸一³, 本井ゆみ子^{2,3}, 服部 信孝^{1,3}

¹順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター, ²順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学講座, ³順天堂大学大学院脳神経内科

【背景】近年の Cryo-EM による解析で、tauopathy 間に見られる凝集 tau の構造多型 (strain) の存在が示された。こうした strain の違いを検出し、それに合わせた凝集阻害法を構築することは治療を考えるに当たって重要である。【目的】本研究では (1) CBD、PSP seed 特異的に凝集低下を示す tau の人工変異の同定 (AD では $\Delta 368$ を報告済み) を行い、tau strain の判別法の足掛かりとする (2) 人工変異 tau と欠損無し tau (wt) との共発現系の解析を通して、人工変異 tau の治療応用の可能性を探る。【方法・結果】(1) Tau の C 末端断片 (243-441 aa) のある領域を Ala で置換したものを SH-SY5Y に発現させ、その上で CBD、および PSP 患者脳由来 seed で凝集を誘導する。結果、294-295 Ala では CBD、316-321 Ala では PSP seed による凝集を特異的に低下させることが明らかになった。(2) P2A vector を用い、人工変異入りの HA-tau および Myc-tau (wt) を SH-SY5Y に共発現させた上で seed で処理し、western blotting で両者の凝集を定量した。結果として、変異入りの HA-tau だけでなく、変異無しの Myc-tau (wt) の側の凝集も著しく低下していた。【考察】 $\Delta 368$ に加えて 294-295 Ala および 306-321 Ala 変異体を基質とした凝集系を組むことで、試料中 tau の strain (AD、CBD または PSP) を判別可能である。加えてこれら変異体は、おそらく dominant negative-like な様式で通常 tau の seeding 過程に干渉・阻害するという、凝集阻害薬としての可能性を示した。

P008 プロテオーム解析に基づく脳内 Aβ 蓄積による脳病態進行と血液脳関門障害の関係の解明

伊藤 慎悟^{1,2}, 八木遼太郎², 緒方 星陵³, 増田 豪⁴, 斉藤 貴志⁵, 西道 隆臣⁶, 大槻 純男^{1,2}
¹熊本大学大学院生命科学研究部(薬), ²熊本大学大学院薬学教育部, ³東北大学大学院医学系研究科, ⁴慶応義塾大学先端生命科学研究所, ⁵名古屋国立大学大学院医学研究科, ⁶理化学研究所CBS

【背景】本研究はアルツハイマー病(AD)モデルマウスである AppNL-G-F マウスの大脳および血液脳関門(BBB)におけるプロテオーム変動を経時的に解明し、アミロイドβペプチド(Aβ)蓄積に伴う脳病態進行とBBB障害の関係を明らかにすることを目的とした。【方法】BBBの実体である脳毛細血管は独自開発した方法で回収した。定量プロテオーム解析はSWATH法を用いて行い、有意に変動したタンパク質の生物学的機能はネットワーク解析を用いて解析した。【結果】大脳におけるプロテオーム変動は脳内Aβ蓄積前(2ヶ月齢)ではほとんどなく、脳内Aβ蓄積過程(5ヶ月齢)において増加し、脳内Aβ蓄積後(12ヶ月齢)でさらに増加した。一方、単離脳毛細血管におけるプロテオーム変動は脳内Aβ蓄積前および過程において大きく変動し、脳内Aβ蓄積後は減少した。BBBにおける生物学的機能変動を推測した結果、2,5ヶ月齢では基底膜に関連するタンパク質が減少し、5ヶ月齢ではリボソームタンパク質が増加した。Aβ蓄積後の大脳において最も発現増加したタンパク質はApoEであった。また、ApoEもAβ蓄積後の大脳で増加し、共発現解析からApoEの発現増加はミトコンドリア関連タンパク質の減少と関連が示唆された。【結論】本研究結果から、マウス大脳ではAβ蓄積の初期にBBB障害が惹起され、Aβ蓄積後に脳実質の病態が進行することが示唆された。

P010 Distribution and propagation of tau deposits in former professional boxers

高畑 圭輔¹, 互 健二¹, 宮田 真里¹, 建部 陽嗣¹, 久保田 学¹, 黒瀬 心¹, 市橋 雅典¹, 遠藤 浩¹, 木村 泰之¹, 市瀬 正則¹, 北村聡一郎¹, 片岡 優子¹, 平田 浩聖¹, 篠遠 仁¹, 斎藤 文恵², 百田 友紀¹, 徳田 隆彦¹, 三村 将², 佐原 成彦¹, 樋口 真人¹
¹量子科学技術研究開発機構, ²慶應義塾大学

[Objective] Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a tauopathy associated with repetitive mild TBI (rmTBI). This study assessed the distribution and propagation of tau deposits in living subjects at risk for CTE. [Methods] Twenty-nine former professional boxers with neuropsychiatric symptoms aged 43.4 years (exposure: 14.0 years) and 27 healthy subjects aged 45.6 years underwent PET scans with florzolotau and ¹¹C-PiB, brain MRI and plasma biomarker assessments. Thirteen boxers underwent a second PET scan (interval: 2 years). Florzolotau fluorescence and tau-antibody staining were performed on CTE postmortem brains. [Results] Boxers showed a significantly higher florzolotau SUVR in the frontal lobe. Tau deposits assessed by florzolotau SUVR increase in a dose-dependent manner with cumulative brain damage, and were correlated with plasma GFAP levels. Individual differences of florzolotau retentions were associated with clinical manifestations. Longitudinal assessments showed the propagation of tau deposits in the gray matter. [Conclusion] Distribution pattern and progression of tau lesions after rmTBI were visualized by PET, consistent with the neuropathology of CTE.

P012 Tau covariance network 解析によるアルツハイマー病連続体の病態解析

櫻井 圭太¹, 蔡 暢², 二橋 尚志^{1,5}, 新畑 豊³, 武田 章敬⁴, 岩田 香織², 中村 昭範^{2,3}, 加藤 隆司^{1,2}, 伊藤 健吾^{1,2,6}, BATON Study Group⁷
¹国立長寿医療研究センター放射線診療部, 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脳神経内科, ⁴国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ⁵国立長寿医療研究センターバイオマーカー開発研究部, ⁶国立長寿医療研究センター先端医療開発推進センター, ⁷国立長寿医療研究センター

【目的】神経原線維変化(NFT)を反映する18F-MK-6240(MK6240)をcovariance network(CN)による解析を行い、アルツハイマー病連続体(ADC)内におけるNFT結合の差異を評価すること。【対象および方法】アミロイド陽性アルツハイマー型認知症(AD)31名、アミロイド陽性軽度認知障害(MCI)14名、アミロイド陽性認知機能健常者(CNp)23名、アミロイド陰性認知機能健常者(CNn)49名を対象に、右嗅内野(rEC)、左後部帯状回(IPCC)、右前頭野背外側部(rDLPFC)をseedとしたCN解析を行い、各症例群のMK6240結合パターンを比較した。【結果】rECをseedとした場合、CNnに比し、CNp、MCIでは両側嗅内野の結合性減少が認められた。また、CNp及びADでは側頭葉など辺縁系外に新たな結合性が描出された。IPCC、rDLPFCをseedとした場合にもMCI、ADではCNnに比したseed周囲の結合性低下に加え、側頭葉、前頭葉に類似した新たな結合性が描出された。IPCCをseedとした場合、CNpでも側頭葉にMCI、ADに類似した傾向の新たな結合が示された。【考察】CN解析により、CNpにAD、MCIと類似したMK6240の結合パターンが存在することが示された。CNpがAD、MCIに類似した結合性を有することは無症候の段階でもCNnと異なるNFT沈着を有する可能性を示唆しており、ADCという病態を解釈する上で興味深い結果と考えられた。

P009 元プロボクサーのMRIによる glymphatic system の評価、血液マーカー、認知機能との関連

宮田 真里^{1,2}, 高畑 圭輔¹, 鎌形 康司², 青木 茂樹², 遠藤 浩信¹, 互 健二¹, 森川 翔¹, 片岡 優子¹, 岡本 千江¹, 百田 友紀¹, 黒瀬 心¹, 市橋 雅典¹, 平田 浩聖¹, 松元 秀樹¹, 大矢 雅樹¹, 斎藤 文恵³, 建部 陽嗣¹, 徳田 隆彦¹, 三村 将³, 樋口 真人¹
¹量子医学研究所脳機能イメージング研究部, ²順天堂大学放射線科, ³慶應義塾大学精神神経科

【目的】反復性軽度頭部外傷(rmTBI)によるglymphatic system(GS)の機能障害が、リン酸化タウ凝集体の蓄積や、ボクサー脳症に代表される遅発性脳障害に関与する可能性が示唆されている。今回我々は、元プロボクサーにおけるGSの間接的MRIマーカーを用いて、臨床所見、認知機能、血液マーカーとの関連について検討した。【方法】対象は元プロボクサー22名(男性20名、42.4±9.8歳、ボクシング開始からの経過年数24.0±10.0年)および年齢・性別を調整した25名の健常者(男性22名、46.2±11.5歳)である。GSマーカーとして全頭蓋内容積で補正した大脳白質の血管周囲腔体積(PCSVF-WM)とALPS indexを用いるために、3T MRI装置を用いて3次元T1WIとDTIを撮像した。血液バイオマーカーはSimoaを用いてGFAP、NfL、pTau181を測定した。さらにMMSEを含む11種類の神経心理検査を実施した。群間比較にはMann-Whitney U検定、相関解析にはSpearmanの相関係数を用いた。【結果】ボクサー群では健常群と比較してPCSVF-WMは有意に高く(p<0.001)、ALPS indexは有意に低かった(p<0.05)。相関解析では、PCSVF-WMは年齢、経過年数、NfL(r=-0.66, r=-0.58 and r=0.54; p<0.01)、ALPS indexはMMSE、pTau181(r=-0.47 and r=-0.49; p<0.05)と有意に相関した。【結論】元プロボクサーにおけるGSの機能障害は、rmTBIによる遅発性、かつ進行する神経変性に関与している可能性がある。

P011 Genome-wide association study with the TMM Brain MRI Study related to aging/AD

Makiko Taira^{1,2}, Shunji Mugikura^{1,3}, Andrew J. Saykin^{4,5}, Nobuo Fuse¹
¹Tohoku Medical Megabank Organization (ToMMo), Tohoku U., ²Dept. of Neurology, Tohoku U., ³Dept. of Diagnostic Radiology, Tohoku U., ⁴Center for Neuroimaging and Alzheimer's Disease (AD) Research, Indiana U., ⁵Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

Purpose: To reveal diverse quantitative traits or endophenotype with genetic variants related to aging/AD in Japanese ethnicity, MRI brain scans and cognitive screening on 12,164 participants were collected at ToMMo, which is a large cohort study and biobank established in 2013 and enrolled 150K individuals. Methods: MRI sequences acquired with the ADNI's Phantom, and each scan's quality was checked. Freesurfer has been used to parcellate anatomical brain regions and derive cortical thickness. We conducted a Genome-Wide Association Study on the study participants who were also genetically profiled with a Japanese-oriented microarray (JPA). Results: Along with the other data, the genotyping data for the 7,630 study participants profiled with the ethological characteristics and identified genome-wide significant loci (p value less than 5.0E-8). The p value of the top-hit position associated with parahippocampal area showed as 1.78E-26, and MoCA-J scores also showed association to the area. Discussion: The Brain MRI and genetic data at ToMMo provide insights into the genetic architecture of the brain that are relevant to understanding brain aging/AD in Japanese individuals.

P013 コリンエステラーゼ阻害薬服用中のアルツハイマー病患者の食欲の検討

林 広美^{1,2}, 林 浩嗣³, 永田美和子⁴, 山中 大貴¹, 北崎 佑樹¹, 佐々木宏仁¹, 榎本 崇¹, 遠藤 芳徳¹, 井川 正道¹, 山村 修¹, 安川 善博⁵, 小林 康孝³, 濱野 忠則¹
¹福井大学医学部脳神経内科第二内科, ²福井総合クリニックリハビリテーション科, ³福井県立大学保健医療学部リハビリテーション学科, ⁴中村病院脳神経内科, ⁵安川病院脳神経内科

【目的】食不振と体重減少は、認知症の進行を助長させる可能性がある。また、コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)服用による食欲の低下が問題視されている。我々はChEI服用中のアルツハイマー病(AD)患者に日本語版食欲質問票(Japanese version of the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire: JSNAQ)を用い食欲について調査した。【方法】当院・協力病院を受診し同意を得たAD患者を対象にJSNAQ調査を実施。JSNAQは4項目(食欲、摂取量、味、食事回数)、5段階(1-5点)で評価した。患者は、ChEIにより3群に分類。JSNAQ各項目の合計点を3群で統計学的に比較。患者背景はカルテより調査した。【倫理的配慮】本研究は書面で説明し同意を得た。(福井大学倫理審査委員会承認済)。【結果】対象者は、130名(女性84名、年齢平均81±5.8歳)で、3群(ドネペジル群43名、ガランタミン群50名、リバスチグミン群37名)に分類。3群で患者背景に明らかな差はなかった。JSNAQ合計点および各項目をKruskal-Wallis検定を用い比較した。合計点、食欲、味の各項目でリバスチグミン群では、ドネペジル群、ガランタミン群と比較して良好な結果が得られた(各々p=0.013, p=0.018, p=0.039)。【結論】リバスチグミン群において食欲が保たれていた。抗認知症薬の選択時は食欲への影響も考慮すべきである。

P014 Brain at risk: socioeconomic-lifestyle burden on Japanese and Swedish female

Liu Yingxu¹, Tatewaki Yasuko¹, Thyreau Benjamin¹, Zhang Ye¹, Boraxbekk Boraxbekk², Hidaka Yosuke³, Kajitani Kajitani³, Yuki Seiji³, Takebayashi Minoru³, Ninomiya Toshiharu⁴, Taki Yasuyuki¹, Karalija Nina²
¹Tohoku University, ²Umea University, ³Kumamoto University, ⁴Kyushu University

Objective: Explore societal and lifestyle solutions on brain vulnerability due to socioeconomic disadvantages in two community-dwelling cohorts. Methods: The Arao (AC, Japan) and Betula (BC, Sweden) cohorts included 576 (73.7 ± 6.0 years) and 195 (63.9 ± 13.4 years) cognitively healthy females, respectively. Lifestyle data on exercise, social activity, sleep, drinking, smoking, obesity, diabetes, hypertension, and depressive disorder were gathered. We constructed structural equation modeling by regressing the SES-lifestyle pathways on brain imaging outcomes including regional gray matter volume (GMV) and cortical thickness obtained from T1 weighted MRI scans and global cognition score. Results: Several regional GMVs, including the medial/superior frontal gyrus, hippocampus, and thalamus, were commonly sensitive to SES status in two cohorts. Lifestyle-related diseases, and not direct lifestyle behaviors, explained this negative association of SES and volume measures of the brain in both cohorts. Conclusions: Our findings suggest management of the lifestyle-related disease from a professional level is crucial for females from low SES backgrounds undergoing neurodegeneration.

P016 後部皮質萎縮症における臨床的特徴と画像所見の検討

森本 耕平^{1,2}, 古和 久朋³, 武田 涼輔², 的場 俊², 的場 健人², 関口 兼司², 松本 理器²

¹神戸大学大学院医学研究科バイオリソースセンター・ヘルスケア統合解析科学, ²神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学, 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】若年性認知症の原因となる後部皮質萎縮症は、アルツハイマー病患者の約5%と稀な病型である。病初期は視覚異常を訴えるため、診断までに時間を要することが多い。本研究では当院で経験した後部皮質萎縮症の症例について、臨床症状と頭部画像所見の特徴を評価した。【方法】2020年4月1日～2023年3月31日までに当院もとの忘れ外来を受診し、後部皮質萎縮症の診断基準 (Crutch SJ, et al. 2017) を満たした4例を対象とした。【倫理的配慮】神戸大学倫理委員会の承認を得た (180334-30)。【結果】診断時の平均年齢は62歳で全例女性であり、1～2年前から症状が出現していた。症例毎の訴えとして、視力低下と失書、視空間認知障害と失書および左右失認、視空間認知障害と同時失認および失読、もの忘れと視空間認知障害であった。平均MMSEは22点であり、全例で構成失行を認めた。頭部MRIは4例中2例で左優位の頭頂葉と後頭葉の萎縮があり、脳血流SPECTは左優位で3例、右優位で1例に後方領域の血流低下があった。アミロイド検査は髄液2例、PET1例で施行し、3例とも異常を認めた。【考察】後部皮質萎縮症の初発症状は、既報告では背側路症状である視空間認知障害の訴えが多く、本研究でも同様の結果であった。発症初期は診断が難しい場合があり、頭部画像と組み合わせることで早期診断につなげることが重要と考えた。

P018 Mini-Cogの認知症・軽度認知障害スクリーニングとしての意義

前島伸一郎¹, 大沢 愛子¹, 半井慎太郎¹, 伊藤 直樹¹, 荒井 秀典²

¹国立長寿医療研究センター長寿医療研修センター, ²国立長寿医療研究センター

【目的】Mini-Cogは3つの単語の記憶と時計描画課題を組み合わせたスクリーニングテストで、認知症の早期判別に有益なツールとしてよく知られているが、日本ではあまり用いられていない。今回我々は、もの忘れセンターを受診した高齢者を対象に、Mini-Cogの有用性を検討した。【方法】もの忘れセンターを受診した高齢者137名(男性63名、女性74名)を対象とした。平均年齢は79.6±6.5歳で、平均教育年数11.5±2.7年、認知症80名、軽度認知障害(MCI)43名、健常者14名であった。初診時のMini-Cogで認知症を判別できるかどうかを検討し、フォローアップ時のMini-Cogと共に、その信頼性と有用性を評価した。なお、本研究は当院の倫理委員会の承認を得ている。【結果】総得点が正常範囲(4点以上)の30名中、5名が認知症、12名がMCI、13名が健常者であった。一方、総得点が異常値(3点以下)を示した107名中、75名が認知症、31名がMCI、1名が健常者であった。Mini-Cogの認知症に対する感度は0.93、特異度は0.44であり、認知機能低下に対する感度は0.86、特異度は0.93であった。【結論】本研究の結果から、Mini-Cogが認知症の早期判別に有益であることが示された。Mini-Cogは簡便で迅速なテストであり、一次診療や定期的な健康チェックにおいて有用なツールとなり得るため、積極的に活用すべきと考える。

P015 CRP trajectory patterns and cognitive function in Alzheimer's disease

チョウ ヨウ¹, Tatewaki Yasuko^{1,2}, Tomita Naoki^{1,2}, Taki Yasuyuki^{1,2,3}

¹Department of Aging Research and Geriatric Medicine, Tohoku University, ²Department of Geriatric Medicine and Neuroimaging, Tohoku University Hospital, ³Smart Aging Research Center, Tohoku University

【Introduction】C reactive protein (CRP), has been implicated in the neuropathology of Alzheimer's disease (AD). This study was to investigate the trajectory of CRP over a three-year period and its association with cognitive function in the context of AD. 【Method】This study included 417 participants (132 NL, 174 MCI, 111 AD) from the Japan ADNI at baseline. A latent class growth model was employed to identify distinct CRP trajectory patterns over the three-year period. Linear mixed-effect models were utilized to assess the impact of these CRP trajectory patterns on cognition, specifically ADAS, MMSE, and CDR. 【Results】Three distinct CRP trajectory classes were identified: Stable-low (50.4%), Increased-medium (42.2%), and Decreased-high (7.2%). The Increased-medium group demonstrated significantly better cognitive function over time (MMSE: $\beta=0.20, p=0.033$; ADAS: $\beta=-0.19, p=0.049$). 【Conclusion】The trajectory pattern of CRP may serve as a valuable tool for predicting cognitive changes in the context of AD. Individuals who maintain an active systemic inflammation, but not low-grade inflammation, may exhibit a protective effect against cognitive decline.

P017 Neuropsychiatric Inventory による行動心理症状の入院後経過

秋山 一文, 山下 龍子, 赤木 直子, 百瀬 千秋, 河田 敏明

一般財団法人河田病院

【目的】認知症の行動心理症状(焦燥性興奮、不安、抑うつ、アパシー、妄想、幻覚、睡眠障害)が認知症の重症度、ADLの障害の程度、薬物療法などによりどのような影響を与えるかは明らかではない。【方法】入院認知症患者に重症度(CDRSOB, FAST)、認知機能、Neuropsychiatric Inventory (NPI)による行動心理症状評価を入院時、1ヶ月目、3ヶ月目、6ヶ月目に測定した。入院後のスコア-入院時スコアを従属変数とし、属性及びその他の連続変数を独立変数とする重回帰解析を行った。【倫理的配慮】本研究は岡山大学医療系部局生命倫理審査委員会及び一般財団法人河田病院倫理委員会で承認され患者の家族または代理人の書面による同意を得て行われた。【結果】NPIの総点、過活動(焦燥線興奮、多幸、脱抑制、易怒性、異常行動)、精神病状(妄想、幻覚、夜間行動)、感情(抑うつ、不安)、アパシー(無関心、食行動)は経時的に減少したが、は1ヶ月後に減少したが、そこから3ヶ月後への減少はなかった。また、すべての項目で3ヶ月後から6ヶ月後への減少はみられなかった。CDRSOB, FASTは経時的に増加した。CDRの増加はNPI total, 過活動、アパシーの改善を阻む要因になっている。女性はNPI感情の改善を促進した。【考察】CDRSOBの増大はADLの低下、遂行能力、社会的コミュニケーションの低下を反映しており、NPIの改善を阻む要因になっていると考えられる。

P019 アミロイドPET陽性患者の脳血流SPECTにおける関心領域の同定

廣瀬 匠¹, 高山 敏樹^{1,2}, 村上 康二³, 中島 円⁴, 本井ゆみ子^{5,6}

¹順天堂大学医学部精神医学講座, ²社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会鴻巣病院, ³順天堂大学医学部放射線科学, ⁴順天堂大学医学部脳神経外科学教室, ⁵順天堂大学大学院認知症・診断・予防治療学講座, ⁶順天堂大学医学部脳神経内科

【目的】アルツハイマー型認知症(以下AD)の早期診断に対して広く用いられている脳血流SPECTでは、後部帯状回、楔前部、頭頂葉、側頭葉の血流低下がAD診断の有用なマーカーとして知られている。しかし、これらの研究は臨床診断に基づき、神経病理学的診断との関連を調査したものは少ない。本研究の目的は、アミロイドPETを用いたアミロイドβ(Aβ)沈着の評価によりAβ陽性患者における脳血流SPECTの関心領域の同定することである。【方法】対象は順天堂医院物忘れ外来を受診した患者の中でFlorbetapir-PET, ECD-SPECT, MRIを施行された31名である。SPECT画像をMRIを元に解剖学的標準化を行い、SPM12を用いた解析を行った。【倫理的配慮】順天堂大学の倫理委員会で承認された。【結果】22名がアミロイドPET陽性であり、9名が陰性であった。陰性群と比較して陽性群の両側後部帯状回の血流低下に統計学的に有意な差を認めた($P<0.001$)。【考察】本研究は後部帯状回の血流減少が他の領域よりもアミロイド病理の予測指標として有効であることを示唆している。後部帯状回はAβが超早期に沈着する場所として報告もされており、早期Aβ沈着による長期的な神経変性から初期の神経損傷を反映している可能性がある。新たに定義したSPECT関心領域の診断能を確認するためさらなる研究が必要である。

P020 T1w/T2w 比画像を用いたアルツハイマー病における視空間認知の神経基盤の評価

大西 弘樹¹, 松岡 究¹, 高橋 誠人¹, 北村聡一郎², 上田 和也¹, 南 昭宏¹, 吉川 裕晶¹, 高田 涼平¹, 井川 大輔¹, 山室 和彦¹, 木内 邦明², 牧之段 学¹
¹奈良県立医科大学精神医学講座, ²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・医学部量子医学研究所脳機能イメージング研究部, ³市立東大阪医療センター精神科

【目的】 T1w/T2w 比画像を用いて、アルツハイマー病 (AD) 患者の視空間認知機能変化の神経基盤を明らかにすることを目的とした。【方法】 AD 患者 57 名と健常群 22 名を対象とし、Ray-Osterrieth Complex Figure Test 模写課題 (ROCF-T-c) により視空間認知機能を評価した。T1, T2 強調画像を用いて T1w/T2w 比画像を作成し、ミエリン含有量を評価した。患者群内で ROCF-T-c 得点と T1w/T2w 比が関連する脳領域を探索し、得られた領域の T1w/T2w 比を疾患群と健常群と比較した。【倫理的配慮】 奈良県立医科大学倫理審査委員会にて承認され、被験者より同意を得た。【結果】 疾患群の右中側頭回と右楔前部において ROCF-T-c 得点と T1w/T2w 比との間に、有意な正の関連性を認めた。さらに、疾患群の右中側頭回の T1w/T2w 比が健常者群よりも有意に低く、右楔前部の T1w/T2w 比が低い傾向が示された。【考察】 AD 患者において、右中側頭回、右楔前部のミエリン含有量低下と視空間認知機能の低下の相関がみられた。これらの部位は視覚情報処理との関連が報告されており、矛盾しない結果であった。また、異常タンパク集積が報告される部位でもあり、神経変性に伴う脱髄性変化が生じていると考えられた。

P022 安静状態脳磁図の機能的接続指標とアミロイド PET・神経変性との関係

工藤 究¹, 土嶺 章子¹, 小松 潤史², 柴田修太郎², 北川 幸子², 三坂 好央¹, 篠原もえ子³, 小野賢二郎³, 森瀬 博史¹, 浅川 高史¹
¹株式会社リコーメディカルイメージング事業センター, ²金沢大学大学院医薬保健学総合研究科認知症先制医学講座, ³金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

【目的】 神経生理学的機能的接続 (FC) 指標の 1 つである脳領域間振幅包絡線相関 (AEC) は、再検査信頼性の高い FC 指標であることが知られている。本研究では、AEC がアルツハイマー病 (AD) 進行に伴う脳機能変化の指標となり得るかを調べた。AEC は β 蓄積、海馬傍回 (PHG) 体積と関連するという仮説を立てた。【方法】 27 例 (健常高齢者: 2 例, MCI: 16 例, AD 認知症: 9 例) の安静状態脳磁図、PiB-PET、構造 MRI から、AEC、皮質平均 SUVR、PHG 体積をそれぞれ算出して、指標間の相関解析をおこなった。AEC は、2 分間の閉眼安静データから各脳領域での脳活動信号を算出し、それら脳活動信号間の振幅相関を求めて定量化した。さらに全脳平均してスカラ指標化した。周波数特性性を考えるために、 δ - θ , α , β 帯の AEC を考えた。【倫理的配慮】 本研究は株式会社リコー倫理委員会および金沢大学医学倫理委員会の承認を得て実施した。【結果】 α -AEC と β 蓄積との間に負の相関がみられた ($r = -0.63$; $p < 0.001$)。 α -AEC と PHG 体積との間に正の相関がみられた ($r = 0.56$; $p < 0.01$)。 β -AEC と β 蓄積との間に負の相関がみられた ($r = -0.51$; $p < 0.01$)。【考察】 α と β 帯の AEC は、AD 進行に伴って低下することが示唆された。 β 蓄積および PHG 体積に対する AEC の相関の強さは高々 0.6 程度であり、AEC は β や神経変性に結び付いた機能変化とは異なる軸の脳機能変化 (先行研究を考慮するとタウと関連) を捉えている可能性がある。

P024 もの忘れ外来における MMSE 下位項目と脳微小出血 (CMBs) の関連

入江 克実
社会医療法人白十字会白十字病院

【目的】 アミロイド β 抗体療法が現実味をおびる中、アミロイド関連画像異常 (ARIA-H/E) の回避が課題となってきた。脳微小出血 (CMBs) はアミロイド血管症の主たるバイオマーカーとされており、今回は汎用されている MMSE を用いて、その下位項目から CMBs の有無を推定できるか検討した。【方法】 2012 年 10 月から 2021 年 3 月の間に当院もの忘れ外来を初診し、1.5T/MRI で T2* 撮影を行った軽症アルツハイマー病および MCI の 287 例 (平均 79.0 歳, 男性 41.8%, MMSE25.0 点) を対象とし、オプトアウト症例は除外した。年齢・性・高血圧歴で補正した 2 項 Logistic 回帰を用いて MMSE 下位項目点数ごとに CMBs (MARS2009) を有するオッズ比を比較検討した。【結果】 CMBs は 30.3% に検出され、Logistic 回帰で年齢 ($p < 0.05$)・男性 ($p < 0.05$)・高血圧歴 ($p < 0.1$) との関連を認めた。MMSE 下位項目ごとに見ると、言語機能の「3 段階の命令」2 点以下で CMBs 出現率 44.4% と高く、補正オッズ比は 2.19 (95%CI 1.11-4.33, $p < 0.05$) であった。一方「自発書字」0 点は CMBs が 15.8%、オッズ比 0.28 (95%CI 0.07-1.04, $p < 0.1$) と低い傾向を示した。【考察】 軽症患者における MMSE 下位項目の低下パターンを観ると、優位半球における側頭葉機能の低下と側頭葉機能の維持が CMBs 出現に関連していると考えられ、アミロイド β 抗体療法の適応患者を抽出する一助になりうると思われる。

P021 3T MRI (3D pCASL) 法による定量的海馬脳血流測定の有有用性の検討

苗代 弘¹, 栗原 伴佳¹, 新田 勇介¹, 宮崎 寛¹, 北 秀幸¹, 石田 信彦², 川内 聡子³, 佐藤 俊一³, 西舘 泉⁴, 筒場 敦也⁵, 鈴木 一詩⁶
¹医療法人社団和風会所沢中央病院脳神経外科, ²医療法人社団和風会, ³防衛医科大学校防衛医学研究センター生体情報・治療システム研究部門, ⁴東京農工大学大学院工学研究科生物システム応用科学府 (BASE), ⁵東京農工大工学部生体医用システム工学科, ⁶防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科

【背景】 認知症において局所脳血流の低下が脳萎縮に先行する。3T MRI arterial spin labeling (ASL) 法は定量的局所脳血流測定が可能で空間分解能 voxel size, 2.5 x 2.5 x 4 mm 時間分解能は 5 分弱。アルツハイマー型認知症と健常者では局所脳血流量の有意差が報告されているが軽度認知障害と健常者の有意差は未だ見いだされていない。【対象と方法】 2021 年 1 月から倫理委員会の承認を得て、物忘れ外来を受診した 400 例の患者の局所脳血流を明環境と暗環境で連続測定した。MMSE30 かつ HDS-R30 の受診者 34 名 (A 群) と遅延再生で僅かに減点のあった MMSE28-29 または MMSE30 かつ HDS-R28-29 の受診者 62 名 (B 群) の海馬局所脳血流の変化を 3T MRI の 3D pseudo-continuous arterial spin labeling (3D pCASL) 法を用いて検討した。【結果】 MMSE30 かつ HDS-R30 (A 群) の 34 名中 32 名において暗環境で有意に海馬脳血流の増加する cluster を認めた。A 群と B 群の有意な海馬脳血流の増加を示す cluster の有無を Chi-squared test で検討したところ $p = 0.000014$ で有意差を認めた。B 群の遅延再生点数は、海馬脳血流の増加を示した 31 名は 2.32 ± 0.65 (SD), 示さない 31 名では 1.81 ± 0.65 (SD) $p = 0.002861$ で有意差を認めた (unpaired t-test)。【結論】 明暗環境下 3D pCASL で検出された海馬脳血流変化は記憶力低下 (遅延再生障害) と関連がある可能性があり今後の検討に値する。

P023 アルツハイマー型認知症における脳拍動の評価～FLAIR 画像での CSF flow artifact の検討

丹羽 潤¹, 今泉 俊雄², 鈴木 健吾², 坂下 恭也²
¹桜台明日佳病院内科・脳神経外科, ²市立鋼路総合病院脳神経外科

【目的】 近年 $A\beta$ などの老廃物の排泄を行う脳内 glymphatic system の研究が進んでおり、脳拍動が同 system の重要な駆動力と報告されている。これまで今泉らは脳拍動による脳脊髄液 (CSF) の動きが FLAIR 画像で flow artifact として観察されることに注目し、頸部内頸動脈狭窄の CAS 施行後に CSF flow artifact が有意に改善することを報告した。今回この手法を用いて、軽度認知障害およびアルツハイマー型認知症における脳拍動を検討し、脳ドック例と比較検討した。【方法】 対象は軽度認知障害 15 例、軽度認知症 15 例、中等度認知症 15 例の計 45 例である。CSF flow artifacts の程度をスコア化 (CSF スコア) するために、FLAIR 画像上で最も信号が高い CSF artifact を半卵円中心の白質を基準として比較した。この信号より高い場合 2、CSF より高い場合 1、artifact が無い場合 0 とした。両側脳室、第 3, 4 脳室、中脳水道、前橋脳槽 (正中、両側方) の 8 か所で計測し、加算し CSF スコア (0-16) を得た。【結果】 CSF スコアは軽度認知障害 (11.4 \pm 1.2), 軽度認知症 (11.6 \pm 0.9), 中等度認知症 (10.8 \pm 1.4) であり、いずれも脳ドック (70 歳代) (12.7 \pm 1.7) と比較して有意に低かった (0.002 > p)。また軽度認知症と中等度認知症の間に有意差を認めた ($p = 0.040$)。【考察】 脳拍動の強度を表す CSF スコアは、認知機能障害いずれの群においても脳ドック例より低下しており、認知機能の低下に脳拍動が関与する可能性が示唆された。

P025 アミロイドイメージングを用いた若年性認知症の背景病理の検討

武田 景敏¹, 皆谷 忍¹, 宮澤 直高¹, 水田 秀子¹, 東山 滋明², 河邊 謙治², 伊藤 義彰¹
¹大阪公立大学医学部脳神経内科, ²大阪公立大学医学部核医学

【目的】 64 歳以下で発症する若年性認知症は記憶以外の症状で発症することもあり診断が難しい。我々は若年性認知症患者の臨床診断と背景病理との関連をアミロイド PET、髄液バイオマーカーを用いて検討した。【方法】 脳神経内外科外来を受診した 64 歳以下の若年性認知症が疑われた患者 76 名 (平均年齢 55.4 \pm 6.3 歳, 男性 36 名, 女性 40 名) を対象とした。全例に脳 MRI、アミロイド PET ([¹¹C] PiB または [¹⁸F] PiB)、FDG-PET を施行した。またうち 47 例で髄液 A β 42/A β 40 比、髄液リン酸化タウ、髄液総タウを測定し、臨床病理と背景病理との関係を検討した。【結果】 臨床診断の主な内訳は、アルツハイマー型認知症 (AD) 45 名、Amnesic MCI 7 名、前頭側頭型認知症 (bvFTD) 5 名、意味性認知症 (SD) 4 名、Corticobasal syndrome (CBS) 4 名などであった。若年性認知症全体のアミロイド PET 陽性者は 76 名中 56 名 (73.7%) であり、髄液 A β 42/40 比陽性率は 48.9%、リン酸化タウは 71.7% であった。臨床病理別では、Amnesic AD (AD+Amnesic MCI) のアミロイド PET 陽性率は 52 名中 45 名 (86.5%) で最も高く、CBS および bvFTD はそれぞれ 50.0% と 40.0% で、SD は 0% であった。アミロイド陽性者のうち、非典型型 (Non amnesic) は 11 名 (19.6%) であった。【結語】 若年性認知症においても AD 病理を背景とする割合が最も多く、記憶症状以外の非典型例でも一定数みられた。アミロイド PET は若年性認知症の背景病理の推定に有用である。

P026 臨床的アルツハイマー病疑い患者におけるアミロイド PET と SPECT・MMSE の関連性の検討

山崎真瞳¹, 舘脇 康子^{2,3}, 中瀬 泰然^{2,3}, 村中美千帆^{2,3}, 高野 由美^{2,3}, 富田 尚希^{2,3}, 児玉 裕康⁴, 瀧 靖之^{2,3}
¹東北大学医学部医学科, ²東北大病院加齢・老年病科, ³東北大学加齢医学研究所臨床加齢医学研究分野, ⁴東北大病院放射線部

近年、抗アミロイド抗体薬の登場により、アルツハイマー病診療においてアミロイド PET を用いた病理学的所見の重要性が増している。しかし、アミロイド PET の結果と一般的な臨床診断で用いられる検査結果の関係性は明らかになっていない。本研究では、臨床診断でアルツハイマー病と診断された患者のうち、アミロイド PET 陽性者と陰性者で脳血流や認知機能検査にどのような違いがあるかを調べた。当院外来で新規にアルツハイマー型認知症またはアルツハイマー病による MCI と診断された患者のうち、アミロイド PET を施行できた 11 人 (平均年齢 77 歳, MMSE 平均 24 点) を対象とした。認知機能については MMSE 下位項目の得点、局所脳血流量の変化は IMP-SPECT の SEE 解析結果を用いた。被験者のうちアミロイド PET 陽性者は 7 人 (64%) だった。MMSE はアミロイド陽性者で逆唱の得点が有意に高く (平均: 2.0 点対 4.7 点, $p=0.0125$)、再生の得点が有意に低くなった (平均: 1.8 点対 0.43 点, $p=0.0151$)。また、SPECT ではアミロイド陽性者で陰性者に比して左鈎、右梁下野の脳血流が有意に低下していた。鈎、梁下野は記憶に関与することが知られており、アミロイド陽性者における低い再生得点はこれらの部位の活動低下に起因する可能性がある。また、高い逆唱得点と低い再生得点の組み合わせ、および鈎、梁下野の脳血流の低下はアミロイドの蓄積を示唆する所見である可能性がある。

P028 Increased Serum Calcium and Gray Matter Alterations in Alzheimer's Disease

郭 涛¹, Tatewaki Yasuko^{1,2}, ZhangYe¹, Takano Yumi^{1,2}, Tomita Naoki^{1,2}, Muranaka Michiho^{1,2}, Nakase Taizen^{1,2}, Taki Yasuyuki^{1,2,3}
¹Department of Aging Research and Geriatric Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, ²Department of Geriatric Medicine and Neuroimaging, Tohoku University Hospital, ³Smart-Aging Research Center, Tohoku University

【Introduction】The relationship between osteoporosis and Alzheimer's disease (AD) in humans remains unclear. This study aimed to investigate whether osteoporosis-related biomarkers is associated with brain structure alterations in the context of AD. 【Methods】79 participants (mean age=79.24 years, female=57%, MMSE score: range from 9~30) from our memory clinic in Tohoku university hospital were included. We used SPM12 software to conduct a voxel-based multiple regression analysis to examine the association between osteoporosis-related biomarkers TOTALPINE, TRACP-5b, uOC, homocysteine, serum Calcium and rGMV (regional gray matter volume). 【Results】After adjusting for age, gender, MMSE scores and total brain volume, increased serum calcium level was significantly associated with decreased rGMV in the left fusiform gyrus (cluster level $p_{FWE}=0.002$). Additionally, we found no significant associations between other osteoporosis markers and rGMV. 【Conclusion】Serum calcium concentration may associate with AD-related brain neuropathology.

P030 認知機能正常高齢者における Tau 病変の拡がり と ATN バイオマーカーとの関係

岩田 香織, 櫻井 圭太, 二橋 尚志, 加藤 隆司, 里 直行, 新畑 豊, 田中 美香, 新飯田俊平, 中村 昭範, BATON/STREAM Study Group
 国立長寿医療研究センター

【目的】認知機能正常者 (CN) における Tau 病変の拡がり を MK6240-PET を用いて評価し、A, T, N に対応した画像、及び血液バイオマーカー (BM) との関係性を明らかにする。【方法】対象は CN 111 名 (74.8±6.0 歳, 男性 68 名)。画像 BM は Aβ-PET (Flutemetamol), Tau-PET (MK6240), FDG-PET, MRI を、血液 BM は Aβ-Composite, pTau 181, NfL を用いた。Tau 病変は、視覚読影と PET surfer を組み合わせて、Braak の NFT Stage (BS) で評価した。Aβ-PET の陽性/陰性 (Aβ+/Aβ-) は視覚読影で判定した。【結果】Aβ+ は 40 名で BS 別の人数は、0 = 10 (25%), I-II = 13 (32.5%), III-IV = 10 (25%), V-VI = 7 (17.5%) であった。一方、Aβ- は 71 名で、0 = 43 (60.6%), I-II = 18 (25.4%), III-IV = 9 (12.7%), V-VI = 1 (1.4%) であった。Aβ-PET centiloid、及び Aβ-Composite を BS II 以下の群と III 以上の群と比較すると、両者ともに BS III 以上は Aβ+/- に関わらず有意に高値であった。Tau-PET の meta-ROI 値は Aβ+/- で群間差はなかったが、pTau 181 は Aβ+ 群が有意な高値を示した。また、両者とも BS III 以上の群は II 以下の群よりも有意に高値であった。VSRAD score, FDG-PET score, NfL は Aβ+/- や BS に関係なく群間差は認められなかった。【結論】Aβ+ の CN は、約 4 割が BS III 以上の拡がり をみせたが、神経変性はあまり生じていない。一方、Aβ- の CN でも約 14% が BS III 以上で、その一部は潜在的な Aβ 病理の存在が疑われた。

P027 Source-based morphometry を用いた機械学習モデルでの神経認知障害のアミロイド β 予測

百田 友紀^{1,3}, 文 鐘玉¹, 平野 仁¹, 神谷 慶¹, 上田 亮², 岩淵 雄¹, 高畑 圭輔^{1,3}, 山本 保天^{1,3}, 手塚 俊樹¹, 窪田 真人¹, 関 守信¹, 色本 涼¹, 三村 悠¹, 岸本泰士郎¹, 田淵 肇¹, 陣崎 雅弘¹, 伊東 大介¹, 三村 将¹
¹慶應義塾大学医学部, ²慶應義塾大学病院, ³量子科学技術研究開発機構

【目的】多様な神経・精神疾患を含む認知症コホートを対象に、磁気共鳴画像 (MRI) を用いてアミロイド β (Aβ) 病理を予測する研究は少ない。本研究は独立成分分析に基づくデータ駆動型アルゴリズムの source-based morphometry を用いた機械学習により Aβ の有無を予測し、臨床的に有用なモデルを構築することを目的とした。

【方法】臨床診断がアルツハイマー型認知症、軽度認知障害、前頭側頭葉変性症、大脳皮質基底核症候群、進行性核上性麻痺、老年期精神疾患の患者および健康高齢者を対象とした。全例に ¹⁸F-florbetaben PET にて Aβ 病理を評価した。3DT1 強調画像を voxel ベースの灰白質画像に処理し、source-based morphometry で前処理をした。機械学習にはサポートベクターマシンおよび SHapley Additive exPlanations を用い、MRI、認知機能検査、アポリポタンパク質 E (APOE)、年齢、性別の情報特徴量とした。【結果】Aβ 陽性は 45 名 (平均 72.4 歳)、Aβ 陰性は 73 名 (平均 67.7 歳) であった。MRI、認知機能検査、APOE に基づくモデルの精度は 89.8% (AUC 0.888)、MRI に基づくモデルの精度は 84.7% であった。7 つの独立成分のうち 1 つは Aβ 陽性と相関し ($r = -0.516$; $p < 0.001$)、予測精度の向上に最も寄与した。【結論】神経認知障害の多様な疾患を対象に、MRI に基づくデータ駆動型の機械学習により Aβ の有無を高い精度で予測した。本研究の方法は診断支援に応用できる可能性がある。

P029 アルツハイマー病 subtype における Braak stage 関連領域の脳微細構造変化の拡散 MRI 評価

早川 直希¹, 武田 朱公^{2,3}, 高橋 洋人⁴, 有澤津津子⁴, 松尾 千聡⁴, 富山 憲幸¹, 山本 翔¹, 三木 渉¹, 岸野 義信¹, 中嶋 恒男¹, 伊藤 祐規^{2,3}, 三木 国熙², 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰^{1,5}, 山本 浩一¹, 築木 宏美¹, 森下 竜一²

¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床内科にて認知症精査目的で髄液検査を施行した 45 名を対象とした。AD 髄液マーカー陽性の 32 名の対し、脳 MRI の視覚的評価によって Typical AD (15 名) と HpSp AD (17 名) に分類した。BS 関連領域として海馬、楔前部、上前頭回、中心後回に関心領域を設定し NODDI 法による ODI 値を算出した。【倫理的配慮】施設倫理委員会承認された研究計画に基づき、全例で IC を取得した。【結果】NODDI 解析で海馬 ODI 値は健康群と比較し Typical AD で低値を示したが ($p < 0.05$)、HpSp AD では低下がみられなかった。楔前部では健康群と比較し HpSp AD で ODI 値が低下傾向を示した。その他の領域に群間差はなかった。【考察】早期の髄液マーカー陽性 AD では BS 関連領域における脳微細構造変化のパターンが subtype 間で異なり、進展様式に差があることが示唆された。

【目的】アルツハイマー病 (AD) には脳萎縮パターンの異なる Biological subtype の存在が示唆されている。Typical AD と比較して Hippocampal-sparing (HpSp) AD では内側側頭葉の容積が保たれるが、潜在的な脳微細構造の変化については不明な点が多い。本研究では早期 AD を対象とし、Braak stage (BS) 関連領域における脳微細構造変化の subtype 間の差を脳拡散 MRI (NODDI 法) で解析した。【方法】大阪大学老年総合内科にて認知症精査目的で髄液検査を施行した 45 名を対象とした。AD 髄液マーカー陽性の 32 名の対し、脳 MRI の視覚的評価によって Typical AD (15 名) と HpSp AD (17 名) に分類した。BS 関連領域として海馬、楔前部、上前頭回、中心後回に関心領域を設定し NODDI 法による ODI 値を算出した。【倫理的配慮】施設倫理委員会承認された研究計画に基づき、全例で IC を取得した。【結果】NODDI 解析で海馬 ODI 値は健康群と比較し Typical AD で低値を示したが ($p < 0.05$)、HpSp AD では低下がみられなかった。楔前部では健康群と比較し HpSp AD で ODI 値が低下傾向を示した。その他の領域に群間差はなかった。【考察】早期の髄液マーカー陽性 AD では BS 関連領域における脳微細構造変化のパターンが subtype 間で異なり、進展様式に差があることが示唆された。

P031 脳脊髄液アルツハイマー病バイオマーカーと剖検脳病理所見の関係の詳細な検討

栗原 正典^{1,2}, 松原 知康², 森本 悟^{1,2}, 荒川 晶², 金丸 和富¹, 岩田 淳¹, 齊藤 祐子², 村山 繁雄^{1,2}
¹東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ²東京都健康長寿医療センター神経病理学 (高齢者ブレインバンク)

【目的】近年脳脊髄液 Aβ42, p-tau がアルツハイマー病 (AD) のアミロイド、タウ病理のバイオマーカーとした基準が広く使用されるが、病理学的根拠が不十分だった。そこでアミロイド・タウ病理の交絡及び他の病理の影響も考慮し剖検例で詳細に検証した。【方法】1995 年から 2023 年に ELISA 法で脳脊髄液バイオマーカーを測定した 4832 例中の 125 剖検例で Thal フェーズ、Braak 神経原線維変化 (NFT) ステージ、CERAD 分類を含む系統的病理学的評価を行った。生前バイオマーカー値を病理ステージ毎に群間比較・層別化解析した。【倫理的配慮】倫理委員会の承認を得て行った。【結果】AD 22 例、レビー小体病 25 例、原発性タウオパチー 29 例、TDP-43 プロテインオパチー 16 例、その他 33 例を対象とした。全体としては生前の脳脊髄液 Aβ42 は剖検時アミロイド病理が強いほど有意に低値であったが、アミロイド病理の乏しい低値例も認められた。特に PSP/CBD では 21 例中 14 例で Aβ42 低値だったが、うち 10 例はアミロイド病理に乏しかった。p-tau は層別化すると剖検時 Braak NFT 2 以下でもアミロイド病理が強いほど有意に高い一方で、アミロイド病理中等度以上の中では剖検時 Braak NFT 3 以上で有意に高値であった。

【考察】脳脊髄液 Aβ42 はアミロイド病理に応じて低下する一方で他の神経変性疾患でも低下し注意を要する。p-tau は AD タウ病理の強さとも関連する一方で近年提唱されるようにアミロイド病理のみでも上昇した。

P032 アルツハイマー病における CSF biomarker と MMSE との関連

金丸 和富¹, 金丸 晶子², 栗原 正典¹, 波多野敬子¹, 井原 涼子¹, 東原 真奈¹, 仁科 裕史¹, 岩田 淳¹, 齊藤 祐子³, 村山 繁雄³
¹東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ²東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科, ³東京都健康長寿医療センターブレインバンク

【目的】アルツハイマー病 (AD) において、脳脊髄液バイオマーカー (Aβ42, tau, p-tau181, HVA, 5HIAA) と MMSE 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 で、かつ、CSF Aβ42: 500 pg/ml 以下, tau: 300 pg/ml 以上, ptau-181: 50 pg/ml 以上のすべてを満たす症例を対象とした。合計218例 (75.7±8.0歳, 女性133人, 男性85人, MMSE: 18.9±6.6, 0-30)。承諾を得た後、腰椎穿刺によって得た脳脊髄液を用い、CSF Aβ42, tau, p-tau181をELISA (Fujirebio, Belgium) により測定。また、HVA, 5HIAAは、HPLCを用いて測定した。それらの結果とMMSEとの関連を検討した。【結果】対象全例のCSFバイオマーカーは、Aβ42 (pg/ml): 297.8±103.7, tau (pg/ml): 639.2±246.2, ptau-181 (pg/ml): 99.8±38.4, HVA (ng/ml): 33.7±17.2, 5HIAA (ng/ml): 16.3±8.8であった。Aβ42とtauは、MMSEと有意に相関し (Aβ42: r=0.158, p=0.019, tau: r=-0.178, p=0.009)、MMSEが低下すると、Aβ42は、さらに低値、tauは高値となった。一方、p-tau181は、MMSEとは相関せず、初期から高値をとった。モノアミンでは、HVAがMMSEと有意に相関し、MMSEが低下すると低値となったが (r=0.154, p=0.042)、5HIAAは関連しなかった。【結論】CSF p-tau181は、初期から高値をとりADの早期診断に有用である。モノアミンでは、HVAの低下が、認知機能低下と関連した。

P033 リアルワールドにおける血漿バイオマーカーの有用性の検討

春日 健作¹, 月江 珠緒¹, 五十嵐一也^{1,2}, 石黒 敬信², 宮下 哲典¹, 小野寺 理², 池内 健¹
¹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, ²新潟大学脳研究所脳神経内科学

【目的】アルツハイマー病 (AD) に対する疾患修飾薬を視野に入れると、脳内病理を反映するバイオマーカーを用いた診断が今後より重要になると考えられる。費用、侵襲性、汎用性の点から血液バイオマーカーに期待がかかる。本研究では、リアルワールドでの血液バイオマーカーの有用性を明らかにすることを目的とした。【方法】当施設にAD関連脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーの解析依頼のあった症例のうち、同時に血漿が採取された180例を対象とした。CSF Aβ42/40比、リン酸化タウ (pTau181)、ニューロフィラメント軽鎖 (NFL)、ならびに血漿 pTau181, NFL を測定した。CSF Aβ42/40比とCSF pTau181の両者が陽性の場合、ADと判定した。血漿pTau181によるAD群とnon-AD群の鑑別精度、ならびに血漿NFLによるAD群と精神疾患群およびアミロイド血管症関連炎症 (CAAri) 群の鑑別精度をROC曲線により検証した。【倫理的配慮】新潟大学倫理審査委員会にて承認を受け、検体提供者より書面インフォームドコンセントを得ている。【結果】血漿pTau181によるAD群とnon-AD群の鑑別精度はAUC 0.85であった。血漿NFLによるAD群と精神疾患群の鑑別精度はAUC 0.90, AD群とCAAri群との鑑別精度はAUC 0.95であった。【考察】リアルワールドにおいても血漿pTau181は脳内AD病理の検出に有用であると考えられた。また血漿NFLはADと非神経変性疾患の鑑別、および抗Aβ抗体の有害事象のスクリーニングに有用であると考えられた。

P034 日本人におけるLATE, PART 病理確定例の認知症感受性遺伝子・バリエーション解析

金田 大太¹, 宮下 哲典², 原 範和², 大日方 藍², 月江 珠緒², 長谷川舞衣², 五十嵐一也², 春日 健作², 赤津 裕康³, 池内 健², 橋詰 良夫¹
¹医療法人さわらび会福祉村病院神経病理研究所, ²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ³名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学

【背景】大脳辺縁系優位型老年期 TDP-43 脳症 (LATE : Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy), 原発性年齢関連タウオパチー (PART: primary age-related tauopathy) はアルツハイマー病との鑑別のみならず、しばしば合併し、主病理解確定を困難とする場合もあり、診断の課題である。【目的】臨床病理学的に PART, LATE と診断された日本人患者を対象に既報の感受性遺伝子・バリエーションを解析し、LATE 関連病理 (LATE-NC) の存在推定に寄与するか検討する。【方法】対象は福祉村ブレインバンクに登録され、剖検脳に由来するゲノム DNA を用いて ApoE タイピングを施行された症例。各病理診断基準に基づき主病理・併存病理を検討しLATE, PART 例につき関連する既報のゲノムバリエーション 5 個の遺伝型を決定した (TaqMan 法)。5 個のうち 2 個のバリエーションに関しては、完全連鎖不平衡の関係にある代替バリエーションに対応した。【結果・考察】PART (嗜銀顆粒性認知症 (AGD)、神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT)、または両者合併) の 41.4% に LATE-NC を合併。LATE の 33.3% に嗜銀顆粒病理を合併した。ApoE4 アレルは LATE-NC 病理との相関を示す一方、既報の TMEM106B についてはさらなる検討を要する。

P035 脳脊髄液アミロイドβ (Aβ) 38の臨床的意義の検討

月江 珠緒¹, 春日 健作¹, 菊地 正隆³, 五十嵐一也², 大滝 悠莉¹, 石黒 敬信², 宮下 哲典¹, 小野寺 理², 岩坪 威⁴, J-ADNI⁵, 池内 健¹
¹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, ²新潟大学脳研究所脳神経内科学, ³東京大学大学院新領域創成科学研究科, ⁴東京大学大学院医学系研究科神経病理学, ⁵Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

【目的】脳内 Aβ を反映する CSF バイオマーカーとして Aβ42/40 比の有用性が示されている。本研究では、CSF Aβ38 のバイオマーカーとしての意義を明らかにすることを目的とした。【方法】CSF Aβ42, 40, 38, リン酸化タウ (pTau) のカットオフ値を設定し、J-ADNI サンプルを用い診断精度を検討した。解析依頼のあった 658 例を臨床診断からアルツハイマー症候群 (ACS) と non-ACS に大別した。Aβ42/40 と Aβ42/38 の判定一致率を算出し臨床的特徴を解析した。【倫理的配慮】新潟大学倫理委員会にて承認を受けた。【結果】Aβ42/38 の PET Aβ 陰性/陽性を判別する AUC は 0.94 と高く、Aβ42/40 と同等の精度を示した。ACS, non-ACS とともに Aβ42/40 と Aβ42/38 の判定一致率は高かったが、ACS の 9%, non-ACS の 17% は Aβ42/40 のみ陽性を示した。non-ACS 群では不一致率が疾患毎に有意に異なり、特に iNPH (22%) と PSP (27%) で不一致率が高かった。不一致群は両者陰性群にくらべ Aβ42, 40, 38 がいずれも有意に低下し、pTau の上昇は伴わなかった。一方、両者陽性群は Aβ42 のみ低下し、pTau の上昇を伴っていた。【考察】Aβ42/38 は Aβ42/40 と同等の PET Aβ 陽性検出精度を示し有用なマーカーと思われた。non-ACS では、Aβ42/40 のみ陽性を示す一群があるため、Aβ42/38 がより正確に AD 病態を反映していると考えられた。

P036 全自動免疫測定装置を用いた血漿 Aβ 測定における検体前処理条件の検討

山下 和人, 石木 健吾, 渡部 俊介, 三浦 雅央, 岩永 茂樹, 佐藤 利幸
シスメックス株式会社

【目的】近年、アルツハイマー病 (AD) の有用な診断ツールとして血漿アミロイドβ (Aβ) 測定が注目されている。我々はこれまでに血漿 Aβ42/40 比によってアミロイドPET 検査結果を曲線下面積 0.86 以上という高い性能で予測できることを報告している。しかし、血漿 Aβ 値は検体の前処理法の影響を受けることが報告されており、不適切な検体の取扱いは、診断性能の低下を招く恐れがある。そこで本研究では、血漿 Aβ を安定に測定可能な条件を検討することを目的とした。【方法】健康人ボランティア検体を使用し、血漿分離前後の保存時間や温度、凍結条件、容器などの条件について検討した。血漿 Aβ42 と Aβ40 は全自動免疫測定装置 (HISCL™-5000) を用いて測定し、Aβ42/40 比を算出して前処理条件の影響を評価した。【倫理的配慮】本研究はシスメックス株式会社の倫理委員会の承認を得て実施している。【結果】血漿分離前の全血を室温で2時間もしくは4°Cで6時間まで保管してもAβ42/40比に影響はなかった。血漿分離後は室温、4°Cのどちらでも6時間まで安定であり、-20°C以下での凍結保存が可能であった。保存容器への蛋白質低吸着加工の有無も影響しなかった。【考察】本検討の結果から、安定に血漿 Aβ を測定可能な条件が明らかとなった。この条件の範囲内で検体を取り扱うことにより、実臨床においてもこれまでの報告通りの優れた診断性能を発揮し、AD 診断の有用なツールとなることが期待される。

P037 早期アルツハイマー型認知症における終末糖化産物の認知機能への影響の検討

矢野 怜¹, 久保田怜美¹, 森 友紀子¹, 黒田 岳志¹, 稗田宗太郎¹, 山岸 昌一², 池内 健³, 小野賢二郎⁴, 村上 秀友¹
¹昭和大学内科学講座脳神経内科学部門, ²昭和大学内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学部門, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ⁴金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

【背景】血糖値の変動は終末糖化産物 advanced glycation end products (AGEs) などを通じて神経変性を促進する可能性が示唆されている。AGEs の増加に伴い保護的因子として pigment epithelium-derived factor (PEDF) が増加することも知られている。これらの AGEs は血液脳関門を超えた中枢でも直接ニューロンに対し障害を与える可能性が示されている。一方で髄液中の AGEs を調べた研究はほとんどない。【目的】髄液中の AGEs 濃度とアルツハイマー型認知症患者の認知機能との関係を検討すること。【方法】物忘れ外来を受診した患者で髄液アミロイド1-42の低下がみられる軽度認知機能障害 (MCI due to AD) (6 例) と、Alzheimer 型認知症 (AD) (19 例) を対象とした。髄液の AGEs, PEDF を測定し、Mini Mental State Examination (MMSE) との相関を検討した。【結果】対象患者計 25 例で糖尿病を罹患している患者は 25 例中 4 例で、平均の HbA1c は 6.2% であった。年齢と AGEs 濃度、PEDF 濃度の相関はみられなかった。一方で髄液 AGEs 濃度と MMSE との負の相関がみられ、AGEs 濃度が高いほど MMSE は低下する傾向がみられた (r=-0.502, P=0.0124)。髄液 PEDF 濃度と MMSE との相関はみられなかった (r=0.022, p=0.916)。【考察】AGEs 濃度が高いほど MMES が低下する傾向があり AGEs は Alzheimer 型認知症に対する危険因子となる可能性がある。

P038 evoke/evoke+ : design of semaglutide phase 3 trials in early Alzheimer's disease

三村 将¹, Atri Alireza^{2,3}, Feldman Howard⁴, Hansen Charlotte⁵, Honore Julie⁵, Johannsen Peter⁵, Knop Filip^{6,7}, Poulsen Pernille⁵, Raket Lars⁵, Sano Mary⁸, Soinin Hilikka⁹, Cummings Jeffrey¹⁰

¹慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, ²Banner Sun Health Research Institute, USA, ³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA, ⁴University of California San Diego, USA, ⁵Novo Nordisk A/S, Denmark, ⁶University of Copenhagen, Denmark, ⁷Steno Diabetes Center Copenhagen, Denmark, ⁸Icahn School of Medicine, USA, ⁹University of Eastern Finland, Finland, ¹⁰University of Nevada, USA

GLP-1受容体作動薬 (GLP-1RA) は、動物実験と臨床試験により、神経炎症・神経変性に対する作用を有することや、2型糖尿病患者における認知症リスクを低下させることが示唆されている。本発表では、アルツハイマー病 (AD) による MCI または軽度アルツハイマー型認知症患者を対象として、GLP-1RA 経口セマグルチドのプラセボに対する優越性を検証する第三相試験 evoke/evoke+ (各試験 N=1,840) のデザインを報告する。本試験は、年齢 55-85 歳の男女、CDR 0.5-1.0、MMSE 22 以上、RBANS 85 以下、アミロイド陽性の被験者に対し、標準治療に加えて 1 日 1 回の経口セマグルチド 14 mg もしくはプラセボ投与を行う。重要な小血管病変を有する患者においては evoke+試験にのみ組み入れることができる。主要評価項目は CDR-SB のベースラインから 104 週までの変化量とし、検証的副次的評価項目は ADCS-ADL-MCI の変化量、及びベースラインで MCI を有する被験者における認知症 (CDR=1.0 以上) への進行までの期間とする。試験終了は 2025 年を予定している。

P040 アルツハイマー病の研究・診断におけるバイオマーカーの実用化に向けた展望

島山直久¹, Adam S. Fleisher², Ming Lu^{2,3}, Sergey Shcherbinin², Kimberly L. Macko², Yun-Ju Cheng², Leanne M. Munsie², Paula M. Hauck², Andrew E. Schade², Michael J. Pontecorvo^{2,3}

¹Eli Lilly Japan K.K. Kobe, Japan, ²Eli Lilly and Company, Indianapolis IN, USA, ³Avid Radiopharmaceuticals, Philadelphia, USA

【背景・目的・方法】アルツハイマー病 (AD) の診断は臨床症状のみに依存していたが、病理に基づいたアミロイドやタウ等のバイオマーカーを含めた診断が一般的になってきている。これらの特徴的なタンパク質は、PET または腰椎穿刺で検出可能であるが、可用性、コスト、アクセス、及び患者の負担を鑑みると、より実用的なバイオマーカーが求められている。特に、血液バイオマーカーは有望と考えられている。試験デザインにおける血液バイオマーカーの利用は、スクリーニングや治療効果の検出と追跡等、より多様な地域と集団を含めることが可能となる。臨床では、血漿バイオマーカーは、タイムリーな診断、予後、及び AD の管理を進展させる可能性があり、疾患修飾薬がより広く利用可能になり標準治療になるにつれ、更に重要になると考えられる。新たな血液バイオマーカーが研究及び臨床でどのように使用されているかを、最近の進展について発表する。【結果】アミロイド及びタウの PET 陽性を予測するためのこれらのバイオマーカーの精度、ならびに臨床的特徴及び他のバイオマーカーとの関連性に関するデータを発表する。【結論】血液バイオマーカーが研究と臨床応用の両方で急速に現実のものとなってきており、血液バイオマーカーの将来の方向性と患者への影響について考察する。本内容は International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (2023) にて発表されている。

P042 アルツハイマー型認知症における精神行動症状と血漿 IL-6 濃度の関係について

安野 史彦¹, 渡邊 淳¹, 木村 泰之¹, 山内 夢叶¹, 小縣 綾², 阿部潤一郎¹, 南 博之¹, 二橋 尚志¹, 横井 克典¹, 服部 沙織¹, 下田 信義¹, 春日 健作³, 池内 健³, 武田 章敬¹, 櫻井 孝¹, 伊藤 健吾¹, 加藤 隆司¹

¹国立長寿医療研究センター, ²岐阜医療科学大学 薬学部薬学科, ³新潟大学脳研究所

目的: アルツハイマー型認知症 (AD) 患者の末梢炎症マーカーと精神行動症状の関連性を検討を行った。方法: 20 人の AD 患者について精神行動症状を測定した behavior disturbance scale (DBD) で評価した。血漿中の炎症系サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α), BDNF および CRP 濃度が DBD スコアを予測しえるか、ステップワイズ重回帰分析で検証した。BPSD を予測しえるかとみなされた炎症マーカーの血漿中濃度について、脳脊髄液中の濃度および PET による神経炎症定定量値 (11C-DPA-713-BPND) との関係を検討した。倫理的配慮: 本研究は World Medical Association の倫理規定に基づき施行された。倫理委員会によって承認され、全被験者に対して文書による説明および同意を得た。結果: ステップワイズ重回帰分析の結果は、血漿中 IL-6 濃度が DBD スコアの選択的な予測因子であることを示した。血漿中 IL-6 濃度と脳脊髄液中 IL-6 濃度および 11C-DPA-713-BPND の間に有意な関係を認めなかった。考察: 我々の結果は末梢血の IL-6 が BPSD と関連を有し、その関連は中枢における炎症システムとは独立したものであることを示した。末梢の IL-6 を介した新たな BPSD の治療的アプローチの可能性が示された。

P039 血漿ホモシステインを指標の一つとしたアルツハイマー型認知症の治療

長沼 博文

国立病院機構甲府病院脳神経外科

【目的】血漿 Homocysteine (Hcy) の上昇はアルツハイマー病 (AD) の危険因子とされている。AD 患者において血漿 Hcy を測定し高値の場合はビタミン (Vit) B12、葉酸の投与を行い、血漿 Hcy 濃度の変化を検討した。【方法】軽度認知障害 (MCI) 段階の AD 患者、及び認知症に進展した AD 患者を対象とし、血液検査で VitB12、葉酸、Hcy を測定した。血漿 Hcy 値が 10 nmol/ml の場合 VitB12、葉酸の投与を行い Hcy 値 10 以下を目標とした。【結果】418 例の AD 患者で血漿 Hcy を測定し、MCI/AD 群では 12.2+/-5.7 nmol/ml で、認知症/AD 群では 14.1+/-8.7 と有意に高かった。VitB12、葉酸値が正常群と低値群での Hcy 濃度比較では、正常群では 13.8+/-3.8 nmol/ml で、低値群では 18.7+/-14.1 と低値群が有意に高かった。243 例の Hcy 値 10 nmol/ml 以上の AD 患者に VitB12、葉酸の投与を行い、投与前の Hcy 値は 15.5+/-8.8 nmol/ml で投与後 9.9+/-2.5 と有意に低下した。【考察】AD 患者で Hcy 濃度が 10 nmol/ml 以上の患者に VitB12、葉酸を投与し、Hcy 濃度を 10 以下程度まで低下させることが出来た。AD 患者で血漿 Hcy を測定し高値の場合は VitB 群による治療も選択肢の一つと考えられた。

P041 プレクリニカル期アルツハイマー病の臨床研究における参加者支援

村松 隆¹, 葛山 晴子²

¹日本イーライリリー株式会社, ²東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】臨床的に認知機能の低下は認められないがアルツハイマー病 (AD) 病理を有する「プレクリニカル期 AD」の治験は数年単位の追跡を要し、参加者の長期間にわたる協力が必須である。「プレクリニカル期のアルツハイマー病に対する抗アミロイド療法: A4 試験」では、世界で 1100 例を超える参加者に対して、約 4.5 年に渡る二重盲検期間と継続投与期間が行われた。本邦唯一の参加施設として約 7 年間にわたり試験を行った東京大学医学部附属病院における経験に基づいて、参加者支援に関して考察した。【方法】本試験に関わった多職種のスタッフ (治験医師、治験コーディネーター、臨床心理士など) へのインタビューに基づき、治験依頼者と合同で本試験を振り返り、参加者の確保と試験継続のために重要と考えられる事項を特定した。【結果と考察】参加者はアミロイド病理の判定結果に対する不安と、治験薬による認知機能の低下予防への期待を抱いていた。参加者の不安を解消し、参加意欲を高めるためには、専門医からの適切かつ継続的な説明が有効であった。本試験では長期の観察期間中に多くの認知機能評価、検査が規定されており、参加者の背景に応じた状況確認や調整が必要とされたが、スタッフの間で密に情報を共有しつつ、親身での確かな対応を行うことが、長期間の参加の継続に効果的であった。プレクリニカル期 AD 試験の実施には、多職種を巻き込んだ実施体制の構築が重要と考えられた。

P043 早期 AD に対するレカネマブの社会的価値の推計: 患者レベルのシミュレーション

五十嵐 中

横浜市立大学医学部公衆衛生学

【目的】日本における早期 AD に対するレカネマブ治療の社会的価値を算出した。【方法】AD ACE モデルを用い患者の生涯の費用、Quality-adjusted Life Year (QALY) を算出した。入力データは日本の先行研究、厚生労働省の調査報告書等を用い、レカネマブの有効性・安全性は Clarity AD 試験の結果を用いた。【倫理的配慮】本研究は過去に実施された研究に基づくものでありヒトや動物などを用いた新たな研究は含まれていない。【結果】標準治療に加えレカネマブ治療を行った群 (レカネマブ群) の獲得 QALY は、標準治療群と比較し、a. 医療支払者の立場 (医療費+公的介護費)、社会の立場 (a.+家族介護者の医療費+インフォーマルケアコスト) でそれぞれ 0.91QALY (レカネマブ群, 標準治療群: 7.03, 6.12), 0.96QALY (6.74, 5.78) 増加した。費用はそれぞれ 115.3 万円の削減 (1022.8 万円, 1138.1 万円), 199.0 万円の削減 (2249.2 万円, 2448.2 万円) であった。医療費のみを組み込んだ狭義の医療支払者の立場では、9.5 万円の削減 (269.8 万円, 279.3 万円) であった。1QALY あたりの支払い意思額を 500 万円~1500 万円を設定するとレカネマブの社会的価値は 133.1 万円~467.6 万円であった。レカネマブの平均治療期間は 3.68 年であった。【考察】AD に関する介護負担は、数値化できない要素もあることから、レカネマブの社会的価値を完全に評価するためには包括的なアプローチが必要である。

P044 アルツハイマー病のタウ PET 集積を反映する新規血漿リン酸化タウアッセイの開発と検討

互 健二, 建部 陽嗣, 松浦 沙世, 張 弘, 小久保奈緒美, 松岡 究, 遠藤 浩信, 小山 麻果, 平田 浩聖, 篠達 仁, 片岡 優子, 松元 秀樹, 大矢 雅樹, 黒瀬 心, 高畑 圭輔, 市橋 雅典, 関 千江, 高堂 裕平, 樋口 真人, 徳田 隆彦
量子科学技術研究開発機構量子医学研究所脳機能イメージング研究部

【目的】リン酸化タウ (p-tau) アッセイは、アルツハイマー病 (AD) の病理学的変化を早期より検出可能なバイオマーカーとしての役割を確立しつつある。一方、既存のアッセイで測定される p-tau は、アミロイドβポジロン放射線断層撮影 (PET) 集積との相関が高く、タウ PET 集積を必ずしも反映しない。本研究はタウ PET 集積を反映する血漿 p-tau アッセイの開発を目的とした。【方法】本研究は倫理委員会承認され、全被験者から研究参加の書面同意を得た。全被験者に対してアミロイドβ・タウ PET 検査を施行し、血液を採取した。独自に開発した Simoa アッセイ (QST アッセイ) と既存のアッセイとでそれぞれ血漿 p-tau を測定し、脳画像および認知機能障害との関連について解析した。アミロイド PET で分別した健常者、AD および非 AD 型認知症患者の計 164 例を解析対象とした。【結果】血漿 p-tau 濃度は両アッセイともに AD 群で健常群と比較して有意な上昇を認めた (p<0.05)。QST アッセイで測定した血漿 p-tau は AD 群のアミロイド PET 集積との相関は認めず、タウ PET 集積と有意な相関を示した。また健常加齢から AD に至る認知機能障害の過程において、タウ PET 集積と同様の trajectory を示した。一方、既存のアッセイで測定した血漿 p-tau はタウ PET 集積との有意な相関は認めず、その trajectory もタウ PET と異なる挙動を示した。【考察】QST アッセイで測定された血漿 p-tau は AD のタウ PET 集積のサロゲートマーカーとして有望である。

P046 アルツハイマー病患者の 123IMP-SPECT 所見と PSG 上の睡眠構築の関連性の検討

中山 丈夫¹, 江川 齊宏¹, 伏見 育崇², 十川 純平^{1,3}, 紀戸 恵介^{4,5,6}, 島 淳⁷, 葛谷 聡¹, 佐藤 晋³, 立花 直子^{5,6}, 澤本 伸克⁸, 林 悠^{8,9,10}, 高橋 良輔¹

¹京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学, ²京都大学大学院医学研究科医学専攻放射線医学講座画像診断学・核医学, ³京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座, ⁴京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学, ⁵関西電力病院脳神経内科, ⁶関西電力医学研究所睡眠医学研究部, ⁷京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター, ⁸京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, ⁹東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻, ¹⁰筑波大学国際統合睡眠医学科学研究機構 (WPI-IHIS)

アルツハイマー病 (AD) は最も多い神経変性疾患である。画像所見として 123IMP-SPECT では両側頭頂葉・側頭葉、楔前部、後部帯状回の血流低下が特徴的である。AD におけるボリソムノグラフィ (PSG) の所見として、睡眠時の脳波においては N2 での Spindle や K-complex の減少、N3 の減少、REM 睡眠の減少や REM 睡眠時の徐波化が認められている。一方で、AD の脳血流 SPECT 所見と PSG 所見との関連は明らかではない。【目的】AD の脳血流 SPECT 所見と PSG 所見との関連を検討する。【方法】京都大学医学部附属病院を受診した患者のうち、髄液中のタウ蛋白、アミロイドβ (Aβ40/42) または Aβ-PET で AD 病理の有無を確認した AD 群 (n=11, 平均年齢 65.5±11.5 歳) と非 AD 群 (n=6, 平均年齢 63.8±9.8 歳) において、123IMP-SPECT での血流低下部位と PSG での睡眠構築に関連性について後方視的に比較・検討した。【結語または結論】当日は結果とその考察を提示する。

P048 退行期メランコリー高齢者入院例に関する DLB-psych 疑診例も含めた臨床的特徴の解析

工藤 弘毅^{1,2}, 笠貫 浩史^{3,4}, 神山 昌也^{5,6}, 安藤久美子³, 三宅 誕実^{3,4,6}, 伏屋 研二², 田所 正典⁷, 古茶 大樹²

¹西毛病院, ²聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科, ³聖マリアンナ医科大学神経精神科教室, ⁴順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センターメンタルクリニック, ⁵長谷川病院, ⁶川崎市立多摩病院, ⁷聖マリアンナ医科大学大学院精神療法・ストレスケアセンター

【目的】「退行期メランコリー」は原不安の露呈が前景にたつ内因性精神病の一類型で、現在の操作的診断基準では気分障害の一亜型に該当する例が多い。入院例の特徴に関する網羅的報告は近年少なく、また DLB-psych との臨床的関連を検討した既報もないため、今回施設における臨床的特徴を記述することとした。【方法】当院当科病棟に「うつ病治療目的」で入院した初老期以降の症例について、診療録の週及的確認で精神病理学的診断名を検討できた 87 例について、「退行期メランコリー」群と「非メランコリー」群に二分して臨床的特徴を後方視的に解析した。【倫理的配慮】本学生命倫理委員会の承認を受けた。【結果】退行期メランコリー群では臨床的特徴として 1. 否定的自己価値感情, 2. 原不安の露呈, 3. 自閉思考, 4. 匿病, 5. 初期からの希死念慮, 6. 病識欠如が抽出され、これらの出現頻度は非メランコリー群に比して有意に多く認められた。また、レビー小体型認知症指標のバイオマーカーまたは IMP-SPECT で陽性所見を示す症例が 18 例中 7 例 (39%) 認められ、IMP-SPECT では非メランコリー群に比してメランコリー群では楔前部領域の有意な血流低下がみられた。【考察】臨床的な画像から類型化された退行期メランコリーは特徴的な指標を有しており、一部の症例はレビー小体病を病態背景にもつ可能性が示唆された。

P045 PCA 単一症例の縦断評価によるタウ病理と認知機能障害の検討

小久保奈緒美¹, 遠藤 浩信¹, 互 健二¹, 平田 浩聖¹, 松岡 究², 片岡 優子¹, 大矢 雅樹¹, 松元 秀樹¹, 黒瀬 心¹, 市橋 雅典¹, 北村聡一郎³, 関 千江¹, 高畑 圭輔¹, 篠達 仁¹, 島田 斉², 高堂 裕平⁴, 湯浅 龍彦⁵, 樋口 真人¹

¹量子科学技術研究開発機構量子医学研究所, ²奈良県立医科大学精神科, ³新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター, ⁴量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所, ⁵鎌ヶ谷総合病院

【目的】Posterior Cortical Atrophy (PCA) は臨床的、形態学的、病理学的に多様な背景を持つ症候群である。本報告の目的は、PCA 患者単一症例の神経画像と詳細な神経心理検査による縦断評価を行い、タウ PET の有用性と認知機能障害の経過を検討することである。【方法】本症例 (68 歳, 男性) の FDG-PET 画像を含む臨床情報と、量子科学技術研究開発機構 (QST) で実施した [¹⁸F] PM-PBB3/Florzolotau (18F)-PET, MRI, アミロイド PET, 神経心理検査から PCA サブタイプを推定し、3 年後に再評価を行い萎縮とタウ集積、認知機能障害の経過について検討した。【倫理的配慮】本研究は量子科学技術研究開発機構臨床研究審査委員会承認され、口頭と文書によるインフォームド・コンセントを実施した。【結果】本症例はアミロイド PET 陽性で PCA-AD に該当し、FDG-PET 集積低下領域を含む臨床経過 (視覚失認、漢字書字障害、着衣失行) と詳細な神経心理検査の結果 (言語や遂行機能の保持等) から後頭側頭型または頭頂優位型 PCA (Crutch et al., 2017) が疑われ、タウ集積と萎縮進展部位から右後頭側頭型 PCA (Groot et al., 2020) と推定された。一部のタウ集積は萎縮に先行しており、3 年間で萎縮は後頭側頭型及び頭頂領域で僅かに進展し、認知機能では感覚運動機能が顕著に低下していた。【結論】タウ PET が PCA の病態診断に有用であることが示唆された。

P047 当院物忘れ外来受診者における若年性認知症の検討

川崎 照晃¹, 小野 通夫^{1,2}, 白樫 義知^{1,3}, 河本 恭裕^{1,4}, 秋口 一郎^{1,3}
¹京都認知症総合センタークリニック, ²医仁会武田総合病院脳神経内科, ³宇治武田病院脳神経内科, ⁴康生会武田病院神経脳血管センター

【目的】若年性認知症の有病率・生活実態把握については報告されているが、医療体制の提供、診断・治療に続く、支援・福祉サービスの利用については、未だ課題が多い。当院を受診した 65 歳未満の患者について検討した。【対象・方法】2018 年 4 月から 2023 年 3 月までの 5 年間に当院を受診した 2048 例中、65 歳未満の 60 例 (2.9%) の中で、軽度認知障害 (MCI) あるいは認知症と診断された 21 例 (35%) を対象とした。年齢、性別、認知症病型、重症度、受診までの期間、就労の有無、萎縮を含む画像上の変化と受診後の経過について検討した。【結果】平均年齢 59.1 歳、男性 = 8; 13 例、内訳は、アルツハイマー型認知症 (AD) 13 例、MCI 5 例、前頭側頭型認知症 2 例、混合型認知症 1 例であった。受診までの期間は、1 年未満が 9 例 (男性 7 例)、5 例が職場の指示または自営業であった。初診時就労中の 9 例中 7 例が 60 歳未満で、3 名が診断後退職した。MMSE の平均値は、発症 1 年未満 24.2±3.4、1 年以上 21.0±6.9、MCI 27.8±1.5、AD 20.7±5.8 であった。AD における VSRAD の Zscore は、1 年未満 1.8±0.8、1 年以上は 2.1±0.8 であった。【考察】若年性認知症においても 1 年未満の受診は 43% と少なく、認知機能や画像においても差が見られ、社会的側面からも早期から受診に繋げることが重要と思われた。

P049 精神症状を有する進行期パーキンソン病における問題点

景山 卓¹, 加藤 美樹², 佐藤 匡敏³
¹東海記念病院脳神経内科, ²東海記念病院作業療法部, ³東海記念病院理学療法部

【目的】精神症状の悪化で入院治療を要した進行期パーキンソン病症例の問題点を検討する。【方法】2021 年 2 月から 2023 年 3 月に当院に入院したパーキンソン病及びパーキンソン病候群患者 14 例のうち、精神症状の悪化で入院した 4 例を後方視的に検討した。【倫理的配慮】本研究は倫理委員会の承認を得て、患者が特定されないよう配慮した。【結果】4 例中 1 例が女性であった。罹病期間は中央値 13 年間 (10-14) 年、発症年齢は 58 歳 (56-62)、Hoehn-Yahr の重症度分類は全例 5 度、MMSE は 25 点 (20-28) であった。全例で起立性低血圧、嚥下障害がみられた。入院後全例で L-DOPA が減量され、2 例では抗パーキンソン病薬の調整のみで精神症状は改善したが、他の 2 例ではリバスチグミン、ケチアピリン、抑肝散が使用された。2 例は自宅退院、1 例は施設入所、1 例は合併症のため転院となったが、後二者は退院後誤嚥性肺炎を契機に状態が悪化し死亡した。【結論】パーキンソン病の精神症状が悪化した際には以下の点に留意すべきである。1) 感染症や悪性疾患など他の身体的疾患の合併に注意する。2) 抗パーキンソン病薬の過量投与に注意する。3) 起立性低血圧や誤嚥の対策を講じる。4) 退院後も持続可能な療養体制を構築する。

P050 早発性レビー小体型認知症の臨床的特徴の検討

笠貫 浩史^{1,2,4}, Tanis Ferman³, Dennis Dickson², 関谷 博顕², 古賀 俊輔²
¹聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室, ²Department of Neuroscience, Mayo Clinic,
³Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, ⁴順天堂東京江東高齢者医療セ
 ンターメンタルクリニック

【目的】65歳未満に発症する早発性レビー小体型認知症 (early-onset dementia with Lewy bodies: EODLB) の臨床的特徴を明らかにする。【方法】Mayo Clinic 専門外来で臨床的評価を受け、縦断フォローされた probable DLB488 例の観察研究。認知機能障害の顕在化や中核的特徴の出現時期を同定した。研究は同院の倫理委員会の承認を受けた。【結果】EODLB 129 例, 晩発性 DLB (late-onset DLB: LODLB) 359 例を検討した。EODLB 群は認知機能障害顕在化が60歳(中央値, 以下同)時で、2つ以上の中核的特徴が63歳時に認められた。罹病期間は10.4年でLODLB群(7.8年)よりも長く、認知機能障害顕在化を起点にした各中核的特徴の出現時期については、EODLB 群ではすべての中核的特徴がLODLB 群よりも有意に遅く出現していた。中核的特徴の出現頻度について、EODLB 群はレム睡眠行動障害が有意に高い頻度で認められたが(88%, LODLB 群: 72%), 他の中核的特徴の出現頻度は両群で有意差はなかった。【結論】EODLB と LODLB は臨床的に同等ではない可能性があり、特に睡眠関連症状についての臨床的進展様態の相違点があることが示唆された。病態背景について、レビー関連病理と合併病理の程度が発症年齢帯の違いでどのように影響を受けるのか、その関係性を明らかにすることが今後必要である。

P052 血液によるアルツハイマー病理合併レビー小体病の検出

篠原もえ子¹, 村上 秀友², 坂下 泰浩¹, 森 友紀子², 小松 潤史^{1,3},
 村松 大輝¹, 疋島 貞雄¹, 小野賢二郎¹
¹金沢大学脳神経内科学, ²昭和大学脳神経内科学, ³金沢大学医薬保健学総合研究科認知症先制医学

【目的】血液アミロイドマーカがアルツハイマー病理合併レビー小体病 (Aβ+LBD) の検出に有用であるかを検証する。【方法】アルツハイマー病理合併レビー小体病 (Aβ+LBD) 15 例, Aβ+LBD 10 例, 及びアルツハイマー病 (AD) 12 例について、血漿中のアミロイドβ蛋白 (Aβ) 1-40, 及び Aβ1-42 濃度を測定した。AD 群, レビー小体病群ともに全例 PET または脳脊髄液にてアミロイドマーカを確認した。【論理的配慮】本研究は金沢大学医学倫理審査委員会の審査を経て研究機関の長より許可を受けて実施した。【結果】血漿 Aβ1-40/Aβ1-42 比は Aβ+LBD 群で Aβ-LBD 群に比して有意に高値だった (p = 0.029)。Aβ+LBD 群と Aβ-LBD 群との判別能は曲線下面積 0.727 であった。【考察】アルツハイマー病理合併例は陰性例に比べて症状の進行が早いことから、血液で簡便に Aβ+LBD 群を検出できることは意義深い。本研究結果より、血漿 Aβ1-40/Aβ1-42 比はレビー小体病においてアルツハイマー病理合併の検出に有用である可能性が示された。

P054 MIBG 心筋シンチグラフィーは発症早期ほど Lewy 小体型認知症と Parkinson 病の鑑別に有用

興津 雅人, 菅谷 慶三, 高橋 一司
 東京都立神経病院脳神経内科

【目的】発症早期のレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) とパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) の鑑別における、MIBG 心筋シンチグラフィーの有用性を検討する。【方法】2017 年 7 月から 2020 年 12 月までに当院受診歴がある、発症 5 年以内、発症年齢 50 歳以上、国際的な診断基準を満たす DLB, PD 患者を電子カルテシステムから後方視的に抽出した。それらの患者について、発症年齢、性別、受診時点の罹病期間、受診時の Hoehn-Yahr 分類、MIBG 心筋シンチグラフィー H/M 比、脳メラニン MRI 画像における中脳黒質のメラニン値を収集した。さらに両疾患の患者を発症から受診まで 1 年以内の超早期群, 1 年より後 5 年以内の早期群にわけ、上記項目について比較検討した。【論理的配慮】本研究は当院倫理委員会の承認のもと行った。【結果】DLB 患者 23 名 (超早期群 9 名, 早期群 14 名), PD 患者 25 名 (超早期群 12 名, 早期群 13 名) が該当した。超早期群において、MIBG 心筋シンチグラフィー H/M 比は早期、後期相とも DLB 患者で PD 患者に比して有意に低値であった (P<0.01, P<0.01)。一方で、早期群では有意差を認めなかった (P=0.195, P=0.752)。その他項目は、超早期群, 早期群とも両疾患の患者間で有意差を認めなかった。【考察】DLB では PD と比較して MIBG 心筋シンチグラフィー H/M 比が低値となることが報告されているが、発症早期ほどその差異が明瞭で両疾患の鑑別に有用であると考えられる。

P051 診療科による DLB に伴うパーキンソニズムの自覚とその治療ニーズに対する主治医の認識

眞鍋 雄太¹, 橋本 衛^{2,3}, 山陰 一⁴, 遠矢 俊司⁵, 池田 学³
¹神奈川歯科大学歯学部臨床先端医学系認知症医学分野認知症・高齢者総合内科,
²近畿大学医学部精神神経科学教室, ³大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室,
⁴3H メディソリューション株式会社インサイト臨床研究グループ, ⁵住友ファーマ株式会社メディカルサイエンス部

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) の患者とその介護者の治療ニーズの把握、それらに対する主治医の認識に関して、アンケート形式の横断研究を行い、報告した。本研究のデータを用いて、DLB 患者が自覚するパーキンソニズム (P 症状) の頻度と患者が最も困っている P 症状に対する主治医の認識に関して診療科属性による違いを調査した。【方法】P 症状を伴うと判断された DLB 患者を対象に、主治医の診療科ごとに脳神経内科 (N 群), 精神科 (P 群), 老年内科 (G 群) の三群に分けて回答を集計し、さらに各群において患者-主治医間の回答が揃った組を対象に、一致度の指標である κ 係数を算出した。【倫理的配慮】本研究は関連法令を遵守し、全国 35 施設の各倫理審査委員会の承認を経て実施した。【結果】解析対象は、N 群 62 例, P 群 36 例, G 群 23 例であり、P 症状の自覚の頻度は、N 群 90.7%, P 群 73.5%, G 群 78.3% であった。また、患者の最も困っている P 症状に対する主治医の認識は、N 群 κ 係数 0.032, P 群 κ 係数 0.324, G 群 κ 係数 0.086 であり、三群とも極めて低い結果となった。【考察】診療科属性の違いで、患者の自覚の頻度や症状の違いがあることや主治医に認識に関しては、診療科属性に関係なく、患者のニーズを把握出来ていないことが示唆された。本知見は、DLB の診療 strategy の構築する上で、示唆に富む知見と考える。

P053 血清 LRG 濃度は DLB および PDD において上昇する

笠井 高士¹, 大道 卓摩¹, 篠本真紀子¹, 森井美貴子^{1,2}, 藤野 雄三¹,
 毛受 奏子¹, 水野 敏樹¹
¹京都府立医科大学脳神経内科学, ²京都府立医科大学分子脳病態解析学

【背景】レビー小体型認知症 (DLB) および認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) において炎症性指標の上昇が報告されている。【目的】DLB/PDD における血清炎症性バイオマーカープロファイルを検証する。【方法】同意を取得した患者コホートから膠原病性疾患・炎症性腸疾患を伴う症例および血液採取時に明らかな炎症性疾患の合併を伴う患者を除外した上で DLB/PDD 群 15 例, 認知症を伴わないパーキンソン病 (PD) 群 51 例, 対照群 (Control 群) 31 例を登録した。血液中炎症性マーカーとして血清サイトカイン 13 種, 血清 CRP に加えて、炎症性腸疾患の活動性指標として既に保険収載されたバイオマーカーであり、DLB 患者髄液中において高値を示すことも報告されている Leucine-rich α2 glycoprotein (LRG) の血清中濃度を検討した。血清サイトカイン測定は DLB/PDD 群および PD 群に対してのみ実施した。CRP および LRG は Control 群を含む症例に対し測定した。【結果】DLB/PDD 群と PD 群の比較において有意な差異を認めたバイオマーカーは LRG のみであった。LRG は DLB/PDD 群において Control 群, PD 群, いずれに対しても有意に高値を示した (P ≤ 0.05 for PD, P ≤ 0.01 for Control)。DLB/PDD 群と Control 群および DLB/PDD 群と PD 群の比較における血清 LRG の AUC 値はそれぞれ 0.724, 0.803 であり血清 CRP における AUC 値 (0.618, 0.616) を上回った。【結論】血清 LRG 値は DLB/PDD の血液診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。

P055 レビー小体型認知症の認知の変動に関連する脳波律動の変化～2 症例による検討～

宮崎 友希, 畑 真弘, 大森 久樹, 平島 温也, 埜本 大喜, 竹田 佳世,
 吉山 顕次, 高橋 隼, 池田 学
 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

レビー小体型認知症 (DLB) では、臨床診断基準における中核的特徴の 1 つとして注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動がある。また支持的バイオマーカーとして後頭部の著明な徐波活動を挙げられており、DLB では脳波異常を認めることが一定のコンセンサスを得られている。今回、DLB の 2 症例に対し、パッチ式脳波計を用いた長時間脳波計測を行うことで、認知機能の変動と関連する脳波律動の変化を検討した。症例 1 例目は 50 代男性、症例 2 例目は 80 代男性、いずれの症例も繰り返す鮮明な幻視及び認知機能の変動の症状が顕著で、MIBG 心筋シンチグラフィおよび脳ドパミントランスポーターシンチグラフィの結果を踏まえて DLB と診断された。医療機器として認証されたパッチ式脳波計を用いて長時間計測を実施するとともに、認知機能の変動を評価するためにウェクスラー記憶試験の Digit Span の順唱を使用した。Score に 2 点以上差を認めた場合、認知機能の変動があったと評価した。結果は、2 症例とも Digit Span の Score によって評価された認知機能の変動を認めた。Digit Span 実施前の 30 秒間の安静閉眼時脳波に対し、周波数解析及び統計検定を行った。認知機能の変動があった区間で統計検定を行い、複数の周波数帯域のパワー値で有意差を認めた。2 症例とも共通して Score が低い時に Delta 帯域及び Theta 帯域で有意にパワー値が低かった。これらの脳波律動の変化が DLB の認知の変動に関連することが示唆された。

P056 ノースウェスタンアナグラムテストの日本語版の作成と検証

東 晋^{1,2}, 越部 裕子^{1,3,4}, Weintraub Sandra^{5,6}, Mesulam Marek-Marsel⁶, 関根 彩³, 宮崎 峻弘^{1,2}, 中目 華子⁴, 井上 猛², 朝田 隆⁴, Thompso Cynthia⁷, 新井 哲明^{3,8}
¹東京医科大学茨城医療センターメンタルヘルス科, ²東京医科大学精神医学分野, ³筑波大学附属病院精神神経科, ⁴メモリークリニックお茶の水, ⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Northwestern University, ⁶Mesulam Center for Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease, Northwestern University, ⁷Department of Communication Sciences and Disorders, Northwestern University, ⁸筑波大学医学医療系精神医学

【目的】 文法障害検査のノースウェスタンアナグラムテストの日本語版 (NAT-J) を作成し、特徴の紹介と実施経過報告を行う。【方法】 健常対照者 4 名、意味型原発性進行性失語症 (PPA-S) 4 名、ロゴペニック型 (PPA-L) 4 名、非流暢失文法型 (PPA-G) 3 名 (72.8±7.5 歳, M: F=7: 8) に NAT-J を実施した。【倫理的配慮】 本研究は筑波大学、東京医科大学の倫理委員会の承認を受けており、患者・代読者に口頭および文章で十分に説明を行い文章で同意を得ている。【結果】 NAT は刺激図版と文の構成要素カードの使用により、呼称や単語理解の障害、発話失行の重症度と相関せずに実施可能と報告されている。NAT-J でも定形文 (15 点満点: Control 14.8±0.5, NAT-S 14.0±0.8, NAT-L 12.5±1.7, NAT-G 7.3±4.6)、非定形文 (15 点満点: Control 14.5±0.6, NAT-S 12.8±0.5, NAT-L 12.5±0.6, NAT-G 7.7±4.5)、総合点 (30 点満点: Control 29.3±1.0, NAT-S 26.8±1.0, NAT-L 25.0±2.2, NAT-G 15.0±8.9) で、PPA-G は他の群より点数の低下傾向が認められた。【考察】 NAT-J は英語版と同様に、呼称や単語理解の障害の存在下でも文法能力の低下を検出する効果が示唆された。今後は症例数を増やしていく。

P058 Natural history and epidemiology of Kii ALS/PDC

小久保康昌¹, 佐々木良元², 森本 悟³, 紀平 為子⁴, 吉田 宗平⁴
¹三重大学地域イノベーション学研究所, ²鈴鹿医療科学大学, ³三重大学腫瘍病理学講座, ⁴関西医療大学

Purpose : We analyzed natural history and epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Kii ALS/PDC). Subjects and Methods : We registered the available clinical information on 236 suspected cases of Kii ALS/PDC diagnosed or interviewed between the 1910s and 2021 in the H area of Mie Prefecture and surrounding areas. And from this database we will reveal the epidemiology since the 1960s. Results and Discussion : The mean age at disease onset and mean age at death increased, and the mean duration of disease increased. We reported the initial symptoms, clinical course, and cause of death. We would like to clarify the clinical characteristics, natural history and epidemiology of ALS type and PDC type, in order to elucidate the factors that have caused significant changes in clinical disease types over the decades.

P060 alpha-synucleinopathy 脳内の封入体における AIF 免疫活性の集積

河本 恭裕¹, 綾木 孝², 眞木 崇州², 澤本 伸克³, 高橋 良輔²
¹康生会武田病院神経脳血管センター, ²京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ³京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻近未来型人間健康科学融合ユニット近未来システム・技術創造部門

【目的】 partanatos は、poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) の活性化によって生じるカスパーゼ非依存性細胞死である。活性化した PARP-1 は、apoptosis-inducing factor (AIF) のミトコンドリアからの放出を促進し、DNA の断片化やクロマチンの凝集を引き起こす。今回我々は、ヒト脳内における AIF の局在を免疫組織化学的に検討した。【方法】 正常対照例 7 例・パーキンソン病 (PD) 8 例・レヴィ小体型認知症 (DLB) 5 例・多系統萎縮症 (MSA) 8 例の剖検脳より、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成した。脱パラフィン処理した切片を抗 AIF 抗体と反応させ、ABC 法にて免疫染色を行い、DAB を用いて発色させた。免疫染色の特異性は、blocking peptide を用いた吸収試験にて確認した。【結果】 正常例と疾患例において様々なニューロンの細胞体と突起に AIF 免疫活性が認められた。さらに、PD と DLB の脳内では、脳幹型および皮質型 Lewy 小体が強く染色された。海馬 C2/3 領域には、免疫反応陽性の多数の Lewy neurites も認められた。MSA の脳内では、グリア細胞質内封入体 (GCI) と神経細胞質内封入体 (NCI) が強く染色された。【結論】 PD, DLB, MSA 脳内において、広範囲な AIF 免疫活性の集積が認められ、partanatos が alpha-synucleinopathy の病態に関与している可能性が示唆された。

P057 進行性核上性麻痺の脳脊髄液バイオマーカーによる AT (N) 分類と臨床像

石黒 敬信¹, 春日 健作¹, 渡邊 緑¹, 木下悠紀子¹, 月江 珠緒², 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機能解析学

【目的】 臨床診断が進行性核上性麻痺 (PSP) である症例において、脳脊髄液 (CSF) バイオマーカー値から AT (N) 分類を行い、臨床像、PSP phenotype について特徴があるか検証する。【方法】 2001 年 1 月~2023 年 6 月に当院に入院し MDS 診断基準 (2017) で Probable あるいは Possible PSP に該当し、かつ、CSF バイオマーカーを解析し得た症例を対象とした。CSF バイオマーカー値に基づき、AT (N) 分類を実施し、臨床的特徴を後方視的に評価した。【倫理的配慮】 本研究は所属施設の倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】 16 症例 (男性 9 例, 女性 7 例) が該当した。アルツハイマー病 (AD) 型 [A+T+] は 3 例であった。非 AD 型ではアルツハイマー病理変化及び非アルツハイマー病理変化 (A+SNAP) [A+T+N+] 6 例、非アルツハイマー病理変化 (SNAP) [A-T+N+, A-T-N+, A-T+N-] 7 例であった。A+SNAP 型と SNAP 型を比較すると A+SNAP 型で高齢発症、MMSE 低値であった。PSP phenotype としてはいずれの群も Richardson syndrome が多かった。【結論】 PSP の 19% が AD 型を呈した。非 AD 型のうち、Aβ42/40 が低下し A+SNAP に該当する一群 (38%) は高齢発症で認知機能低下が目立った。

P059 原発性進行性失語における環境音認知および関連機能の検討

川上 暢子, 菅野 重範, 太田 祥子, 小川 七世, 鈴木 匡子
東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

【目的】 原発性進行性失語 (primary progressive aphasia; PPA) における環境音認知に関する機能を明らかにする。【方法】 PPA37 名 (nonfluent/agrammatic variant; nfv 18 名, logopenic variant; lv 3 名, semantic variant; sv 6 名, unclassified; UC 10 名) と高齢者 (normal control; NC) 6 名で基本的聴覚機能と環境音認知を評価した。環境音を聴いて、絵と文字の両方で表された選択肢から選ぶオリジナル課題 48 問 (生物関連, 非生物関連の各 24 問) を使い、PPA 群と NC 群両方で正答率が低い設問を除いた 42 問 (各 21 問) で評価した。PPA 群は神経心理学的検査を施行し聴覚機能との関連を検討した。lvPPA 群は数が少ないため分散分析から除外した。【倫理的配慮】 本研究は倫理委員会で承認され、本人と家族へ口頭と書面で説明し同意を得た。【結果】 基本的聴覚機能と環境音正答率との関連は認められなかった。環境音正答率は、NC 群と比べ、生物関連では svPPA 群で、非生物関連では svPPA 群と UC 群で有意に低かった。PPA 群間では、生物・非生物関連の両方で svPPA 群が nfvPPA 群に比べて低かった。また、svPPA 群では環境音正答率と呼称および聴理解の得点が正の相関を示し、svPPA を除いた PPA 群でも聴理解の得点との関連性が示された。【考察】 環境音の認知には、音の知覚と意味理解の両方が必要とされている。PPA では言語的な意味理解と並行して環境音の意味理解も低下しやすいことが示唆された。

P061 新規 L344F 変異を有する Pick disease の多面的病態解析

河上 結^{1,2}, 野中 隆¹, 原 範和³, 宮下 哲典³, 亀谷富由樹¹, 鴻江 真維¹, 佐藤 祐太¹, 田平万莉奈¹, 長谷川舞衣³, 月江 珠緒³, 櫻井 圭太⁴, 池田 研二¹, 木村 朴^{1,2}, 長倉 暁人², 新里 和弘², 大島 健一², 池内 健³, 長谷川成人¹
¹東京医科学総合研究所, ²東京都立松沢病院, ³新潟大学脳研究所遺伝機能解析学分野, ⁴国立長寿医療研究センター放射線診療部

【目的】 Pick disease (PiD) は 3Rtau の選択的蓄積を伴うタウオパチーである。MAPT exon12 内に新規ミスセンス変異を伴う PiD 症例を同定し、病態検索を目的として多面的な解析を行った。【方法】 対象として MAPTc.1030C>T (p.Leu344Phe) を伴う変異例に加え、孤発性 PiD や AD 等の変性疾患例を検討した。臨床・画像評価に加え、免疫組織学的解析を含めた病理検索、遺伝子解析、生化学解析、質量分析、変異タウを発現させた培養細胞の解析を行った。個人情報に配慮を行い、関連施設の倫理承認を得た。【結果】 妄想、性格変化で発症した死亡時 52 歳の bvFTD 症例であり、画像上 knife-blade atrophy が確認された。病理学的に前頭側頭葉・辺縁系の高度萎縮を認め、同領域にピック球、ガリアス/pS262 陰性・RD3 陽性の神経細胞質内封入体を多数認め、PiD と診断。生化学では不溶性タウは孤発性 PiD と同様のバンドパターンを示し、可溶性タウは λPPase の脱リン酸化処理で 3Rtau の割合の増加を確認した。一方、RT-qPCR では 3Rtau の mRNA 発現上昇は認めなかった。質量分析では不溶性タウは L344F 変異体が 8 割を占めることが判明し、培養細胞実験では変異を導入した全長 3Rtau には野生型タウよりも高い発現量が確認された。【考察】 3Rtau の選択的蓄積機序は不明であったが、3Rtau の発現や安定性にだけ影響し恒常的な蓄積に至る変異例を見出した意義は大きい。今後 PiD の発症機序解明に繋がるものが期待される。

P062 進行性核上性麻痺と正常圧水頭症の鑑別における phase contrast MRI の有用性の検討

竹野下尚仁¹, 山本 諒¹, 稲川 翔也¹, 加藤 熙¹, 佐藤 友彦¹, 荒木 洋一², 渋川 周平², 吉丸 大輔², 齋藤 和博², 清水聡一郎¹

¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²東京医科大学放射線医学分野

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) と正常圧水頭症 (iNPH) は画像所見や臨床症状に類似する項目が報告されており、両者の鑑別は困難であるとされている。Phase contrast MRI での脳脊髄液 (CSF) の流速や拍動流量は、iNPH の診断能が高いとの報告があるものの、診断的価値は定まっていないとガイドライン上も記載されている。今回、phase contrast MRI での CSF 動態が PSP と iNPH の鑑別診断に有用であるかを検討した。【方法】対象は PSP と臨床診断された 6 名と possible iNPH の臨床診断基準以上を満たす iNPH 症例 12 名とした。方法としては、phase contrast MRI を撮影し、中脳水道での髄液の流速を計測し、脳室から脊髄に向かう最大の髄液流速を Vmax と定義し、脊髄から脳室に向かう最大の髄液流速を Vmin と定義し、Vmax と Vmin の差の絶対値を Vdif と定義した。【倫理的配慮】本研究は東京医科大学病院倫理審査委員会の承認を得た。【結果】PSP と iNPH の 2 群において、年齢、初診時の認知機能 (MMSE, MoCA-J)、髄液中のアミロイド β40 (Aβ40), Aβ42, Aβ42/40, リン酸化タウに有意な差は認めなかった。PSP と iNPH の 2 群における Vmax, Vmin, Vdif ではそれぞれ有意な差を認めた (p=0.023, p=0.0078, p=0.0081)。【結論】PSP と iNPH では同様の画像所見・臨床所見を呈することで鑑別に苦慮する課題が指摘されているが、phase contrast MRI での髄液動態が両者の鑑別に有用である可能性が示唆された。

P064 特発性正常圧水頭症と進行性核上性麻痺の画像比較の検討

稲川 翔也¹, 山本 諒¹, 稲川 雄太¹, 竹野下尚仁¹, 渋川 周平², 吉丸 大輔², 齋藤 和博², 清水聡一郎¹

¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²東京医科大学放射線医学分野

【目的】特発性正常圧水頭症 (iNPH) と進行性核上性麻痺 (PSP) は異なる病態とされているが、認知機能障害や歩行障害など共通の臨床的特徴を有し、さらに形態的画像所見が類似しているとの報告が見られる。実際の臨床現場でも画像所見から両疾患を鑑別するのに苦慮することがある。今回、定量的に脳容積の比較を行い、鑑別に有用であるかを検討した。【方法】当科で臨床診断された iNPH 15 例, PSP 9 例を対象とした。MRI 装置は 3 T MAGNETOM Vida (SIEMENS) を用い、T2WI/FLAIR にて Evans index や DESH score を計測した。さらに、3D-T1WI に対し FreeSurfer を用い、脳幹、脳梁や脳室などの体積を測定した。各脳領域は全脳容積で調整し、最終的に残った領域に対し多重補正を行い、2 群間の比較を行った。【倫理的配慮】東京医科大学医学倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】2 群間で脳幹の体積で有意差を認めなかったが、Evans index (iNPH: 0.351±0.0, PSP: 0.286±0.0, p<0.01), DESH score (iNPH: 6.87±1.2, PSP: 2.44±2.1, p<0.01), 脳梁の体積 (iNPH: 854.75±369.9 mm³, PSP: 532.16±186.1 mm³, p<0.05), 脳脊髄液の体積 (iNPH: 2220.26±657.5 mm³, PSP: 1544.38±338.1 mm³, p<0.01) で有意差を認めた。【考察】先行研究では鑑別に有用となる画像指標が多くは得られていないが、今回、脳室に関連した項目において有意差を認め、形態的画像評価が両疾患の鑑別に有用であることが示唆された。

P066 前頭側頭葉変性症における [18F]SMBT-1 PET 所見

小林 良太¹, 川勝 忍², 森岡 大智¹, 平岡宏太^{3,4}, 富田 尚希⁴, 四月初日聖^{3,4}, MESFIN Berihu³, WU Yingying³, 武田 和子³, 草場美津江³, 菊池 昭夫⁴, 渡部 浩司^{3,4}, 麦倉 俊司⁴, 古川 勝敏⁵, 石井 賢二⁶, 加藤 隆司⁷, 原田 龍一³, 古本 祥三^{3,4}, 岡村 信行^{3,5} 田代 学^{3,4}

¹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, ³東北大学サイクロトロン・RI センター, ⁴東北大学病院, ⁵東北医科薬科大学病院, ⁶東京都健康長寿医療センター, ⁷国立長寿医療研究センター

【目的】[18F]SMBT-1 は、反応性アストログリオーシスをターゲットとした PET リガンドであり、これまで AD を対象とした先行研究があるが非 AD 疾患における報告はない。今回、FTLD における [18F]SMBT-1 PET 所見について報告する。【方法】bvFTD 2 例と SD3 例 (左側頭葉萎縮優位例) に対し [18F]SMBT-1 PET を行い、集積を視覚的に評価した。【倫理的配慮】東京都健康長寿医療センター認定臨床研究審査委員会の承認を得た。患者または家族より書面にて研究及び発表の同意を得た。発表に際し匿名性に配慮した。【結果】bvFTD では、前頭葉の萎縮部位に一致した高集積を認め、変性が及んでいると思われる側頭葉や頭頂葉にも高集積を認めた。SD では、側頭葉の萎縮部位に一致した高集積を認め、変性が及んでいると思われる側頭葉後部や頭頂葉、右側頭葉前部、前頭葉の一部にも高集積を認めた。最も萎縮が高度である左側頭極では集積の程度が低い傾向があった。【考察】[18F]SMBT-1 は FTLD の特徴的な萎縮に一致した高集積及び、変性が及んでいると考えられる部位にも高集積を示した。萎縮が最も高度であった。すなわちグリオーシスが進行していると考えられる SD の左側頭極の集積の程度が軽かったことを考慮すると、[18F]SMBT-1 は FTLD において、反応性アストログリオーシスを高感度に捉えている可能性が示唆された。

P063 Polyglucosan bodies, FTLN-TDP, and ARTAG pathologies with GBE1 mutation

上村麻衣子¹, Eun Ran Suh², John Robinson², Kurt Brunden², Virginia Lee², John Trojanowski², Edward Lee³, Viviana Van Deerlin²

¹京都大学医学研究科臨床神経学, ²Center for Neurodegenerative Disease Research, University of Pennsylvania, ³Translational Neuropathology Research Laboratory, University of Pennsylvania

【Aims】Adult polyglucosan body disease is a neurogenetic disorder caused by GBE1 mutation with an accumulation of polyglucosan bodies (PBs) in the nervous system. We report two siblings in a family with a GBE1 mutation with PBs, FTLN-TDP, and ageing-related tau astroglial pathology (ARTAG) copathologies. 【Methods】Whole-genome sequencing followed by Sanger sequencing was performed on a pedigree diagnosed with familial frontotemporal dementia. The brain samples were used for biochemical and histological analyses. 【Results】Novel single nucleotide deletion in GBE1, c.1280delG, was identified, which is predicted to result in a reading frameshift, p.Gly427Glufs*9. The affected siblings showed a greater than 50% decrease in GBE protein levels. Immunohistochemical analysis revealed widespread PBs, FTLN-TDP (type A), and ARTAG in the brains of affected siblings. 【Conclusions】This is the first report of a family with several individuals with FTD clinical phenotype and underlying copathologies of APBD, FTLN-TDP, and ARTAG with a segregating GBE1 loss-of-function mutation. The processes of FTLN-TDP and PBs may share a disease mechanism resulting from this GBE1 mutation.

P065 当科で経験した神経核内封入体病の臨床的・遺伝学的解析と封入体の組織学的解析

古田みりの¹, 笠原 浩生¹, 平柳 公利^{1,2}, 藤田 行雄¹, 高井恵理子¹, 相原 優子³, 岡本 幸市⁴, 池田 佳生¹

¹群馬大学医学部附属病院脳神経内科, ²高崎総合医療センター神経内科, ³篠塚病院神経内科, ⁴老年病研究所附属病院脳神経内科

当科で診断した 6 例の神経核内封入体病患者について臨床的解析を行い、類似疾患との鑑別点を明らかにした。遺伝学解析として GGC 伸長変異の有無と伸長 GGC リピート数について PCR 法で検索した。推測されるポリグリシン蛋白の C 末端側ポリペプチドを抗原としてポリクローナル抗体を作成し、患者の皮膚生検組織を用いて免疫染色を行った。鑑別診断には、縮瞳、四肢腱反射低下、意識消失発作などの症候に加え、頭部 MRI の T2 強調画像での大脳白質高信号病変や脳室拡大、神経伝導検査での運動神経伝導速度の低下が重要な所見と考えられた。認知機能低下は 4 例で認め MMSE の平均は 21 点であった。遺伝学解析を行った 3 例ともに GGC 伸長変異 (64, 84, 88 リピート) を認め、皮髄境界の DWI 高信号を認めない症例も含まれていた。免疫染色では全例にポリグリシン抗体で染色される核内封入体を認めポリグリシンの病態への関与が示唆された。

P067 DAT-SPECT による進行性核上性麻痺の脳血流の検討

仁平 敦子, 阿部 剛典, 油川 陽子, 中原 岩平, 佐光 一也
中村記念病院脳神経内科

【目的】DAT-SPECT の早期分布動態は線条体を除く脳皮質領域で IMP-SPECT に類似した分布動態特性を示すとされている。DAT-SPECT の早期画像を用いて進行性核上性麻痺 (PSP) の脳血流部位を評価した。【方法】対象は PSP と臨床診断した 21 例である。DAT-SPECT の早期分布画像を作成し、前頭前野、前頭葉底部、後部帯状回・楔前部、頭頂側頭連合野、後頭葉、脳幹、小脳の脳血流低下の有無を評価した。【成績】進行性核上性麻痺 21 症例の平均年齢 77.1 (59-86) 歳、性別は女性 12 例、男性 9 例。神経症候は筋強剛 20 例、体軸性強剛 17 例、無動 19 例、振戦 3 例。早期からの易転倒 14 例、早期の眼球運動下方視制限 15 例、小脳失調 4 例、認知機能低下 15 例であった。DAT の線状体 SBR の左右平均は 0.46 から 5.51 であった。PSP を支持する所見として前頭前野、前頭葉底部、脳幹、小脳の血流低下を認めたのが、それぞれ 12 例、5 例、3 例、4 例であった。また後部帯状回・楔前部、頭頂側頭連合野、後頭葉の血流低下を認めなかったのが 14 例、14 例、17 例であった。PSP を支持する所見に乏しかったのは 1 例のみであった。【結論】DAT-SPECT を用いた脳血流評価によって、新たに脳血流 SPECT 検査を増やすことなく進行性核上性麻痺の補助診断が可能であった。

P068 脳アミロイド血管症における認知機能障害の特徴の検討

山口 博行^{1,2,3}, 川越 泰子¹, 木谷 卓夫¹, 塩崎 一昌^{1,3}
¹横浜市総合保健医療センター, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第七部, ³横浜市立大学医学部精神医学教室

脳アミロイド血管症 (CAA) は、アミロイドβタンパク質の血管内及び血管周囲の蓄積による神経変性疾患である。MRI の T2* 強調画像で微小出血が多発している場合 CAA を疑う。CAA は、血管性認知障害として分類されるが、アルツハイマー型認知症に類似する特徴を示すことがあり、見逃されている症例がある可能性がある。しかし、CAA の場合、血圧管理が重要であり、精緻なスクリーニングが重要である。本研究では、CAA に伴う認知機能障害の特徴を他の血管性認知障害と比較した。本研究では、令和 4 年 4 月から令和 5 年 3 月に横浜市総合保健医療センターを受診した方を対象とした。CAA の診断には、Boston Criteria を使用し、Probable CAA に該当する患者を選定した。統計分析には Welch の検定と Fisher 検定を使用した。本研究は当院の倫理委員会の指針に従い倫理的配慮を行った。期間中に CAA の患者は 12 名、その他の血管性認知障害の患者は 18 名であった。両群を比較した結果、遅延再生の点で有意な差は見られなかった (p=0.5)。一方 Serial 7 では CAA 群で有意に点数が高い傾向があった (p=0.085)。また、CDR-SB のスコアでは CAA 群で有意に低かった (p<0.05)。この研究の結果は、CAA の認知機能障害が他の血管性認知障害と異なる特徴を持つことを示唆している。認知機能障害が比較的軽度な場合でも、T2* 強調 MRI 画像での多発微小出血の所見を確認することが重要であることが示唆された。

P070 大脳白質病変が認知機能障害に与える影響の髄液バイオマーカーによる層別化解析

三木 渉¹, 武田 朱公^{2,3}, 中嶋 恒男¹, 山本 翔¹, 早川 直希¹, 岸野 義信¹, 手代木 伸¹, 大河原桃子¹, 伊藤 祐規^{2,3}, 杉原 七海², 三木 国熙², 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰^{1,4}, 山本 浩一¹, 樂木 宏実¹, 森下 竜一²
¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ³大阪精神医療センター・こころの科学リサーチセンター, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】大脳白質病変の合併は認知症の重症度に影響を与えることが知られているが、その程度は患者の脳容積や併存する神経病理によって異なる可能性がある。本研究では脳 MRI の BAAD 解析を利用し、脳容積とアルツハイマー病 (AD) 髄液コアマーカーで層別化した集団における白質病変容積と認知機能の相関を解析した。【方法】認知症精密目的で大阪大学老年総合内科を受診し、脳 MRI・髄液検査・認知機能評価 (MMSE) を実施した 447 名を対象とした。脳 MRI の BAAD 解析による内側側頭葉容積の z 値を基に 3 群 (脳萎縮無: z<1 (159 名), 軽度脳萎縮有: 1≤z<2 (153 名), 脳萎縮有: 2≤z (135 名)) に分類し、AD 髄液コアマーカーはリン酸化タウ/Aβ42≥0.087 を基準値とした。【倫理的配慮】施設倫理委員会承認済の研究計画に準じて実施し全例 IC を取得した。【結果】脳萎縮無の集団では AD 髄液コアマーカー陽性群 (R=-0.24) と陰性群 (R=-0.29) のいずれにおいても、白質病変と MMSE に相関がみられた (p<0.01)。軽度脳萎縮有の集団では白質病変と MMSE に相関はみられなかった。脳萎縮有の集団では AD 髄液コアマーカー陰性群においてのみ白質病変と MMSE に相関がみられた (R<-0.34, p<0.05)。【考察】大脳白質病変が認知機能障害に与える影響の程度は脳萎縮度や AD 病理の有無によって異なる可能性が示された。

P072 COVID-19 感染症後に微小脳出血、認知機能と身体機能低下をきたした症例

山田 智, 中川 美和
中野共立病院

【はじめに】 COVID-19 感染後では高度の血管内皮障害を併発し、微小血管障害を伴う脳血栓や脳出血を引き起こす例が報告されている。筆者は感染後のびまん性微小脳出血を 2021 年他の学術集会で報告した。今回は COVID-19 感染後に微小脳出血、認知機能と身体機能低下例を経験し、診断過程で注意すべき問題点を考察として整理したので報告する。症例 69 歳 男性 診断名: COVID-19 肺炎後廃用症候群併存疾患・既往歴: 糖尿病 脂質異常症 発作性心房細動 虚血性心疾患 気管切開術後 両側腓骨神経麻痺 【現病歴】 2021 年 4 月 12 日から 16 日まで COVID-19 肺炎で K 病院入院。呼吸状態悪化で K 医療センター転院。人工呼吸器装着、気管切開術施行。酸素化改善し 6 月 2 日 K 病院転院。両側腓骨神経麻痺、廃用症候群で 6 月 22 日当院回復期リハビリ科転院。【現症】 コミュニケーション可能 HDS-R 24/30 点、両側足関節に軽度制限。下肢・体幹筋力低下 座位可能 立位・歩行介助レベル 嚥下障害あり 【経過】 リハビリ後歩行器歩行自立で 8 月 23 日自宅退院。2022 年 9 月身体障害者手帳申請で外来受診、認知機能低下、著名な失調症、痙性・固縮を診断 MRI でびまん性微小脳出血後診断 【考察】 認知機能低下、入院当初の HDS-R 24/30 点は一過性の機能低下と考え器質的な変化を考慮せず。その後外来にて 2022/8/19 HDS-R 20/30 点 2023/3/11HDS-R 17 点と低下から器質的な変化診断。失調症・痙性・固縮は腓骨神経麻痺のみにとられ診断が遅れた。

P069 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症における脳脊髄液バイオマーカー

徳武 孝允¹, 春日 健作², 月江 珠緒², 石黒 敬信³, 五十嵐一也³, 小野寺 理³, 池内 健²
¹国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科, ²新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ³新潟大学脳研究所脳神経内科

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: CAA-ri) は、脳血管に蓄積するβアミロイド (Aβ) を基盤として生じる炎症反応により、非対称性の白質病変を呈する疾患である。本研究では、CAA-ri 患者の脳脊髄液バイオマーカーの測定を行い、診断などに有用なバイオマーカーについて検討した。【方法】臨床的に CAA-ri と診断した 15 名、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 患者 13 名の脳脊髄液検査を行い、認知症関連バイオマーカー (脳脊髄液 Aβ42, Aβ40, Aβ38, リン酸化タウ、総タウ、NfL) を測定し、CAA 群と比較した。【倫理的配慮】本研究は、所属機関の倫理委員会の承認を得ている。【結果】 CAA-ri 患者 14 名中 13 名 (93.3%) で脳脊髄液 Aβ42 の低下を認め、Aβ42/40 比は 12 名 (85.7%) で低下を認めた。脳脊髄液リン酸化タウは 4 名 (28.6%) で上昇を認めた。CAA-ri 患者全例で脳脊髄液中 NfL は正常より高値であったが、CAA 患者との比較では有意な上昇を認めなかった。CAA-ri 患者で CAA 患者と比較して、脳脊髄液 Aβ42 は低値であった。【考察】 CAA-ri 患者の多くで、Aβ42, Aβ42/40 比低下を認め Aβ の沈着が示唆されたが、リン酸化タウの上昇する頻度は低かった。CAA と比較して CAA-ri で有意に Aβ42 の低下を認めた。一方で、CAA 患者との比較では NfL は有意差を認めなかった。今回の解析で CAA-ri と CAA のバイオマーカーに特徴的な所見を明らかにした。

P071 COVID-19 流行前後の処方実態動向に関する調査 —抗認知症薬処方の有無別の解析—

鈴木 裕介¹, 白石 成明², 小宮 仁¹, 榎原 幹夫³, 梅垣 宏行⁴
¹名古屋大学医学部附属病院地域連携・患者相談センター, ²株式会社HABILIS, ³杉浦記念財団, ⁴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

【目的】抗認知症薬の処方を受けている高齢者の処方内容の COVID-19 流行による変化を調べ、結果について考察することを目的とする。【方法】 2019 年 12 月、2020 年 11 月の各 1 か月間に全国の処方箋調剤薬局チェーンで調剤を行った全ての 65 歳以上の患者を対象に年齢、性別、処方薬剤数、日本老年医学会の高齢者に特に慎重を要する薬物リストに含まれる薬物 (用量) に該当する薬剤の処方状況ならびに抗認知症薬処方の有無別の関連薬剤の処方率の変化について比較を行った。【倫理的配慮】本研究に関しては名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の審査承認を得て実施したものである。【結果】抗認知症薬処方有無に関係なく PIM s 処方比率は顕著に増加が観察された。抗精神病薬の処方率は両群とも有意な変化は認めなかった。ベンゾジアゼピン系薬剤の処方は両群とも有意に減少が観察された。一方、非ベンゾジアゼピン系薬剤の処方は抗認知症薬非処方群のみ有意に増加が観察された。抗うつ薬の処方は両群とも有意な変化は認めなかった。【考察】抗認知症薬処方患者に対する中枢神経系薬剤の処方内容の変化は予想に反して観察されなかった。処方ベースでは、COVID-19 流行による診療 (介護) 環境の変化は非認知症群においてより大きかった可能性が示唆される。抗認知症薬処方群における多病が PIMs の顕著な増加を説明する可能性がある (特定の薬効分類の処方増加で説明されない PIMs オッズ比増加)。

P073 認知症疾患医療センター外来におけるてんかん性健忘の検討

森 めぐみ^{1,4}, 西林 宏起^{2,4}, 山田 信一^{3,4}, 安井 昌彰^{1,4,5}, 山本 眞弘^{3,4,6}, 篠原優衣奈⁴, 宇田 賢史⁴, 大谷 智香⁴, 伊東 秀文^{1,4}
¹和歌山県立医科大学脳神経内科学講座, ²和歌山県立医科大学脳神経外科学講座, ³和歌山県立医科大学神経精神医学講座, ⁴和歌山県立医科大学附属病院認知症疾患医療センター, ⁵貝塚記念病院, ⁶本本こころの診療所

【目的】認知症患者の増加に伴い、治療可能な疾患として「てんかん性健忘」が重視されている。一過性てんかん性健忘 (TEA) や TEA によく合併する加速的長期健忘や自伝的健忘、TEA の概念を拡張した一過性てんかん性健忘複合症候群 (TEACS)、てんかん発作は認めないが近時記憶障害や ADL 低下等の認知機能障害が慢性的に進行し抗てんかん薬に良好に反応するアルツハイマー病類似てんかん性認知障害 (ECI-A) も注目されている。今回、認知症疾患医療センター受診者におけるてんかん性健忘の頻度を調査し、認知症診療における脳波検査の有用性を検討した。【方法】 2022 年 1 月から 12 月に当センター外来を受診した患者について、脳波検査実施の有無、脳波異常の有無について後方視的に検討した。【結果】 上記期間の受診者数 348 名のうち、病歴から一過性の健忘や認知機能の変動、加速的長期健忘のエピソードが疑われて脳波検査を実施した症例は 23 例であり、脳波異常が確認されたのは 5 例であった。5 例中 4 例が側頭部の異常波を認めており、初診時の主訴が健忘であったのは 2 例であった。【考察】 てんかん性健忘は患者や家族がてんかん発作とは気付かないことがあり、健忘を主訴に認知症外来を受診する場合がある。治療可能な病態として重要であるため、特徴的な健忘症状や発作の有無を積極的に問診し、疑わしい場合には脳波検査を実施することが有用である。

P074 高齢発症てんかんの認知機能の後方視的研究

武田 涼輔, 森本 耕平, 芦崎太一郎, 橋本 黎, 木村正夢嶺,
甲田 一馬, 尾谷 真弓, 的場 健人, 十河 正弥, 松本 理器
神戸大学大学院医学研究科

【目的】近年高齢発症てんかん認知症は双方向性にリスクと疫学研究から報告される。本研究では高齢発症てんかん患者の認知機能を後方視的に評価した。【方法】2019年4月1日から2023年3月31日まで当科外来を通過し、65歳以上で発症した高齢発症てんかんと診断し神経心理検査を実施した患者を対象に後方視的に検討した。【倫理的配慮】今回該当する患者全てに研究に参加するに当たり同意を得た。本研究は当院倫理委員会に申請し現在認可待ちである。【結果】対象患者は13例で平均年齢は74.3歳、性別は男性8例(62%)、女性5例(38%)であり、認知症stageは正常4例、SCI2例、MCI3例、認知症4例だった。全例焦点てんかん(側頭葉てんかん11例、前頭葉てんかん1例、後頭葉てんかん1例)であり背景病態は原因不明8例(62%)が最多であった。神経心理学的検査ではMMSE-Jが平均27.3点(range 22-30)、ADAS-J cogが平均6.6点、高次脳機能領域では論理的記憶1が13.5点、2が7.8点、注意・遂行機能評価ではTMT-J Aが52.3秒、Bが87.8秒だった。【考察】本研究においてMCIの割合は23%であり、原因不明例中のMCIの比も25%と同程度であった。高齢発症てんかん症例ではMCIの割合が15%程度とする既報告もあり、本研究では既報告より頻度が多かった。てんかんの合併例は非合併例と比べ長期的に見て認知機能低下を来しやすく、神経心理・バイオマーカー測定・治療効果を含めた包括的な縦断的研究が望まれる。

P076 ステロイド療法が奏功した抗NAE抗体陰性橋本脳症の84歳女性例

市川真奈子, 森田 真司, 黒澤 亮二, 門前 達哉
SUBARU健康保険組合太田記念病院脳神経内科

【症例】症例は84歳女性。2カ月に転倒し認知機能低下を認めため、当院を受診した。頭部CTでは慢性硬膜下血腫を認めず、治療可能な認知症を考慮した検査を予定した。X月Y日、就寝中にベッドから転落し、当院に救急搬送され、熱中症を疑い入院した。経過中に食不振となり、嘔吐を繰り返したが、CT検査では異常を認めなかった。言葉数も少なくなってきたため、うつ症状を疑ったが、精神科医による診察では明らかな診断には至らなかった。Y+7日には、一過性にJCS200の意識障害を認めた。頭部MRI検査では脳室拡大・脳萎縮を認めるのみで、繰り返し施行した脳波検査では、徐波が中心で、明らかな発作波は認めなかった。徐々に摂食不良が進行し、傾眠傾向となった。甲状腺機能は正常で、抗TPO抗体721 IU/mL、抗サイログロブリン抗体1040 IU/mLと異常高値であったことより、橋本脳症を疑いステロイド療法を施行し、意識レベルの著明な改善が認められ、食事摂取も可能となり、Y+60日に退院した。【考察】本症例では橋本脳症の診断バイオマーカーとして知られている抗NAE抗体は陰性であったが、ステロイド療法が奏功したこと・抗甲状腺抗体が異常高値であったことから橋本脳症と考えた。【結語】橋本脳症の患者にステロイド療法は著効するが、多彩な症状を認めるため診断が難しく、治療開始までに時間を要した。

P078 阪大精神科認知症コホートにおけるNOTCH2NL2遺伝子GGCリピート長の解析

宮本 哲愼, 森 康治, 魚住 亮太, 後藤 志帆, 近藤志都子, 赤嶺 祥真,
佐竹 祐人, 佐藤 俊介, 鐘本 英輝, 吉山 顕次, 池田 学
大阪大学大学院医学系研究科精神医学

【目的】中枢や末梢の神経細胞に好酸性核内封入体を認める進行性の神経変性疾患である神経核内封入体病(NIID)は、認知症や自律神経機能障害、本態性振戦、運動失調など幅広い臨床症状をきたす。2019年にNIID発症への関与が指摘されたNOTCH2NL2(N2C)5'UTR GGCリピート長には個体差があり、 ≤ 40 リピートを健常群、 ≥ 60 リピートを異常伸長群とし、41-59リピートについては中間長群と定義した報告がある。当院で診療を受ける認知症患者のうち、N2CGGCリピート伸長を有する症例が存在する可能性があると考えた。【方法】本研究では、認知機能障害を有し研究参加に同意された症例を中心として大阪大学精神医学教室に長年蓄積してきたゲノム検体を用いて、RP-PCR法および蛍光アンプリコン長解析によりN2CGGCリピート数を解析した。【倫理的配慮】研究の実施にあたり大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会より承認を得た。【結果】解析した655例のうち1例でN2CGGCリピート長の異常伸長を認めた。同症例では軽度認知障害のほか本態性振戦や自律神経機能障害を呈していたが、他の神経変性疾患の診断基準を満たさず、F4群に分類されていた。その他の654例はいずれも健常群に分類され、中間長群は認めなかった。【考察】本研究は認知機能障害を呈する症例の中に一定の割合でN2CGGCリピート長の異常伸長例が含まれることを示した。

P075 Clinicopathological analysis in prion disease with PRNP P105L mutation

Taiki Matsubayashi¹, Ryusuke Ae², Koki Kosami², Tadashi Tsukamoto³, Katsuya Satoh⁴, Tsuyoshi Hamaguchi⁵, Fumiko Furukawa¹, Masaki Takao³, Tetsuyuki Kitamoto⁶, Yosikazu Nakamura⁷, Hidehiro Mizusawa¹, Masahito Yamada^{1,7}, Takanori Yokota¹, Nobuo Sanjo^{1,7}
¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, ²Department of Public Health, Jichi Medical University, ³National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Department of Locomotive Rehabilitation Science, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ⁵Department of Neurology, Kanazawa Medical University, ⁶Department of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Neurology, Kudanzaka Hospital

[Aims] To analyze the clinicopathological findings of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with PRNP P105L mutation (GSS-P105L). [Methods] We conducted a retrospective cohort study on 33 GSS-P105L patients. [Ethics] Informed consent was obtained from each patient's family. [Results] In the clinical analysis among subtypes classified by initial symptoms, no significant differences were found in the clinical findings, except for the period from onset to the initial symptom. In the pathological analysis, the average disease duration of patients with beta-amyloid (A β) deposition was significantly longer than that of patients without A β deposition (14.3 vs. 7.0 years; $p=0.018$). [Discussion] A β pathology, rather than clinical phenotype, may play a key role in the disease progression of GSS-P105L.

P077 進行性に認知機能障害含め多彩な症状を呈した視神経脊髄炎スペクトラム障害の1例

角田慶一郎
津山中央病院

症例は71歳女性。X年1月より駐車が苦手になり、2月頃より傾眠、失禁が見られるようになり、同居の夫も様子がおかしいと感じるようになった。徐々に症状が増悪し、3月より料理、片付けなどが徐々に困難となり、ふらつきも出現した。4月に入っても症状は増悪したが、本人・家族とも気に留めていなかった。同月22日に右半身の脱力があり当院に救急搬送された。脳卒中疑いで頭部MRIを施行したところ、左大脳半球から脳幹にかけて広範な異常所見を認め、入院となった。JCS 10-20程度の覚醒不良があり、MRI画像等から自己免疫性脳炎等が疑われたが、ステロイドパルス療法への反応は不良であった。何とか施行した認知機能検査ではMMSE 8/30、HDS-R 5/30と見当識障害等、著明な認知機能低下を認めた。その後の治療方針に抗AQP4抗体が陽性と判明し、視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断した。血漿交換療法を行い、覚醒、認知機能、運動機能のいずれも著明な改善を認め、認知機能スコアはMMSE 19/30、HDS-R 14/30となり、独歩も可能となり、リハビリテーション継続目的に他院に転院した。脳病変を伴う認知機能障害では、治療可能な認知症として、非典型例ではあるが視神経脊髄炎スペクトラム障害も考慮する必要がある。

P079 特異性正常圧水頭症の発生機序—脊髄硬膜外腔の髄液拍動緩衝作用とその障害—

川原 隆¹, 山岸 正之¹, 有田 和徳², 花谷 亮典²

¹厚地脳神経外科病院正常圧水頭症センター, ²鹿児島大学医学部脳神経外科

【目的】高齢発症の特異性正常圧水頭症(iNPH)の成因には諸説あるが、髄液の吸収能が、加齢に伴い減弱するという概念が主流である。我々は、脊髄硬膜嚢と脊髄硬膜外腔の構造が、脳脊髄液の拍動による脳の変形を減弱させていることを報告した。この構造と働きから、iNPHの成因を検討した。【方法】対象は70-79歳の男性。Definite iNPH群26例、脳ドック受診者19例の(1)頸椎の脊柱管C5前後径を計測。(2)頸椎C1-7レベルの範囲で、脊髄への圧迫が生じている椎間板の数を確認し、(3)胸椎Th3レベルの脊柱管の前後径も計測し、それぞれの群と比較した。【倫理的配慮】この研究は倫理委員会の承認を得ている。【結果】iNPH男性群は、ドック群と比して、脊柱管C5レベルの前後径は、有意に短縮していた。また、椎間板の突出している数も、iNPH群で有意に多かった。更に、T3レベルの脊柱管の前後径も短縮していた。【考察】心拍に伴う脳脊髄液の拍動が駆動力となり、髄液は拍動し、脊髄硬膜嚢も拍動する。この拍動を、脊髄硬膜外腔に走行する弁のないBatson静脈叢が緩衝し、髄液の脳への圧迫を減少させ、脳の変形を防いでいると考えられる。高齢になり、脊柱管狭窄や椎間板の突出が生じると、脊柱管内で、髄液の拍動を緩衝することが困難になり、脳室や脳表へ、力加わり、脳室や脳槽が拡大すると考えられた。

P080 水頭症に対するシャント手術における OD ring の有用性についての検討

茂木 陽介

東京女子医科大学脳神経外科

【背景】水頭症は外科的治療による症状改善が期待できる認知症関連疾患であり、外科的治療として、脳室-腹腔短絡術などのシャント手術が行われる。今回、我々はシャント手術の腹腔側処置における OD (Omnidirectional retractor supporting) ring の有用性について検討したため、報告する。なお、OD ring はすでに商品化されており、本検討内容ですべて論文文化済みである。(World Neurosurg. 2018 Jan; 109: 110-114)

【方法・対象】OD ring とは錫と銀の合金を長径約 15 cm のリング状に形成し、リングの外側に向けて約 12 mm の突起を均等に 22 個配置したものである。リングは柔軟であり、術者の意図する形にある程度変形できる。それぞれの突起に輪ゴムをかけ、専用のフックを創部に掛けて牽引して使用する。従来の開創器を使用した場合との利点や相違点についての検討および直近 1 年間において短絡術を施行した水頭症患者 15 例の実際の治療手技や治療成績を検討する。【結果】15 例の患者において、肥満度等でそれぞれの腹壁の形状は異なっていたが、いずれの症例においても問題なく OD ring を使用することができた。さらに、OD ring を用いることにより、従来の開創器よりも浅く広い術野を確保することができ、手技が簡便化した。【考察】OD ring はシャント手術における腹腔側処置において、従来の開創器と比較して浅く広い術野を確保することができるため、より安全な手技を可能にすることが期待できる。

P082 高齢者の肥満型フレイルにおける脳容積の検討: JPSC-AD 研究

石塚 直樹¹, 赤坂 博¹, 佐藤 光信¹, 佐藤裕里子¹, 細川 一貴¹, 本田 貴紀², 柴田 舞欧², 小原 知之³, 秦 淳², 館脇 康子⁴, 瀧 靖之¹, 二宮 利治², 前田 哲也¹

¹岩手医科大学脳神経内科・老年科, ²九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学, ³九州大学大学院医学研究院精神神経学, ⁴東北大学加齢医学研究所

【目的】高齢者のフレイル防止の観点から適正な栄養管理は極めて重要である。BMI を用いた既報の検討から低値および高値のいずれもフレイルの危険因子となりうるが、両者の背景病態の違いは未解明である。本研究は BMI を用いてフレイル高齢者を層別化し、脳容積を比較検討することにより両者の関係を明らかにすることを目的とした。【方法】JPSC-AD 研究に参加した高齢者を対象に、JCHS 基準を用いてフレイルを評価した。認知症は対象から除外した。BMI により 18.5 未満をやせ型、25 以上を肥満型、中間を適正型と分類した。脳 MRI 画像に FreeSufur を用いて関心領域別の容積を算出し、三群の各領域の全脳容積比を統計学的に比較した。【倫理的配慮】倫理委員会承認のもと書面による同意を得て実施した。【結果】7,758 例中、3,613 例がフレイルと判断された(やせ型 217 例, 適正型 2,267 例, 肥満型 1,131 例)。適正群と比較し肥満群で、全脳容積 (67.3 [95% CI: 67.2-67.5] vs 66.8 [66.6-67.0])、灰白質 (36.6 [36.5-36.7] vs 36.1 [36.0-36.2])、海馬 (0.748 [0.745-0.752] vs 0.741 [0.737-0.746]) で脳容積の有意な減少を認めた ($p < 0.01$)。MMSE は 3 群間で有意差を認めなかった。【考察】BMI はフレイル高齢者における脳容積の変化に影響している可能性が考えられた。BMI 高値のフレイル高齢者には皮質容積の減少を認めることから、認知機能障害のリスクとなる可能性が示唆された。

P084 認知症リスク予測: プロテオミクスに基づく解析アルゴリズムの日本人に対する評価研究

柴山 正樹¹, 平賀 経太², 大塚 礼³, 西田裕紀子³, 金子 直人¹, 和賀 巖⁴, 古市真木雄⁴, 勝野 雅史²

¹NEC ソリューションイノベーション株式会社, ²名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, ³国立長寿医療研究センター研究所, ⁴フォネスライフ株式会社

【目的】超高齢社会において認知症は深刻な健康課題である。認知機能が正常な個人が 20 年以内に認知症と診断されるリスクを予測するために、最近、米国の企業 SomaLogic 社 (SL 社) がプロテオミクス解析に基づいたアルゴリズムを開発した。本研究では、米国で開発されたこのアルゴリズムを日本人の認知症リスク予測に適用できる可能性を評価することを目的とする。【方法】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) において一般住民から採取された凍結血漿検体 (N=340) を用いた。プロテオミクス解析は SL 社により米国と同じ方法で行われた。解析結果は ROC 解析により評価された。エンドポイント (EP) として、米国では「認知症診断」に基づいて開発されたが、本研究では代理 EP として要介護認定情報「日常生活自立度 IIa 以上」を用いた。【倫理的配慮】本研究は名古屋大学臨床研究審査委員会によって承認された。【結果】日本人検体を SL 社アルゴリズムに適用した結果、ROC 解析の AUC は 0.68 (95% CI: 0.62-0.73) であり、目標性能を満たした。【考察】本研究から、SL 社のアルゴリズムによって日本人の認知症発症を予測できることが示唆された。本研究は認知症の早期発見に役立つ可能性がある。今後、より大規模な研究によってアルゴリズムの妥当性と精度が検証され、また、生活習慣改善による認知症発症リスクを軽減する研究が進展することが期待される。

P081 認知症者では歯科受診が少なく歯周病が重度である: もの忘れ外来での歯科検診研究

佐治 直樹^{1,2}, 石原 裕¹, 室谷 健太³, 内山 章², 武田 章敬¹, 櫻井 孝^{1,4}, 松下 健二⁵

¹国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, ²ライオン歯科衛生研究所研究部, ³久留米大学バイオ統計センター, ⁴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予防科学研究部, ⁵国立長寿医療研究センタージェロサイエンス研究センター口腔疾患研究部

【背景】歯周病は認知症のリスクであるが、もの忘れ外来患者を対象にした歯科調査は本邦ではあまり報告がない。【方法】2021 年から 2022 年に当院もの忘れ外来を受診され、研究参加に同意された患者を対象とした。神経心理検査や脳 MRI、日常生活の様子などを評価した。歯科受診歴や歯磨きの状況、残存歯数、歯周病の程度 (CDC/AAP 分類) などを歯科医師が評価した。認知症の有無や歯周病の程度で患者背景を比較し、認知機能と歯周病との関連を多変量ロジスティック解析を用いて検討した。【倫理的配慮】国立長寿医療研究センター倫理委員会承認済 (No. 1533)【結果】183 例を解析対象とした (女性 50%、平均年齢 79 歳)。認知症群では、歯周病が重度であり、定期的な歯科通院 (68% vs. 84%, $p = 0.01$) や残存歯数 (21 本 vs. 23 本, $p = 0.04$) が少なかった。多変量解析では、視空間/実行系と注意の障害 (オッズ比: 2.11, 95% 信頼区間: 1.04-4.29, $p = 0.04$)、単語再生・再認や口頭命令への従順の障害 (オッズ比: 2.80, 95% 信頼区間: 1.41-5.32, $p < 0.01$) は中等度以上の歯周病と独立して関連し、いずれも MMSE スコアより歯周病と強く関連していた。【結論】歯周病は認知機能障害と独立して関連した。特に、視空間/実行系や注意の障害は歯磨きの遂行や継続不良に関与した可能性がある。高齢者の歯周病対策が今後重要になると考えられる。

P083 白質病変の定量化による日本人大規模高齢者集団の食事パターンと認知症に関する研究

陳 俐穎¹, 館脇 康子¹, Benjamin Thyreau¹, 内田 和宏², 壹岐ひかり¹, 中瀬 泰然¹, 中路 重之³, 前田 哲也⁴, 野口・篠原もえ子⁵, 三村 将⁶, 中島 健二⁷, 伊賀 淳一⁸, 竹林 実⁹, 二宮 利治¹⁰, 瀧 靖之¹

¹東北大学, ²中村学園大学, ³弘前大学, ⁴岩手医科大学, ⁵金沢大学, ⁶慶応義塾大学, ⁷松江医療センター, ⁸愛媛大学, ⁹熊本大学, ¹⁰九州大学

【目的】認知症の予防に食事パターンが重要である。大脳白質病変 (WML) が認知症と関連することが報告されたが、食事パターンと WML、認知症の三者の関連は十分に解明しない。本研究では、食事パターンと認知症、WML との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】JPSC-AD (健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究) の 9533 人の高齢者 (73±6.5 歳) を対象とした。FFQ に基づいた 18 の食品群を指標とし、主成分分析により、食事パターンを特定し、バイナリロジスティック回帰を用い、食事パターンのスコアの四分位による認知症のオッズ比 (OR) を計算した。次に、自作の畳み込みニューラルネットワークを用い、WML 体積を定量化し、多重線形回帰を用い、食事パターンと WML の関連性を調べた。【倫理的配慮】JPSC-AD グループ各施設の倫理委員会の承認を得て実施された。【結果】主成分分析にて 5 つの食事パターンが抽出された。交絡因子を調整後、野菜、藻類、芋、魚、果物、卵、肉、大豆、牛乳が多く、糖類が少ない食事パターンは、全認知症と AD の罹患率が低かった (全認知症-最高 vs. 最低四分位の OR=0.51; 95% CI: 0.37, 0.71; AD-OR=0.52; 95% CI: 0.36, 0.75); AD 群で同食事パターンのスコアは WML 体積と負の相関を示した ($\beta = -0.05$; 95% CI: $-0.07, -0.03$); ($P < 0.001$)。本研究は日本食+タンパク・ミネラルの食事が、認知症罹患率と WML の減少に関係することが示された。

P085 レセプト及び特定健診データを用いた認知症新規発症因子の検討

奈良 隼那¹, 杉江 正光^{2,3}, 横関 智一^{4,5}, 遠藤 昌吾¹, 原田 和昌⁶

¹一般社団法人日本健康寿命延伸協会, ²地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所, ³おおよま健康の街クリニック, ⁴株式会社データホライゾン, ⁵株式会社ブリッジ, ⁶地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター病院循環器内科

【目的】高齢化に伴う認知症の増加は世界共通の課題であり、認知症の早期発見及び対策は非常に重要である。本研究では、認知症早期発見を目的に大規模レセプトデータを用いて認知症新規発症に及ぼす因子を調査した。【方法】2015 年から 2019 年度の医療レセプトデータ及び特定健診データを連続して保有する 125 保険者 (国民健康保険) のデータを使用した。2015 年度に特定健診を受診し、かつ 2015 年度時点において認知症の傷病名がない 40~74 歳のデータ 410,447 名について分析を行った。2016 年度から 2019 年度の新規認知症発症の有無を目的変数、2015 年度の特定健診データ及び医療レセプトにおける介護やフレイルに関連する疾病を説明変数とした多重ロジスティック回帰分析を行った。【結果】認知症発症群は 1,068 名、認知症非発症群は 409,409 名であった。認知症非発症群についてはリサンプリングを行い、1,081 名を解析対象とした。ロジスティック回帰分析の結果、年齢、性別、体重、HbA1c、尿蛋白、歩行速度 (歩行速度が速い)、2015 年時点での脳卒中と転倒骨折のレセプト病名の有無に関するオッズ比が有意 ($p < 0.05$, 判別の中率 65.0%) であった。【考察】本解析結果から、40~74 歳を母集団とした場合、認知症の新規発症には糖尿病やフレイル関連因子が関係することが示唆された。しかしながら、判別の中率は低いため、今後は処方薬剤なども鑑みて解析を行うことが必要であると考えられる。

P086 山間部や離島における認知症地域支援システムの確立を目指した民生委員対象調査

河村 敦子¹, 鄭 勲九¹, 加澤 佳奈², 日笠 晴香³, 石井 伸仰¹

¹広島大学大学院医系科学研究科共生社会医学講座, ²岡山大学学術研究院保健学域看護学分野コミュニティヘルス看護学領域, ³岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科

【目的】認知症の早期の気づきや共生の取り組みにおいて、地域コミュニティの果たす役割は大きく、民生委員はその要として相談支援や見守りの役割を期待されている。本研究では、都市部と中山間地域における認知症の人への民生委員の関りや支援の実態を明らかにすることである。【方法】広島県の都市部と中山間地域で活動する民生委員を対象に、地域での認知症の人への支援について調査票を郵送し実態調査を行った。都市部と中山間地域の2群で回答結果を比較した。【倫理的配慮】広島大学大学院疫学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。【結果】都市部の1582名、中山間地域の969名の民生委員に対し調査票を郵送し、都市部の904名(回答率57.1%)、中山間地域の529名(回答率54.6%)から回答が得られた。調査結果より認知症に関する相談では、生活のこと(約40%)が一番多く、運転免許返納に関しては、都市部が5%で中山間地域は17%と3倍以上であった($p<.001$)。民生委員の支援では、見守り・安否確認(93%)や話し相手(72%)が多かったが、件数は少ないものの服薬確認、通院の付き添いなどもあった。「認知症になっても、今まで暮らしてきた地域で生活する」という意識が浸透しつつあるが、中山間地域では「周りの人の負担になるのであるべく早めに介護施設に入る」という意識が強い傾向にあった。【考察】地域に適合する持続可能な認知症地域支援システムの確立が必要である。

P088 ApoE ε4 allele の保有あるいは ADCS-PACC スコアの低下と主観的認知機能評価の関連

尾崎 遠見^{1,2}, 沖 侑太郎², 熊谷 諒子², 村田 峻輔³, 円丁 春陽², 安田 尚史², 小野 玲^{2,4}, 古和 久朋²

¹神戸学院大学総合リハビリテーション学部作業療法学科, ²神戸大学大学院保健学研究科, ³国立循環器病研究センター研究所予防医学・疫学情報部, ⁴医薬基盤・健康・栄養研究所身体活動研究部

【目的】主観的認知機能低下の訴えを評価する Cognitive Function Instrument (CFI) の有用性の検証を目的とした。【方法】J-MINT PRIME Tamba 研究の対象者203名に対し、baseline から6か月毎にCFIを実施した。ApoE ε4 保有有無(解析1)、あるいは18か月経過時のADCS Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC)の正負(解析2)、それぞれによる群分けを行った。CFIの経時的変化量を目的変数とし、baseline のCFIスコアや、年齢・介入有無等の背景情報を共変数とした線形混合モデルを用いて群間差を評価した。【倫理的配慮】本研究は神戸大学大学院保健学研究科保健学倫理委員会の承認を得て実施した。【結果】解析1は196名が対象となった(ApoE ε4 保有者37名)。統計学的に有意な群間差を認め($p=.049$)、18か月経過時のCFI変化量の推定周辺平均(95%CI)は、保有者群で0.460(-0.078, 0.999)、非保有者群で-0.507(-0.803, -0.212)であった。解析2は168名が対象となった(PACCが負の者は24名)。統計学的な群間差を認めず($p=.158$)、18か月経過時のCFI変化量は、負の群で0.105(-0.524, 0.734)、正の群で-0.456(-0.771, -0.142)であった。【考察】CFIを開発したADCSグループの報告と同様に、わが国においてもApoE 遺伝子型がCFIスコアに関連することが明らかとなった。また、更なる追跡調査によって、軽微な認知機能低下とCFIスコアの関連が明らかになる可能性が考えられた。

P090 当院における MCI の背景病理についての検討

藤田 純¹, 櫻林 哲雄¹, 中田 陽子^{1,4}, 吉田 幸祐², 古和 久朋³, 柱本 照², 高橋 竜一¹

¹兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター, ²神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野, 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, ⁴兵庫県立リハビリテーション西播磨病院看護部

【目的】AD疾患修飾薬の出現を踏まえ、MCI患者の背景病理をより詳細に診断することが求められている。以前よりMCIの疫学調査はあるが、認知症疾患センターで脳血流画像や各種シンチグラフィ、髄液検査を施行し詳細に背景病理を検討した報告はない。当センターでMCIと診断した患者の背景病理を推定し、MCI due to ADの割合を算出した。【方法】2022年4月から2023年3月の総鑑別数372例のうち90例がMCIであった。このうち85歳以下で髄液検査を施行した連続52例を対象とした。全例にMRI/CT、脳血流検査を行い、DLB/PD疑い例はDATスキャン/心筋MIBG検査を追加した。全例に髄液Aβ42/40、p-tau181、総tauを測定した。【倫理的配慮】兵庫県立リハビリテーション西播磨病院の倫理委員会の承認を得た。【結果】全52例のうち、Aβ陽性は25例であった。髄液検査結果を踏まえた臨床診断はAD19例(37%)、DLB9例(17%)AD/PD(健忘のみの認知症状を呈し軽度のパーキンソンズを伴う)6例(12%)その他18例(35%)であり、MCI due to ADは25例(p-tau上昇を含む)と考えられた。【考察】我々の結果は過去剖検例の報告とおおむね近似しており、髄液検査やRI検査は鑑別診断に有用である。今回の結果を踏まえた全国の疾患修飾薬の対象人数を推計し報告する。

P087 認知機能における 25-OH ビタミン D の関連：海士町研究

古和 久典¹, 深田 育代¹, 中野 俊也², 岸 真文³, 和田 健二⁴, 二宮 利治⁵, 中島 健二¹

¹国立病院機構松江医療センター, ²鳥取大学医学部地域医療共育推進室, ³鳥取赤十字病院脳神経内科, ⁴川崎医科大学認知症学, ⁵九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野

【目的】高齢者における認知機能にビタミンDが関与するとの報告は散見されるが、日本人を対象とした認知症コホート研究は少ない。地域高齢住民における血清25-OH ビタミンDと軽度認知障害(MCI)、および認知症との関連を検討した。【方法】2017年度に鳥根県隠岐郡海士町の健康調査を受診し、認知症検診および血液検査を受けた61歳以上の住民723名(平均年齢73.9歳、女性55.2%)を対象とした。健常、MCI、認知症の診断には、「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究(JPSC-AD)」の診断基準を用いた。血清25-OH ビタミンD濃度はECLIA法を用いて測定した。本研究は松江医療センター倫理委員会の承認を得て行われた。【結果】血清25-OH ビタミンDの平均値(ng/ml)は、健常群19.88に比して、MCI群18.78、認知症群17.67で低値となり、3群間の統計学的解析において有意差を認めた。年齢、性別で補正後も血清25-OH ビタミンDは、認知機能と有意な関連性が認められた。【考察】地域住民調査において、MCI、認知症による認知機能低下に関して、ビタミンDの保護的効果の可能性が示唆された。

P089 簡便に測定可能な反応時間の変動性指標による軽微な認知機能低下の検出

尾崎 遠見^{1,2}, 沖 侑太郎², 熊谷 諒子², 村田 峻輔³, 円丁 春陽², 安田 尚史², 小野 玲^{2,4}, 古和 久朋²

¹神戸学院大学総合リハビリテーション学部作業療法学科, ²神戸大学大学院保健学研究科, ³国立循環器病研究センター研究所予防医学・疫学情報部, ⁴医薬基盤・健康・栄養研究所身体活動研究部

【目的】軽微な認知機能低下の検出に対する反応時間の変動性指標の有用性検証を目的とした。【方法】J-MINT PRIME Tamba 研究の対象者203名に対し、baseline と18か月経過時にcomputer-basedの選択反応課題120試行を実施し、得られた反応時間の標準偏差(sdRT)を変動性指標とした。18か月経過時のADCS Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC)の正(0)/負(1)を状態変数とし、sdRT、MMSE、FCSRT、LM2a、DSSTそれぞれにおいて、baselineスコアと18か月後変化量、年齢、介入有無を説明変数としたROC解析を実施した。また、18か月経過時におけるsdRTと時点PACCスコア・各認知機能検査スコアとのSpearmanの相関分析を実施した。【倫理的配慮】本研究は神戸大学大学院保健学研究科保健学倫理委員会の承認を得て実施した。【結果】解析対象168名中、PACCが負の者は24名であった。ROC解析の結果はいずれも統計学的に有意($P<.001$)であり、それぞれのAUC(95%CI)は、sdRT=.691(.584, .798)、MMSE=.856(.789, .924)、FCSRT=.734(.631, .838)、LM2a=.820(.736, .904)、DSST=.735(.629, .841)であった。sdRTはMMSE以外と有意な相関関係を示し、DSST($p=-.503$, $P<.001$)、PACC($p=-.420$, $P<.001$)において[0.4]以上の相関係数を示した。【考察】軽微な認知機能低下の検出に際し、sdRTは既存の認知機能検査に比してやや劣るものの、一定の判別性能を有することが明らかとなった。

P091 若年性認知症の早期診断とその留意点について

塩崎 一昌^{1,2}, 川越 泰子¹, 木谷 卓矢¹, 山口 博行^{1,2}

¹横浜市総合保健医療センター, ²横浜市立大学・医学部・精神医学

【目的】若年性認知症は稀であり、また早期に受診した場合の診断は難渋しがちである。若年性認知症支援コーディネーターが常駐する当院では、推定発症65歳未満の新患が令和4年度に57例あり、その診断結果から診断上の留意点を検討した。【方法・倫理的配慮】57例を受診時の総合CDRで区分して検討した。0が4例、0.5が33例、1が13例、2が5例、3が2例であった。本研究は当院の倫理委員会の承認を受けて、診療録を後方視的に調査して行った。【結果】CDR:0の4例は認知症とは異なる問題だった。CDR:1以上の20名の主診断は、AD10例、DLB2例、FTD1例、精神遅滞1例、意識障害1例、アルコール性1例、抗コリン薬性1例、CJD1例、副腎白質ジストロフィー1例、構音障害伴う神経変性疾患1例であった。一方、CDR:0.5の33例は、軽度認知障害と臨床診断されるが、その推定上の原因疾患は脳血流SPECTによるAD疑い9例及びSD疑い1例、DATScanによるPD疑い1例、VCI1例、てんかん5例、うつ病4例、発達障害4例、アルコール性3例、抗コリン薬性1例、統合失調症1例、原因未特定2例であった。【結論及び考察】CDR1以上の診断は多彩だが、診断後の適切な対応が可能であった。CDR0.5群は、先ずてんかんや物質・医薬品による認知機能低下を除外すべく、精神疾患や発達障害の混在にも留意が必要であった。特にRI検査により認知症の前駆状態が推定される対象者に対する慎重な対応が必要と考えられる。

P092 単一しりとり課題施行中の脳酸素化ヘモグロビンの変動と嗅覚機能 5年間のまとめ

児玉 英也^{1,2,3}, 森田喜一郎^{2,4}, 吉村 絵美^{2,3}, 佐藤 守^{2,3}, 山下 裕之^{2,3}, 吉本 幸治^{2,3}, 小路 純史^{2,3}
¹芳英会宮の陣病院, ²久留米大学医学部神経精神医学講座, ³久留米大学高次脳疾患研究所, ⁴相和会中村病院

【目的】久留米市ものわずれ予防検診の検診者に、視覚誘発の単一言語課題である「しりとり」を用いた多チャンネル近赤外線スベクロスコーピー (NIRS) と日本版ポケット嗅覚識別テスト (UPSIT-J) を行い、比較検討を行った。【方法】2019年から2023年の検診者217名に、HDS-R, MMSE, CDR等を用いて、認知症群 (HDS-R: 20点以下またはMMSE: 23点以下でCDR: 1以上, 48名) と中間群 (85名), 健常群 (84名) に分け、さらに中間群を低スコア群 (40名), 高スコア群 (45名) に分けた。脳梗塞等のある方は除外した。NIRSは日立ETG-4000を使用し、しりとり課題中の44領域を計測し、中前頭領域 (左Ch11, 右Ch12), 前頭極領域 (左Ch19, 右Ch22) 及び上側頭領域 (左Ch9, 右Ch5) を関心領域とし、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 変動量を比較検討した。UPSIT-JはバージョンAとBを施行した。【倫理的配慮】総ての被験者に、当研究を書面にて説明し同意を得たのち施行した。尚、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。【結果】oxy-Hb変動量の面積 (Δoxy-Hb) は、左Ch11で、認知症群及び低スコア群が健常群より有意に低かった。また、左Ch11の (Δoxy-Hb) とHDS-RおよびMMSEに、有意な正の相関が観察された。UPSIT-Jの正答数は認知症群が最も少なく、左Ch11のΔoxy-HbとUPSIT-Jの正答数に、有意な正の相関が観察された。【考察】しりとり課題中のNIRSにおける面積値とUPSIT-Jは、認知症の早期発見に有用であると考ええる。

P094 認知症疾患の層別化における [18F] SMBT-1の有用性の検討プロジェクトの経過報告 2023

田代 学^{1,2}, 平岡宏太良^{1,2}, 富田 尚希², 小林 良太³, TEKEA Berihu¹, WU Yingying¹, 原田 龍一¹, 菊地 飛鳥^{1,2}, 武田 和子¹, 草場美津江^{1,2}, 菊池 昭夫², 古川 勝敏⁴, 渡部 浩司², 麦倉 俊司², 川勝 忍⁵, 石井 賢二⁶, 二橋 尚志⁷, 加藤 隆司⁷, 古本 祥三^{1,2}, 岡村 信行^{1,4}
¹東北大学サイクロトロン・RIセンターサイクロトロン核医学, ²東北大学病院, ³山形大学医学部附属病院, ⁴東北医科薬科大学, ⁵福島県立大学会津医療センター, ⁶東京都健康長寿医療センター, ⁷国立長寿医療研究センター

【目的】[18F] SMBT-1はモノアミン酸化酵素 (MAO-B) をターゲットとする新しいPETイメージング薬剤である。MAO-Bは認知症患者の脳内で発生する反応性アストログリアに過剰発現することが知られており、本薬剤は神経炎症を構成するアストログリアのバイオマーカーとして活用できるのではないかと期待されている。【方法】MCI, AD, FTL, DLB患者および健常者 (HC) を対象として、[18F] SMBT-1 PETおよびアミロイドPETを実施し、AD continuumの層別化に向けた横断的検討 (目的1) と、進行子後の予測ツールとしての有用性を検討する縦断的検討 (目的2) と、そして、非AD疾患の層別化のための横断的検討 (目的3) を進めている。【倫理的配慮】東京都健康長寿医療センター認定臨床研究審査委員会の承認を得た。【成績】本演題提出時点 (2023年6月) においてMCI 29例, AD 12例, FTL 11例, DLB 5例, 健常者 29例が登録された。一部の症例を対象に試験解析を行ったところ、[18F] SMBT-1は神経炎症が活発な部位に多く結合している傾向が観察され、目的1-3のいずれに関しても、初期の作業仮説と矛盾しない傾向が観察された。【結論】[18F] SMBT-1が認知症疾患の層別化に有用と期待される。今後はさらに症例を積み重ねて詳細な検討を進める予定である。

P096 地域コホートにおける血液バイオマーカーの有用性

木村 成志¹, 増田 曜章¹, 竹内 司², 金子 直樹², 岩本 慎一², 松原 悦朗¹
¹大分大学医学部脳神経内科, ²株式会社島津製作所

【目的】血漿中Aβ関連ペプチド測定による血液バイオマーカーは、PET/CSFの代替検査として期待されている。地域コホートを対象として血液バイオマーカーのアミロイドPET陽性/陰性判定能を明らかにする。【方法】大分県臼杵市在住の65歳以上の高齢者を対象としたコホート研究で軽度認知障害 (MCI: Mild cognitive impairment) と診断された118例 (男:女=52:66, 平均年齢75.7±5.8歳, 教育年11.2±1.9年) を対象とした。全例にMMSE, MoCA-J, 血液検査, PiB-PETを施行した。PiB-PET画像の前頭葉, 側頭頭頂葉外側部, 楔前部と小脳皮質の集積量の比によりSUVR値を算出し、カットオフ値を1.2とした。血液バイオマーカーは、血漿中のAβ関連ペプチド (APP669-711, Aβ1-40, Aβ1-42) をアミロイドMSにより測定し、これらの比率からComposite biomarkerを算出し、陽性判定を行った。二項ロジスティック回帰分析とROC曲線を用いてAUCおよび感度/特異度を算出し、血液バイオマーカーによるPiB-PET陽性/陰性の識別能を評価した。【結果】PiB-PET陽性者は、37例 (31.4%) であった (SUVR平均: 陰性0.917±0.154, 陽性1.999±0.400)。Composite biomarkerは、AUC 0.947, 感度/特異度0.946/0.827でPiB-PET陽性を識別した。【結論】血漿中のAβ関連ペプチドによる血液バイオマーカーは、地域コホートにおいても高い精度で脳内アミロイド蓄積を予測することができる。

P093 パーキンソン病患者の認知機能スクリーニングにおけるMini-cogの有用性の検討

多田 聡, 越智智佳子, 伊藤 裕子, 山西 祐輝, 宮上 紀之, 安藤 利奈, 永井 将弘
愛媛大学医学部附属病院臨床薬理神経内科

【目的】Mini-cogは3語の即時再生と遅延再生と時計描画を組み合わせた認知機能検査で、MMSEと同様の妥当性を有すると報告されている。今回パーキンソン病 (PD) 患者に対するMini-cogの有用性を検討した。【方法】2020年1月から2020年12月に当科診療歴のあるPD患者でMMSE, 改訂長谷川式認知症スケール (HDS-R), 日本語版MoCA (MoCA-J), Mini-cogを実施した患者を対象に年齢, 罹病期間, Hoehn & Yahr (HY) 分類, 教育年数, UPDRS part3スコア, 各認知機能検査スコアについて後方的に検討した。【倫理的配慮】本研究は当院の倫理委員会の承認を得て実施した。【結果】32名 (男性12名, 女性20名) について、年齢72.8±5.9歳, 罹病期間9.6±5.9年で、MMSE 27.1±3.1, HDS-R 25.8±4.0, MoCA-J 22.1±4.6, Mini-cog 3.1±1.5だった。Mini-cogが3点以上の高得点群22名と2点以下の低得点群10名を比較し、年齢, 罹病期間, HY分類, 教育年数, UPDRS part3スコアに有意差は認めなかったが、MMSE (28.7±1.2 vs 24.5±4.6), HDS-R (27.5±1.4 vs 22.1±5.4), MoCA-J (23.9±3.0 vs 18.2±5.1) でいずれも有意差を認めた (p<0.01)。認知症を伴うPDをMoCA-J 21点未満とした時、Mini-cog 2点以下をカットオフとすると感度70.0%, 特異度86.4%だった。【結論】Mini-cogは他のスクリーニング検査と比較して短時間で実施可能であり、効率的なPD認知機能スクリーニング検査となる可能性がある。

P095 軽度認知障害患者に対する口腔機能評価の実施とその特徴

永井久美子¹, 玉田 真美², 海老原孝枝¹, 神崎 恒一¹
¹杏林大学医学部高齢医学教室, ²杏林大学病院もの忘れセンター

【目的】日本歯科医師会が「オーラルフレイル」, 日本老年歯科医学会が「口腔機能低下症」という疾患概念を提唱するなど、高齢者医療における口腔機能の重要性が指摘されている。今回我々は軽度認知障害患者 (MCI) における口腔機能検査結果の特徴について考察した。【方法】杏林大学病院もの忘れ外来初診患者のうちMCIと診断された71名 (男性37名/女性34名, 平均年齢80.9±5.7歳) を対象とした。口腔機能評価項目として舌圧, 口腔水分量, 反復唾液嚥下試験を行ったほか、オーラルフレイルに関する自覚の有無について調査した。栄養状態はMNA-SFにて評価し、フレイル評価項目である握力や筋肉量も測定した。【結果】症例全体での解析では加齢に伴い握力 (r=-0.308) と舌圧 (r=0.277) が低下していた。また舌圧はMNA-SF (r=0.421) とも有意に相関し、ロジスティック回帰分析を行うと、むせの自覚とともに栄養状態低下に対する有意なリスク因子であった。男女別解析では、男性では年齢と補正四肢筋量 (r=-0.437), 握力 (r=-0.475), 舌圧 (r=-0.377) とが有意な相関を示したが、女性では年齢と有意な相関を示したのは握力 (r=-0.350), 口腔水分量 (r=-0.359), 反復唾液嚥下試験 (r=-0.399) であった。【考察】MCI患者において舌圧低下とむせの自覚は栄養状態低下に対するリスク因子であった。また口腔機能の低下の様子が男女で異なることがわかった。

P097 認知機能障害の早期段階におけるアポリポ蛋白E遺伝子多型ε4の影響について

黒田 岳志¹, 正路 大樹¹, 石田 敦士¹, 久保田怜美¹, 森 友紀子¹, 笠井 英世¹, 矢野 怜¹, 稗田宗太郎², 小野賢二郎³, 村上 秀夫¹
¹昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門, ²かわさき記念病院脳神経内科, ³金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳神経内科学

【目的】アポリポ蛋白E遺伝子多型 (ApoE) ε4の影響について認知機能障害の早期段階 (early stage of cognitive impairment: ESCI) の患者で検討する。【方法】2年間で物忘れ外来を受診したCDR≤1の方をESCIとした。ApoEを測定し、ε4を保持しない群 (ε4-) とする群 (ε4+) に分類した。また頭部MRI, IMP脳血流SPECT, MMSE, 血液検査を施行した。MRIはVBM解析を行い、灰白質 (GM)・白質 (WM)・全白質病変 (TWML)・脳室周囲白質病変 (PvWML) および深部白質病変 (DWML) の体積 (V) を測定した。SPECTは3D-SSP解析を使用し、Z-score>2の脳血流低下ピクセルの割合を各皮質領域の局所脳血流 (rCBF) とした。群間でt検定, カイ2乗検定を行い、p<0.05を有意とした。【倫理的配慮】本研究は、昭和大学倫理委員会の承認を得た。【結果】ε4-群54名 (女性35, ε2/ε3: ε3/ε3=3: 51), ε4+群39名 (女性23, ε2/ε4: ε3/ε4: ε4/ε4=1: 29: 9) であった。ε4+群はCDRが有意に高値, 年齢とMMSEが有意に低値であった。教育歴や性別, 高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病, 喫煙, 飲酒の割合, GM-V, WM-V, TWML-V, PvWML-V, DWML-Vは群間で有意差はなかった。一方、ε4+群では中側頭回, 下側頭回のrCBFが有意に低値であった。【結論】教育歴や脳体積, 白質病変の程度, 生活習慣病の併存率に差がなくても、ε4保有群はESCIになる年齢が若く、生活への支障も大きいことが分かった。

P098 軽度認知障害における認知ドメインの障害パターンと予後の関連

鈴木 一詩¹, 古屋佑一郎¹, 本郷 悠¹, 松井 太郎¹, 佐藤謙一郎², 新美 芳樹², 井原 涼子³, 岩田 淳⁴, 岩坪 威⁴, 池脇 克則¹
¹防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科, ²東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室, ³東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ⁴東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野

【目的】 Amnesic MCI はアルツハイマー病理との関連が深い, non-amnesic MCI や multiple domain MCI の背景疾患は多様と推測される. 認知機能検査の失点パターンから MCI の予後が予測可能かを検討した. 【方法】 J-ADNI の MCI 群 229 例を対象とし, ベースライン時点での各種認知機能検査の得点を, 下位項目別に記憶, 遂行機能, 注意, 言語, 視空間認知の各認知ドメインに分類した. ドメイン別の得点は平均値と標準偏差で標準化した. MCI 群をドメイン別の標準化得点により K-means クラスタリング法で 4 群に分類し, 各群の臨床転帰を検討した. 【倫理的配慮】 本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て行った. 【結果】 クラスタリングの結果, ドメイン別の失点パターンにより 1) 記憶単独障害群 72 例, 2) 注意力単独障害群 70 例, 3) 記憶, 遂行機能, 言語障害群 51 例, 4) 遂行機能, 視空間認知障害群 36 例の 4 群に分類された. 概ね 1) が amnesic MCI single domain, 2) が non-amnesic MCI single domain, 3) が amnesic MCI multiple domain, 4) が non-amnesic MCI multiple domain に相当すると考えられた. CDR-SB, FAQ, NPI の経時変化の検討では 4), 3), 1), 2) の順で進行速度が速かった. 【考察】 MCI の段階で記憶障害に加えて遂行機能障害や視空間認知障害の目立つ例は生活機能障害の進行が早い一方, 注意力単独の障害例は進行が遅いと考えられた.

P100 新規 PET 薬剤 [18F] SMBT-1 を用いた AD 疾患連続体の進行予後予測に関する早期観察結果

田代 学^{1,2}, 平岡宏太良^{1,2}, 富田 尚希², 石木 愛子³, TEKEA Berihu^{1,2}, WU Yingying¹, 原田 龍一¹, 菊地 飛鳥^{1,2}, 武田 和子¹, 草場美津江^{1,2}, 菊池 昭夫², 古川 勝敏⁴, 渡部 浩司², 麦倉 俊司², 小林 良太⁴, 川勝 忍², 石井 賢二⁶, 加藤 隆司⁷, 古本 祥三^{1,2}, 岡村 信行^{1,4}
¹東北大学サイクロトロン・RI センターサイクロトロン核医学, ²東北大学病院, ³東北大学理学院理学部, ⁴山形大学医学部附属病院, ⁵福島県立大学会津医療センター, ⁶東京都健康長寿医療センター, ⁷国立長寿医療研究センター

【目的】 [18F] SMBT-1 はモノアミン酸化酵素 (MAO-B) をターゲットとする PET 薬剤である. 本薬剤は神経炎症を構成するアストログリオシスのバイオマーカーとして期待されており, アストログリオシスのレベルを評価することで進行予後予測に役立つのではないかと期待もある. 【方法】 認知機能正常者 (HC) 5 名, MCI 患者 1 名, AD 患者 1 名を対象として, [18F] SMBT-1 PET および [11C] PiB PET を実施し, PET 検査時および 1~1.5 年後に認知機能検査 (MMSE, ADA-Jcog, WMS-LMII) を実施した. SMBT-1 PET 画像から求めた SUV ratio (SUVr) の値と認知機能検査および PiB PET との相関性を検討した. 【倫理的配慮】 東京都健康長寿医療センター認定臨床研究審査委員会の承認を得た. 患者または家族より書面にて研究及び発表の同意を得た. 発表に際し匿名性に配慮した. 【成績】 SUVr 低値の HC 症例では認知機能検査と PiB PET の結果が安定しており, 認知機能検査結果の変化量と SUVr の間に相関関係が認められた. SUVr 中等度の MCI 症例と SUVr スコア低値の AD 症例では認知機能検査と PiB PET において若干の進行が観察された. 【結論】 [18F] SMBT-1 PET の結果は, その後の進行予後と一定の関連性をもつ可能性があると示された. 今後はさらに症例を積み重ねて詳細な検討を進める予定である.

P102 認知症診療におけるキツネ・逆キツネの手指模倣

半井慎太郎¹, 大沢 愛子¹, 前島伸一郎²
¹国立長寿医療研究センターリハビリテーション科, ²国立長寿医療研究センター長寿医療研修センター

【目的】 超高齢社会の中で, 認知症や軽度認知症 (MCI) を有する人の数は増加しており, 早期発見と早期治療介入が重要である. 今回我々は日常診療場面で実施している手指模倣 (キツネ・逆キツネ) を用いて, 健常者と認知症および MCI の人の鑑別について検討した. 【対象】 2022 年 6 月から 2023 年 5 月までの間に国立長寿医療研究センター・もの忘れ外来を受診した 139 人 (平均年齢 78.8±7.8 歳, 男性 63 人, 女性 86 人) を対象とした. 【方法】 診察時に手指模倣 (指でキツネ・逆キツネの模倣) を実施し, その正確さを評価した. また対象者に認知機能検査として MMSE-J, MOCA-J, RCPM, FAB を実施し, その結果を基に健常群, MCI 群, 認知症群に分類し, それぞれの群の手指模倣の内容を検討した. 【結果】 キツネの模倣に関しては 101 人が可能 (健常: 100%, MCI: 80%, 認知症: 60%) で, 逆キツネの模倣は 29 人 (健常: 78%, MCI: 22%, 認知症: 7%) が模倣可能であり, キツネの模倣と逆キツネの模倣のいずれも, その割合に有意差を認めた. また, 手指模倣の正確さは今回実施したすべての認知機能検査と関連を認めた. 【結論】 物忘れ外来を受診した患者を対象にした手指模倣は, 認知症および MCI のスクリーニングに有用である可能性が示された. 本研究で使用した手指模倣は日常臨床において非認知症専門医でも短時間で簡便に実施可能なため, ある程度の鑑別機能を期待できるものと思われた.

P099 軽度認知障害の背外側前頭前野における短潜時求心性抑制を用いた神経生理機能評価

三村 悠¹, 戸張 維¹, 高野万由子^{1,2}, 和田 真孝¹, 本多 栞¹, 文 鐘玉¹, 田淵 肇¹, 伊東 大介³, 中島振一郎¹, 三村 将¹, 野田 賢大¹
¹慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, ²帝人ファーマ株式会社医療技術研究所, ³慶應義塾大学医学部生理学教室

【背景】 大脳皮質の神経生理機能の評価法として経頭蓋磁気刺激 (TMS) と高精度脳波計 (EEG) を組み合わせた TMS-EEG 法が知られている. TMS 刺激法の一つである末梢感覚刺激と TMS による中枢刺激を組み合わせた短潜時求心性抑制 (SAI) は主にコリン作動性神経を介した抑制機能を反映する. これまで健忘型軽度認知障害 (aMCI) に対して TMS-EEG 法と SAI を組み合わせて評価した研究はない. 【目的】 TMS-EEG 法を用いて aMCI の左背外側前頭前野 (DLPFC) における神経生理機能を SAI 指標で評価することを目的とした. 【方法】 本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 20170152). aMCI30 例 (年齢 68.3±8.0 歳, 女性 11 例), 対照健常 (HC) 30 例 (年齢 67.4±6.9 歳, 女性 10 例) を対象に左 DLPFC に対して安静時運動閾値の 120% 強度で単発刺激 80 発と SAI (刺激間隔 = N20 + 4 msec) 80 発をランダムに与え, 各刺激後の TMS 誘発脳波の全電極平均電位 (GMFP), 刺激部局所平均電位 (LMFP) を群間比較した. 【結果】 GMFP 解析では刺激後 100 msec において aMCI 群では HC 群に比べ抑制効果が減弱していた (p=0.027). その抑制効果と MMSE 得点の間に負の相関がみられた (r=-0.44, p=0.015). 一方 LMFP 解析では有意な群間差がみられなかった. 【考察】 aMCI 群では左 DLPFC に対する SAI の抑制効果が低く, それは認知機能と関連していた. 本結果から, aMCI 群では病初期からコリン作動性神経機能が低下している可能性が示唆された.

P101 アイトラッキング式認知機能評価法における正解関心領域外の特徴量の利用と精度向上

杉原 七海^{1,2}, 武田 朱公^{1,2}, 伊藤 祐規^{1,2}, 山本 翔³, 三木 渉³, 岸野 義信³, 勝久 美月^{2,4}, 鷹見 洋一³, 竹屋 泰⁴, 森下 竜一¹
¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ³大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】 認知機能検査における新しいモダリティとして, 我々はアイトラッキング式認知機能評価法 (Eye Tracking-based Cognitive Assessment: ETCA) の開発を行ってきた. これまでに, タスク映像における正解関心領域への注視率が MMSE 等の認知機能検査スコアと相関を示すことを報告してきた. 一方で, 被験者の認知機能障害の程度は正解関心領域外における視線情報にも反映される可能性がある. 本研究では, 誤答選択肢領域における視線の特徴量を用いて ETCA のスコアリング精度の向上を試みた. 【方法】 認知症精査目的で大阪大学老年総合内科を受診した 56 名を対象に ETCA と MMSE を実施した. ETCA では注意力 (3 題), 記憶力 (3 題), 視空間認知機能 (2 題) に対するタスク映像を用いた. 正解および誤答選択肢注視率をそれぞれ視点プロットデータから算出した. 【倫理的配慮】 施設倫理委員会承認された研究計画に基づいて実施し全症例で IC を取得した. 【結果】 既報と同様に, ETCA における正解選択肢注視率は被験者の MMSE と正の相関を示した (R=0.741, p<0.01). 誤答選択肢注視率は MMSE と負の相関を示した (R=-0.676, p<0.01). 誤答選択肢注視率を加味したスコア補正により MMSE との相関係数が上昇し (R=0.776, p<0.01), 特に MMSE 中得点群における識別能を改善した. 【考察】 正解関心領域外の視線情報を利用することで ETCA のスコアリング精度の向上に繋がる可能性が示された.

P103 Tau pathologies in late-onset bipolar disorder: A PET study with florzolotau

黒瀬 心^{1,2}, 高畑 圭輔^{1,2}, 互 健二¹, 久保田 学¹, 森口 翔¹, 遠藤 浩信¹, 市橋 雅典¹, 平田 浩聖¹, 片岡 優子¹, 大矢 雅樹¹, 眞島 裕樹¹, 百田 友紀¹, 鈴木 寿臣¹, 関 千江¹, 徳田 隆彦¹, 三村 将², 内田 裕之², 佐原 成彦², 樋口 真人¹
¹量子科学技術研究開発機構量子医学科学研究所脳機能イメージング部, ²慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

Objective : There is limited in-vivo evidence for the neuropathological basis in late-onset bipolar disorder (LOBD) and late-onset depression (LOD). This study aimed to examine tau and Aβ pathologies in LOBD and LOD. Methods : We studied patients with LOBD and LOD which occurred after the age of 40. Twenty-six patients with LOBD aged 68.4 y.o., 21 patients with LOD aged 72.1 y.o., and 46 healthy controls (HCs) aged 66.1 y.o. underwent PET scans with florzolotau and ¹¹C-PiB. SUVrs were calculated in 64 cortical and subcortical regions. Results : Florzolotau-PET positivity was significantly higher in LOBD (58%) and LOD (67%) individuals than in HCs (22%). LOBD and LOD patients exhibited significantly higher SUVrs than HCs in various cortical areas. Aβ pathology was indicated in 6 LOBD and 8 LOD individuals, but not in HCs. Retention patterns of florzolotau were heterogenous in both Aβ (+) and Aβ (-) cases indicating the presence of multiple AD and non-AD pathologies, and were associated with clinical symptoms. Conclusion : Our findings suggest that a significant subset of LOBD and LOD patients harbor tau lesions linked to various AD subtypes and non-AD tauopathies.

P104 MCI および早期 AD/DLB における脳年齢と神経精神症状の関連性：多施設共同研究

曾根 大地¹, 互 健二¹, 品川俊一郎¹, 檜林 哲雄², 高橋 竜一², 石井 一成³, 鐘本 宏輝⁴, 池田 学⁴, 繁田 雅弘¹, 數井 裕光⁵
¹東京慈恵会医科大学精神医学講座, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院, ³近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門, ⁴大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ⁵高知大学医学部神経精神科学教室

【目的】認知症で生じる神経精神症状 (NPS) は、QOL や介護負担を左右する重要な症状だが、その神経基盤の解明は不十分である。本研究では脳の異常加齢が NPS 発現に関与している可能性を考え、脳画像から算出される脳年齢と NPS の関連性を調べた。【方法】国内 3 施設で MCI もしくは CDR が 1 以下の早期の AD もしくは DLB と臨床診断された 502 名 (MCI 186 名, AD 260 名, DLB 56 名) の脳構造 MRI と NPI スコアを含む臨床データを解析した。649 名の健康成人の MRI から人工知能を用いて構築された脳年齢予測モデルを患者データに適用し、脳年齢の上昇値 (予測脳年齢 - 実年齢: Brain-PAD) を算出した。NPI スコアは主成分解析で縮約され、各成分と Brain-PAD の相関を解析した。【倫理的配慮】多施設共同研究として各施設の IRB 承認を得た。【結果】Brain-PAD の中央値と IQR は、MCI で +4.3 (5.4) 年, AD で +7.0 (6.3) 年, DLB で +5.0 (6.5) 年といずれも有意な脳年齢上昇を認めた。施設間で有意差を認めなかった。NPI スコアからは 4 つの成分 (1 興奮・易刺激性, 2 抑うつ・アパシー, 3 幻覚・妄想, 4 多幸感・脱抑制) が抽出され、成分 2 と Brain-PAD が有意に正相関 (Spearman's $r_s=0.160, p<0.001$) し、DLB を除いても同様だった。その他の成分と有意な相関を認めなかった。【結論】MCI から早期認知症での NPS のうち、抑うつやアパシーに異常な脳加齢が関与している可能性があり、脳年齢解析は有効な生物指標になるかもしれない。

P106 軽度認知障害及びアルツハイマー型認知症における BPSD と自尊感情についての横断研究

櫻井 透¹, 平野 成樹^{2,3}, 小泉 湧芽^{2,3}, 焼山 正嗣³, 吉武 美紀³
¹明康会かない内科, ²千葉大学医学部附属病院脳神経内科, ³千葉大学医学部附属病院認知症センター

【目的】認知症患者自身の苦痛や周囲の不適切な対応が「生きる不安 (存在不安)」を生じさせ、行動心理症状 (BPSD) 出現の一因となると考えられる。本研究では「自分自身を自ら価値あるものとして感じること」を意味する自尊感情の尺度を用い、軽度認知障害 (MCI) 及びアルツハイマー型認知症患者 (AD) における BPSD との関連を探った。【方法】MCI 及び軽症から中等症の AD 患者 47 名を対象とした。自尊感情の評価には Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) を、BPSD については Neuropsychiatric inventory (NPI) 及びやる気スコアを用いた。臨床情報 (年齢, 罹病期間), 認知機能検査 (MMSE), RSES, NPI, 病識 (認知症初期症状 11 質問票 Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire の本人及び介護者のスコア差; SED-11Q gap) に関してそれぞれ相関解析を行った。【結果】MMSE と SED-11Q gap については逆相関を認めた ($r = -0.47$)。RSES は罹病期間や MMSE, SED-11Q gap とは相関を示さなかった。一方で RSES は NPI の総得点 ($r = -0.47$) 及びその下位項目 (抑うつ ($r = -0.47$), 不安 ($r = -0.46$), 脱抑制 ($r = -0.42$)), やる気スコア ($r = -0.52$) とそれぞれ逆相関を認めた。【結論】認知機能低下とともに病識が低下することが確認された一方で、自尊感情の低下や BPSD の増加が認められたわけではなかった。自尊感情の変化は陰性及び陽性症状いずれにも関与する心理的尺度である可能性が示された。

P108 運動習慣定着の認知症予防効果を検証する

篠原もえ子¹, 横山 邦彦², 小松 潤史³, 増田 和実⁴, 河野 光伸⁵, 吉田 光宏⁶, 小野賢二郎¹
¹金沢大学脳神経内科学, ²白山石川医療企業団, ³金沢大学医薬保健学総合研究科認知症先制医学, ⁴金沢大学人間社会研究域, ⁵金城大学医療健康学部, ⁶国立病院機構北陸病院脳神経内科

【目的】運動習慣の獲得が高齢者の認知症予防に有効かを検証する。【方法】65 歳以上の認知症のない地域高齢者を対象に運動プログラムをスポーツクラブにて週 1 回、5 か月間指導した。運動プログラムは、持久性運動とレジスタンス運動、マルチタスク運動を含む複合運動で構成されている。事前・事後に認知機能検査 [あたまの健康チェックの Memory performance index (MPI): スコアが高いほど良い成績] と運動習慣に関するアンケートを実施し、認知機能と運動習慣の変化について検討した。【倫理的配慮】本研究は金沢大学医学倫理審査委員会の承認を経て研究機関の長より許可を受けて実施した。【結果】運動プログラムに参加した 125 名について、A 群 (元々運動習慣あり: $n = 74$), B 群 (今回運動開始: $n = 15$)、C 群 (運動プログラムに 1 回以上参加したが運動習慣定着なし: $n = 33$) に分類して検討した。事前・事後の MPI は A 群: 51.98 → 51.97, B 群: 48.51 → 50.18, C 群: 41.47 → 40.82 であった。A 群は事前・事後とも MPI が高く、B 群では MPI が上昇した一方、C 群の MPI は低下した。【考察】運動習慣のある高齢者はない者よりも認知機能が高いこと、新たに定期的な運動を始めると認知機能が改善したことから、運動習慣定着が認知症予防に有効である可能性が示された。

P105 もの忘れ精査の過程で失語症状を認めた患者の SLTA と髄液 AD バイオマーカーの検討

都河 明人¹, 山本 諒¹, 神谷 知紀¹, 竹野下尚仁¹, 石井 賢二², 清水聡一郎¹
¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²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

【目的】神経変性疾患に伴う失語は、進行の過程でさまざまな症状を示す。原発性進行性失語 (Primary Progressive Aphasia: PPA) は、発症早期に言語症状が前景に立つ神経変性疾患を捉える臨床症候の概念で、進行性非流暢性失語 (PNFA), 意味性認知症 (SD), ログベニック型進行性失語 (LPA) の 3 亜型に分類される。今回、もの忘れ精査の過程でアミロイド PET と髄液 AD バイオマーカーを測定した患者の中で、失語症状を認めた患者に対して標準失語症検査 (SLTA) を行い、特徴を比較検討した。【方法】失語症状を認めた患者を対象に各種通常検査と SLTA, またアミロイド PET と髄液 AD バイオマーカーを測定した。アミロイド PET の所見で陽性群・陰性群に分類し、比較検討した。【結果】対象となった患者は全 15 例。陽性群は 7 例 (男性 2 例・女性 5 例, 年齢: 65.3±8.3 歳), 陰性群は 8 例 (男性 6 例・女性 2 例, 年齢: 66.6±11.2 歳) だった。神経心理検査において、見当識と視空間認知項目で陰性群に比べて陽性群が有意な低下を認めた。また髄液 AD バイオマーカーにおいて、Aβ42/40 で陽性群に比べて陰性群が有意な低下、リン酸化タウで陰性群に比べて陽性群が有意な低下を認めた。SLTA においては陽性群で LPA: 57%, 超皮質性感覚性失語: 29%, 陰性群で PNFA: 38%, SD: 50% だった。【結語】SLTA を実施することで、神経心理検査では検出しにくい言語症状を詳細に把握でき、病巣や背景病理理解の一助となる可能性が示唆された。

P107 ノイズ・パレイドリア・テスト陽性を示す LBD 以外の症例に関する検討

津本 学
JCHO 東京高輪病院脳神経内科

【目的】ノイズ・パレイドリア・テスト陽性を示した LBD 以外の症例の神経心理学的特徴を検討した。【方法】当科外来で神経心理学的検査を試行した連続 78 例を対象とした。年齢 77.1±11.0 歳, 女性 52.6%, 神経心理学的検査は MMSE 23.6±7.8, MoCA-J 19.3±5.4, ACE-R 72.9±18.1, 他 RCPM, HDS-R, FAB, ROCFT, RBMT など。診断は PD 34.7%, AD 29.5%, LBD 14.1%, VCI 6.3%, 正常 6.3%, MCI 5.1%, その他は複数の認知症合併例, CBS, FTLD など。【結果】カットオフ 4/5 で陽性例は 23 名 (29.5%)。陰性例対陽性例で、MMSE 24.9±4.5 対 24.4±5.0, MoCA-J 20.1±5.3 対 17.3±5.9, ACE-R 75.1±17.2 対 67.5±19.8, 他の神経心理検査も有意差を認めなかった。診断は AD 34.5% 対 17.4%, LBD 7.2% 対 30.4%, PD 23.5% 対 8.9%。【結論】臨床現場で施行時に LBD 以外の陽性例でもいくつかの特徴を疑ったが、今回検討では既報告と同様に LBD 検出の有効性が示されたものの、個々の神経心理検査では明らかな差を認めなかった。

P109 生活習慣病を有する高齢者の認知症進展予防を目指した多因子介入ランダム化比較試験

井出 恵子¹, 小田原俊成², 水嶋 春湖³, 齋藤 京子⁴, 鈴木 裕子⁵, 櫻井 孝⁶, 田栗 正隆⁷, 鈴木 翔子⁸, 千葉 悠平¹, 阿部 紀絵¹, 吉見 明香¹, 菱本 明豊⁹, 山中 太郎¹⁰, 荒井 秀典⁶
¹横浜市立大学医学部精神医学教室, ²横浜市立大学医学部保健管理センター, ³横浜市立大学医学部精神医学部, ⁴淑徳大学教育学部, ⁵SOMPO ケア株式会社認知症プロジェクト推進部, ⁶国立長寿医療研究センター, ⁷東京医科大学医学部医療データサイエンス分野, ⁸横浜市立大学大学院データサイエンス研究科, ⁹神戸大学大学院医学研究科精神医学分野, ¹⁰横浜旭中央総合病院

【目的】認知症のリスクをもつ高齢者を対象に非薬物の多因子介入を行い、介入開始後 18 ヶ月までの認知機能低下の進行が抑制されるかを検証する。【方法】国立長寿医療研究センターを中心とする J-MINT 研究の一環として、神奈川県横浜市北部に位置する若葉台団地在住の、生活習慣病を有するあるいは生活習慣病のリスクが高い高齢者を対象に、複合的認知症予防プログラム (生活習慣管理, 運動教室, 栄養指導, 認知機能訓練) を実施し、認知機能低下抑制に対する有用性を 18 か月間のオープンラベルランダム化比較試験で検討した (J-MINT Prime 神奈川研究)。対象者選択基準は 1) 横浜若葉台団地在住, 2) 登録時 65 歳以上 86 歳未満, 3) 生活習慣病の治療中あるいは BMI, 血糖値, 脂質, 血圧, 喫煙歴の内、基準値外の項目を 2 つ以上有する者。主な除外基準は 1) MMSE24 点未満または認知症の診断, 2) 要介護認定, 2022 年 11 月まで 18 ヶ月間の追跡を行った。【倫理的配慮】本研究は横浜市立大学医学系研究倫理委員会にて承認を得た。【結果】介入群 99 名, 対照群 99 名が参加した。最終結果は現在解析中であり、発表当日紹介する。

P110 安静時脳活動をを用いた非薬物療法の効果の評価

嶋原 良仁^{1,2}, 保子 英之¹, 小林 桃子², 柴宮 溪太², 深沢 敬亮²,
市川小百合², 平田 容子²
¹北斗病院, ²熊谷総合病院

【目的】認知症や軽度認知機能障害 (MCI) に対する非薬物療法の効果は、広く知られていない。適切な非薬物療法を行うには、その効果を経時的に評価することが重要であり、一般には神経心理検査を用いて行われる。しかし神経心理検査は、学習効果や天井効果など、内在的な制約を持っており、これが経時的評価を行う際に問題となる。そこで本研究では、神経心理検査を補充する手段として、脳磁図を用いた脳活動検査を用いた経時変化の検討を行い、その結果を定性的に評価した。【方法】当院で提供する認知リハに通っている MCI 患者三名に対し、神経心理検査と脳磁図による脳活動評価の両方を行い、その結果の共通点および差異を後方視的に検討した。【倫理的配慮】患者およびその家族より、匿名化したデータの研究への再利用の同意を得た。また、本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。【結果】両評価は三名において概ね一致していたものの、若干の差異が見られた。この差異に関して、カルテに記載された、患者や家族、心理士や医師の主観的評価と照らし合わせたところ、主観的な患者の状態の変化は、脳活動上の変化により近いものであった。これは、神経心理検査が学習効果の影響を受けたことによるものではないかと推測した。これらより、安静時脳活動を指標とした認知機能評価は、MCI 患者に対する非薬物療法の効果の評価として有用であることが推察された。

P112 認知症患者における主観的 QOL の予測因子

西川 直人¹, 竹之下慎太郎¹, 寺田 整司², 三木 知子^{1,3}, 横田 修²,
林 聡^{2,3}, 矢部 真弓⁴, 今井 奈緒⁴, 堀内真希子⁴, 高木 学²
¹岡山大学病院精神神経科, ²岡山大学学術研究院医歯薬学域精神神経病態学, ³このこエスポール病院, ⁴岡山大学病院医療技術部臨床心理部門/臨床心理センター

【目的】認知症患者では quality of life (QOL) の重要性が広く知られているものの、主観的 QOL に関する縦断研究はわずかしかない。本研究では認知機能障害が軽度の患者の焦点を当てて、主観的 QOL の維持に役立つ因子を検討した。【方法】2013 年 4 月から 2018 年 3 月までに、認知症外来を受診した 142 名 (正常認知 11 名, 軽度認知障害 81 名, 認知症 50 名) を対象とした。ベースライン時と 1 年後のフォローアップ時に、WHOQOL-BREF を使用して主観的 QOL を評価した。重回帰分析を用いて、1 年後の WHOQOL-BREF を予測する因子を特定した。【倫理的配慮】岡山大学の倫理委員会の承認を得て実施した。対象者から同意を得た例と、同意能力が不十分な場合は家族から同意を得た例を組み入れた。慈恵精神医学研究所の助成を受けて実施した。【結果】正常認知群、軽度認知障害群、認知症群の 3 群の間に、ベースライン時と 1 年後の主観的 QOL に差は見られなかった。ベースライン時の主観的 QOL は、抑うつ症状と有意に関連していた。また、ベースライン時の「WHOQOL-BREF」[「片足立ちができる時間」, 「幻覚」, 「無関心」] は、1 年後の主観的 QOL の有意な予測因子であった。【考察】主観的 QOL と関連する抑うつ症状について、注意を払う必要がある。また、将来の主観的 QOL を向上させるために、下肢筋力とバランス能力の訓練、無関心や幻覚の治療が有効である可能性が示唆された。

P114 ポジティブ心理学による認知症介護者への介入効果—AD と DLB の比較—

佐藤 順子¹, 仲秋秀太郎², 佐藤 博文³, 色本 涼⁴, 松岡 照之⁵,
成本 迅², 三村 将⁶

¹名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学, ²共生会みどりの風南知多病院, ³原駅前ヒロメンタルクリニック, ⁴慶応義塾大学医学部百寿総合研究センター, ⁵京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学, ⁶慶応義塾大学予防医療センター

【目的】認知症の精神症状は介護負担が重い。ことにレビー小体型認知症 (DLB) は反復する幻覚、特異な妄想などの精神症状が併発、症状変動し介護負担が重い。そこで、介護の肯定的評価に注目するポジティブ心理学により、介護者が個人的資質として持つ「強み」やレジリエンスを活かし、介護への対処能力を引き出す方法を検討した。本研究はアルツハイマー型認知症 (AD) と DLB の介護者を対象に、従来の介護カウンセリングにポジティブ心理学を統合した介入を開発・有効性を検討し、その効果検証が目的である。【方法】AD と DLB と診断された外来患者の介護者を対象。介護者の主観的幸福感を高めるポジティブ感情を主体とした介入を介護者に施行した。施行前後に患者の精神症状、介護者のうつ、介護負担、介護者の主観的幸福感、人生に対する満足感、強み、介護者の自己効力感などを評価した。【倫理的配慮】研究プロトコルはみどりの風南知多病院倫理委員会承認、患者と代諾者から書面同意を得た。【結果】介入後に介護者の介護負担、主観的幸福感、強み、自己効力感などは AD の介護者では改善したが、DLB の介護者では改善しなかった。【考察】ポジティブ心理学を統合した介入方法は、AD の介護者の主観的幸福感や強みを高める効果があった。一方、DLB の介護者では効果なく、DLB 特有の精神症状に対処する介護者には介入方法の再検討が必要である。

P111 低用量のドコサヘキサエン酸飲用でも健常高齢者の認知機能低下抑制と骨代謝改善に有効

橋本 道男¹, 松崎健太郎³, 市瀬 嵩志⁴, 橘 伸彦⁴, 黒田 陽子¹,
大野 美穂², 加藤 節司³, 大畑 修三³, 紫藤 治^{3,5}, 長井 篤¹
¹鳥根大学医学部内科学第三, ²(社医)仁寿会加藤病院, ³鳥根大学医学部環境生理学,
⁴不二製油グループ本社 (株), ⁵鳥根リハビリテーション学院

【目的】ドコサヘキサエン酸 (DHA) 摂取による高齢者認知機能維持効果はよく知られているが、有効摂取量が多く (1g 以上/日)、またその下限については不明である。本研究では、健常高齢者の認知機能と骨代謝に及ぼす 0.3 g の高い酸化安定性を示す DHA を含む乳飲料の長期飲用による効果について検討した。【方法】鳥根県在住の健常在宅高齢者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験とし、1 日に DHA 297 mg とエイコサペンタエン酸 (EPA) 137 mg を含む乳飲料を摂取する DHA 群と、大豆油を添加したプラセボ群の 2 群とした。試験期間は 1 年間である。本研究は鳥根大学医学部の医の倫理委員会承認され、UMIN に登録済である。【結果】試験期間中には DHA・EPA 強化乳飲料の安全性を危惧する主訴はなかった。飲用開始 6 ヶ月・12 ヶ月後の赤血球膜 DHA・EPA 量は、DHA 群ではプラセボ群に比べて有意に増加した。認知機能評価では、12 ヶ月後と初期検診結果の変化値と比較すると、MMSE と HDS-R 評価法による「遅延再生項目」で DHA 群は有意な高値を示した。初期検診での MMSE 総合点が 28 点以上の被験者では、12 ヶ月後の DHA 群の血清中骨吸収マーカー変化値がプラセボ群に比べて有意に低値を示した。【考察】乳飲料による 1 日あたり 297 mg の DHA 摂取は認知症に関連した老人性疾患の予防に有効である。(594)

P113 もの忘れ外来受診者における道路交通標識判断能力に関する検討

梶田 道人, 高木 伯馬, 大塚 健司, 大山 健, 中藪 幹也, 小林 靖
岡崎市民病院脳神経内科

【目的】J-SDSA 道路標識課題を用いてももの忘れ外来受診者における道路交通標識判断能力を評価する。【方法】2022 年 5 月 27 日～2023 年 3 月 31 日に受診し自動車運転継続を希望された方を対象に MMSE, ACE-R, ADAS-Jcog を用いて認知機能を評価すると共に、J-SDSA にて道路交通標識判断能力を評価した。同行者が存在した症例では DASC21 も施行した。年齢、性別、教育年数、認知機能検査、DASC21 と道路標識課題の相関を検討し、重回帰分析を用いて道路標識課題と関連する因子を検討した。【倫理的配慮】岡崎市民病院倫理委員会の承認を受けて実施。【結果】SCI 群 19 名 (8:11)、MCI 群 55 名 (36:19)、認知症群 37 名 (29:8) 合計 111 名 (73:38) を対象とした (括弧内は男女比)。認知症群では有意に年齢が高く、教育年数は有意に低値であり、男性の占める割合が多かった。認知機能検査、DASC 21、道路標識課題は認知症群において有意な機能低下を認めた。道路標識課題は年齢、教育年数、DASC21、認知機能検査と有意な相関を認めたが、重回帰分析を用いた評価では性別および ACE-R 総点が道路標識課題との関連が示唆された。道路標識課題 8 点以上を基準とした場合 MMSE 26 点以上であった 53 名中 9 名のみが該当した。【結語】J-SDSA 道路標識課題は認知機能検査と関連するものの、スクリーニング検査のみでは推測しきれない可能性が示唆された。道路標識課題と性別の関連が示されたが、認知機能低下状態における男性の割合が高いことが要因と推測される。

P115 当院における院内デイケア活動参加前後の患者の生活変化に関する考察

坂田 綾子¹, 代田 汐穂¹, 石崎 広也¹, 村杉 冨香¹, 秋山 慶文¹,
遠藤 祐紀¹, 安田 聖佳², 蛭名 尚子², 平田 雅文^{1,3}

¹医療法人社団豊生会東苗穂病院リハビリテーション部, ²医療法人社団豊生会東苗穂病院看護部, ³医療法人社団豊生会東苗穂病院医局

【目的】当院にて 2022 年 6 月より認知症サポートチーム (以下 DST) により開始した、院内デイケア活動における患者の変化について報告する。【方法】当院入院中の患者のうち、認知機能低下をきたし、DST 評価により院内デイケア参加に至った 10 名 (90.0±4.8 歳) を対象とした。評価指標として、認知症の行動・心理症状質問票 (以下 BPSD+Q) VitalityIndex, N 式老年者用精神状態尺度 (以下 NM スケール) N 式老年者用日常生活活動動作能力評価 (以下 N-ADL) を開始時と活動参加後に実施した。統計解析は Wilcoxon の符号付順位検定を実施、有意水準を 5% とした。【倫理的配慮】当院倫理委員会の審査を受けている。【結果】結果は前後順に記載する。BPSD+Q 負担度 1.5 → 1.3 (p=0.42), BPSD+Q 重症度 3.4 → 3.1 (p=0.59), VitalityIndex 5.8 → 5.7 (p=1.0), NM スケール 17.6 → 18.0 (p=0.35), N-ADL 14.0 → 14.6 (p=0.37) でそれぞれ有意差は認めなかった。しかし、個々の患者では、BPSD+Q 重症度、負担度ともに改善を認めた 3 名のうち 1 名は N-ADL が改善、BPSD+Q 重症度のみ改善し N-ADL も改善したものは 1 名認めた。【考察】今回、統計学的有意差は認めなかったものの、活動参加により、夜間せん妄の頻度が減少し日中活動量が拡大する、精神身体面の安定が活動機会の拡大につながる事が確認された。しかし、主観的な評価が多く、即時的な反応のみであり、症例数が少ないため更なる検証が必要である。

P116 MCIの背景病理による患者本人および家族の困りごとの違い

中田 葉子^{1,2}, 櫻林 哲雄¹, 藤田 純¹, 吉田 幸祐^{1,4}, 井上美智子², 古和 久朋³, 柱本 照⁴, 高橋 竜一¹
¹兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院看護部, 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, ⁴神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野

【目的】本研究では、MCIを対象とした疾患修飾薬の登場に際して、MCI患者の背景病理ごとに患者・家族の困りごとの違いを検討した。頭部MRI、脳血流検査、DATスキャン、髄液検査（52例）で背景病理を決定し、全MCI患者に対してアンケート調査を実施した。【方法】2022年4月から2023年3月までに鑑別を受けた372例の中で、84例のMCI患者に対して同意を得た86例にアンケートを実施した。アンケートは39項目からなるものである。【倫理的配慮】本研究は、兵庫県立リハビリテーション西播磨病院の倫理委員会で承認された。【結果】背景病理の内訳は、ADが30例（平均年齢77.2±4.9歳、男性7例、女性23例）、DLBが17例（平均年齢76.5±6.8歳、男性11例、女性6例）、AD/PD（健忘のみの認知症状を呈し軽度のパーキンソンズムを伴う）が7例（平均年齢74.3±4.6歳、男性3例、女性4例）、その他9例、不明22例であった。DLBではAD・AD/PD群に比べ患者本人の運動、不眠についての困りごとが有意に高かった。AD、DLB、AD/PDのいずれの群でも、患者本人・家族の一番の困りごとは物忘れであった。また、3群全体で、本人の「特に困りごとがないこと」が有意に高かった。【考察】MCIの背景病理の違いから、異なるアプローチが必要であることが示唆された。各群で物忘れの困りごとが共通して多く見られ、早期の介入や疾病教育が必要と考えられる。本人の自覚がないために顕在化しにくいことが示唆された。

P118 高齢者自動車運転免許更新グレーゾーン4症例の臨床的検討

荒木 有三¹, 奥村 歩²
¹岐阜赤十字病院脳神経外科, ²おくらメモリークリニック

【目的】公安委員会の認知機能検査で認知症のおそれがある場合、医師の診断が求められる。運転技能に著しい低下がない軽度認知障害（MCI）から軽症認知症のグレーゾーンにおいては、診療に難渋する場合がある。【方法】代表的4症例の臨床的特徴を解析すると共に、免許更新に関する判別分析（第38回学術集会で発表）にも言及する。【倫理的配慮】倫理委員会の承認を得た。【結果】症例1：87歳男性、もの忘れの自覚はなく、HDSR 18、内側側頭葉の選択的萎縮、左前頭葉・頭頂葉等の血流低下を認め、返納を推奨し半年後に混合型認知症と診断した時点で自主返納した。症例2：76歳男性、習慣飲酒と難聴がある。HDSR 22、内側側頭葉の選択的萎縮はないが、前頭葉側頭葉の血流低下と陳旧性脳梗塞が見られた。MCIの診断で2度更新した。症例3：84歳男性、HDSR 14、MMSE 21、内側側頭葉の高度な選択的萎縮があり、前頭側頭葉の血流低下が顕著であった。前頭側頭型認知症+アルツハイマー型認知症（AD）の診断で自主返納した。症例4：82歳男性、HDSR 21、MMSE 21、内側側頭葉の選択的脳萎縮と、左前頭葉の血流低下が顕著であり、ADと診断、自主返納した。【考察】全脳の萎縮%と右頭頂葉の3D-SSP値を用いた運転免許返納・更新の判別分析では4症例とも更新可能であった。自動車運転には、近時記憶に関わる内側側頭葉や空間認識に関わる頭頂葉に加え、社会的協調性に関わる前頭葉の評価も重要である。

P120 認知症患者及び家族介護者における情報交換の介護負担感や行動心理症状への影響の検討

後藤 康幸¹, 末松 三奈², 今泉 貴広³, 鈴木 裕介⁴
¹名古屋大学大学院医学系研究科 医療行政学教室, ²名古屋大学大学院医学系研究科 地域医療教育学寄附講座, ³名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部, ⁴名古屋大学医学部附属病院地域連携患者相談センター

【目的】介護保険開始後、2012年から各自治体では地域包括ケアシステムの構築が義務化されている。その結果家族介護者の役割が重要になったが、家族介護者の介護負担感を軽減する体制は十分ではない。今回、我々が開発した仮想空間内で会話できるウェブアプリケーション（アプリ）で情報交換をする事で、介護負担が軽減できた認知症患者の行動心理症状が軽減できるかを検討した。【方法】2022年4月から7月までに、名古屋大学医学部附属病院老年内科通院中の認知症患者とその家族介護者を対象にした。参加者の方のスマートフォンにアプリをインストール後、チャットにて参加者同士で会話を3ヶ月間してもらいながら、月に1回家族介護者の方にZarit介護負担尺度日本語版（J-ZBI）と阿部式BPSDスコア（ABSs）に回答してもらった。【倫理的配慮】名古屋大学医学部大学院倫理委員会より承認を得た。また研究参加者からはインフォームドコンセントを得た。【結果】13組の患者とその家族介護者が参加した。J-ZBIはアプリ使用後有意に低下したが（p=0.013）、ABSsは変化がなかった。また、アプリ開始3ヶ月後のJ-ZBIが25点以下の家族介護者のエンター時のABSsは低い傾向があった（12.0vs2.75, p=0.14）。【考察】今回我々はアプリを活用することで介護負担感が軽減することを示したが、BPSDの軽減までには至らなかった。介護負担感の軽減がBPSDの軽減に寄与するかどうかは今後も検討が必要である。

P117 AIとIoTにより認知症高齢者問題を多面的に解決する東京アプローチ

中島 円^{1,2}, 本井ゆみ子^{1,3}, 蒲原 千尋^{1,2,4}, 小峯 一城⁵, 南 泰浩¹², 韓 浩⁶, 遠山 修⁶, 岩切のり⁷, 池田 和博⁸, 羽田野政治⁸, 西浦 孝典⁹, 池田 充⁹, 三澤 純子¹⁰, 松岡 伸輔¹¹, 横川 慎二¹², 岡山 義光¹², 田野 俊一¹²

¹順天堂大学医学部付属順天堂医院認知症疾患医療センター, ²順天堂大学医学部大学院脳神経外科, ³順天堂大学医学部大学院脳神経内科, ⁴順天堂大学大学院老年疾患病態解析センター, ⁵株式会社アライブメディア, ⁶コニカミノルタ株式会社, ⁷凸版印刷株式会社, ⁸認知症高齢者研究所, ⁹株式会社ケアコム, ¹⁰エム・ティ・プランニング株式会社, ¹¹三井住友海上火災保険株式会社, ¹²電気通信大学

【目的】認知症介護者負担の高い行動・心理症状（BPSD）の対応は、軽減すべき喫緊の課題である。東京都は、認知症高齢者QOLの向上と家族や介護士の負担軽減を図り、2020年よりAIとIoTを用いた支援システムの確立に向けた研究事業を推進した。【方法】3施設で58名（男女比8:50、年齢:89.5歳±6.2、MMSE 14（IQR 5-19.25））の入居者に、BPSD発症時に介護士がiPadにTag付けを行った。壁面の環境センサーやマットレス下からのセンシングおよびゲーミンから、環境、ビジュアル、バイタルの各データを収集した。機械学習手法は勾配ブースティング決定木解析を行った。【結果】BPSD発症データを取得した44名から学習したモデルを作成し、各パラメータの貢献度を調べ、発症予測の再現率、正解度を算出した。環境因子では、不快指数、熱中症危険度、相対湿度、照度、二酸化炭素濃度相当値が、行動因子では、ふらつき度、睡眠波形値、心拍数の組み合わせが、貢献度が高く発症予測に寄与した。【結論】データ集積が進み、BPSD発症を予測するシステム構築は可能性を見出した。リアルタイムで介護士に返信し早期の対処法を検討し、39のグループホームで大規模検証を行う。

P119 地域基幹病院における不眠時・不穏時指示統一化の経験

加納 裕也¹, 瀬古 健登¹, 高田 幸兒¹, 水野 雄介², 渡邊 淳子², 木村 由紀³, 伊藤 良和³, 山崎 孝佳⁴, 森田 英誉⁵, 朝岡 義博⁶, 松井 亨介⁶

¹豊川市民病院脳神経内科, ²豊川市民病院精神科, ³豊川市民病院看護部, ⁴豊川市民病院薬局, ⁵豊川市民病院診療支援科（臨床心理グループ）, ⁶豊川市民病院リハビリテーション技術科

【目的】豊川市民病院は愛知県東三河地方における地域基幹病院である。2023年4月から認知症サポートチームと精神科リエンチーム主導のもと、入院患者に対する不眠時・不穏時の指示を院内で統一化し運用を開始した。地域病院における指示統一の経験を共有すべく報告する。【方法】2022年4月から薬剤の検討を行い、暫定で作成した統一指示を1つの病棟で試験的に使用し看護師からアンケート調査を行い指示内容を完成した。2023年4月から運用開始後の院内の不眠時使用薬剤について確認した。【結果】指示統一化において一番時間を要したのは院内の採用薬の調整であったが、医療安全部門と薬局と協力し病棟の常備薬まで変更した。薬剤については不眠時の第一選択薬をレンボレキサントとしたため、CYP3A阻害の関係で減量が必要である併用薬の確認が問題に挙がったが、関連する薬剤で院内の使用量が多いものを明記して対応した。医師の受け入れは概ね良好で、各科のクリニカルパスの変更も行っていった。現場の看護師からは使い勝手の良さや効果の実感を確認できたが、既往歴の確認についての課題がみえた。現在まで3か月使用しているが、院内のベンゾジアゼピン受容体作動薬使用の減少が確認できた。【結論】地域基幹病院での不眠時・不穏時の指示の統一化は障壁があるものの実現可能であり、せん妄対策の強化となることが期待される。

P121 地域中核病院の医療従事者が運営する認知症カフェの意義

高橋香代子, 櫻井 利康, 丸山 博子
社会医療法人財団慈恵会相澤病院

【目的】地域中核病院の医療従事者が運営する認知症カフェ（以下、カフェ）の活動実績からその意義を考察する。【方法】2019年度から2022年度に29回開催したカフェの活動日誌をもとに考察した。【倫理的配慮】相澤病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。【結果】参加対象は地域の認知症または疑いのある方（以下、当事者）とその家族で、1回の平均参加者は当事者3.9人、家族4.6人だった。当事者は27人で年齢は61~75歳が7人、76~90歳が20人、疾患はアルツハイマー病15人、パーキンソン病4人、前頭側頭葉変性症2人、その他4人、不明2人であった。スタッフは地域中核病院の脳神経内科医、看護師、作業療法士、理学療法士、言語聴覚士、薬剤師、管理栄養士、介護福祉士、ケアマネジャーの9職種からなり、1回平均7.5職種が活動した。内容は各職種企画のアクティビティやミニ講座、談話、個別相談であった。個別相談は看護師が相談内容を聴取してから対応に適した職種へつないだ。相談総件数は91件で、診断や経過、薬など疾患関連20件、症状や関わり方関連18件、社会資源関連14件、移動や運動関連12件、介護負担関連9件、栄養や嚥下関連8件、その他10件だった。【考察】当事者と家族、医療従事者のみのカフェは一般的なカフェとは異なる。医療従事者は当事者や家族が抱えている気がかりを受け、医療に関する相談にも対応できた。医療従事者が運営するカフェの存在は意義があると考えられる。

P122 軽度認知症者を対象としたゆるめる瞑想の効果梶本 賀義¹, 岸田 悦子¹, 山本 明弘^{2,3}, 浅田 結祐子⁴, 大下 大圓^{3,5},川村 晃右⁶, 早川 博子³, 檜葉 雅人³, 廣西 昌也¹¹和歌山県立医科大学附属病院紀北分院認知症疾患医療センター, ²宝塚医療大学和歌山保健医療学部看護学科, ³和歌山県立医科大学保健看護学部, ⁴浅田クリニック, ⁵飛騨千光寺, ⁶京都橋大学看護学部看護学科

【目的】瞑想やマインドフルネスにはメンタルヘルスの改善効果やストレス軽減効果があり医療現場でも応用されている。大下が開発した「臨床瞑想法」のゆるめる瞑想は高齢者でも短時間で簡便に実践できる。今回、軽度認知症者に対するゆるめる瞑想の効果を検討した。【方法】ゆるめる瞑想は週1回ずつ計4回を1セッションとして開催される。文書にて本研究への参加同意が得られた軽度認知症者（MMSE \geq 21）を対象とした。1セッション前後で認知機能検査（MMSE、HDSR）と心理検査（精神健康調査票30項目版（GHQ30）、UWIST気分チェックリスト20項目版（JUMACLE20））を調査した。第1回瞑想会のみ瞑想前後で血液検査（カテコラミン3分画、コルチゾール、DHEA-S、高感度IL-1 β 、IL-6）を施行した。【倫理的配慮】和歌山県立医大倫理審査委員会にて承認された。【結果】軽度認知症者9名（年齢78.1 \pm 4.8歳、MMSE 25.1 \pm 2.5）を解析した。瞑想会1セッション前後でJUMACLE20のエネルギー覚醒が有意に上昇し（ $p<0.005$ ）、気分の高揚効果が示唆された。MMSE、HDSR、GHQ-30、JUMACLE20の緊張覚醒に差はなかった。初回瞑想前後でコルチゾールとアドレナリンが有意に低下し（ $p<0.05$ ）、生理的なストレス指標の軽減効果と考えられた。【結論】軽度認知症者においてゆるめる瞑想は気分の高揚効果やストレス軽減効果が得られる可能性がある。

P124 せん妄-認知症スクリーニングシステムを導入した認知症ケア実践力向上への取り組み

福島 一欽, 大村 慶子

JA 長野厚生連南長野医療センター 篠ノ井総合病院

【目的】せん妄患者、認知機能低下患者を抽出できるシステムを構築し、それぞれのケアに繋げることで行動心理症状の軽減、ケアの実践力向上に繋がった。急性期病院における認知症ケア実践力向上のために必要な取り組みについて考察する。【方法】1）せん妄ハイリスク患者からせん妄患者をスクリーニング、認知症患者を抽出するフローチャートを作成する。2）各病棟よりリンクナースを選出し、せん妄スクリーニング、ケア内容、記録方法、役割など理解を深める。2022年7月～2023年6月介入患者の「認知症高齢者の日常生活自立度」と「症状の頻度」を点数化し、介入前後の変化を上半期と下半期と比較する。せん妄、認知症ケアに繋がれた記録の有無を集計し考察する。【倫理的配慮】本研究は篠ノ井総合病院倫理審査会の承認を得て行った。【結果】認知機能低下のある患者の「自立度」は上半期+0.29、下半期+0.77、「症状の頻度」は上半期+0.44、下半期+0.81と数値が向上した。記録の有無では上半期60%代から下半期90%代に達した。フローチャート活用によりスクリーニングの機会が増え、せん妄であれば身体面中心のケア、認知症であれば環境調整、コミュニケーション支援など対象に合わせた適切なケアに繋がれた。またリンクナースがシステムを先導する役割を担ったことで病棟スタッフのケアへの意識と対応力が高まったことに繋がった。急性期病院における実践力が向上したと考えられた。

P126 精神科病院に親（認知症等）と子で同時期に入院となった症例についての検討

森 美佳, 佐堀 暢也, 村谷 陽子, 岡田 滋裕, 荒賀 哲也, 松山 賢一, 山下 麻希, 杉田 大輔, 渡邊 史恵, 吉田 昇生, 竹村 幸洋, 元木 郁代, 宮軒 将

医療法人実風会新生病院

【目的】当院は緊急での高齢者の入院対応を行っており、80-50問題のケースも散見される。当院に親と子で同時期に入院となった症例の疾病の分類、入院期間、転帰を検討し、親、子それぞれの治療上、ケースワークでの問題点を明らかにすることを目的とした。【倫理的配慮】本研究は当院の倫理委員会の承認を得て、患者が特定されないように配慮した。【対象】過去15年間に親と子で同時期に入院となった14組について検討した。【結果】年齢は、平均親は73歳、子は45歳であった。精神疾患については親が認知症、気分障害の順に多く、子は統合失調症、気分障害の順に多かった。入院期間は、平均親は88.6日、子は81.5日であった。親子での入院理由として、生活を支えていた方の精神症状の悪化、共依存関係、双方同時に病状の増悪、の順で多かった。転帰としては親は自宅、入所に至るケースもあり、子は自宅が多かった。【考察】今回の調査で、治療上、ケースワーク上様々な問題点が明らかになった。認知症の親が子に生活全般を委ねている場合には、ヘルパーや訪問看護の導入の必要性を感じた。精神疾患を抱えた親あるいは子が入居時の保証人になる時は病院職員による支援を必要とした。転帰においては親が認知症の場合、介護保険などを利用して、入居先が決まるが、子が長期間未治療の精神疾患である場合は入院治療や退院先の選定に難渋したため、入院中より地域移行への取り組みを要すると思われた。

P123 診断後支援から診断前支援へ：当院の若年性認知症に対する支援実態より松井 仁美^{1,2}, 齋藤久美子³, 扇澤 史子¹, 今村 陽子¹, 畠山 啓^{3,4},大森 佑貴¹, 岡村 毅², 古田 光^{1,2,3,5}, 栗田 圭一⁵¹東京都健康長寿医療センター精神科, ²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, ³東京都健康長寿医療センター認知症疾患医療センター, ⁴東京都健康長寿医療センター認知症支援推進センター, ⁵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

【目的】わが国の若年性認知症の多くは認知症疾患医療センターで把握されている。本研究の目的は、板橋区の認知症疾患医療センターである当院の物忘れ外来に65歳未満で初診した者の実態を調査し、若年性認知症の今後の支援のあり方を検討することである。【方法】2021年4月1日から2023年3月31日に当科を65歳未満で初診した症例を特定し、年齢、性別、生活状況、受診経緯、検査所見、診断、発症年齢、診断後の支援状況について診療録を調査した。【倫理的配慮】研究に際し当院倫理委員会の承認を得た。【結果】対象は全53例（36から64歳、平均56.7歳）で18例が認知症と診断され、診断はアルツハイマー型認知症が12例と最多で、男女比12:6、発症から受診まで1.9年、16例が就労中に発症し受診までに5例が失職した。10例が診断後支援を受け、就労や経済的な問題への支援が多かった。【考察】若年性認知症は、有病率が少ないため適切な社会資源に繋がりにくく、発症が稼働年齢と重なるため就労や金銭面の問題も生じやすい。当院では、受診前に相談員と臨床心理士から構成される認知症相談室が状況を聴取し、当事者や家族に対する情緒的情報的な支援を開始しており、診断後支援に切れ目なく繋がっている。一方で、抄録に記載がない軽度認知障害の人も就労や生活の困りごとを理由に受診しており、軽度認知障害の状態からの支援は今後の課題かもしれない。

P125 救急外来受診をきっかけに判明した原発性認知症の2例大嶋 俊範^{1,2}, 岡田雄二郎¹¹荒尾市立有明医療センター脳神経内科, ²荒尾市立有明医療センター臨床研究室

救急外来受診を契機に原発性認知症の診断に至った2症例を経験した。

【症例1】71歳、男性【主訴】反応の鈍さ【現病歴】2週間ほど前から考え込むことが増え、反応が鈍くなった。1週間ほど前からふらつきを認め、昨日からさらに反応が鈍くなり、病院受診の予定も本人が忘れており、夕方救急外来を受診した。【経過】頭部MRIにて左前頭葉・頭頂葉皮質、左尾状核頭部にDWI高信号、ADC低下、FLAIR高信号を認め、右前頭葉、両側頭葉にDWIで淡い高信号を認め入院とした。その後の経過で検査からクロイツフェルト・ヤコブ病の診断に至り、初回入院から約1.5ヶ月で死亡された。

【症例2】82歳、男性【主訴】ぼんやり【現病歴】畑を趣味に奥様と2人で生活も2週間ほど前からトイレの場所を尋ねるようになった。1週間前から服薬管理ができなくなり、独り言を言うようになった。2日前から奥さんの名前が出なくなり、昨日はトイレに行こうとして家の玄関を出た。近医より脳梗塞疑いにて当科紹介受診した。【経過】頭部MRIで脳梗塞様の所見は認めず、髄液検査で細胞数の増加なく脳炎も否定的であった。その後、詳細な病歴確認により、以前より睡眠時の異常行動と幻視を認めていた。後日、MIBG心筋シンチでH/M比の低下を認め、レビー小体型認知症と診断した。内服や介護保険利用を調整し、初診から約4ヶ月後に開業医に診療を依頼した。【倫理的配慮】発表にあたり2症例とも書面で家族に同意を得た。

P127 アルツハイマー型認知症者の身体的訴えの低下藤沢 知里^{1,2}, 梅垣 宏行¹, 中嶋 宏貴¹, 渡邊 一久¹, 小宮 仁¹,山田 洋介¹, 田島 富彦¹, 杉本 大貴², 櫻井 孝²¹名古屋大学地域在宅医療学老年科学, ²国立長寿医療研究センター予防科学研究所

【目的】アルツハイマー型認知症（AD）患者で、ステージの進行に伴う身体的訴えの変化について調査する。【方法】国立長寿医療研究センターもの忘れ外来通院中の4585人の患者【1036人のnormal cognition（NC）群、1712人のamnestic mild cognitive impairment（aMCI）群、1837人の軽度AD群】に対して、めまい、膝の痛み、目の見えにくさ、聞こえにくさ、もの忘れの不安、転倒の不安の有無をご本人と家族から調査した。同時に患者本人のうつ状態、身体機能も採取した。これらの採取した項目が、NC群に比べて、aMCI群や軽度AD群でどのように違うのか、多変量logistic回帰分析を用いて調べた。【倫理的配慮】国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の審査を受け承認されている。【結果】NC群に比べてaMCI群、軽度AD群ではともに身体機能の有意な低下を認めた。一方、NC群に比べて、aMCI群の段階からももの忘れの不安は2.3倍に増加していたが、身体的な訴えは8~5割程度に全て有意に低下していた。軽度AD群ではもの忘れの不安は4.3倍に増加していたが、身体的な訴えはNCに比べて7~5割程度に低下した。【考察】AD患者のもの忘れの不安はNC群に比べて、aMCI群では有意に増加していたが、一方身体機能も低下しているにも関わらず、身体的な訴えはaMCIの段階から低下し、軽度ADではさらに低下した。この解離は、転倒などにつながる可能性があり実地臨床で注意していかなければならない。

P128 急性期病棟に入院した認知機能低下のある患者の転帰による比較

碩 みはる¹, 永井久美子¹, 玉田 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】急性期病棟に入院する認知症患者は増加しているが、自宅に退院できず転院となる例も少なくない。認知症患者が地域で生活を続けていく為、退院先が変わりうる患者を入院中に把握し介入することは重要である。今回、認知機能低下のある当院入院患者の転帰とその実態を調査することを目的とした。【方法】2021年1月~2022年12月に杏林大学病院・高齢診療科に入院した361名について解析を行った。認知機能低下のある患者とない患者に関し、年齢、性別、転帰、Activity of Daily Living (ADL) 低下率、高齢者総合機能評価 (CGA) として CGA7, ADL (JABC), Charlson Comorbidity Index (CCI) を比較した。また認知機能低下患者の転帰において、自宅へ退院した患者と転院した患者についても同様の項目を比較した。【結果】認知機能低下のある患者はない患者に比較し、CGA7は低く (2.8 vs 1.9, p=0.005)、CCIは高く (1.6 vs 2.2, p=0.000)、入院前と異なる場所への退院率が高かった (25% vs 48%, p=0.000)。認知機能低下患者のうち、転院患者は自宅退院患者より CGA7 が有意に低かった (p=0.008)。【結論】認知機能低下のある患者はない患者に比較して転院率が高かった。一方で認知機能低下患者のうち転院した患者は、入院時 CGA7 で意欲が低かった。入院時に CGA7 で低下がみられる患者に対する退院へのアプローチを検討する必要がある。

P130 都市部地域住民を対象とする認知機能低下と虚血性心疾患発症との関係：吹田研究

川内はるな¹, 松本 知沙³, 加藤 有花^{1,2}, 中尾 葉子¹, 寺本佳楠子⁴, 安井 裕香⁵, 野坂 咲耶¹, 前田さおり¹, 高 王其¹, 寺本 将行¹, 小久保喜弘¹

¹国立循環器病研究センター健康診部, ²大阪大学大学院医学系研究科, ³東京医科大学健康予防医学センター, ⁴国立循環器病研究センター医学統計研究部, ⁵同志社女子大学生活科学研究科

【目的】地域住民対象とした認知機能低下とその後虚血性心疾患 (CHD) 発症に関する知見は少ない。そこで、地域住民を対象に認知機能低下とその後 CHD 発症との関連について検討した。【方法】性年代階層別に無作為抽出され、1990~99年に研究へ参加した50歳以上の男女に、Mini-Mental State Examination (MMSE) を実施した。認知機能低下は、MMSE 27点以上を正常、24~26点を軽度認知障害 (MCI)、23点以下を認知症と定義した。心筋梗塞、冠動脈形成術やバイパス術施行、心臓突然死を合わせて CHD 発症と定義し、2013年まで追跡した。MMSE 階層別の CHD 発症ハザード比 (HR) を Cox 比例ハザードモデルにて算出した。調整変数は吹田スコアの構成因子を用いた。【結果】CHD 既往のない男性2,454名、女性2,878名にて、ベースライン時の有病率は MCI 7.6%、認知症 1.4% であった。平均 14.3年追跡期間中に、259名が CHD を発症した。正常群に対する男性 MCI 群と認知症群の CHD 発症リスクはそれぞれ、年齢調整 HR で 1.63 (95%CI 1.01-2.63)、2.37 (1.05-5.36)、多変量調整 HR で 1.92 (1.16-3.16)、1.71 (0.74-3.95) であった。認知機能低下群 (MCI 群+認知症群) における CHD 発症リスクは、年齢調整 HR で 1.76 (1.15-2.70)、多変量調整 HR で 1.86 (1.20-2.90) であった。女性ではいづれも有意な関連は認められなかった。【結語】地域住民において、男性の認知機能低下は CHD 発症のリスク因子である。研究協力者：鹿島レナ

P132 運転適性スクリーニング検査の妥当性検証：既知の実行機能検査との関連

河野 直子¹, 増田奈央子², 篠原 一光², 石松 一真³, 木村 貴彦⁴
¹大阪公立大学大学院, ²大阪大学大学院, ³滋慶医療科学大学大学院, ⁴関西福祉科学大学

【目的】路上走行試験の運転成績は実行機能、中でも抑制機能と関連する (Adrian, et al., 2019)。本研究では運転適性の机上スクリーニング検査として開発された運転サイモン課題 (DST: 河野他, 2022a; 2022b) の各指標について、既存の実行機能検査の成績との関連を検討した。【方法】18-61歳の84名に対して、DSTに加えて Cognitive Flexibility Test (CF), Incompatibility test (IT), 新ストループ検査 II (ST), WAIS-III 成人知能検査法日本版より語音整理課題 (LN) を実施した。本研究は大阪大学大学院人間科学研究科行動学系研究倫理委員会の承認 (HB022-039) に基づき実施された。【結果】相関分析の結果、DSTの単純及び運転条件下の反応時間 (RT) と IT の各指標、CFの数字単独、アルファベット単独、切替の各条件の RT との間に中程度から大きい正の相関が認められ、特に DST, IT 双方で不適合条件である場合に大きい正の相関が認められた。DSTの単純条件下の RT と ST のストループ干渉率との間に中程度の正の相関が、DSTの運転条件下の RT と ST の逆ストループ干渉率との間に中程度の負の相関が認められた。また、DSTの単純・適合条件下のエラー数と LN 得点との間に中程度から大きい負の相関が認められた。【結論】DST 指標、特に運転・不適合条件下の RT は Adrian, et al. (2019) で測定された IT と ST (抑制)、CF (切替)、LN (更新) の成績を反映し、運転適性の机上スクリーニング検査として一定の妥当性を有する。

P129 認知症患者の家族の介護負担に及ぼすサルコペニア、年齢、性別の影響：包括的分析

ZENG DERONG¹, 川崎 照晃², 秋口 一郎², 福井香代子², Wu Bei³, 木下 彩栄¹

¹京都大学医学研究科, ²京都認知症総合センター, ³New York University Rory Meyers College of Nursing

【目的】本研究の目的は、サルコペニアと認知症患者の家族介護負担との関連性を明らかにすることである。【方法】認知症患者615人を対象に、身長、性別、教育年数等の変数を収集。認知能力は MMSE、TMT、Kohs Block Design Tes、WMS.R を用いて評価した。神経科医が神経心理学的検査や MRI を用いて認知機能評価を実施した。また、家族の介護負担は、地域包括ケアシステム認知症アセスメントシート 21項目と Zarit 介護負担で測定した。【結果】患者の平均得点は以下の通り：年齢 83.3歳 (SD=6.1)、MMSE: 21.99 (±5.13); TMTA: 111.81; TMTB: 149.93; Kohs Block Design Test: 68.97; WMS.R 総合記憶指数: 44.1 (±13.66); 教育年数: 6.88 (±3.6); 家族介護者の介護負担の平均スコアは、Zarit: 24.7; DASC-21: 20.56。ステップワイズ多変量回帰の結果、サルコペニア (P = 0.0059)、年齢 (P = 0.00792)、性別 (男) (P = 0.00234) は Zarit スコア と有意に関連し、これらが介護者の負担を増大させる可能性が示された。【結論】認知症患者の家族の介護負担の多面的な性質を明らかにし、患者のサルコペニア、年齢、性別 (男) が有意な要素として確認された。

P131 訪問診療をうける高齢認知症患者の Advance Care Planning の現状

渡邊 一久¹, 山田 洋介¹, 藤沢 知里¹, 中嶋 宏貴¹, 鈴木 裕介², 梅垣 宏行¹

¹名古屋大学医学部附属病院老年内科, ²名古屋大学医学部附属病院地域連携・患者相談センター

【目的】Advance Care Planning (ACP) は療養について患者・家族と医療者が話し合うプロセスである。本研究では報告の少ない訪問診療における ACP の現状を報告する。【方法】2020年から当科が行っている訪問診療のコホート研究 (ONEHOME) の登録データを用いた。初診時に年齢、性別、併存症、介護者の有無、認知症自立度、Barthel Index (BI)、QOL などが登録され、その後の入院または外来受診などのイベントを追跡した。ACP の項目としては、書面作成、代理決定、蘇生方針、救急搬送希望、人工栄養方針の有無が登録された。【倫理的配慮】名古屋大学生命倫理審査委員会の承認を経て行われている。【結果】72名の患者が登録された (女性 59.7%、平均 89.0歳、認知症自立度中央値 2b)。書面作成、代理決定者、蘇生方針、救急搬送希望、人工栄養方針それぞれについて、15.3%、41.7%、48.6%、50.0%、34.7% が既に明らかにしていた。単変量解析では、書面作成は介護者がいない QOL の低い患者に、代理決定は介護者のいる BI の低い患者に議論が行われている傾向があった。またそれぞれの ACP 項目を調整した上でイベント数に対する重回帰分析を行うと蘇生方針が独立して関連していた ($\beta=0.343$; 95% CI = 0.015 to 0.833; p=0.042)。【考察】訪問診療をうける高齢認知症患者の ACP は多様な患者背景を反映しているが、どうすれば効果的に ACP を促進できるかについて今後も検討していく必要がある。

P133 通所リハビリテーションを利用する認知症高齢者の趣味活動と QOL との関連

田中 尚文¹, 王 尹容², 大内 義隆³, 糟谷 昌志⁴

¹埼玉医科大学国際医療センターリハビリテーション科, ²東北福祉大学健康科学部リハビリテーション学科作業療法学専攻, ³東北医療福祉事業協同組合 仙台事務所介護事業推進室, ⁴宮城大学大学院事業構想学研究科

【目的】介護老人保健施設の通所サービスを利用する認知症高齢者の趣味活動の有無と QOL との関連を検討した。【方法】65歳以上の通所サービス利用者で、MMSE スコアが10点以上23点以下であった76人 (女性47人、年齢 82±7歳) に対して、趣味活動に関するアンケート調査を実施し、Quality of Life in Alzheimer's Disease (QOL-AD) を用いて QOL を評価した。その他、Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15) と Apathy Evaluation Scale (AES) を評価した。そして、趣味の有無で2群に分け、年齢、性別、要介護度、MMSE スコア、GDS-15 スコア、AES スコア、QOL-AD スコアを2群間で比較した。また、趣味の有無を独立変数、QOL-AD スコアを従属変数として共分散分析を行った。【結果】趣味あり群は57人 (女性37人、年齢 80±8歳)、趣味なし群は19人 (女性10人、年齢 83±7歳) であった。年齢と性別は両群間で有意差を認めなかった。要介護度は趣味あり群の方が趣味なし群よりも有意に軽く (p<0.01)、MMSE スコアは有意に大きく (p<0.01)、GDS-15 スコアと AES スコアは有意に小さかった (それぞれ p<0.05, p<0.01)。年齢、性別、要介護度を共変量とした共分散分析の結果、趣味あり群の QOL-AD スコアは趣味なし群よりも有意に大きかった (p<0.05)。【考察】通所サービスにおいて、趣味活動を行っていない認知症高齢者に趣味活動ができる場を提供することは QOL の向上につながる可能性があると考えられた。

P134 新型コロナウイルス感染症認知症患者死亡例の検討

齋藤 和幸^{1,2}, 高野 綾香², 横溝 直子², 石井 一之³, 森田 瑞生³, 相川 丞³, 小野 剛³, 山本 慶郎³, 幸田 圭太³, 和田 義明³
¹日産厚生会玉川病院脳神経内科, ²日産厚生会玉川病院感染管理室, ³日産厚生会玉川病院内科

【背景】高齢者及び重症化リスクのある新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 死亡者数は少なくない。【目的】COVID-19 認知症患者死亡例について後方視的に検討する。【方法】2023年4月末日(第8波)までにCOVID-19の診断で入院加療を行った1,187例(男:女=612:575),70歳以上の死亡52例中,認知症の診断20例の特徴を検討する。【結果】男:女=12:9,年齢:90.4±8.0歳,発症:2.6±3.0日で入院,入院経路は自宅:8例,施設:6例,他院クラスター:1例,院内クラスター:6例,入院期間:30.7±39.8日,重症度は軽症-中等症1:10例,中等症2:9例,重症:2例であった。変異株はδ:3例,ο:11例,不明:7例であった。入院時 Barthel index:17.9±23.7, Clinical Frailty score:6.1±2.2, Katz index:2.5±3.0, 主な既往歴は嚥下性肺炎:8例,心疾患:4例,糖尿病:5例,高血圧症:5例であった。主な入院時検査 ferritin:901.1±1060.0 ng/ml, D-Dimer:9.96±24.9 µg/ml, LDH:272.6±90.7 U/L, CRP:6.65±5.04 mg/dl, また肺炎像なし:3例,片側:4例,両側:14例であった。主な治療薬は Remdesivir:11例, Dexamethasone:6例, Favipiravir 2例で16例でO2投与を必要とし,1例は侵襲的人工呼吸器管理となっていた。男女群間において女性群が有意に高齢(男:女=87.3±6.8:94.6±7.3歳)で,男性群で血清 Alb 値(男:女=2.83±0.52:3.20±0.22 g/dl)が低い傾向にあった(P=0.08)。【考察・結論】認知症及びADLの低下は死亡のriskとして知られており,本研究でも同様の結果であった。

P136 公認心理師教育課程大学院生の認知症外来での実習の考察

玉田 真美¹, 永井久美子², 碩 みはる², 神崎 恒一²
¹杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター, ²杏林大学医学部高齢医学

【目的】心理職初級国家資格である公認心理師を養成するため,2018年4月に本学保健学部臨床心理学科が新設された。当センターでは,初年度より実習の受入れを開始し,2022年度に第1期生の大学院生の実習を開始した。教育現場や精神科で活躍が多い心理職であるが,認知症外来にも必要とされている。当センターは高齢者が運営するもの忘れ外来であり,ここでの実習で身につけられることや今後の課題を検討する。【方法】2022年9月~2023年1月までに実習(1日7時間,14日間,3グループ,平均陪席患者14名)へ来た8名(22~24歳)の学生を対象とし,質問紙によるアンケートを実施した。回答は無記名で,実習終了後に配布し回収を行った。【結果】アンケートを配布した8名中7名より回答が得られた。「認知症の病型」,「診断までの流れ」,「認知機能検査」,「それ以外の検査」,「歩行検査やフレイル」,「非薬物療法」は全員が「理解した」,「まあまあ理解した」と回答した。一方で,「家族支援」,「介護保険」は「あまり理解できなかった」,「まったく理解できなかった」の回答が半数であった。【考察】学生が直接触れられた事柄については理解が深まったようである。一方で,陪席した患者の状態に差があり,家族支援や介護保険を必要としない方もいたため,直接触れる機会がなかった学生も出てしまった。実習内容に工夫が必要である。今回の結果を今後の実習指導にいかしていきたい。

P138 拡散尖度画像を用いた認知機能正常高齢者における認知予備能と微細構造との関連の調査

松本奈々恵¹, 杉本 大貴¹, 山下 典生², 森 太志², 黒田佑次郎¹, 藤田 康介¹, 内田 一彰¹, 岸野 義信¹, 佐々木真理², 荒井 秀典¹, 櫻井 孝¹
¹国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, ²岩手医科大学医薬薬学総合研究所

【目的】水分子の拡散が制限される灰白質の構造情報を詳細に取得できる拡散尖度画像(DKI)を用いて,認知機能が正常な高齢者における認知予備能と脳の微細構造との関連を明らかにする。【方法】MMSEが28点以上かつMoCAが26点以上の65歳以上の高齢者に対し,MRIを用いて頭部DKIを撮像した。また,認知予備能を表す指標として教育年数を調査した。またDKIより微細構造を表す指標であるMean Kurtosis(MK)を算出し,Advanced Normalization Toolsを用いて各領域の平均値を求めた。統計解析は,目的変数に各領域のMK,説明変数に教育年数,調整変数に年齢,性別を入れ,重回帰分析を行った。【倫理的配慮】当センターの倫理・利益相反委員会の承認を得た(No.1468)。【結果】参加者18名(年齢:71.4±4.2,教育年数:13.5±1.9)のうち,自己申告による左利きと脳画像解析に適さない者を除外し,16名を解析に用いた。その結果,左上頭頂葉(β=0.6,β=0.6),左右角回(β=0.5,β=0.6)などのMKと教育年数に正の相関がみられた(p<0.05)。【結論】本研究において認知予備能を表す指標である教育年数が高いほど上頭頂葉,角回などの複数の領域において構造が複雑であることが示された。

P135 神経変性バイオマーカー探索のための血漿 Neurogranin 比の解析

金子 直樹¹, 高橋 亮太¹, 加藤 隆司², 新畑 豊², 関谷 禎規¹, 岩本 慎一¹, 田中 耕一¹, 中村 昭範², BATON study group²
¹株式会社島津製作所, ²国立長寿医療研究センター

【目的】Neurogranin(Ng)は78アミノ酸からなるシナプス後タンパクでありシナプス可塑性に関与する。本研究ではNg断片を含む多種類のNg分子種を検出可能なIP-MALDI-MSを用いて神経変性バイオマーカーを探索した。【方法】認知機能正常者(CN)68例,軽度認知障害30例,アルツハイマー型認知症(AD)33例,非アルツハイマー型認知症(non-AD)27例の血漿NgをIP-MALDI-MSで測定した。PiB-PETによりβ陽性/陰性を判定した。【倫理的配慮】本研究は国立長寿医療研究センター及び島津製作所の倫理委員会の承認を得た。【結果】血漿中の2つのNg分子種のシグナル比(Ng比)を算出した。CN群とAD群またはnon-AD群のNg比の差を解析した結果,AD群またはnon-AD群で有意に高く,ROC解析で0.80以上のAUCを示したNg比は5種類(e.g.Ng53-75/Ng52-75比,Ng53-78/Ng51-75比)見つかった。これらはMMSEとも有意に相関していた(p<-0.400)。【考察】AD脳ではNgのIQドメイン(a.a.33-46)で切断されることが報告されており,それによりNgの機能が喪失すると示唆されている。Ng比の変動はこの脳内変化を反映している可能性があり特にシナプス障害の血液バイオマーカー候補として期待される。

P137 神経心理学的検査における下位項目の活用可能性

小林 桃子¹, 柴宮 溪太¹, 保子 英之², 平田 容子³, 深沢 敬亮⁴, 市川小百合⁴, 嶋原 良仁^{1,2,5}

¹社会医療法人熊谷総合病院リハビリテーション科, ²社会医療法人北斗北斗病院精密医療センター, ³社会医療法人熊谷総合病院物忘れ・認知症外来, ⁴社会医療法人熊谷総合病院臨床検査科, ⁵社会医療法人熊谷総合病院精密医療センター

【目的】認知症の診断に伴う神経心理学的検査には,健常群と認知症群のカットオフ値が定められているものも多く,患者の認知機能水準を評価する上で非常に有用である。しかし総得点だけでなく,各下位項目の成績についても疾患別の特性が見られることは知られている。本研究では,各検査の下位項目の中で健常群と患者群の差をより鋭敏に捉える項目があるのか検討した。【方法】当院物忘れ外来または脳機能ドックにおける神経心理学的検査としてMMSE-Jを受けた282名(77.1±8.4歳),HDS-Rを受けた286名(77.0±8.4歳),FABを受けた341名(77.7±8.0歳)を対象とし,それぞれ健常群,MCI群,AD群,DLB群,FTD群,VaD群,混合群の各群間の下位項目の得点比率をカイ二乗検定を用い比較した。【倫理的配慮】患者およびその家族より,匿名化したデータの研究への再利用の同意を得た。また,本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。【結果】MMSE-Jでは[時に関する見当識][場所に関する見当識][注意と計算][再生]で,HDS-Rでは[日時の見当識][計算][数字の逆唱][言葉の遅延再生][物品記憶][言葉の流暢性]で,FABでは[類似性][語の流暢性][運動系列][Go/No-Go]で,健常群とその他の6群との間に差が見られた。【考察】本研究の結果より,認知症のスクリーニングや診断に伴い神経心理学的検査を活用する際に,一部の下位項目による比較も評価の参考になることが示された。

P139 脳波基礎律動の変化:アルツハイマー型認知症と前頭側頭型認知症の比較

中山顕次郎¹, 根本 清貴², 新井 哲明²
¹筑波大学大学院人間総合科学学術院人間総合科学研究群, ²筑波大学医学医療系精神医学

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)では脳波基礎律動の徐波化がみられる。前頭側頭型認知症(FTD)の脳波では,周波数解析でθ帯域のパワーの上昇や,優勢な周波数帯が複数現れることなどが報告されているが,一貫した定説は得られていない。本研究ではα・θ帯域のパワーに着目し,FTDの脳波変化をAD・健常者と比較した。【方法】解析対象のOpenNeuro ds004504には88名(AD群36名,FTD群23名,健常群29名)の安静閉眼時脳波が含まれている。脳波をEEGLABにより前処理し,4秒間ごとに分割してパワースペクトル密度(PSD)を求め,平均化し安静時PSDを得た。後頭部のPSDから,θ帯域(4-7Hz),α帯域(8-12Hz)のパワーとα/θパワー比を求め,一元配置分散分析により群間比較した。【倫理的配慮】データセットはアリストテレス大学AHEPA大学病院で倫理委員会の承認を得て作成され,匿名化され公開されているものである。【結果】α・θ帯域のパワー,α/θパワー比のいずれでも,3群間で有意差がみられた。事後解析では,α帯域のパワーおよびα/θパワー比はAD群・FTD群ともに健常群と比較して有意に低下していた。θ帯域のパワーは,AD群・FTD群ともに健常群と比較して有意に大きく,またAD群はFTD群と比較して有意に大きかった。【考察】健常群と比較したFTDの脳波変化はADと同様一方で,θ帯域のパワーはADに比して小さく,脳波解析によりFTDとADを鑑別できる可能性が示唆された。

P140 安全運転診断（エールドライブ）を利用して運転支援を行った症例報告

中山 聖悟, 園原 和樹

医療法人社団敬仁会桔梗ヶ原病院認知症疾患医療センター

当センターには高齢者の運転免許更新に関連して受診に至る事例を多く認めるが、一般的に認知症に関係した運転技能の評価方法と判断基準は確立されていない。そこで今回は外部の運転診断サービス（エールドライブ）を用いて運転能力を評価し、運転支援を行った症例について報告する。本例発表にあたり、個人情報の保護について説明を行い、本人・家族から同意を得た。エールドライブとは一般社団法人高齢者安全運転診断センターが提供している高齢者安全運転診断サービスで、「ドライブレコーダーで実際の運転を撮影し、運転映像データを解析し、利用者に「安全運転診断結果表」と、特徴的なシーンをまとめたDVDが提供される。症例は76歳男性。約2年前から言葉の出にくさが出現し、今回は運転評価を目的に当センターへ受診した。一連の検査からMCIレベルの原発性進行性失語症と診断されたが、言語障害のため運転ルールに従えるか懸念されたためエールドライブを導入して運転評価を実施した。その結果、標識理解などに問題が無いことが確認され運転は可能と判断された。その後、継続的な支援を行っていく中で将来的に運転が不必要な都市地域へ住環境を変更させるというゴール設定を本人・家族が行うことができた。今回は運転診断サービスの利用が運転評価だけでなく社会的支援にも繋がった事例であり、今後外部サービスの利用も運転評価の一つのツールとして有用である可能性が示された。

P142 アルツハイマー型認知症との鑑別し苦慮した慢性外傷性脳症の1例

芳野 弘^{1,2}, 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 内科

【目的】慢性外傷性脳症（CTE）は繰り返す頭部外傷に続発する進行性の脳変性疾患である。CTE、ボクサー脳については広く知られているものの、症例報告はPUBMEDにて検索したところ70件と多くない。今回はアルツハイマー型認知症（AD）との鑑別し苦慮した慢性外傷性脳症の1例を経験したので報告する。【症例】63歳男性。主訴：物忘れ。現病歴：従来独居で警備員として勤務中であったが20XX-1年春頃から物忘れを同僚に指摘される。20XX年年初頃当院物忘れ外来を受診した。既往歴：48歳自動車交通事故（頭部外傷なし）。職歴：29歳まで11年現役のプロボクサー。神経学的所見：特記すべき所見なし。神経心理検査：MMSE 23, CDT 7, Rey 複雑図形模写 10.5点, 3分後, 30分後再生不可, Logical memory 即時再生 2点, 30分後再生不可, TMT-A: 82秒, TMT-B: 240秒。頭部MRI：両側海馬委縮を認める。脳血流SPECT：3D-SSPにて両側前頭葉と右優位に頭頂前頭葉で血流低下。【倫理的配慮】発表に際し本人と家族から口頭、書面での同意を得た。【考察】問診や画像上CTEのみならずADの併存の可能性も示された。外傷性脳損傷（TBI）はADのリスク因子であるという過去の報告もある。【結論】CTEの診断は複雑であり詳細な問診、神経心理検査、画像診断は重要である。

P144 Nobiletinのアミロイドβ凝集抑制効果の検証

中野 博人, 森 誠, 疋島 貞雄, 南川 靖太, 村松 大輝, 坂下 泰浩,

小野賢二郎

金沢大学附属病院脳神経内科

【目的】アミロイドβ（Aβ）は、Alzheimer病（AD）の主要な病理所見の1つである老人斑を構成する原因タンパク質である。Rosmarinic acidやMyricetinといった様々なポリフェノール化合物にAβ凝集抑制効果があることが知られている。今回、我々はポリフェノール化合物の中でフラボノイドに分類されるNobiletinのAβ凝集抑制効果を*in vitro*実験系を用いて明らかにし、ポリフェノール化合物におけるAβ凝集抑制効果の分子メカニズムを考察する。【方法】Nobiletin存在下での野生型Aβ（WT-Aβ）の凝集過程をチオフラビンT（ThT）分析や円二色性スペクトル解析、photo-induced cross-linking of unmodified proteinsを用いて解析する。【結果】Nobiletin存在下では濃度依存性にWT-Aβの凝集は抑制された。また円二色性スペクトル解析ではNobiletinがWT-Aβのβシート構造への構造変化を抑制していることが明らかとなった。【考察】NobiletinはWT-Aβの約10分の1の分子量の化合物である。そのため、NobiletinはWT-Aβの特定の構造に結合することで凝集を抑制している可能性がある。今後、NobiletinとWT-Aβの分子間結合を核磁気共鳴（NMR）といった実験を追加して解析する。

P141 奈良県西和医療センターでの認知症ケアチームの立ち上げと1年間の活動

岡山 悟志¹, 内蘭 麻紀², 市橋 恒男², 川上 歩², 永松 和彦²,

吉田 佳世², 西川 照², 北羅ひとみ², 小川 敦弘³

¹奈良県西和医療センター認知症ケアチーム, リハビリテーション科, 循環器内科, ²奈良県西和医療センター認知症ケアチーム, ³小川内科（内科, 消化器内科, 心療内科）

当院は奈良県西和地域の急性期医療を担う中核病院である。2022年12月に認知症ケアチームを立ち上げた。著者はこれまで認知症診療に携わったことがなく心療内科医のサポートを受けながら認知症ケアチームを組織した。認知症ケアカンファレンスとラウンドを実施し認知症患者が看護、検査、治療を安全に受け入院生活を安心して送れるよう支援している。医師は現病歴、検査結果、治療経過を把握し、認知症の原因疾患について考え、認知症に対する最終的な治療方針を決定する。老人看護専門看護師はコミュニケーション法のアドバイスや環境面での工夫、多職種カンファレンスと病棟ラウンドの記録、認知症についての院内研修の企画と運営、病棟看護師との情報共有を行う。作業療法士はMMSEやCTSD、Barthel Indexを用いて認知症患者の状態を客観的に評価し報告する。薬剤師はせん妄リスクのある薬剤をスクリーニングし該当薬剤の中止または他剤への変更を提案する。また、抗認知症薬、抗精神病薬、睡眠薬の適切な選択と用法用量を推奨する。管理栄養士は栄養状態を把握し食事の種類や形態の変更、補助食品の追加を提案する。患者支援センターは自宅環境や家族背景を調査し社会資源の活用を提案する。1年間の活動を通じて、急性期病院入院という環境変化が認知症やせん妄を増悪させていると感じている。院内デイケアは解決策の1つであると考えており、今後、検討していきたい。

P143 抗Aβオリゴマー抗体の持続的なAβ凝集抑制作用の検討

天野 晶子¹, 三條 伸夫¹, 荒木 亘¹, 永田 哲也^{1,2}, 中木戸 誠^{3,4},

松原 悦朗⁵, 安楽 泰孝^{6,8}, 津本 浩平^{3,4,7}, 片岡 一則⁸, 横田 隆徳^{1,2}

¹東京医科歯科大脳神経病態, ²東京医科歯科大TIDEセンター, ³東大バイオエンジニアリング, ⁴東大化学生命工学, ⁵大分大神経内科学講座, ⁶東工大物質理工学院, ⁷東大医科学研究所, ⁸川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター

【目的】我々はこれまでに抗Aβオリゴマー（AβO）フラグメント抗体（Fab）をアルツハイマー病（AD）モデルマウスに投与し、毒性Aβ種除去や認知機能低下抑制などAD病態改善効果を報告した。本研究では、抗AβO抗体によるAβ凝集抑制作用を検討した。【方法】Aβ42のみ、Aβ42+抗AβO抗体、Aβ42+抗Aβ配列認識抗体（Bapineuzumab, 3D6）、Aβ42+抗Aβ凝集体特異的抗体の各混合液を、凝集体存在下で蛍光を発するThioflavin Tと共に37°Cで13時間インキュベート後、経時的に蛍光を測定しAβ42凝集率を評価した。【倫理的配慮】東京医歯大の承認下で研究を実施。【結果】Aβ42の凝集は、抗AβO抗体を加えた場合のみ持続的な抑制効果を示し、12時間目にも99%の高い抑制率を示した。3D6も抗凝集作用を示したが、8時間目以降は経時的に凝集率が増加した。抗Aβ凝集体特異的抗体は、3時間目以降は抗AβO抗体に比べ凝集抑制効果が低下したが、6時間目以降に再び抑制率が増加し、10時間目以降は3D6抗体よりも高い抑制率を示した。【結論】抗AβO抗体のみが、長期間持続的に核や高次凝集体形成などのAβの凝集過程に抑制効果を示すことがわかった。3D6は高次の凝集体形成抑制効果が低く、対照的に抗Aβ凝集体抗体は高次凝集体に効果を発揮し、インキュベート中の凝集抑制率が変動したと考えられる。各抗体の凝集抑制効果の差が、ADモデルマウス投与時のAβプラークの形態差などに関与した可能性がある。

P145 DOHaD仮説に基づく早期老化メカニズムの解明

田中 智子¹, 斎藤 貴志², 西道 隆臣³, 吉種 光¹

¹東京都医学総合研究所基礎医学研究分野, ²名古屋市立大学・大学院医学研究科, ³理化学研究所・脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム

【目的】胎生期や発達期における環境要因や経験が、長いライフスパンを超えて成人期や老年期の疾患発症リスクに強い影響を及ぼすことが知られており、これはDevelopmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 仮説とも呼ばれる。本研究では、発達期の環境要因による老化の加速メカニズムを理解し、健康寿命の延伸方法を提案することを目的とする。【方法・結果】ヒト変異アミロイド前駆体タンパク質（APP）ノックインヘテロマウスを用いて、limited bedding and nesting などによる発達期ストレスを与えた。その結果、非ストレス群と比較して早期に、前頭前皮質における老人斑の形成やミクログリアの形態変化、血管の狭窄と血液脳関門の破壊、マウスの空間記憶テストにおける認知機能低下などのアルツハイマー病様症状が観察された。興味深いことに、このような発達期ストレス処置群における早期アルツハイマー病様症状は、骨髄移植によって強力に抑制された。【考察】発達期ストレスは、造血系・免疫細胞の機能を長期的に異常活性化させることにより、成人期や老年期における老人斑や認知機能障害などのアルツハイマー病の発症リスクを上昇させると考えられる。

P146 AD モデルマウスにおける老人斑検出の最適化

角田 伸人¹, 吉村 陸哉¹, 宮坂 知宏^{1,2}, 舟本 聡¹, 池川 雅哉¹,
斎藤 貴志^{3,4}, 西道 隆臣⁴
¹同志社大学生命医科学部医学生命システム学, ²日本大学薬学部薬学科, ³名古屋市立
大学大学院医学系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
神経老化制御研究チーム

【背景】老人斑の病理的な解析を行う際、胃酸が抗原賦活化剤のひとつとして使われてきた。この賦活化法をアルツハイマー病 (AD) モデルマウス APP^{NL-G-FNL-G-F} 脳に適用すると、Arctic 変異を有したアミロイドβタンパク質 (Aβ) であっても老人斑から一部の Aβ が溶出する。これより形態が崩壊ため、ヒト脳との比較や、共局在するタンパク質の詳細な解析が困難であった。本研究では、マウス脳に適した老人斑の形態学的解析方法を検討した。【実験方法】各月齢の AD モデルマウスより脳を摘出後、4% PFA、プアン固定液、デービットソン固定液でした。これらのパラフィン包埋切片を胃酸で抗原賦活化の後、各 Aβ に対する抗体を用いた免疫染色法を行なった。【結果】4% PFA で固定した脳切片と比較すると、プアン固定液とデービットソン固定液では、老人斑からの Aβ 溶出が抑制された。これで固定した老人斑は中心に Aβ42 が蓄積し、その Aβ42 を取り囲むように Aβ38 が蓄積していた。この蓄積形式は、4ヶ月齢と10ヶ月齢の APP^{NL-G-FNL-G-F} でみられた。また同様な蓄積は、APP^{NL-FNL-F} でも見られた。しかし PFA で固定した場合、Aβ42 は検出できなかった。また老人斑と共局在するミクログリアの検出は、固定液により検出感度が変化した。老人斑の形態解析や共局在タンパク質を形跡するための固定液は、検出対象タンパク質により適したものが必要である。

P148 ミクログリア含有ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いた Aβ 誘発細胞応答性の解析

安藤ももな¹, 原田 考輝¹, 西村 周泰^{1,2}, 山田 志歩¹, 岩崎 良太¹,
高田 和幸¹
¹京都薬科大学シナジラボ, ²同志社大学大学院脳科学研究科脳回路機能創出部門

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者脳では、免疫担当細胞ミクログリアのサブポピュレーションである疾患関連ミクログリア (DAM) が見つまっている。また、AD の神経障害にはアミロイドβ (Aβ) オリゴマーや老人斑の凝集点 (ホットスポット) の関与が示唆されている。本研究では、ヒト iPS 細胞から作製したミクログリアを含有する脳オルガノイドに Aβ を処置し、AD モデルとしての有用性を解析した。【方法】ヒト人工多能性幹 (hiPS) 細胞から神経スフェアとミクログリア前駆細胞 (hiMac) を作製して共培養した。安定したオリゴマーを形成する O-acyl isoAβ₁₋₄₂ を用い、神経毒性やミクログリアの応答反応を WST-8 アッセイ、共焦点レーザー顕微鏡やウェスタンブロット法で解析した。【倫理的配慮】ヒト iPS 細胞を用いた本実験は京都薬科大学倫理委員会の承認を受けた。【結果】脳オルガノイドにおいて Aβ はホットスポット様の複雑な表面構造をもつブランクを形成し、顕著な神経障害が引き起こされた。hiMac 共培養環境下では hiMac は DAM 様の表現型を示し、神経細胞死が抑制された。また hiMac は Aβ を貪食し、Aβ ブランクの表面構造は滑らかになった。【考察】ミクログリアを含有するヒト脳オルガノイドの AD モデルとしての有用性が示唆され、病態形成機序の解明や新規治療法の開発に応用されることが期待される。

P150 脳血管周囲マクロファージが産生する活性酸素種は脳アミロイド血管症を進行させる

植川 顕^{1,2}, 服部 頼都^{2,3}, Laibaik Park², Costantino Iadecola²,
武笠 晃丈¹

¹熊本大学病院脳神経外科, ²Feil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medicine, ³国立循環器病研究センター 脳神経内科

【目的】脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy: CAA) の進行に、脳血管の酸化ストレスと血管機能障害の関与が示唆されているが、詳細な機序は解明されていない。今回、アミロイド前駆蛋白過剰発現マウス (Tg2576) を用いた実験で、脳血管周囲マクロファージ (perivascular macrophage: PVM) がアミロイドβ (Aβ) に暴露され内因性免疫受容体 CD36 を介して活性酸素種を産生することで、脳血管調節機能を障害し、CAA を進行させることを検証した。【方法】12ヶ月齢の Tg2576 マウスに放射線照射し自家骨髄細胞を死滅させ、CD36 欠損型 (CD36^{-/-}) マウスから採取した骨髄を移植し、CD36^{-/-}マウスの PVM に入れ替えた PVM キメラマウスを作成した。骨髄移植から3ヶ月後に、脳血流計を用いて大脳皮質体性感覚野の脳血流を測定し脳血管機能を評価した。【結果】野生型 (Wt) 骨髄移植 Tg2576 マウスでは、Wt 骨髄移植 Wt マウスに比べ血管反応性は低下していたが、CD36^{-/-}骨髄移植 Tg2576 マウスでは、活性酸素種の産生減少より脳血管反応の減弱は改善した。CAA の蓄積は CD36^{-/-}骨髄移植 Tg2576 マウスでは Wt 骨髄移植 Tg2576 マウスに比べ減少した。【結論】PVM は Aβ 暴露により CD36 を介し活性酸素種を産生し脳血管調節を障害し、CAA を進行させることが確認された。今後、CAA の進行防止のために PVM の CD36 を介した酸化ストレスの抑制が治療標的になる可能性がある。

P147 SV2B can suppress BACE1 maturation by affecting intracellular BACE1 trafficking

和田 隆史¹, 葛谷 聡¹, 赤堀 元樹¹, 大川 航平¹, 本庄 智香¹,
松本 瑞樹^{1,2}, 上田紗希帆³, 後藤 和也⁴, 大邊 康人¹, 高橋 良輔¹
¹京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ²大津赤十字病院脳神経内科, ³京都大学環境
安全保健機構産業厚生部門, ⁴京都大学大学院医学研究科認知症制御学講座

【Objective】APP cleavage by BACE1 is the rate limiting step in Aβ production. Immature BACE1 is produced in the endoplasmic reticulum (ER) and it undergoes maturation in an intracellular trafficking-dependent. Previously, we identified synaptic vesicle protein 2B (SV2B) as a novel binding partner of BACE1. SV2B reduces Aβ production possibly by affecting BACE1 localization. This study aims to elucidate the mechanism by which SV2B modulates BACE1 localization. 【Methods】HEK 293 cells were co-transfected with plasmids expressing BACE1-FLAG and either SV2B-V5 or empty by lipofectin (n=11 each). After 36 hours, cells were collected and Western blot was performed to assess BACE1-FLAG expression and maturation. Gradient fractionation was conducted to assess BACE1-FLAG distribution. 【Results】Co-expression of SV2B significantly reduced the mature: immature ratio of BACE1-FLAG. Fractionation assay showed that immature BACE1-FLAG preferably localized to fractions enriched with endosomes and lysosomes, not in the ER. 【Conclusions】SV2B can suppress trafficking-dependent BACE1 maturation, leading to reduced level of mature BACE1 in endosomal compartments, optimal for β-secretase activity.

P149 3xFLAG タグを利用した seed 能を持つ可溶性 Aβ オリゴマーの精製法開発

張 潤棋^{1,2}, 内上 寛一^{1,2,3}, 小牧 之泰², 戸田 達史³, 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, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部, ³東京大学大学院医学系研究科神経内科学

【目的】アルツハイマー病脳やアミロイド前駆体蛋白質 (APP) トランスジェニック (tg) マウス脳から単離した >200 kDa の可溶性アミロイドβ (Aβ) オリゴマーが、in vivo で Aβ 蓄積を誘発する「seed 能」を有することを我々は示している。本研究では seed 能をもつ Aβ オリゴマーを精製するために 3xFLAG タグ付加 Aβ の発現を用いる方法を検討した。【方法】アミノ末端に 3xFLAG を付加した Aβ42 (3xFLAG-Aβ) を英国型アミロイド前駆体の furin 切断配列直後に融合して発現させるアノ随伴ウイルス (AAV) を作出し、18 か月齢 APPtg マウスの両側海馬に注入した。7 か月後、左脳は免疫組織化学に供し、右脳は TBS で可溶成分を抽出後ゲル過カラム分離し、>200 kDa の画分から 3xFLAG-Aβ を含む Aβ オリゴマーを抗 FLAG 抗体 (M2) アフィニティカラムを用いて精製した。得られた Aβ オリゴマーを APPtg マウス海馬に注入し、seed 能を検出した。【結果】免疫組織化学により、AAV を注入したマウス脳海馬でアミロイド斑の一部が M2 抗体に陽性を呈し、3xFLAG-Aβ はアミロイド斑に蓄積することが分かった。生化学的には TBS 可溶 >200 kDa 画分から 3xFLAG-Aβ を含む Aβ オリゴマーが約 4 pM の濃度で得られ、これを APPtg マウス海馬に注入すると、Aβ 蓄積を誘発することが確認された。【結論】APPtg マウス脳に AAV を用いて 3xFLAG-Aβ を発現させることにより、seed 能をもつ Aβ オリゴマーを精製できる可能性を示した。

P151 高速原子間力顕微鏡を用いた Aβ プロトフィブリルの構造動態とレカネマブの作用

小野賢二郎¹, 中山 隆宏², 辻 まゆみ³, 梅田 健一², 小口 達敬³,
紺野 宏記², 篠原もえ子¹, 木内 祐二³, 古寺 哲幸², David B. Teplow⁴

¹金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学, ²金沢大学ナノ生命科学研究所, ³昭和大学薬理科学研究センター, ⁴カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経学

【目的】オリゴマーやプロトフィブリル (protofibril: PF) を含むアミロイドβ (Aβ) 凝集過程の中間体は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) における神経毒性凝集体として注目を集めている。しかしながら、凝集経路の複雑さのため、凝集中間体の構造動態や薬物が凝集中間体にどのように作用するかは明らかになっていない。【方法】我々は、高速原子間力顕微鏡を使用して、単一分子レベルでの Aβ42 PF の構造動態と、臨床第3相試験 (Clarity AD) で肯定的な結果が得られた抗 Aβ PF 抗体であるレカネマブの効果を観察した。【成績】Aβ PF は、他の PF 分子と会合したり、あるいは分子内切断を受ける動的構造であった。また、レカネマブが Aβ PF 表面に結合することにより PF 自身の細胞毒性 (特に膜障害) を軽減させること、PF より前の段階の Aβ オリゴマーにレカネマブが結合してより大きな凝集体形成を阻害することにより細胞毒性を軽減させることを発見した。【結論】レカネマブが、Aβ PF やオリゴマーに直接結合することにより、神経細胞への直接毒性を軽減させる可能性がある。

P158 細胞内凝集タウに対する光酸化の薬効の評価

堀山 摩衣¹, 鈴木 崇¹, 澤崎 鷹^{2,3}, 相馬 洋平^{2,3}, 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教室, ²東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室, ³和歌山県立医科大学薬学部薬品化学研究室

【目的】タウオパチーにおいて、脳内で凝集し蓄積したタウを減らす手法は治療戦略として有用である。そのような手法として、我々はこれまで独自に、低分子化合物である光酸化触媒を用いた酸素付加法（光酸化法）を開発してきた。また、細胞膜透過性を有する触媒 CatO を新規に開発し、凝集タウの光酸化にも成功している。本研究においては、培養細胞を用いて CatO による薬効評価を行った。【方法】C 末端に Venus を付加した全長タウを恒常発現するマウス神経芽細胞腫 Neuro2a に対して、リコンビナントタウをあらかじめ凝集させて作製した線維を細胞内に導入し、細胞内にタウの凝集を誘導した。その後、生細胞に対して光酸化触媒の投与（1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μM）と 595 nm の光照射により光酸化反応を行い、酸化の進行と細胞内凝集タウに対する影響を解析した。【結果】光酸化反応直後の細胞ライゼットを解析したところ、触媒量の増加に伴って光酸化反応に特異的な架橋タウ量が増加しており、触媒濃度依存的に酸化が進行することがわかった。さらに光酸化反応 24 時間後の細胞内凝集タウ量を Venus 輝点の面積で評価すると、1 μM の触媒濃度において顕著に減少した。【考察】酸化の進行に応じた細胞内凝集タウ除去効果の可能性が示唆された。除去効果において、酸化特異的な架橋体が分子標識として寄与する可能性が考えられる。

P160 プレクリニカルアルツハイマー病モデル脳オルガノイドの開発

嶋田 弘子¹, 喜山 公輔¹, 小林菜々子¹, 下沢 明希², 青柳 浩史²,
黒光 淳郎², 岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学医学部生理学, ²慶應義塾大学医学部エーザイ・慶應認知症イノベーションラボ

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease; AD) 患者では、ペータアミロイドの細胞外での蓄積と、タウの細胞内での蓄積に伴って神経変性が進行するが、その病態メカニズムについては未だ不明な点が多い。我々はこれまでにヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いて、ペータアミロイド病理やタウ病理を再現する認知症モデル脳オルガノイドの作製に成功している。そこで本研究では、ペータアミロイド病理からタウ病理に至る経路を解明することを目的とし、ペータアミロイド病理下でタウ病理が促進される、プレクリニカル AD モデル脳オルガノイドの開発を試みた。我々がこれまでに確立した、アデノ随伴ウイルス (Adeno-associated virus; AAV) の脳オルガノイドへのインジェクションによる過剰発現系を用い、GFP, あるいは、BRI-Aβeta42 を、それぞれ、Tau-P301L と共に脳オルガノイドに過剰発現させ、AAV インジェクションから 5 週間後に免疫染色により解析した。その結果、MC1 抗体陽性のタウ立体構造異常は、GFP よりも Aβeta42 と共に Tau-P301L を過剰発現させた場合に有意に増加することが明らかとなった。従って、ペータアミロイド病理によりタウの凝集が加速される条件を見出すことができた。本モデルについて更に検証を重ね、今後は、タウ凝集神経細胞や、アミロイド蓄積の周辺細胞における発現変動遺伝子を解析し、ペータアミロイド病理からタウ病理への進展に関わる遺伝子や経路の解明を目指したい。

P162 レビー小体型認知症脳における α-synuclein の Y136 リン酸化

佐野 和憲¹, 佐藤 克也², 岩崎 靖³

¹福岡大学薬学部生体機能制御学研究室, ²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテーション科学講座, ³愛知医科大学加齢医学研究所

レビー小体型認知症 (LBD) では、内在性蛋白質である正常な α-synuclein (αSyn) から構造変換、凝集化した異常 αSyn が伝播し、脳の広範囲に異常 αSyn を主要構成成分としたレビー小体が生じる。多数の研究結果により異常 αSyn が病原蛋白質であり、そのほとんどが 129 番セリン残基 (S129) においてリン酸化を受けていることが示唆されているが、LBD 病態機序は依然として不明確である。S129 近傍にはチロシン残基 Y125, Y133 及び Y136 が存在するが、LBD におけるチロシン残基のリン酸化の有無、S129 リン酸化との相互作用、病態への関与等は不明である。本研究では LBD 脳のレビー小体において異常 αSyn の Y136 が高度にリン酸化されていることを明らかにした。さらにリコンビナント αSyn 及びヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いた解析により、セリン・スレオニンキナーゼの一種である Casein kinase 2 (CK2) による S129 リン酸化を介して Y136 がリン酸化され、また Y136 リン酸化は異常 αSyn の S129 に対する過剰なリン酸化を抑制することで異常 αSyn 形成を阻止することが示唆された。本研究により、LBD 病態に関与する新たな因子として異常 αSyn の Y136 リン酸化を同定することができ、今後、更なる病態機序の追究、LBD 克服に向けた創薬研究に貢献できると考える。

P159 Development of quantitative tau propagation system in cultured cells and animals

Yao Zhiwei¹, Yanai Rin², Matsumoto Gen^{2,3}, Sahara Naruhiko^{1,2},
Higuchi Makoto^{1,2}

¹Department of Quantum Biology and Molecular Imaging, Tohoku University, ²Department of Functional Brain Imaging, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, ³Department of Anatomy and Neurobiology, Nagasaki University School of Medicine

Tauopathy mouse models of pathological tau propagation have been generated by injecting aggregated tau species as seeds intracerebrally. However, it is essential to construct protocols for assaying the amount of tau seeds to apply such experimental models to robust therapeutic assessments. We aimed to develop biochemical and morphological characterization of tau seeds. Tau seeds were prepared by the heparin-induced polymerization of recombinant 2N4R human tau, microtubule binding domain (tau-K18) with or without P301L mutation. Protein levels of tau fibrils were quantified by CBB staining and dot blotting. Morphologies of tau fibrils were investigated by atomic force microscopy (AFM). Tau seeds were transfected into cells overexpressing the GFP-2N4R-P301L human tau (A) or GFP-2N4R-wild type (WT) human tau (B) and inoculated into 1N4R-P301L human tau expressing mouse brains. AFM analysis revealed filamentous structures in tau seeds. When tau-K18 WT and P301L seeds were transfected into A cells, intracellular tau inclusions were dose-dependently generated, but rarely in B cells. Tau-K18 WT and P301L seeds showed similar efficiency in inducing tau aggregates in cultured cells.

P161 ピタバスタチンはオートファジー活性化を介してタウオリゴマーを減少させる

山本 良太, 佐々木宏仁, 浅野 礼, 山口 智久, 遠藤 芳徳,
榎本 崇一, 濱野 忠則
福井大学医学部脳神経内科

【目的】アルツハイマー病 (AD) はタウ蛋白が異常にリン酸化、重合して神経原線維変化を形成し神経細胞死が起こることが主な原因である。我々は脂質異常症治療薬ピタバスタチンがタウ蛋白のリン酸化を抑えることだけでなく、タウ蛋白の総量を減らすことを発見した。タウ蛋白が減少する機序を解明するため、細胞内タンパク質分解経路：オートファジーに着目して研究を行った。【方法】TedOff 誘導系によって野生型タウ蛋白 (4R0N) を過剰に発現するヒト神経系細胞モデル (MIC 細胞) (カルタヘナ法対象外) を用いた。まずピタバスタチンおよびヒドロキシクロロキンの至適濃度を ATPassay で確認し、タウ蛋白やオートファジー関連タンパク質の LCIII, p62 の局在を免疫染色で確認した。また、ライセートを作製し、LCIII や p62 などのオートファジーに関連する抗体や抗タウ抗体を用いてウェスタンブロット (WB) を行った。【結果】ATP assay の結果から、ピタバスタチンとヒドロキシクロロキンの至適濃度はそれぞれ 2.5 μM 及び 35 μM と示唆された。免疫細胞染色を行うと、タウ蛋白と LC III または p62 が共局在していることが示唆された。さらに WB 法により総タウおよびオリゴマータウが減少していることが確認された。【結論】以上よりピタバスタチンはオートファジー機能を亢進し、結果タウの総量およびオリゴマータウを減少させたことが推察された。

P163 マウス脳内における α シヌクレイン病理拡大機構に関する候補因子に着目した解析

末長 祥一, 阿部 哲郎, 櫻井まりあ, 桑原 知樹, 岩坪 威
東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野

【目的】凝集した α シヌクレイン (α-Syn) は細胞間を拡散し、移動先でシードとして機能してさらなる凝集を誘導すると考えられている。我々は、複数の形態のシードの効果の違いや、家族性パーキンソン病の病因キナーゼ LRRK2 の効果を検討した。また、α-Syn シードの短期的な移動を追跡する系を確立し、疾患前駆期のシードの細胞間拡散機構を解析することを目的とした。【倫理的配慮】動物試験は東京大学医学部動物実験委員会の承認を受け、東京大学動物実験実施規則に則って行った。【方法】*in vitro* において ribbon 型・fibril 型の 2 種類の α-Syn 凝集体を作製した。これらをシードとして野生型・LRRK2 欠損・機能亢進変異 LRRK2 過剰発現の 3 種類のマウスの線条体へ注入し、3 カ月後に各脳部位の α-Syn 蓄積量を評価した。さらに、α-Syn シードに蛍光標識を施し、マウスの線条体へ注入して 24 時間以内の拡散動態を解析した。【結果】ribbon 型のシードが fibril 型よりも多くの α-Syn 蓄積を誘導した。LRRK2 遺伝子型が蓄積量に与える影響は確認されなかった。蛍光標識シードは 24 時間以内に線条体から黒質に移行し、その多くはニューロンよりむしろミクログリアに多く観察された。【考察】シードの構造が長期的な α-Syn 蓄積病態形成に影響すること、LRRK2 はこの系においては寄与が小さいことを確認した。また、α-Syn シードの伝播は注入後短時間に生じること、その伝播にはミクログリアが寄与する可能性が示唆された。

P164 Distinct characteristics of LATE in Lewy body disease

上村麻衣子¹, John Robinson², Katheryn Cousins³, Eun Ran Sue², Sharon Xie⁴, Virginia Lee², Edward Lee⁵, John Trojanowski²
¹京都大学脳神経内科, ²Center for Neurodegenerative Disease Research, UPenn, ³Penn FTD Center, UPenn, ⁴Department of Biostatistics, Epidemiology and Informatics, UPenn, ⁵Translational Neuropathology Research Laboratory, UPenn

【Introduction】Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) is characterized by the accumulation of TDP-43 aggregates in older adults. LATE coexists with Lewy body disease (LBD) and other neuropathological changes including Alzheimer's disease (AD). 【Methods】We assessed the association of LATE with patient profile in the cohorts of LBD (n = 313), AD (n = 282), LBD + AD (n = 355), and aging (n = 111). We studied the morphological and distributional differences between LATE-LBD and LATE-AD. By frequency analysis, we staged LATE-LBD and examined the association with cognitive impairment and genetic risk factors. 【Results】LATE was associated with age and the LBD and AD pathologies. The distribution of LATE was different between LATE-LBD and LATE-AD; abundant fine neurites were found in LATE-LBD, some of which colocalized with phosphorylated α -synuclein. LATE-LBD staging highlighted the different spreading pattern of LATE from that of LATE-AD. The LATE-LBD stage was associated with cognitive impairment and the genetic risk variants of *TMEM106B* rs1990622 and *GRN* rs5848. 【Interpretation】These data highlight clinicopathological and genetic features of LATE-LBD.

P166 TDP-43 変異型により異なる病態進展特性の解析

森 秀樹¹, 坪口晋太郎¹, 佐藤 時春³, 中村 由香³, 加藤 泰介², 須貝 章弘¹, 小野寺 理¹, 上野 将紀³

¹新潟大学脳研究所脳神経内科, ²新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野, ³新潟大学脳研究所システム脳病態学

【目的】TDP-43は筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症で、ユビキチン陽性封入体の主要構成成分の1つであり、各病態の一次的な要因として想定されている。TDP-43凝集体の形状や分布は一様でなく、変異型や凝集体の性状が疾患の病態進展ひいては表現系に影響を与える可能性がある。本研究では、TDP-43変異別に病態進展に関わりうる特性の違いを明らかにすることを目的とした。【方法】培養細胞およびマウス脳組織において、凝集性が異なると予想される2種の変異TDP-43を発現させ、凝集体形成や局在、翻訳修飾、毒性などについて、変異部位による違いがみられるか検討を行った。核局在ドメインに加え、RNA結合領域やC末端ドメインに変異を持つコンストラクトを作製し、トランスフェクションやアデノ随伴ウイルスを用いて、培養神経細胞およびマウスの大脳皮質に発現させた。【結果】変異部位の違いによって、TDP-43の凝集性に違いがみられた。また変異TDP-43の神経細胞内局在、分泌やリン酸化のされやすさ、変性についても、異なる特性が認められた。【結論】TDP-43の変異部や凝集性により、神経系での局在、伝播性、変性への特性が異なり、病態の進展過程に違いをもたらす可能性がある。

P168 縦断デザインを用いた、プロテオミクスによる認知症尿バイオマーカーの探索

渡邊 裕美¹, 平尾 嘉利^{2,3}, 春日 健作⁴, 北村 香織¹, 中村 和利¹, 山本 格²

¹新潟大学大学院 医歯学総合研究科社会環境医学分野, ²新潟大学生体液バイオマーカーセンター, ³沖縄科学技術大学院大学機器分析センター, ⁴新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】本研究は、認知機能を予測可能な尿バイオマーカー探索を目的としている。【方法】本研究の対象者は、村上コホート研究のサブコホートで実施した「関川ものわずれ研究」の参加者である。約5年間に認知機能が低下した7名と、同じ期間に認知機能が正常で維持された年齢と性別が一致する7名の尿サンプルのプロテオームを比較した。認知機能は、Mini-Mental State Examination 日本版 (MMSE-J) を用いて測定した。認知機能検査に合わせて随時尿を取得した。各尿検体は、有機溶媒沈殿法によるタンパク質精製した後、トリプシンを用いた In solution digestion を行い消化した。消化物は C18 担体により精製を行い、それぞれ 500 ng の精製ペプチドから2回の LC-MS/MS 解析を行った。ベースライン調査時の尿プロテオーム、フォローアップ尿プロテオーム、それぞれについて OPLS-DA による判別分析を行った。【結果】ベースライン調査時の尿プロテオーム、フォローアップ尿プロテオームそれぞれについて有意な判別モデルを作成出来た。両モデルに共通する3タンパク質を見出した。【結論】本研究は、非侵襲的かつ簡便な方法で検査可能な認知症の予測バイオマーカーとしての尿の可能性を示すものと考えている。

P165 TDP-43 differentially propagates to induce degeneration in the motor circuit

坪口晋太郎¹, 中村 由香², 石原 智彦¹, 加藤 泰介³, 佐藤 時春², 小山 哲秀⁴, 森 秀樹¹, 小池 佑佳³, 小野寺 理^{1,3}, 上野 将紀²

¹新潟大学脳研究所脳神経内科, 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

【Objective】TDP-43 inclusions accumulate in the cortical and spinal motor neurons in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). It remains unknown whether and how pathogenic TDP-43 spreads through the neural pathways to progress degeneration. Here, we examined the pathological processes induced by region-specific TDP-43 accumulation in the corticospinal circuit. 【Methods】Adeno-associated virus (AAV) expressing mutant TDP-43 was injected into the corticospinal neurons, spinal motor neurons, or forelimb skeletal muscle in mice. Degenerative changes were histologically analyzed. 【Results】TDP-43 induced in the corticospinal neurons was transferred to the oligodendrocytes along the corticospinal tract. TDP-43 in the spinal motor neurons did not spread retrogradely, but induced spinal degeneration and muscle atrophy. TDP-43 in the skeletal muscle did not propagate to spinal neurons. 【Conclusions】Mutant TDP-43 spread across neuro-glia connections anterogradely, whereas it induced different retrograde degeneration in the spinal circuits. Pathogenic TDP-43 may induce distinct antero- and retrograde mechanisms of degeneration in the motor system.

P167 細胞外小胞を介した TDP-43 分泌におけるオートファジー・リソソーム経路の役割

田中 良法¹, 伊藤 俊一¹, 本間 優希¹, 長谷川成人², 亀谷富由樹², 鈴木元治郎², 小妻 莉奈¹, 竹谷 浩介¹, 江藤 真澄¹

¹岡山理科大学獣医学部獣医学科, ²東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野

【目的】核タンパク質 TDP-43 の細胞質内蓄積は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) に特徴的な病理像である。ALS や FTLD-TDP では、TDP-43 蓄積病変が疾患の進行に伴い初発部位から脳内に拡散する。細胞外に分泌される TDP-43 が細胞間の TDP-43 蓄積病変拡散の原因となることが示唆されているが、TDP-43 分泌機構は明らかとなっていない。TDP-43 がオートファジーで分解されること、FTLD-TDP の原因タンパク質であるプログリンユリン (PGRN) がオートファジー・リソソーム (AL) 経路を制御すること、PGRN の産生低下によって細胞外小胞 (EV) の分泌が増加することから、本研究では TDP-43 分泌における AL 経路の役割を調べた。【方法・結果】オートファジーを制御する薬剤や遺伝子の発現抑制が EV 画分中のオートファゴソームマーカー LC3-II、エクソソームマーカー TSG101、TDP-43 の発現量に与える影響を評価したところ、Bafilomycin A1 (Baf) や PGRN 発現抑制によって EV 中の LC3-II、TSG101、TDP-43 発現量が増加した。オートファジー欠損細胞では、Baf や PGRN 発現抑制による EV 画分中の TDP-43 発現増加は抑制された。Baf と PGRN 発現抑制は AL 経路を活性化させる TFEB の核移行の促進する一方で、オートファゴソームとリソソームの融合阻害により AL 経路を阻害した。【結論】PGRN 発現低下に伴う AL 経路の異常が EV の放出を促進することで、病変拡散の原因となる TDP-43 が分泌されることが示唆された。

P169 神経変性疾患における TMEM106B アミロイドの局在

大谷 麗子¹, 鴻江 真維², 河上 緒¹, 吉田 眞理³, 村山 繁雄⁴, 齊藤 祐子⁵, 野中 隆¹, 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東京都医学総合研究所分子病理・ヒストロジー解析室, ³愛知医科大学加齢医学研究所, ⁴大阪大学大学院連合小児発達学研究所ブレインバンク・バイオリソース部門, ⁵東京都健康長寿医療センター神経病理学研究室 (高齢者ブレインバンク)

【目的】近年、リソソーム膜貫通タンパク質の TMEM106B がアミロイド線維として蓄積していることがクライオ電顕解析により明らかとなった。TMEM106B は前頭側頭型認知症のリスクファクターとしても知られているが、他の神経変性疾患への関与や凝集体の細胞内の局在については十分に検討されていない。本研究では、TMEM106B の C 末端残基 239-250 に対する抗体を作製し、免疫染色を用いて様々な神経変性疾患における TMEM106B の局在を調べた。【方法】タウ、 α シヌクレイン、TDP-43 の蓄積を伴う様々な神経変性疾患のヒト死後脳組織を TMEM106B 抗体で免疫染色すると共に、蓄積タンパク質を標識する抗体や神経/グリアマーカーなどで染色し、関連性を検討した。【倫理的配慮】本研究は、東京都医学総合研究所の対人研究倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】作製した TMEM106B 抗体により TMEM106B アミロイドが見られたが、蓄積タンパク質封入体との明らかな共局在は見られなかった。グリアマーカーとの二重染色では、一部で GFAP 陽性アストロサイトとの共局在が確認された。【結論】TMEM106B アミロイドは疾患特異性に乏しく、加齢に伴って蓄積する可能性が高いと考えられる。細胞内局在に関しては一部がアストロサイトに局在していたが、今後のさらなる解析が必要である。リソソームの機能障害とタンパク質凝集との関連も指摘されており、疾患や老化における TMEM106B アミロイドの役割を解明したい。

P170 Galectin-3 increased with age in both AD and non-AD

後藤 和也¹, 葛谷 聡², 福島 祐一¹, 赤畑 渉¹, 高橋 良輔²,
上野 隆司^{1,3}

¹京都大学大学院医学研究科認知症制御学講座, ²京都大学大学院医学研究科脳病態生
理学講座臨床神経学, ³Cyn-K 合同会社

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by memory loss. Galectin-3 (Gal-3) is a protein that has various functions such as inflammation, mRNA splicing, and apoptosis. In AD, Gal-3 is reported to increase in the brain, CSF, and serum of patients with AD. On the other hand, aging is also known to induce inflammation throughout the body. Therefore, we investigated how Gal-3 in CSF and serum changes with age in AD and non-AD groups. We recruited AD and non-AD patients based on NIA/AA clinical diagnostic criteria and CSF AD biomarkers. Then, we measured Gal-3 in CSF and serum of patients and examined its relationship with age and disease. 65 AD patients and 26 non-AD patients were recruited. CSF Gal-3 was higher in the AD group than non-AD group (223.3±105.8 and 137.4±82.9, respectively), while serum Gal-3 was not different between two groups (888.0±440.4 and 901.4±393.9, respectively). Then, we found that CSF and serum Gal-3 tended to increase mildly with age in each group. Moreover, our experiments using mice supported these results. In conclusion, we showed an increase of only CSF Gal-3 in AD and both CSF and serum Gal-3 increased with age.

P172 アルツハイマー型認知症の診断に使用される血液 GFAP の臨床エビデンスマップ

二橋 尚志¹, 櫻井 圭太¹, 加藤 隆司¹, 木村 泰之¹, 伊藤 健吾¹,
中村 昭範¹, 寺澤 晃彦²

¹国立長寿医療研究センター, ²藤田医科大学救急総合内科

【目的】近年、アルツハイマー型認知症 (AD) では、進行と免疫応答の関連が議論されている。本研究では、preclinical AD 患者を対象とし、血中グリア線維性酸性タンパク (GFAP) 濃度測定が臨床マネジメントに寄与するエビデンスの所在をスコoping レビューの方法で纏めることを目的とした。【方法】PubMed を検索し、preclinical AD 患者 10 例以上、血中 GFAP 濃度を測定した一次研究を評価した。研究デザイン、対象、目的、同時に測定された他のバイオマーカーを抽出し、これらに拠る検査戦略がどの臨床段階まで進んでいるかを Lijmer の検査研究のフェーズに従って分類し、現状のエビデンスマップを構築した。【結果】全 69 件 (合計 26491 人参加) を同定した。縦断研究は 30 件 (14173 人) 実施された。目的は、他のバイオマーカーを含め相関を検討した研究が 34 件 (49%) と最多で、鑑別診断、予後予測、アミロイド PET 陽性を予測する検討を扱った報告が各 26 件 (38%)、21 件 (30%)、15 件 (22%) であった。Lijmer 分類ではフェーズ 1 が 20 件 (29%)、フェーズ 2 が 49 件 (71%) であり、臨床診断の変更や治療方針への影響を報告したフェーズ 3 以上の研究は同定できなかった。【結論】横断研究による疾患ごとの特徴を抽出する研究や、病態解析に伴う研究が主体であった。今後は、縦断研究による発症リスクに関わるエビデンスを蓄積し、実際の臨床マネジメントに関わる臨床診断の変更や治療介入に関する検討が必要である。

P174 リン酸化プロテオーム解析を用いた糖尿病とアルツハイマー病を繋ぐ鍵分子の探索

伊藤 祐規^{1,2}, 武田 朱公^{1,2}, 中嶋 恒男³, 大山 茜², 三木 国熙¹,
鷹見 洋一³, 竹屋 泰⁴, 島村 宗尚⁵, 樂木 宏実³, 森下 竜一¹

¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ³大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学, ⁵大阪大学大学院医学系研究科遺伝子幹細胞再生治療学

【目的】糖尿病はアルツハイマー病 (AD) の後天的危険因子であることが報告されているが、その背景機序は未解明な点が多い。我々はこれまでに、糖尿病合併 AD マウスを用いた解析から、糖尿病で誘導されるタウの特異的なリン酸化パターンを同定してきた (Ito, et al. J Prev Alz Dis 2023)。本研究では、同マウスの脳組織を用いたリン酸化プロテオーム解析から、糖尿病と AD を繋ぐ鍵分子の探索を行った。【方法】AD マウス (tau tg) に対し 1.5 ヶ月齢時から高脂肪食を負荷し糖尿病病態を誘導した。9 ヶ月齢時に脳組織を採取しリン酸化プロテオーム解析とバイオフィンオマティクス解析を実施した。【倫理的配慮】施設の遺伝子組換え実験安全委員会及び動物実験委員会の承認を得て実施した。【結果】糖尿病合併 AD マウス脳で統計学的有意 (p<0.05) に増加するリン酸化ペプチドが 368 種類、有意に減少するリン酸化ペプチドが 284 種類同定された。この情報を用いたバイオフィンオマティクス解析から、同マウス脳におけるタウのリン酸化に関与する可能性のあるキナーゼを 6 種類同定した。また、同マウス脳内で有意に変動する細胞内シグナル伝達経路として、インスリンシグナルの他に Calpain や MAPK 関連の経路が有意に変動していた (p<0.05)。【考察】糖尿病と AD の病態連関において、複数の鍵分子や細胞内シグナル伝達経路が関与している可能性が示された。

P171 アルツハイマー病の進行に着目した剖検脳トランスクリプトーム解析

原 範和¹, 宮下 哲典¹, 長谷川舞衣¹, 月江 珠緒¹, 春日 健作¹,
齋藤 祐子², 村山 繁雄^{2,3}, 池内 健¹

¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²東京都健康長寿医療センター高齢者プレ
インバンク, ³大阪大学連合小児発達学研究所

【目的】アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴は、脳内に蓄積する老人斑と神経原線維変化である。AD 病理の進行は、神経原線維変化の脳内における空間的な広がりに基づいて段階的に分類されている (Braak ステージ)。これまでのトランスクリプトーム解析は、AD 患者群と対照群とを比較したものが多く、ステージングに焦点を当てた研究はまだまだ少ない。本研究は、Braak ステージに着目し、AD の進行に伴って変動する遺伝子群を、剖検脳トランスクリプトームデータを用いて探索した。【方法】AD 病理の進行経路に沿った嗅内野および側頭葉、前頭葉の 3 脳部位より切り出された合計 350 の皮質サンプルを選抜し、Braak ステージ分類を行った (0=23, I=66, II=34, III=79, IV=32, V=76, VI=40)。皮質サンプルより抽出した RNA を用いて RNA-Seq を行い、発現プロファイルを取得した。発現変動解析をおこない、Braak ステージに関連して有意に発現変動する遺伝子を同定した。【結果・考察】Braak ステージに関連して発現変動する遺伝子を 6269 個 (P<0.01) 同定した。これらを発現変動パターンに従って 5 つのクラスターに分けた後、エンリッチメント解析を実施し、各クラスターの特徴づけを行った。その結果、クラスター 2 と 5 はミクログリア等の免疫細胞、クラスター 3 はオリゴデンドロサイト、クラスター 4 は神経細胞の発現遺伝子に濃縮されていた。より詳細な各クラスターの特徴および変動パターンを発表して報告する。

P173 C9orf72 遺伝子変異 FTD の治療法開発に向けた RAN 翻訳調整因子の探索

後藤 志帆^{1,3}, 森 康治¹, 宮本 哲慎¹, 魚住 亮太¹, 山下 智子¹,
赤嶺 祥真¹, 近江 翼¹, 近藤志都子¹, 河邊 有哉¹, 永井 義隆²,
池田 学¹

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²近畿大学医学部脳神経内科, ³日本学術振興会特別研究員

【目的】前頭側頭型認知症 (FTD) の原因の一つとして C9orf72 遺伝子の変異が知られている。C9orf72 遺伝子の非翻訳領域で異常伸長した GGGGCC リピート配列は RAN (Repeat associated non-AUG) 翻訳により DPR (dipeptide repeat) タンパク質に翻訳される。DPR タンパク質は C9-FTD 患者の脳に蓄積し、神経変性に関与すると考えられている。RAN 翻訳を選択的に制御することができれば C9-FTD の新規治療法開発に繋がる可能性がある。そのため本研究では新たに同定した RAN 翻訳調整因子について、その妥当性を実験的に検証した。【方法】本研究では人工的に GGGGCC リピートを発現させた HeLa 細胞を使用した。DPR タンパク質の検出には Western blotting 等の手法を用いた。【倫理的配慮】本研究は大阪大学遺伝子組換え実験安全委員会の承認を得ている。【結果】リピート発現細胞モデルにおいて、当該候補因子を過剰発現すると DPR タンパク質の 1 種である Poly-GA の発現量が増加し、ノックダウンすると Poly-GA の発現量が減少した。また同因子の過剰発現時の Poly-GA の発現増加はリピート RNA 量の増加によるものではないことを確認した。さらに当該因子の発現量が ATG 依存性の典型的な翻訳に与える影響についても検証を行った結果、当該因子は RAN 翻訳をより選択的に調整する因子であることが明らかになった。これらの実験結果から本研究で同定した RAN 翻訳調整因子が C9-FTD の新規治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

P175 加熱式タバコのエアロゾル吸入がアルツハイマー病マウスモデル中枢神経系に及ぼす影響

山田 英忠¹, 山崎 雄¹, 竹林 佳子¹, 矢澤 恭介^{1,2}, 笹西美和子¹,
元田 敦子¹, 中森 正博¹, 森野 豊之^{1,3}, 高橋 哲也^{1,4}, 丸山 博文¹

¹広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学, ²広島大学大学院医系科学研究科治療薬学, ³徳島大学大学院医歯薬学部遺伝情報医学分野, ⁴広島国際大学総合リハビリテーション学部

【目的】加熱式タバコ (HTPs) エアロゾルの慢性曝露がアミロイドモデルマウス中枢神経系に及ぼす影響を評価した。【方法】合計 32 匹の App^{NL-GF} マウス (3 カ月齢) を HTPs 群、空気吸入群に割り当て、アクリルチャンパー内において、4 パフ/1 コートリッジ分の加熱式タバコエアロゾルを 1 日 30 分間、週 5 日、4 か月間曝露させ、HTPs 曝露の評価 (血清コチニン値 [ELISA]、肺の遺伝子発現 [RT-PCR]) 並びに、中枢神経系の評価 (組織学的定量、RNA-seq) を行った。【倫理的配慮】本学組換え DNA 実験安全委員会、動物実験委員会の承認のもと実施した。【結果】HTPs 長期曝露後の血清コチニン値 (55.4±22.6 ng/mL) は空気吸入群と比較して上昇しており (p<0.001)、肺における炎症マーカー、酸化ストレスマーカーの上昇を認めた (IL-6, Fold change [FC]=1.8; Nfe2l2, FC=1.4)。HTPs 曝露群の Aβ42 陽性面積割合、神経炎症反応 (GFAP, Iba1) は空気吸入群と比較して有意な差を認めなかったが、RNA-seq では非炎症系機序を介した影響を認めた。【考察】本曝露モデルは喫煙曝露モデルとしての妥当性を有していた。脳アミロイド β 蓄積への影響は限定的であったが、非炎症系機序を介した中枢神経系への影響が示唆された。

P176 肥満時のアルツハイマー病における脂質代謝系の解析川出 野絵¹, 小峯 起¹, 祖父江 颯¹, 齊藤 貴志², 西道 隆臣³, 山中 宏二¹¹名古屋大学・環境医学研究所・病態神経科学, ²名古屋大学・脳神経科学研究所・認知症科学, ³理化学研究所・脳神経科学研究センター

【目的】アルツハイマー病 (AD) 患者の脳では各種の脂質レベルが変動しており, また, AD リスク因子には脂質代謝系の遺伝子があることから, AD の脳では脂質代謝系が変動していると推察される。一方で, AD 環境要因の一つに肥満がある。本研究では, 肥満 AD マウスにおける脳と代謝組織での脂質代謝系の変動を解析した。【方法】用いた AD マウスはアミロイド前駆体蛋白 (APP) 遺伝子に遺伝性 AD 患者由来の変異を 3 箇所導入した App^{NL-G-F} ノックインマウスで, アミロイド病理を忠実に再現している。AD マウス (2 か月齢, 雄) に通常食または高脂肪食 (HFD) を与え, また, C57BL/6 (野生型) マウスも同様の 2 群を設けて飼育した。8 か月齢で脳のリビドーム解析と遺伝子発現解析を行い, また, 代謝組織で遺伝子発現解析などを行った。【結果】AD マウスの脳では, AD あるいは HFD 摂取により各種脂質中の脂肪酸組成やグリセリン脂質, リソリン脂質 (LPL), スフィンゴ脂質のレベルが変化していた。また, LPL 代謝に関わる遺伝子発現が AD あるいは HFD 摂取により変動していた。脂肪組織では, その重量やトリグリセリド (TG) 分解系の遺伝子発現が AD マウスで変動していた。【考察】AD 発症時には, 脳で脂肪酸組成やリン脂質, 糖脂質代謝が変化し, また, 代謝組織では TG 代謝が変動しており, これらは肥満の影響を受けると推察された。今後, 脳と代謝組織との連関について詳細な機構を明らかにしたい。

P178 脳室上衣線毛運動障害による水頭症発現の背景病理の検討川村 海渡¹, 中島 円², 宮嶋 雅一³, 阪本浩一郎², 堀越 恒^{1,2}, 宮原 怜², 蒲原 千尋², 荻野 郁子², 山田 晋也^{2,4}, Karagiozov Kostadin², 近藤 聡英²¹済生会川口総合病院, ²順天堂大学脳神経外科, ³順天堂江東高齢者医療センター脳神経外科, ⁴康和会久我山病院脳神経外科

【背景】脳室上衣線毛運動は脳内クリアランスに寄与すると予想されることがあきらかではない。我々は線毛運動を障害した DDAH14 ノックアウト (-/-) マウスを作成し, 慢性水頭症を発現することを確認した。本研究では, このモデル動物を用い, 線毛運動のクリアランスへの関与および脳内病理変化を評価する。【方法】8 週齢マウスの側脳室内に蛍光色素 (0.7 kDa) を注入し, 1 分後に大槽部髄液および脳を採取し, 蛍光量を測定した。16 週齢マウスの海馬を摘出し, microarray 解析を行った。検出された遺伝子の発現は RTqPCR によって定量評価した。8, 16, 24 および 48 週齢マウス海馬の GFAP および Iba1 染色, IL18 の ELISA を行い, 炎症性変化の評価を行った。【結果】注入 1 分後の大槽部髄液中蛍光色素量は DDAH14 -/- マウスで有意に低下し, 一方脳内の色素量は同等であった。Microarray の結果, DDAH14 -/- マウスにおいてドパミン受容体に関与する遺伝子である Gpr88, Drd2, Gpr52 の発現低下を認めた。RTqPCR によって, この障害は 24 週齢以降に出現することが確認された。DDAH14 -/- マウス海馬における GFAP および Iba1 陽性細胞数, IL18 量もまた加齢とともに増加し, 24 週以降で有意に増大した。【考察】脳室線毛運動障害によって脳室内髄液中の蛋白排泄が障害される可能性が示唆された。海馬において炎症性変化と, 平行して起こるドパミン受容体の機能障害を認め, 慢性水頭症における認知機能障害の背景病理と考えられた。

P180 アポリポ蛋白 E- アミロイド前駆体蛋白結合を標的としたアルツハイマー病の新規治療法森 隆¹, Sawmiller Darrell², 小山 直樹¹, 瀬川 辰也³, 前田 雅弘³, 藤原 正和¹¹埼玉医科大学総合医療センター研究部, ²University of South Florida, ³免疫生物研究所

アルツハイマー病の治療標的としてアポリポ蛋白 E (apolipoprotein E, apoE) とアミロイド前駆体 (amyloid β -protein precursor, APP) の結合に注目し, この結合阻害剤 (6KApoEp) を開発した。アルツハイマー病態モデルマウス (APP/PS1 マウス) に, ヒト apoE の apoE2, apoE3, apoE4 アイソフォームの何れか 1 つを発現させた病態モデルマウスを複製し, 12 か月齢時から 3 週間 6KApoEp (250 μ g/kg) あるいは溶媒を 1 日 1 回腹腔内投与した。15 か月齢時にアルツハイマー病変に対する 6KApoEp の治療効果を調べたところ, 6KApoEp 投与により新規物体認識と迷路試験を含む殆どの学習・記憶試験で認知機能障害が改善された。さらに, 6KApoEp 療法は, 脳血管アミロイド沈着を軽減し, アミロイド β -蛋白 (A β) 量を減少させた。注目すべきことに, 6KApoEp によるアミロイド β 量の減少効果は, 他のアイソフォーム (apoE2 あるいは apoE3) を保有するアルツハイマー病態モデルマウスと比較して, apoE4 アイソフォーム保有個体が最も高い減少効果を示した。治療効果は, 細胞膜 APP 量の減少, APP 遺伝子の転写の低下, p44/42 mitogen-activated protein kinase のリン酸化抑制により, アミロイド産生 APP 代謝経路を低下させることで発揮されていた。以上, apoE と APP の結合を標的とした結合阻害剤 6KApoEp は, アルツハイマー病の治療薬として有望であることが分かった。

P177 アミロイド病モデルマウスにおける縫線核セロトニン作動性神経の変性機序の解析榎原 泰史¹, 廣田 湧^{1,2}, 茨木 京子¹, 竹井 喜美¹, 西島 里咲¹, 関谷 倫子^{1,3}, 飯島 浩一^{1,3}¹国立長寿医療研究センター研究所神経遺伝学研究部, ²日本学術振興会特別研究員 PD, ³名古屋大学大学院薬学研究科加齢病態制御学分野

【目的】脳幹の縫線核にあるセロトニン (5-HT) 作動性神経は脳全体に軸索を投射し, 青斑核ノルアドレナリン神経系と並び, 情動や認知機能, 睡眠や体温の調節に関わることが知られている。5-HT 神経系の機能不全は, アルツハイマー病 (AD) 初期の抑うつや不安などの周辺症状と関連し, SSRI など症状改善薬の標的にもなっている。AD の進行に伴い, 5-HT 作動性神経は脱落するが, その変性機序は明らかではない。本研究では, App^{NL-G-F} マウスを用いて, アミロイド β (A β) 病理の蓄積がどのように 5-HT 作動性神経を傷害するか調べた。【方法】24 か月齢の野生型と App^{NL-G-F} マウスを用いて, 大脳皮質などでの投射軸索の変性・退縮, 縫線核での細胞体の脱落, さらにリン酸化タウの蓄積について, 免疫組織学的に解析した。【倫理的配慮】動物実験については各種法令に基づき, 動物実験倫理委員会の承認の下で行った。【結果】24 か月齢の App^{NL-G-F} マウスでは, 大脳皮質で 5-HT 陽性の軸索が顕著に減少していた。一方, 縫線核の 5-HT 陽性神経は脱落していなかった。さらに, 5-HT 陽性神経の軸索や細胞体上, リン酸化タウの蓄積は認められなかった。【考察】本研究の結果, 縫線核の神経脱落やタウ病理とは独立して, 大脳皮質での A β 病理の蓄積に伴い 5-HT 作動性軸索が変性・退縮することが示された。本研究から, A β 病理が引き起こす軸索変性が, 5-HT 作動性神経が脱落する引き金の 1 つになると考えられる。

P179 透明化と PET を用いた新規タウオパチーモデルマウスの全脳 3D イメージング矢内 凜¹, 南久松文晴¹, 下條 雅文¹, 洲崎 悦生², 三谷 智樹³, 上田 泰己⁴, 張 明栄⁵, 佐原 成彦⁵, 樋口 真人¹¹量子科学技術研究開発機構脳機能イメージング研究部, ²順天堂大学大学院医学系研究科生化学・生体システム医学, ³大阪大学大学院医学系研究科システム生物学講座, ⁴東京大学大学院医学系研究科システム薬理学教室, ⁵量子科学技術研究開発機構先端核医学基盤研究部

【目的】タウ病態モデルマウスは認知症創薬研究に欠かせないツールである。近年, モデルマウスの一部で, 遺伝子挿入によるゲノム分断やタウ以外の因子による神経炎症や神経障害が報告されている。今回我々は, ノックイン技術と遺伝子背景の最適化を行った新規タウオパチーモデルマウスを開発し, 透明化による全脳での三次元 (3D) 的なタウ病理沈着部位の解析と PET による生体イメージング評価を行なった。【方法】セーフハーバー-Rosa26 遺伝子座へ P301L タウ遺伝子を導入したマウスと C57BL/6J 系統 tTA マウスの交配により, タウ過剰発現マウスを作成し, 3 から 18 か月齢で生化学・免疫組織化学的解析を行った。また, 18 か月齢マウスにおいて CUBIC による透明化, AT8 染色, 全脳 3D 撮像と [18F] PM-PBB3-PET 撮像を行った。【結果】本マウスでは 15 から 18 か月齢において, サルコシル不溶性の高リン酸化タウの沈着を伴うタウ病態と, 海馬錐体細胞の脱落を認めた。18 か月齢の全脳 3D 画像から海馬閉回路を中心に神経細胞内タウ凝集体が分布することを突き止め, 海馬・大脳皮質に [18F] PM-PBB3 シグナルが検出された。【結論】遺伝子工学的に最適化したモデルを使用することで, 本モデルではヒトの Braak NFT staging を模したタウ病理の進展を示すことが明らかとなった。また, PET にて陽性シグナル検出可能なことから, 生体イメージングによる診断・治療薬評価系としての活用が期待される。

P181 AD 根治を目指した Chol-U-Pr-mPEG ベシクルへのインスリンの内包及び A β 可溶化の検証

渡邊 捷太, 朝山章一郎

東京理科大学大学院 都市環境科学研究科環境応用化学科

【目的】タウのリン酸化に影響を及ぼすインスリンを体内に投与する際, 生体適合性を向上させ, 血中半減期を延長させる必要がある。そのため, 我々は, コレステロール末端修飾 PEG (Chol-PEG) を合成し, インスリンとの非共有結合修飾体を調製してきた [1]。【方法】Chol-PEG の PEG 鎖長を変化させ, インスリンへの非共有結合修飾率の向上を試みた。さらに, キャリアである Chol-PEG が, 簡便な操作でベシクルを形成することや, 凝集した A β を可溶化するマルチ機能を評価した。【結果】親水性低分子は混合という簡便な操作でベシクルに内包されることが示唆された。また, A β に対して Chol-PEG をモル比で 0.1 等量添加した際に, 凝集抑制効果が見られた。これらのことから, Chol-PEG のマルチな機能が期待される。【考察】タウに作用するインスリンを, A β に作用する Chol-PEG ベシクルに内包することで, キャリアである Chol-PEG が A β に対する治療薬としても作用し, AD に対しての単剤 (Chol-PEG ベシクル内包インスリン) による併用療法としての可能性が示唆された [2]。【参考文献・特許】 [1] Asayama et al. Bioconjugate Chem 29, 67-73, 2018. [2] 朝山章一郎, 渡邊捷太, 清水莉乃, 特願 2022-76777 「ベシクル及びその薬物送達のための使用」【謝辞】 TEM 観察は, 文部科学省「マテリアル先端リサーチインフラ」事業の支援を受けた。本研究の一部は, JSPS 科研費 (21K19921) の助成により実施された。

P182 新規リン酸化 FUS 特異抗体の開発

河上 緒¹, 鴻江 真維¹, 大谷 麗子¹, 陸 雄一², 吉田 眞理², 野中 隆¹, 長谷川成人¹

¹東京都医学総合研究所, ²愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病因タンパク質である FUS は核に局在する RNA 結合タンパク質であるが, 病的環境下では細胞質に局在し凝集体を形成する。神経変性疾患の患者脳に出現する細胞内タンパク質凝集体の多くはリン酸化を受けており, それらのリン酸化特異抗体は内在性の正常タンパク質とはほとんど反応せず, 凝集体のみを検出するツールとして病理診断などで利用されている。しかしながら FUS に関してはそのような凝集体に特異的な抗体が存在せず, 凝集体のみならず核内の正常 FUS も同様に染色する抗体しか存在しない。本研究では, FUS 凝集体を特異的に認識する新規抗体の作製を試みた。【方法】FUS の N あるいは C 末端側に位置する Ser あるいは Thr に着目し, それらに対するポリクローナル抗体を作製し, FTLD-FUS 疾患脳を用いて検証した。【結果】N 末端側のリン酸化 Thr に対する抗血清が FUS 凝集体を特異的に染色し, かつ核内の正常 FUS とはほとんど反応しないことを見出した。ペプチドによる吸収実験より, 抗血清におけるリン酸化抗体が主に凝集体を認識し, 非リン酸化抗体はほとんど反応しないことが判明した。【考察】患者脳に蓄積した FUS 凝集体は, 他の凝集体と同様にリン酸化を受けて脳内に蓄積していることが示唆された。またこの抗体は, FUS 蓄積を伴う疾患の病理診断に非常に有用と考えられる。

P184 iPS 細胞由来神経細胞・アストロサイト共培養系によるアルツハイマー病様表現型の解析

Supakul Sopak¹, 村上 玲¹, 大山 千聖², 畠山 裕基¹, 前田 純宏¹, 岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学医学研究科生理学教室, ²早稲田大学先進理工学研究所生物物理学研究室

【目的】iPS 細胞技術を用いたアルツハイマー病 (AD) 研究が活発に行われているが, 殆どのモデルは一種類の細胞に分化させているため, 様々な細胞が相互作用する脳内環境及び疾患の表現型が十分に反映されていない。そこで我々は, iPS 細胞由来神経細胞とアストロサイトの共培養系を新規に確立し, AD 表現型解析を行う事を目的とした。【方法】健康者 iPS 細胞から, 神経細胞及びアストロサイトに分化誘導した後, 混合して共培養系を構築した。共培養系における各細胞種の変化を免疫染色, 電子顕微鏡, Ca imaging で観察し, 薬剤処理による細胞間相互作用の検証も行った。また, AD 患者 iPS 細胞 (APP V717L 株) の共培養系による AD 表現型を解析した。【倫理的配慮】本研究計画は慶應義塾大学の委員会において必要な承認を受けている。【結果】共培養により, 各細胞種の変化 (神経活動の上昇・シナプス数の増加, アストロサイトプロセスの複雑さ・GFAP 陽性細胞割合の増加) が観察され, 成熟な細胞の特徴を得られた。また, Tripartite シナプス構造が共培養系で確認され, アストロサイトを標的にしたグルタミン酸トランスポーター (EAAT) 阻害剤の投与によって神経細胞活動性の上昇が確認された。AD 患者 iPSC の共培養系では, 分泌 Aβ1-42/Aβ1-40 の比率の上昇が確認されたほか, アストロサイトにおけるアストログリオーシス及び細胞肥大化の再現に初めて成功した。

P186 医師報告による日本における MCI 及び AD の適時診断の課題

植田 要¹, 松村 多可¹, Sarah Cotton², Chloe Walker², Eric GKlein³, Simona Z Vasileva⁴

¹Eli Lilly Japan K.K., Japan, ²Adelphi Real World, UK, ³Eli Lilly and Company, US, ⁴Eli Lilly and Company, UK

【目的】日本における軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) 及びアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に関する医師の態度, 紹介パターン, 診断上の課題を評価する。【方法】本調査は 2023 年 1 月から 6 月にかけてかかりつけ医 (Primary care physicians: PCP) と専門医 (神経内科医, 精神科医, 神経外科医) を対象とした横断調査であり, Adelphi Real World AD Disease Specific ProgrammeTM から抽出されたデータを記述的に解析した。なお, 変数間でデータにばらつきがあり, 欠測データは補充されていない。【結果】96 名の医師 (PCP43 名と専門医 53 名) が医師調査を完了した。調査対象となった PCP のうち, 91% が MCI と診断した経験があると報告した。しかし, PCP は, MCI 及び AD 患者の 68% を専門医に紹介していないと報告した。MCI 及び軽度認知症を伴う AD 患者の適時診断に関して, 専門医が直面する主な障壁・課題は, 患者状態の認識の欠如による受診の遅れ (47.2% 及び 41.5%), 患者の典型的な初期症状のばらつき (35.8% 及び 37.7%), 正常な老化についての理解の不足 (37.7% 及び 35.8%) 及び明確なバイオマーカー/診断基準の欠如 (39.6% 及び 32.1%) であった。【結論】PCP は, 多くの MCI 及び AD 患者を専門医に紹介することなく診察を行っていた。AD の適時診断を可能にするためには, PCP から専門医への紹介パターンを改善し, AD に対する患者と医師の認識を高めることが重要と考えられる。

P183 日本神経科学ブレインバンクネットワーク 2023 年次報告

村山 繁雄^{1,2}, 齊藤 祐子², 美原 盤³, 金田 大太⁴, 高尾 昌樹⁵

¹大阪大学大学院連合小児発達学研究所子どものこころの分子統御機構研究センターブレインバンク・バイオリソース部門, ²東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク (神経病理), ³美原記念病院ブレインバンク, ⁴福祉村病院ブレインバンク, ⁵国立精神・神経医療研究センターブレインバンク

【目的】本年度は関西に構築した, 発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク (BBNNP) を解説する。同バンクは高齢者ブレインバンクとの協働体制の下, 関西地区にブレインドナー受け入れ拠点を構築すること, 大阪大学法医学教室の協力を得て, autism brain net, 若年コントロールを得る目的の Edinburgh Sudden Death Bank, 気分障害研究のための suicide bank への道を開くレジストリ体制を構築することである。【方法】大阪大学神経内科・脳卒中科, 病理学, 精神科と, 国立病院機構大阪根山医療センター・宇多野病院連合との連携の下, ホームページの立ち上げ, ドナーカード発行を含む, 搬送剖検システムを構築した。また, 大阪大学法医学教室における行政解剖例において, 半脳を凍結し, 対側関心領域の標本を作製する体制を構築した。【結果】浅香山病院からのブレインドナー症例の阪大病理への搬送剖検システムが構築できた。国立病院機構により, 長期フォロー患者の確定診断, リソース構築を行うことができた。長期療養型病院, 在宅療養からの搬送剖検ルートも構築出来た。また司法解剖レジストリも始動を開始した。【考察】ブレインドナー登録者的大阪, 京都, 神戸のカバーが可能となった。行政解剖レジストリを開始することで, 未来展望が可能となった。【結語】神経科学ブレインバンクネットワークは, 神経科学の支えとなる努力を継続する。

P185 ダウン症候群を持つ施設入所者における認知症有病率の横断調査

竹之下慎太郎¹, 寺田 整司², 井上 友和³, 黒住 卓³, 西川 直人², 三木 知子^{1,4}, 横田 修^{2,4}, 高木 学², 末光 茂^{3,5}, 桑野 良三³

¹岡山大学病院精神科神経科, ²岡山大学学術研究院医歯薬学域精神神経病態学, ³社会福祉法人旭川荘, ⁴きのこエスポアール病院, ⁵川崎医療福祉大学医療福祉学科

【目的】知的障害の約 9% を占めるダウン症候群 (DS) は APP 遺伝子の影響を受けてアルツハイマー型認知症を高率に発症する。本邦では DS を対象とした認知症有病率やリスクに関する大規模な研究は行われていない。【方法】日本各地の知的障害者福祉施設 9 法人 45 施設において, 知的障害を持つ入所者を対象に横断調査を行った。認知症専門医が介護者と面接を行い, 認知機能の経過を聴取り, 診断基準 (DSM-5, ICD-10, DC-LD) を用いて診断した。ロジスティック回帰分析により認知症の潜在的な予測因子を推定した。従属変数には人口統計学的変数と, 教育歴, 知的障害重症度, 合併症, 既往症を含めた。【倫理的配慮】旭川荘と岡山大学の倫理委員会の承認を得て実施した。対象者から同意を得た例と, 同意能力が不十分な場合は保護者から同意を得た例を組み入れた。日本財団の助成を受けて実施した。【結果】知的障害を持つ 20 歳以上の入所者は 1969 名, その内 DS は 133 例 (6.75%) だった。46/133 例が認知症と診断され, 有病率は 40 歳代 30.8%, 50 歳代 31.6%, 60 歳代 65.5% だった。年齢 (OR1.215; 1.110-1.331, p<0.001) と, 脂質異常症 (OR5.613; 1.606-19.621, p=0.007) は認知症の有無と有意に関連していた。【考察】本邦の DS における認知症有病率は若年から高率である。加齢に伴って認知症発症リスクは増大する一方, 脂質異常症のコントロールによってリスクを低減できる可能性がある。

P187 海馬保持型アルツハイマー病による進行性遂行機能不全症候群の 2 症例

宮本 翔伍¹, 藤城 弘樹¹, 鳥居 洋太¹, 入谷 修司², 池田 匡志¹

¹名古屋大学医学部附属病院精神科・親と子どもの心療科, ²補発間病院脳研究所

【目的と方法】疾患修飾薬による治療を見据え, 脳病理に基づいた鑑別診断の重要性が高まっている。2020 年に提唱されたアルツハイマー病 (AD) による進行性遂行機能不全症候群 (Progressive dysexecutive syndrome due to AD) と考えられた 2 症例を呈示し, 臨床診断の問題点について考察した。【結果】2 症例ともに 50 代女性。記憶障害が顕在化する以前に家事や仕事の遂行に支障が生じ, 6 か月以上にわたって持続的, 優勢的, 進行性に機能低下を認めた。脳神経内科や精神科を受診したが, 頭部 MRI で海馬萎縮は明らかでなく, 確定診断に至らなかった。当科を受診時には記憶障害を認め, 頭部 MRI 上の海馬萎縮と基底核ドパミントランスポーター上の取り込み低下は明らかでなかったが, 脳血流 SPECT で両側頭頂葉血流低下を示し, 臨床診断に有用であった。【考察】初診時の頭部 MRI で異常所見を示さず, 海馬保持型 AD に分類され, 非定型 AD の臨床経過を呈した。病初期に記憶障害が明らかでないことが, 診断の遅延に影響した一要因と考えられた。AD による進行性遂行機能不全症候群の臨床経過について, 具体的に記述した報告は限られており, 診断基準の提案を契機 (Townley et al. Brain Commun 2020; 2 (1): fcaa068) に, 画像所見を含む臨床的特徴が蓄積されることが期待される。発表に当たり, 患者の個人情報とプライバシーの保護に配慮し, 本人または家族から書面にて同意を得た。

P188 若年性認知症の初診時臨床的特徴と脳脊髄液バイオマーカーの比較

大滝 悠莉¹, 春日 健作¹, 月江 珠緒¹, 宮下 哲典¹, 小野寺 理², 池内 健¹
¹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, ²新潟大学脳研究所脳神経内科学

【目的】若年性認知症は、就労中や家事の中心の方が発症することが少なくなく、経済・社会的支援が必要である。しかし若年性認知症は、老年期認知症と比較し診断までに時間を要することが知られている。本研究では、脳脊髄液 (CSF) バイオマーカーに基づく診断別に、若年症例の認知症外来初診時の臨床的特徴などを比較し、差異の有無を明らかにする。【方法】2022年3月~2023年5月に当院認知症外来を受診した症例のうち、発症年齢が65歳未満であった連続10例を対象とした。主訴、就労状況、教育年数、罹患期間、全般性認知機能 (MMSE) などを抽出した。CSF Aβ42/40 比およびリン酸化タウを測定し、両者が陽性の場合をアルツハイマー病 (AD) と診断した。若年性 AD 群と non-AD 群、および同期間に当科を受診した老年期 AD 群と臨床的特徴を比較した。【倫理的配慮】検体提供者より書面で同意を得た。【結果】CSF バイオマーカーにより8例が若年性 AD、1例が血管性認知障害、1例が適応障害と診断した。若年 AD 群と non-AD 群ともに主訴は記憶機能低下が多かったが、MMSE では見当識、注意、再生項目に失点を多く認めた。また若年性 AD では MMSE と罹患期間に差を認めなかったが、老年期 AD では罹患期間が長いほど MMSE が低下した。【考察】若年 AD は早期から記憶機能以外の認知機能低下の出現が示唆された。また若年 AD では経過の予測が困難であり、早期の診断確定が重要と考えられた。

P189 髄液 ATN 分類から考察する Preclinical AD と Tauopathy の臨床診断

井桁 之総^{1,2}, 湯山 耕平³, 逸見 功⁴
¹虎の門病院認知症科, ²沖中記念成人病研究所, ³北海道大学大学院先端生命科学研究所 脂質機能性解明研究部門, ⁴日本赤十字看護大学

【目的】preclinical AD と Tauopathy の診断可能な神経心理検査とカットオフ値を ATN 分類から検討した。【方法】対象178名 (70.8歳) で AD65, MCI27, 正常8名。MMSE, ADAS, FAB, GDS, WMSR (Attention/Concentration, Delayed recall (DR)), Logistic memory II (LMII), 髄液 Aβ42, pTau181, t-Tau を測定した。ROC 解析で Aβ (A), p-Tau (T), t-Tau (N) の Cut off を決めた (i) A-T-N-(50) (ii) A+T-N-(17) (iii) A+T+N-(19) (iv) A+T+N+(27) (v) A+T-N+(9) (vi) A-T+N-(29) (vii) A-T+N+(14) (viii) A-T-N+(13名) に分類した。[1] A 形成期 (i) vs (ii) (iii) (iv) [2] T 形成期 (i) (ii) vs (iii) (iv) [3] N 形成期 (i) (ii) (iii) vs (iv) [4] 正常・Tauopathy 鑑別 (i) vs (vi) (vii) [5] AD T 期・Tauopathy 鑑別 (iii) (iv) vs (vi) (vii) 間で ROC 解析を行い心理検査の Cut off 値, AUC, 感度/特異度を比較した。【結果】[1] は ADAS Cutoff 5.95 (AUC 0.80 感度 0.86/特異度 0.68), FAB 16.5 (AUC 0.78, 0.68/0.76) LMII 7.5 (AUC 0.80, 0.85/0.72) で [2] は DR 86.5 (AUC 0.92, 0.86/0.89) LMII 6.5 (AUC 0.82, 0.80/0.82) で判別可能 [3] は ADAS 6.35 (AUC 0.80, 0.72/0.85) DR 75.5 (AUC 0.83, 0.79/0.86) LMII 3.5 (AUC 0.80, 0.74/0.85) [4] は DR 97 (AUC 0.72, 0.65/0.74) [5] は DR 82 (AUC 0.74, 0.86/0.62) LMII 4 (AUC 0.74, 0.78/0.68) で判別可能であった。【結論】Preclinical AD は ADAS Cut off 値 5.95, LMII 7.5, Tauopathy は DR 86.5-97 でそれぞれ判別可能である。

P190 アミロイドとタウ PET によるアルツハイマー病の診断

松田 博史¹, 羽生 春夫²
¹福島県立医科大学学生体機能イメージング講座, ²総合東京病院認知症疾患研究センター

【目的】非特異的集積が少なく高いダイナミックレンジを示す ¹⁸F-NAV4694 とアルツハイマー病でみられる 3R/4R タウに特異的に集積する ¹⁸F-MK6240 による PET でアルツハイマー病診断を行う。【方法】アルツハイマー型認知症疑い患者 20 例 (男 11 例, 女 9 例, 72.7+5.3 歳, MMSE 25.2+2.0) に両方の PET を 1 ヶ月半以内の間隔で施行した。PET は半導体 PET/CT (United Imaging Healthcare, uMI780) を用いてリストモードで撮像した。さらに 3DT1 強調画像の VSRAD 解析を施行し ATN 分類を行った。陽性判定にはアミロイド PET では視覚評価とセンチロイドスケール測定, タウ PET では視覚評価を用いた。【結果】10 例が A+T+N+, 1 例が A+T+N- であり, アルツハイマー病と診断された。その他, A-T-N- が 3 例, A-T-N+ が 2 例, A+T-N-, A+T+N-, A-T+N+, A-T+N- がそれぞれ 1 例であった。【結論】20 例中, 11 例 (55%) がアルツハイマー病と診断された。アミロイド陽性であるが 3R/4R タウ陰性例が 13 例中 2 例 (15%) 存在することから, アルツハイマー病診断に 18F-MK6240 による PET が重要な役割を果たすことが判明した。

P191 アルツハイマー型認知症患者における脳内異物除去システム

太田 深秀^{1,2}, 佐藤 典子¹, 仲谷 元^{1,3}, 木村有喜男¹, 重本 蓉子¹, 千葉英美子¹, 横井 優磨⁴, 塚本 忠⁵, 松田 博史^{1,6}
¹国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部, ²筑波大学医学医療系臨床医学域精神科, ³東京大学医学部付属病院放射線科, ⁴国立精神・神経医療研究センター病院精神科, ⁵国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科, ⁶福島県立医科大学学生体機能イメージング講座

【目的】近年, グリンパティックシステムが脳の異物除去を担っていることが明らかとされ, アルツハイマー型認知症に関連するアミロイドやタウ蛋白の除去にも関与するとされている。今回我々は, 拡散テンソル画像を用いてグリンパティックシステムの活動性を測定し, アミロイドおよびタウ PET の脳蓄積との関連を検討した。【方法】36 人のアルツハイマー型認知症患者と健常高齢者 21 人に対して拡散テンソル画像と, 11C-PiB および 18F-THK5351 を用いた PET 検査を施行した。拡散テンソル画像のデータから diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) 指標を測定し, アミロイドおよびタウ PET の standard uptake value ratio (SUVR) との相関を検討した。【倫理的配慮】当研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われ, 被験者には文書を用いて研究の説明が行われ, 文書にて同意を得た。【結果】統計の結果, DTI-ALPS 指標はアミロイドやタウ PET の全脳 SUVR と有意な負の相関を認めた。【考察】今回の検討から DTI-ALPS 指標はアミロイドやタウ蛋白の脳蓄積のよいバイオマーカーとなりうるということが明らかとなった。

P192 Impaired smile is associated with reduced subcortical brain volume in AD

飯塚 友道¹, 亀山 祐美², 秋下 雅弘², 亀山 征史³
¹複十字病院認知症疾患医療センター, ²東京大学老年病科, ³東京都健康長寿医療センター放射線診断科

Background: Patients tend to lose the ability to smile during the clinical course of dementia. However, details of such impairment remain obscure due to difficulty of quantifying facial expression. As feature extraction is now automated by AI, we applied the AI to quantify impaired smile expression in patients with AD. The relationship between the expression of smiles and subcortical volumes was also investigated. Methods: The photographs of AD and NC were prepared with combinations of smiling and neutral expression, then binary discrimination proceeded using the VGG-Face. Results: The accuracy of discriminating a smile from a neutral expression was of 92.3% in NC, and 61.2% in AD, indicating that patients with AD have difficulties forming a natural smile. The smile scores for AD were robustly associated with the volume of nucleus accumbens and pallidum. The accuracy of discriminating between AD and NC was 95.2% with a smile and 90.1% with a neutral expression, respectively. Conclusions: The ability to form a smile was impaired in AD and associated with subcortical brain volume. Such impairment enhanced the accuracy of facial discrimination between AD and NC.

P193 脳画像からみた AD の病型分類—臨床像の相違とその縦断的变化—

佐藤 友彦¹, 平尾健太郎¹, 小山 由美², 堀田 遥香², 渡邊 貞義², 金高 秀和¹, 清水聡一郎¹, 羽生 春夫²
¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²総合東京病院認知症疾患研究センター

アルツハイマー病 (AD) は臨床病理学的に均一ではなく, 脳画像所見にも多様性がみられる。本研究では AD を脳画像所見から病型分類し, 臨床的特徴を明らかにするとともに脳画像所見の縦断的变化を検討する。Probable AD 245 例を対象に MRI の海馬領域の萎縮と SPECT の頭頂側頭葉の血流低下から以下の 4 型 1) 典型的 AD (TAD): 萎縮あり+血流低下あり 121 例 (49%) 2) 海馬温存型 (HS): 萎縮なし+血流低下あり 43 例 (18%) 3) 辺縁系優位型 (LP): 萎縮あり+血流低下なし 48 例 (20%) 4) 微小変化型 (MC): 萎縮なし+血流低下なし 33 例 (13%) に分類した。TAD と比べて, HS 型はより若年で非健忘症状が目立ち, 進行はやや早い, LP 型はより高齢で進行は緩やかで, フレイルの合併が多い, MC 型は記憶や見当識障害がより軽度で, 教育歴や余暇活動が低く認知予備能の低下が推測されるといった特徴がみられた。このうち 79 例で MRI や SPECT の 2 年後のフォローアップ検査を行った結果, HS 型や LP 型の約 30% は海馬萎縮や頭頂葉血流低下が進行し TAD へ進展した。一方, MC 型は LP 型への進展はみられたが, TAD への直接進展は少なく, HS 型への進展は 1 例のみであった。AD は脳画像所見から 4 病型に分類され, 臨床像や進行に相違がみられ, 適切な治療やケアを考える上で留意する必要がある。非典型型ではそれぞれ特徴的な進展パターンがみられ, 縦断的観察は診断精度の向上より適切な対応につながる。

P194 軽度認知障害からのアルツハイマー病発症における脳構造変化に関する検討

舞草 伯秀^{1,2}, 重本 啓子², 木村有喜男², 松田 博史³, 佐藤 典子²
¹東京大学総合文化研究科, ²研究開発法人国立精神神経医療研究センター, ³福島県立医科大学生体機能イメージング講座

【目的】軽度認知障害からアルツハイマー病の発症時の脳構造変化を知ることは、アルツハイマー病の発症予測やその機序の解明、さらには超早期からの介入など有用性が高い。本研究ではJ-ADNIデータベースに登録されている軽度認知障害者群における発症前後の脳体積を一般線形混合モデルにより検討し、発症に関連する脳領域および脳体積変化が発生する時期を明らかにする。【方法】J-ADNIデータベースに登録されている6か月おきに撮像された軽度認知障害者群の縦断データに対して、マルチアトラスによる高精度な脳領域抽出法である、MRI-TAISEKIを用いてMRI脳画像から、解剖学的関心領域を抽出する。さらに著者らがこれまで報告した縦断MRIデータから体積変化率を計測する手法を適用し、各時点の脳体積変化を取得した。さらに被験者の年齢・性別・頭蓋内容積・MRI機種種の磁場強度を調整したHarmonized Z-scoreを算出した。一般線形混合モデルにより個人間の影響を変量効果とし、軽度認知障害からアルツハイマー病の発症以前にHarmonized Z-scoreがみられるかの相関解析を行った。【結果】海馬など内側頭葉を中心に、アルツハイマー病を発症する軽度認知障害者においてHarmonized Z-scoreの発症の以前より見られることが示された。

P196 アルツハイマー病における大脳皮質萎縮と脳機能的結合変化の関連の検討

山下謙一郎¹, 柳原 由紀¹, 迫田 礼子¹, 横手 顕^{1,2}, 波呂 敬子^{1,2}, 岩永 育貴¹, 中村 優理^{1,2}, 吉良 潤一^{1,2}
¹福岡中央病院脳神経内科, 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

【目的】アルツハイマー病(AD)では病態進行による脳萎縮と脳機能的結合変化の関連は判明していない。今回健常高齢者とAD患者においてMRI構造画像と安静時機能的MRI(rs-fMRI)を撮像し、Surface-Based Morphometry(SBM)による脳萎縮部位と脳機能的結合の関連を検討した。【方法】AD患者20人と健常高齢者8人を対象とし、認知機能検査としてMMSEを実施した。健常群と比較したAD群での有意な脳萎縮部位をseedとしてrs-fMRIデータでROI解析を実施し、各群での機能的結合の差異を比較検討した。またMMSEと脳機能的結合の相関も検討した。【倫理的配慮】参加者全員に説明の上書面による同意を得た。【結果】SBMではAD群では健常群よりも両側前頭葉、左側頭葉、両側頭頂葉が有意に萎縮していた。AD群での有意な脳萎縮部位のうち左上前頭回をseedとしたROI解析では、AD群では健常群よりも両側海馬傍回との機能的結合が有意に減衰していた。また左上前頭回と両側海馬傍回間の脳機能的結合はMMSEの点数と有意な相関を示した。【考察】ADでは広汎な脳萎縮が生じるが、萎縮部位のうち左上前頭回と両側海馬傍回間の機能的離断が認知機能低下に関連すると考えられた。

P198 AD患者での白質障害の程度が認知機能に与える影響

山本 諒¹, 稲川 翔也¹, 稲川 雄太¹, 竹野下尚仁¹, 佐藤 友彦¹, 清水聡一郎¹, 石井 賢二²
¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²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

【目的】アルツハイマー型認知症(AD)において、白質障害が発症に寄与することが先行研究で言われているが、ADと診断された患者が白質病変の程度によってその後の認知機能がどのような変化をするかについて検討した。【方法】当科物忘れ外来を受診し、アミロイドPET検査を施行した結果陽性と判断され、アルツハイマー連続体と診断された患者47名を対象とした。当科初診時の頭部MRIでの白質障害の程度をFazekas分類のPVHとDWMHの和で簡易的に評価し、その後のMMSEの1年あたりでの変動との相関について、Pearson相関検定を行い、AD患者における頭部MRIでの白質障害が認知機能に与える影響を調べた。【結果】Fazekas分類でのPVHとDWMHの和と、MMSEの1年間当たりの変化量で相関検定を行った結果、相関係数 $r=0.292$, $p=0.0467$ (<0.05)であった。【結論】AD患者におけるPVHとDWMHの和とMMSEの変化量は正の相関が認められた。したがって白質障害の程度が強いほど、認知機能低下の進行が遅い傾向があるという結論が得られた。原因としては高度な白質障害を伴う症例では一般的なADとは異なる機序でアミロイドの沈着が起きるといったことや、AD患者において高度な白質障害がADの病態の進行を抑制するなどといった様々な可能性が考えられた。

P195 Mitochondrial dysfunction is associated with tau in early Alzheimer's disease

寺田 達弘¹, Therriault Joseph³, 松平 敬史^{1,2,3}, 武内 智康¹, 高嶋 浩嗣^{1,2}, 小尾 智弘², 塚田 秀夫⁴, Rosa-Neto Pedro³, 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リニクス医学研究部生体機能イメージング研究室, ²NHO静岡てんかん神経医療センター脳神経内科, ³マギル大学Research Centre for Studies in Aging, ⁴浜松ホトニクス(株)中央研究所

Purpose: Mitochondrial dysfunction is a key pathological feature in the Alzheimer's disease (AD). In vivo association between mitochondrial dysfunction and amyloid, tau pathology or cognitive decline is unclear. We examined mutual relationships between them in early-stage AD patients using PET. Methods: Thirty-two AD patients (CDR0.5 or 1) underwent a series of PET with [¹¹C] PiB for amyloid deposition, [¹¹C] PBB3 for tau deposition, and [¹⁸F] BCPP-EF for mitochondrial function. Associations among these biomarkers and neuropsychological batteries were evaluated by regions of interest methods. Ethics approval: This study was approved by the ethical committee and written informed consent was obtained from all participants. Results: There was significant correlation of decreased [¹⁸F] BCPP-EF SUVR with increased [¹¹C] PBB3 BPND or WMSR logical memory in the Braak stage 1/2 area, but not with [¹¹C] PiB SUVR. In the Braak stage 3/4 area, there was correlation between [¹⁸F] BCPP-EF and MMSE or FAB. Conclusion: Our results indicated mitochondrial dysfunction is closely associated with tau pathology and domain specific cognitive decline, but is not directly linked to amyloid deposition.

P197 Optic flow 知覚時の脳活動とアミロイドβ蓄積および海馬傍回萎縮との関連

土嶺 章子¹, 工藤 究¹, 小松 潤史², 柴田修太郎², 北川 幸子², 三坂 好央¹, 篠原もえ子³, 小野賢二郎³, 森瀬 博史¹, 浅川 高史¹
¹株式会社リコーメディカルイメージング事業センター, ²金沢大学大学院医薬保健学総合研究科認知症先制医学講座, ³金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

【目的】アルツハイマー病(AD)の症状には視空間認知機能障害が現れる場合がある。タスクを用いた最近の研究では、一次感覚野の機能がAD早期に障害される可能性が報告されている。視空間認知機能と結びつきのある背側経路を活性化させる視覚刺激タスクとしてOptic flowタスクがある。ADに伴う視空間認知機能低下によりOptic flowタスク誘発反応が低下することが予想される。本研究では脳磁計(MEG)を用いてOptic flowタスクによる脳活動とAD病理との関連を調べた。【方法】53から85歳の23名(健常者1名、軽度認知障害13名、AD9名)を対象とした。Optic flowタスク脳磁図から、背側経路である後頭葉腹内側部、後頭葉外側皮質、楔前部、下頭頂小葉、上頭頂小葉の誘発反応信号強度を推定して、Aβ蓄積量および海馬傍回萎縮との相関を解析した。【倫理的配慮】本研究はリコーおよび金沢大学医学倫理委員会の承認を得ており、書面による同意のもと行われた。【結果】Aβ蓄積量と左半球の後頭葉腹内側部の信号強度との間に有意な負の相関を認めた($r=-0.478$, $p=0.024$)。海馬傍回の萎縮は左半球の後頭葉腹内側部($r=0.515$, $p=0.014$)と楔前部($r=0.457$, $p=0.033$)の信号強度との間に有意な正の相関を認めた。【考察】Aβの蓄積と海馬傍回萎縮に伴ってOptic flowタスクによる脳活動の低下が見られたことから、Optic flowタスクはADによる視空間認知機能の変化を捉えていることが推測された。

P199 脳門蓋部くも膜下出血の検討

瓦林 毅^{1,2}, 中村 琢洋², 甘利 雅邦¹, 菅原 隆¹, 石澤 邦彦¹, 橋本健太郎¹, 牧岡 幸樹², 池田 佳生², 高玉 真光¹, 東海林幹夫^{1,2}
¹老年病研究所附属病院, ²群馬大学医学部

【目的】脳門蓋部くも膜下出血(convexity subarachnoid hemorrhage: cSAH)は脳動脈瘤破裂にはならず、頭部外傷による場合を除くと稀な病態である。近年、MRIのT2* weighted image (T2*WI)で偶発的に認められることも多くなった。我々はcSAHにおける臨床的特徴とバイオマーカーを検討し、アルツハイマー病(AD)の関与を検討した。【方法】2015年5月から2023年5月までに受診した非外傷性cSAHのうち臨床所見の記載が十分であった7例で、臨床的特徴、MMSE、CDR、画像所見、CSFバイオマーカーおよび臨床経過を検討した。【結果】cSAHを認めた7例は平均年齢73±4歳で、男性4例、女性3例であった。主訴は物忘れが4例、2例は構音障害や筋力低下で、1例は頭痛であった。MMSEは23.1±3.3。cSAHは前頭葉に4例と最も多く、頭頂葉に3例、後頭葉に2例、後部帯状回に1例で認められた。1例以外は片側性であった。MBは全例に認められたが、1例以外は4以下であった。経過を追えた4例では、期間は39.0±26.5ヶ月で、MMSEは3例のうち2例で低下を認め、全例にcSAHとMBの増加と脳萎縮の進行を認めた。CSFバイオマーカーを測定した3例ではAβ1-40/Aβ1-42比、total tau及びp-tau181の増加が認められてADと診断された。【結論】cSAH患者はMCIあるいは軽度認知症段階のAlzheimer病を含む可能性が想定される。

P200 ADの灰白質体積と神経心理検査および髄液アミロイドβの関連性の検討

松本 唯¹, 中瀧 理仁¹, 石本 良祐¹, 一宮 俊文¹, 野田 尚吾¹, 前田 拓也¹, 増田太利志¹, 吉田 朋広¹, 青井 駿¹, 山田 直輝¹, 富岡有紀子¹, 梅原 英裕¹, 土師正太郎², 藤田 浩司², 和泉 唯信², 沼田 周助¹

¹徳島大学病院精神科神経科, ²徳島大学病院脳神経内科

【背景】アルツハイマー型認知症 (AD) の診断には神経心理検査, 脳 MRI 検査による脳萎縮の評価が有用である。脳萎縮と神経心理検査の悪化の関係は報告されているが, 本研究では詳細な神経心理検査と灰白質局所体積および髄液アミロイドβ (Aβ) との関連を検討した。【方法】当院で認知症検査を行った入院患者のうち AD と診断された者を対象とした。認知機能評価に MMSE, BADS, バレイドリアテスト, 前頭葉機能簡易検査, ADAS 日本語版を実施した。また髄液 Aβ40, 42, 42/40 比を測定した。脳 MRI の T1 強調 3D 画像 (3D RSSG) を用い, SPM12 による分画化で得られた灰白質体積と認知機能検査得点や髄液 Aβ 値との相関を調べた。本研究は徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得て, 患者から書面による同意を得て行われた。【結果】認知症検査を行った合計 8 名のうち, AD と診断された 6 名を解析した。海馬傍回から海馬の領域の体積減少は BADS 得点の低さと有意な相関がみられた。後部帯状回に体積減少は MMSE 得点の低さと有意な相関がみられた。髄液 Aβ 値と灰白質体積に有意な相関は見られなかった。【考察】本研究結果から BADS や MMSE と MRI 局所体積の減少には関連があると考えられた。これらの結果は AD の臨床経過や責任病変と矛盾せず, 先行研究の結果とも一致している。本研究は予備的研究であり, 今後サンプル数を増やし検討を続ける予定である。

P202 視床下部アルツハイマー病理は BMI 低値と相関する: 久山町研究

八木田 薫¹, 本田 裕之², 小原 知之^{3,4}, 山崎 亮¹, 磯部 紀子¹, 二宮 利治^{3,5}

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²国立病院機構大牟田病院脳神経内科神経病理センター, ³九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野, ⁴九州大学大学院医学研究院精神神経医学, ⁵九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター

【目的】代謝・自律機能の統合中枢である視床下部ではアルツハイマー病 (AD) 関連の病理変化であるアミロイド斑 (AP) と神経原線維変化 (NFT) がみられることが知られているが, 病理所見と臨床像の連関は未解明であった。我々は久山町一般住民における視床下部 AD 病理と臨床情報の解析を行った。【方法】2018 年から 2020 年間に久山町研究で開頭剖検の行われた症例を対象とした。視索・漏斗・乳頭体レベルでサンプリングを行い隆起核 (TBM) や外側野 (LHA) などの視床下部核を同定した。免疫染色を行い AP/NFT を半定量的に評価し, 生前の臨床情報との関連を解析した。【倫理的配慮】学内での倫理審査を経て研究を行った。【結果】認知健常者 (NC) 35 例と AD 31 例を含む 85 例の剖検例で研究を行った。TBM や LHA といった特定の部位で AD 病理が高度であった。AP が比較的 AD に限局して観察された一方で, NFT は NC でも一定程度障害していた。年齢を含む重回帰分析では TBM/LHA の AP と体格指数 (BMI) に負の関連が認められたが, NFT では関連がみられなかった。また視床下部病理と高血圧・糖尿病といった臨床像との相関は見いだせなかった。【考察】視床下部の AD 病理が生前の BMI 低値と関連している事が示唆された。低体重は AD の予後不良因子であり, 視床下部変化の病態説明は AD 患者の生命予後改善に寄与すると考えられる。

P204 アルツハイマー病を鑑別する上での血漿中炎症性マイクロ RNA 測定の意義

吉田 幸祐^{1,2}, 齋藤ののか¹, 安東俊三郎¹, 大川 愛美¹, 中田 葉子², 高野 和貴³, 藤田 純², 檜林 哲雄², 古和 久朋⁴, 柱本 照¹, 高橋 竜一²

¹神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター, ³兵庫県立リハビリテーション西播磨病院検査・放射線部, ⁴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】炎症によって変動するマイクロ RNA (以下 miRNA) に焦点をあて, 脳脊髄液 (以下 CSF) 中アミロイドβ が陽性であることを血漿中の miRNA によって鑑別できると検討した。【方法】兵庫県立リハビリテーション西播磨病院にて軽度認知障害と診断された 38 名 (男性 18 名, 女性 20 名, 平均 74.7 歳) を対象とした。CSF, 血漿中の炎症性 miRNA 発現量 (candidate (cd) miRNA-1, -2, -3) を定量 PCR 法により, 脳脊髄液中アミロイドβ を CLEIA 法により測定した。【倫理的配慮】本研究は, 神戸大学大学院保健学研究科ならびに兵庫県立リハビリテーション西播磨病院の倫理委員会にて承認されたものである。【結果】cd miRNA-1 発現量は血漿と比較して CSF 中で高く, 一方で cd miRNA-2, -3 は CSF と比較して血漿において高発現していた (P < 0.05)。また, 血漿と CSF の miRNA-2, -3 発現量は正の相関を示した (r = 0.344, r = 0.370)。加えて, 血漿 cd miRNA-2, -3 発現量は CSF アミロイドβ (Aβ42/40 比) と負または正の相関を示した (r = -0.280, r = 0.288)。これらが CSF アミロイドβ 陽性を鑑別できるか ROC 解析したところ, cd miRNA-2 は感度: 55.6%, 特異度: 95.0%, AUC: 0.706, cd miRNA-3 は感度: 72.2%, 特異度: 60.0%, AUC: 0.657 であった。【結語】血漿中の miRNA, 特に炎症によって変動する miRNA を測定することは, 脳内アミロイドβ の異常を検出するバイオマーカーとなる可能性がある。

P201 異なる解析法における Centiloid スケール一貫性の検討— CapAIBL 法と VIZCalc 法の比較—

尚 聡¹, 櫻井 圭太¹, 二橋 尚志^{1,2}, 岩田 香織^{2,3}, 加藤 隆司^{1,3}, 伊藤 健吾³, 新畑 豊⁴, 武田 章敬⁴, 中村 昭範^{2,3}, BATONstudy group^{2,3}

¹国立長寿医療研究センター放射線診療部, ²国立長寿医療研究センターバイオマーカー開発研究部, ³国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部, ⁴国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

アミロイド PET/CT の視覚的評価を補完する手法として Centiloid スケール (CL) が種々の臨床研究で用いられている。本研究は, CL 計算の基盤技術を開発したグループによる CapAIBL 法と最近日本で開発された VIZCalc 法を比較することを目的とした。方法: 本研究は, 国立長寿医療センターで実施されている BATON 研究で収集された 102 例 (アミロイド陽性のアルツハイマー型認知症患者 31 人, 軽度認知障害 12 人, 健常者 22 人に加え, アミロイド陰性の健常者 31 人) の 18F-flutemetamol (FMM) PET 画像から, CapAIBL 法, VIZCalc 法による CL を算出し, その一貫性を評価した。倫理的配慮: すべての研究参加者から検査に対する同意を得た。結果: CapAIBL 法と VIZCalc 法による CL はそれぞれ 44.1±37.8, 43.1±38.0 であり, 統計学的な有意差が認められた (p=.03)。一方, Bland-Altman 分析での平均値の差は僅か 1.001 であった。また, 偏相関分析による係数推定値は 0.99 (p<0.001) と高い相関を示した。考察: CapAIBL 法, VIZCalc 法は高い一貫性を示した。VIZCalc 法は FMM PET の定量的解析において, CapAIBL 法の代替手段となりうる手法であることが示された。

P203 神経原線維変化型老年期認知症に関する本施設での病理学的検討

田原 奈生, 田原 大資, 赤木 明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原 弘明, 吉田 眞理, 岩崎 靖
愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】原発性年齢関連タウオパチー (PART) と神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) の位置付けを検討する。【方法】当施設で臨床所見及び病理所見から SD-NFT と診断した症例について性別, 発症時年齢, 認知症罹患年数, 死亡時年齢, 臨床症状, 臨床診断, 脳重について後方視的に検討した。病理学的に海馬硬化の有無について評価した。他の神経変性疾患を有する症例や血管性認知症が疑われる症例は除外した。【倫理的配慮】本研究は倫理委員会の承認を得ている。【結果】全症例数は 10 例 (男性 2 名, 女性 8 名)。発症時平均年齢は 86.0±6.7 歳 (77 歳~94 歳), 死亡時平均年齢は 87.5±11.0 歳 (67 歳~101 歳) で罹患平均年齢は 7.2±4.6 年 (1 年~13 年) だった。認知症発症後に精神症状が目立った症例が 1 例あった。臨床診断はアルツハイマー型認知症が 5 例, 正常圧水頭症が 1 例あった。臨床診断が SD-NFT の症例はなかった。脳重平均値は 1112.0±131.5 g (980 g~1360 g) だった。海馬硬化は 3 例で認めた。海馬硬化がある例の脳重平均値は 1035.0±49.5 g (980 g~1100 g) で, ない例は 1179.0±139.5 g (990 g~1300 g) で, 両者に統計学的有意差はなかった。PART の分類で definite PART は 4 例, possible PART は 6 例だった。【考察】PART は内側側頭葉に NFT を認め, 老人斑を欠く病理学的概念だが, 生前の認知症の有無は診断に含まない。SD-NFT は生前認知症を発症し病理学的に PART を満たす, 臨床的病理的概念として捉えることが妥当である。

P205 アルツハイマー病脳脊髄液バイオマーカーでの全自動 CLEIA・ELISA 測定値間の関係性

近藤壯一郎¹, 栗原 正典^{1,2}, 大瀬 賢介², 野島 久³, 吉川えみ子³, 岩田 淳^{1,2}

¹東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ²東京都健康長寿医療センター認知症未来社会創造センター, ³富士レボロ株式会社研究開発本部

【目的】アルツハイマー病脳脊髄液バイオマーカー測定において従来 ELISA 法は施設間誤差があり, 近年 Lumipulse などの全自動免疫測定法が普及した。これまでの研究との連続した理解にはこれらの測定値間の関係の理解は重要であり今回検討した。【方法】バイオバンク同意を得た同一患者脳脊髄液サンプル (n=117) を用い Lumipulse 及び ELISA (INNOTEST またはフィノスカラー) にて β-アミロイド 1-42 (Aβ42) (n=66), 総タウ (tTau) (n=66), リン酸化タウ (pTau181) (n=102) を測定し, 測定値の関係性を解析した。システマティックレビューを実施し, 当院結果と比較検討した。【倫理的配慮】倫理委員会の承認を得て行った。【結果】Spearman 相関係数は Aβ42 0.90, tTau 0.95, pTau181 0.95 といずれも強い相関を示した。Passing-Bablok 回帰方程式 [95% 信頼区間] は Aβ42: y = -78 + 1.41x (切片 [-198; 45], 傾き [1.23; 1.60]), tTau: y = 98 + 0.94x (切片 [77; 114], 傾き [0.88; 1.01]), pTau181: y = -18 + 1.51x (切片 [-24; -12], 傾き [1.32; 1.65]) であった。PubMed 検索で 13 論文が基準を満たし tTau は先行研究でも切片 0, 傾き 1 近くに分布し両者の測定値は概ね一致した。Aβ42 は研究によりばらつきを認めた。pTau181 は先行研究でも切片 -20 から -30, 傾き 1.5 から 2.0 と一定した傾向を認めた。【結論】Aβ42 測定値の関係は施設毎に異なった一方, tTau・pTau 測定値は施設によらず一定した関係性を認めた。

P206 アルツハイマー型認知症における性ホルモン関連 RNA 結合タンパク質の予防的役割の解析

高山 賢¹, 鈴木 貴², 齊藤 祐³, 井上 聡^{1,4}

¹京都健康長寿医療センター研究所老化機構研究チームシステム加齢医学, ²東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野, ³京都健康長寿医療センター研究所神経病理学, ⁴埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学

【目的】性ホルモンはアルツハイマー型認知症 (AD) の予防的効果を有するが、その作用機序は不明なことが多い。本研究は発表者が性ホルモン作用を媒介すると見出した RNA 結合タンパク質 PSF ならびに G3BP の AD 発症における役割および病理学的な意義を解析することを目的とした。【方法】ヒト神経由来細胞 SH-SY5Y を用いて PSF ならびに G3BP により制御される遺伝子を RNA-seq 解析により解析した。両者のタンパク質発現、相互作用を Western blot 法によって検出し、免疫蛍光染色を行いその局在を観察した。ヒト AD 脳組織を用いて PSF および G3BP の発現量を病理学的、生化学的に解析した。【結果】PSF タンパク質の発現抑制は神経細胞の分化、神経活動に関わる遺伝子群を強く抑制した。核内において PSF と G3BP は結合し、その発現制御する遺伝子は正の相関関係を有し核内での協調した遺伝子発現制御が示唆された。一方細胞へのストレス下では G3BP はストレス顆粒として細胞質に強く濃縮するものの PSF は過剰発現によってストレス顆粒に発現を認めるのみであった。脳組織における免疫組織染色により神経細胞において PSF は核内に強く発現する一方で G3BP は細胞質での高発現が観察され顆粒状の発現も観察された。また AD 組織においては両者ともタンパク質、RNA レベルで発現が減少していた。【結論】PSF と G3BP は相互作用による協調作用および G3BP 特異的な作用をすることで AD の発症に予防的な作用を持つことが考えられた。

P208 アルツハイマー連続体における脳脊髄液 α シヌクレインの臨床的有用性の検討

五十嵐一也^{1,2}, 春日 健作¹, 月江 珠緒¹, 菊地 正隆³, 宮下 哲典¹, 小野寺 理², 岩坪 威⁴

Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative⁵, 池内 健¹
¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学, ²新潟大学脳研究所神経内科学, ³東京大学大学院新領域創成科学研究科, 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】本研究はアルツハイマー連続体における脳脊髄液 α シヌクレインの臨床的有用性を明らかにすることを目的とした。【方法】J-ADNI で脳脊髄液 (CSF) を採取された 177 例を対象とした。CSF α シヌクレイン (αSyn), Aβ42, リン酸化タウ (pTau), 総タウ (tTau), ニューロフィラメント軽鎖 (NFL), ヘモグロビン (Hb) を測定した。CSF αSyn と年齢、男女差、MMSE スコア、及び各バイオマーカーとの相関を解析した。CSF αSyn の臨床的有用性を検討する目的で AD 認知症群 (n = 49) と軽度認知機能障害 (MCI) 群 (n = 82) と健常群 (n = 46) を比較した。【倫理的配慮】検体提供者より書面でのインフォームドコンセントを得ている。【結果】CSF Hb 高値は CSF αSyn の値に影響を与えるため CSF Hb 1,000 ng/mL 以上であった 12 例を除外した。CSF αSyn は年齢 (r = 0.2815) と有意な正の相関を認めた。CSF αSyn は、AD 認知症群と MCI 群において健常群と比較して有意な増加を認め (p < 0.001)、MMSE スコア (r = -0.3066) と負の相関を認めた。CSF αSyn のカットオフ値を Gaussian mixture model で αSyn > 763.7 pg/mL と算出すると陽性群において陰性群に比べ 12 ヶ月後 (p = 0.0027) と 24 ヶ月後 (p = 0.0005) の MMSE スコアは有意に低下していた。【考察】CSF αSyn は AD 病態の認知機能と相関するマーカーであった。また、認知機能低下の進行を予測するマーカーとして有用であることが示唆された。

P210 COVID 19 pandemic での e4 因子保持者の外来受診頻度減少と灰白質体積減少について

佐藤 正¹, 内田 和彦², 鬼木健太郎³, 猿渡 淳³, 田中 素美⁴, 三原 修⁵, 川元 兼広¹, 松田 博史⁶, 納 光弘⁷

¹武蔵ヶ丘病院, ²株式会社MCBI 医学研究所, 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みはらライフケアクリニック, ⁶福島県立医科大学学生体機能イメージング講座, ⁷今村総合病院

【目的】COVID 19 pandemic による認知機能への影響を評価するため、2018 年 4 月から 2023 年 3 月までの発生前後 5 年間の血液検査結果と頭部 MRI 検査 VSRAD 分析による脳萎縮度について解析した。【方法】物忘れ外来で検査を受けた 1141 名を 2020 年 3 月までの前期 (N = 446 男性 150 名 女性 296 名) と同 4 月以降の後期 (N = 695 男性 270 名 女性 425 名) に分け、初回受診時の検査結果を対比した。統計解析には、Student's t-test, Mann-Whitney U test, 多変量解析 (重回帰分析, ロジスティック回帰分析) を用いた。倫理委員会の承認を得て実施した。【結果】後期受診者の平均年齢は 78.5 歳と、前期より 1.6 歳若かった (p < 0.01)。APOE 遺伝子検査を受けた 701 名では、前期 (286 名) と比べて後期 (415 名) で e4 因子保有者の受診頻度が低かった (p < 0.05)。MRI 検査解析では後 3 期 (2022 年度) で灰白質全萎縮領域 % が高い傾向を認め (p = 0.08)、2015 年からの追跡研究 (1878 名) でも同様に 2022 年度で高かった (p < 0.01)。血液検査では後期で B12 値が低下し、後 3 期で B12 値 270 pg/ml 未満のオッズ比が 1.5 倍と高かった (p < 0.05)。【考察】感染対策期間中の物忘れ外来受診頻度と APOE e4 の存在に負の相関がみられた。e4 因子が損失回避行動に強く影響を与えた可能性が示唆された。コロナ禍では MCI リスクが上昇していると考えられ、今後の積極的な認知症予防対策が望まれる。

P207 血清/尿中エクソソーム中マイクロ RNA による AD 診断のための新規バイオマーカー

今村 友裕¹, 吉良 潤一¹, 満石三喜男², グザリアイママティジャン², 張 旭²

¹国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科, ²国際医療福祉大学福祉トランスレーショナルニューロサイエンスセンター

【目的】アルツハイマー病 (AD) 診断のための低侵襲性の血液及び無侵襲性の尿バイオマーカーを確立すること。【方法】発見コホートと検証コホートを設定し、対照群として健常者 (HC) および他の神経疾患患者 (OND) を用いた。血清及び尿サンプルで、エクソソーム中のマイクロ RNA (miR) を抽出し、AD モデルマウスから同定したバイオマーカー候補となる miR の定量 PCR を行った。次に血清中 miR の比 (アップレギュレーションされた miR/ダウンレギュレーションされた miR) による index を作成し、重症度との関連を解析した。さらに ROC 解析を行い、特異度、感度を調べた。【結果】発見コホートにおいて血清中 miR203 は、HC および OND と比較して、AD では増加し、miR30c-2 は、AD で有意に減少していた。血清中 miR203/30c-2 比は、AD では HC や OND よりも高く、さらに軽度 AD よりも進行した AD の方が高かった。miR203/30c-2 比の ROC 解析の結果、特異度と感度はそれぞれ 100% と 86% であった。検証コホートにおいて、発見コホートのカットオフ値による AD 診断に対する特異度と感度は、それぞれ 100%, 87% であった。さらに、血清 miR203/30c-2 比は HDS-R スコアと負の相関を示した。また、尿中 miR203 は、AD では HC と比較して有意に増加しており、中等度/重度 AD では HC および軽度 AD よりも増加していた。【結論】血清 miR203/30c-2 比や尿中 miR203 は、AD のスクリーニングのための低・無侵襲性のバイオマーカーとして有用である。

P209 アルツハイマー型認知症の家族は、失見当識と視覚記憶の低下で進行を認識する

本城 靖之^{1,2,3,4}, 川崎 一平⁴, 永井 邦明⁴, 原田 瞬⁴, 小川 敬之⁴

¹京都回生病院, ²共和病院脳神経内科, ³京都ならびがおか病院脳神経内科, ⁴京都橋大学健康科学部作業療法科

【目的】AD (Alzheimer's disease) が進行しても家族は AD とは認識していないことも多い。本研究では家族がどんな症状で AD の進行を認識するのかを検討した。【方法】初診した 5 病院の合計 315 名の AD を対象とした。同伴した家族に Functional Assessment Staging Test (FAST) にて家族評価してもらい、同時に改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) を施行した。家族評価の FAST が HDS-R、MMSE のどの項目と関連するかを検討した。家族評価での AD と非 AD の 2 群とし、さらに各群を正常群、MCI (Mild cognitive impairment) 群及び軽～中程度、中程度～重度の各亜群に分類して比較検討した。【倫理的配慮】京都橋大学倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】家族評価の FAST は HDS-R と MMSE での失見当識および HDS-R での視覚記憶と有意に関連しており、これらは同時に非 AD 群で AD 群よりも有意に低下していた。AD 群では HDS-R での年齢と MMSE での読字、描画は中～重度群で有意に低下しており、非 AD 群の亜群間には有意差を認めなかった。【考察】家族が失見当識と視覚記憶低下で AD 進行を認識し、年齢認識、読字や描画できないことで重度と認識している可能性がある。

P211 Clarity AD: レカネマブの早期アルツハイマー病を対象とした臨床第 3 相試験

小川 智雄¹, 中川 雅喜¹, 鳥居健太郎¹, Irizarry Michael²

¹エーザイ株式会社, ²Eisai Inc.

【目的】レカネマブ (LEC) の臨床的有効性及び安全性を検証する。【方法】Clarity AD は、脳内 Aβ 蓄積が確認された早期 AD 被験者 1795 例を対象とした臨床第 3 相試験であり、プラセボ又は LEC 10 mg/kg を隔週で 18 か月間静脈内投与した。主要評価項目は CDR-SB のベースラインからの変化量とし、重要な副次評価項目には脳 PET によるアミロイド蓄積、ADAS-Cog14、ADCS MCI-ADL 等を設定した。【倫理的配慮】本試験は法令等に基づき治験審査委員会に承認された。被験者の自由意思による同意に基づいて行われ、個人の特定は不可能とした。【結果】LEC は投与後 18 か月において CDR-SB を指標とした臨床症状の悪化をプラセボに比して 27% 抑制した (P = 0.00005)。アミロイド PET 評価では投与後 18 か月において LEC 群の 68% がアミロイド陰性であった。ADAS-Cog14 では LEC 群で 26% の認知機能低下抑制が、ADCS MCI-ADL では 37% の日常生活動作悪化抑制が認められた。主な有害事象は、アミロイド関連画像異常 (ARIA) 及び注入に伴う反応であった。注入に伴う反応は LEC 群の 26.4% (プラセボ群 7.4%) に認められた。LEC 群での ARIA-E 発現率は 12.6% (症候性 2.8%)、ARIA-H の発現率は 17.3% (症候性 0.7%) であった。【考察】LEC は主要エンドポイント及び全ての重要な副次エンドポイントを高度な統計学的有意性をもって達成し、臨床的有効性が検証された。安全性も許容可能と考えられた。*2022 年 CTAD および 2023 年日本神経学会にて発表済

P212 Clarity AD: レカネマブ投与時の ARIA-H 単独発現と抗血小板薬/抗凝固薬併用時の ARIA 発現

鳥居健太郎¹, 中川 雅喜¹, 小川 智雄¹, Irizarry Michael²
¹エーザイ株式会社, ²Eisai Inc.

【目的】レカネマブ (LEC) の臨床第3相試験における, ARIA-E を併発しない ARIA-H 単独の発現及び抗血小板薬/抗凝固薬併用時の ARIA 発現を評価する。【方法】ARIA-H 単独事象を要約するとともに, カプランマイヤー推定量を用いてモデリングし, 経時的な発現リスクを評価した。また, 抗血小板薬/抗凝固薬の使用と, 脳微小出血, 脳出血及び脳表へモジエリン沈着症を含む ARIA 関連の有害事象との関係を要約した。【倫理的配慮】本試験は法令等に基づき治験審査委員会に承認された。被験者の自由意思による同意に基づいて行われ, 個人の特定は不可能とした。【結果】各種 ARIA の発現率は, プラセボ群に比して LEC 群で高かった。しかし, ARIA-H 単独の発現率は, LEC 群 (8.9%) とプラセボ群 (7.8%) で同程度であった。ARIA-H 単独は, プラセボ群, LEC 群とも, 18 カ月の投与期間中に散発的に認められた。抗血小板薬/抗凝固薬併用被験者での ARIA 発現率は, プラセボ群では非併用に比してやや高く, LEC 群では例数が限られるもの非併用に比してやや低かった。【考察】ARIA-E 及びそれに併発する ARIA-H は主には投与初期に発現するのに対し, ARIA-H 単独は投与開始及び投与期間と関連なく散発的に発現した。抗血小板薬/抗凝固薬を併用する被験者において, LEC 投与後の ARIA 発現率が, 非併用の被験者に比して高くなる傾向はみられなかった。*2022 年 CTAD および 2023 年 ADPP で発表済み

P213 Clarity AD: レカネマブの早期アルツハイマー病を対象とした臨床第3相試験での QOL 評価

中川 雅喜¹, 鳥居健太郎¹, 小川 智雄¹, Irizarry Michael²
¹エーザイ株式会社, ²Eisai Inc.

【目的】早期 AD 被験者を対象とした臨床第3相試験 (Clarity AD) において, レカネマブ (LEC) の健康関連 Quality of Life (QOL) への影響について評価した。【方法】Clarity AD において, 6 カ月ごとに European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-5L) 及び Quality of Life in AD (QOL-AD) を用い, 被験者の健康関連 QOL を評価した。スタディパートナー (SP) による評価も実施した。また, 6 カ月ごとに SP に対して Zarit Burden Interview (ZBI) を実施し, 認知症に伴う介護者の負担度を評価した。【倫理的配慮】本試験は法令等に基づき治験審査委員会に承認された。被験者の自由意思による同意に基づいて行われ, 個人の特定は不可能とした。【結果】LEC は, 投与後 18 カ月において, EQ-5D-5L (Health Today) 及び QOL-AD を指標とした被験者の健康関連 QOL の低下をプラセボに比してそれぞれ 49% 及び 56% 抑制した。同様に, QOL-AD を指標とした SP の健康関連 QOL の低下, 及び ZBI を指標とした介護負担度の増大を, それぞれ 23% 及び 38% 抑制した。【考察】認知機能, 日常生活機能, 疾患進行, 健康関連 QOL, 介護者負担度及びバイオマーカーに渡る複数の評価項目で認められた一貫したエビデンスにより, LEC 投与による患者, 介護者及び社会への意義あるベネフィットが示唆された。*2022 年 CTAD および 2023 年 ADPP で発表済み

P214 Clarity AD: レカネマブの早期アルツハイマー病対象第3相試験でのアジア人集団解析

中川 雅喜¹, 鳥居健太郎¹, 小川 智雄¹, Irizarry Michael²
¹エーザイ株式会社, ²Eisai Inc.

【目的】アジア人の早期 AD 患者におけるレカネマブ (LEC) の有効性及び安全性を検討する。【方法】Clarity AD は, 早期 AD1795 例を対象とした臨床第3相国際共同試験である。本試験に組み入れられたアジア人被験者 (303 例, うち日本人 152 例, 韓国人 130 例) を対象に, 有効性及び安全性評価項目について部分集団解析を実施した。【倫理的配慮】本試験は法令等に基づき治験審査委員会に承認された。被験者の自由意思による同意に基づいて行われ, 個人の特定は不可能とした。【結果】アジア人集団 (日本人及び韓国人集団を含む) の人口統計学的特性, 疾患関連ベラスライン特性は体重が低かったことを除き, 全体集団と概して同様であった。LEC は, アジア人集団でも, 投与後 18 カ月においてプラセボ群と比較して全ての臨床評価項目 (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL 等) の悪化を抑制し, 全体集団と一貫した結果を示した (CDR-SB 悪化抑制率: 全体 27%, アジア人 19%, アジア地域 25%)。同様に, アミロイド PET での脳内 Aβ 蓄積量の減少, 血漿バイオマーカーの改善方向の変化も認められた。有害事象の概要は全体集団とアジア人集団で概して同様であったが, アジア人集団における LEC 群での注入に伴う反応, ARIA-E, ARIA-H の発現率は全体集団に比して低い傾向がみられた。【考察】LEC は日本人, 韓国人を含むアジア人においても, 全体集団と同様に良好なリスクベネフィットプロファイルを示すと考えられた。

P215 レカネマブ皮下投与製剤の静脈内投与製剤と比較した有効性・安全性予測

鳥居健太郎¹, 中川 雅喜¹, 小川 智雄¹, Irizarry Michael²
¹エーザイ株式会社, ²Eisai Inc.

【目的】PK/PD モデリングにより, レカネマブ (LEC) の定常状態の平均血中濃度 (Cav,ss) が脳内 Aβ 蓄積の減少効果及び有効性と, 最高血中濃度 (Cmax,ss) が ARIA-E 発現率と相関することが示された。皮下 (SC) 投与後の LEC 暴露量を評価することにより, 静脈内投与 (IV) 製剤と比較した有効性及び安全性を予測する。【方法】SC バイアル製剤のバイオアベイラビリティを評価 (10 mg/kg IV 又は 700 mg SC バイアル, 各群 30 例), 並びに SC バイアル及びオートインジェクター (AI) 製剤の PK を比較 (720 mg SC バイアル又は AI, 各群 80 例) する 2 つの健康成人を対象とした単回投与試験を実施した。両試験において, 血清中 LEC 濃度を 50 日間測定し, ノンコンパートメント PK パラメータを算出した。【倫理的配慮】本試験は法令等に基づき治験審査委員会に承認された。被験者の自由意思による同意に基づいて行われ, 個人の特定は不可能とした。【結果】PK モデリングの結果, SC バイアル又は AI 製剤で 720 mg 週 1 回投与後の Cav,ss は 10 mg/kg IV 隔週投与と同程度であり, Cmax,ss は IV の約半分であることが示された。暴露-反応モデルにより, SC 両製剤は, IV と同等の脳内 Aβ 蓄積減少効果及び有効性を示すと予測され, ARIA-E 発現率は低下すると予想された。【考察】LEC の SC 製剤は IV 製剤と同等の有効性を有し, ARIA-E 発現率が低くなると予測/期待され, 進行中の臨床試験で確認予定である。*2023 年 AAIC で発表済み

P216 アルツハイマー病における神経炎症は腸内細菌叢異常と関連する

山城 一雄^{1,2}, 高林 海斗³, 鎌形 康司³, 西本悠一郎⁴, 山内 洋輔⁴, 大垣光太郎², 波田野 琢¹, 青木 茂樹², 卜部 貴夫², 服部 信孝¹
¹順天堂大学医学部脳神経内科, ²順天堂大学浦安病院脳神経内科, ³順天堂大学医学部放射線科, ⁴株式会社メタジェン

【目的】神経炎症はアルツハイマー病 (AD) の発症と進行に関与する。本研究の目的は, AD および軽度認知障害 (MCI) 患者における神経炎症と腸内細菌叢との関連について解析することである。【方法】正常認知機能 (NC) 19 名, MCI 患者 19 名, AD 患者 18 名を対象に, 認知機能検査 (MMSE, MoCA, ADAS-Cog, CDR-SOB), 拡散 MRI Free water imaging (FW) を用いた神経炎症の評価, 細菌 16S rRNA 遺伝子を標的とする腸内細菌叢解析を施行し 3 群で比較した。また白質および灰白質の FW と, 認知機能, 腸内細菌の相対存在比との関連について, スピアマン相関係数による相関分析を行った。【結果】白質と灰白質の FW は, NC と比較して MCI と AD で上昇し, 認知機能検査のスコアとの相関を認めた。AD では複数の短鎖脂肪酸産生菌 (*Anaerostipes*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* UCG-004, *Ruminococcaceae* UCG-013, [*Ruminococcus*] *gnavus* group) の減少を認めた。また白質 FW は *Roseburia* (rho = -0.2650, p < 0.05), 灰白質 FW は *Anaerostipes* (rho = -0.3306, p < 0.05), *Lachnospiraceae* UCG-004 (rho = -0.3459, p < 0.01), [*Ruminococcus*] *gnavus* group (rho = -0.3054, p < 0.05) と負の相関を認めた。【考察】AD における神経炎症は, 複数の短鎖脂肪酸産生菌の減少と関連することが示唆された。さらなる研究により, 短鎖脂肪酸による神経炎症の抑制効果について検討する必要がある。

P217 アルツハイマー型認知症診断における髄液バイオマーカーの cut off 値の検討

中島 誠¹, 竹野下尚仁¹, 稲川 翔也¹, 山本 諒¹, 稲川 雄太¹, 金子 義嗣¹, 佐藤 友彦¹, 石井 賢二², 清水聡一郎¹
¹東京医科大学高齢総合医学分野, ²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

【目的】アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイド β42 (Aβ42), アミロイド β42/アミロイド β40 (Aβ42/Aβ40) の低下は, アルツハイマー病脳で認められる病理所見と相関することが明らかにされている。富士レビオ社のルミバリスを用いて, 診断精度と cut off 値を検討した。【方法】対象は 2022 年 4 月から 2023 年 4 月までに当科物忘れ外来を受診し, 各種通常検査に加え, 精査目的に髄液バイオマーカー測定・アミロイド PET 検査を施行した 36 名を対象とした。アミロイド PET 検査において J-ADNI の視覚判定基準を用い, アミロイド陽性群 (n=19), アミロイド陰性群 (n=17) の 2 群にわけて, 富士レビオ社のルミバリスを用いて髄液中の Aβ40, Aβ42 を測定し, ROC 解析にて感度, 特異度を算出し, cut off 値を算出した。【倫理的配慮】本研究は東京医科大学病院倫理審査委員会に承認を得た。【結果】Aβ40 では, 610 pg/mL を cut off 値と定めた場合, 感度 82%, 特異度 74% であった。Aβ42/Aβ40 では, 0.071 を cut off 値と定めた場合, 感度 82%, 特異度 100% であった。【結論】ルミバリスを用いた測定において, Aβ42/Aβ40 の低下はアルツハイマー病の診断において高い感度・特異度を呈した。脳脊髄液バイオマーカー測定に関しては, 施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題が指摘されており, 施設内の cut off 値を定めることが診断の補助として有用であると考えられる。

P218 本邦におけるAPOE 遺伝子検査についての医療機関によるウェブ広告の実態調査

佐藤謙一郎^{1,2}, 新美 芳樹³, 井原 涼子³, 岩田 淳³, 池内 健⁴, 岩坪 威^{1,2}

¹東京大学大学院医学系研究科神経病理学, ²東京大学医学部附属病院早期探索・開発推進室, ³東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ⁴新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

【目的】APOE-ε4アリルはアルツハイマー病 (AD) 発症リスク因子であると同時に抗アミロイド抗体療法による副作用の発現リスク因子でもあり、今後検査の臨床上の重要性が増してくる可能性がある。APOE 遺伝子検査は保険適用ではないが自由診療のサービスとしては既に行われており、医療機関のウェブサイト上で検査が紹介されていることがある。これは本邦では医療広告として法的な制約を受け (医療法第6条の5第3項13号)、治療に係る内容・費用・リスクなどについて情報を提供するべきこととされている。APOE 遺伝子検査についてのどの程度の情報が提供されるべきかについて具体的な線引きは存在しないが、不十分な情報提供では本人の十分な自己決定が阻害される。このため、医療機関のホームページでの情報提供について定性的に検討し、全体的な傾向分析を行った。【方法】2022年4月に“APOE 検査”でネット検索し、検討対象の医療機関ウェブサイト抽出し所定の評価項目について評価した。【倫理的配慮】個別医療機関名は特定できないようにした。【結果】220箇所の医療機関のホームページで、APOE 遺伝子検査をおこなっている旨の記載が確認された。必ず発症するわけではない等の注意事項的な説明をしている所は少なかった。【考察】医療機関ウェブサイトの広告内容は、本邦におけるAPOE 遺伝子検査について人々の自己決定やその質に影響を及ぼしている可能性があるかもしれない。

P220 精神科初診時に消化器症状・体重減少を認めたレビー小体型認知症の2症例

松井 健, 藤城 弘樹, 日向 彩, 鳥居 洋太, 岩本 邦弘, 池田 匡志
名古屋大学医学部附属病院

【背景と目的】レビー小体型認知症 (DLB) では、高齢発症うつ病と鑑別診断を要することがあるが、その症候学的類似性は十分に検討されていない。前医でうつ病が疑われ、抗うつ剤が奏功せず、当科に紹介となったDLBの2症例を呈示し、症候学的重複について検討した。【症例呈示】症例1: 70歳代男性。X年6月に嘔気、嚥下困難、同年11月当院精神科に紹介受診となり、認知機能障害、パーキンソンズム、便秘、嗅覚低下、基底核におけるドパミントランスポーター (DAT) の取り込み低下を認め、DLBと診断した。症例2: 70歳代女性。嘔気、嚥下困難、腹部膨満感が出現し、6か月で体重8kgが減少し、内科で精査するも異常なく、抗うつ剤で治療するも改善なし。当院精神科紹介受診となり、認知機能障害、抑うつ、不眠、便秘、嗅覚低下、DATの取り込み低下を認め、DLBと診断した。【考察】両症例ともに体重減少を呈し、一般身体精査で異常を認めず、うつ病が疑われた。DLBの診断前に消化器症状を訴える一群が報告されているが、病初期の体重減少の頻度は不明である。高齢者の原因不明の消化器症状と体重減少では、悪性腫瘍などを除外した上で、DLBを鑑別診断に考慮する必要性が示唆された。

P222 Transient epileptic amnesia (TEA) -related symptoms are prodromal symptoms of DLB

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

Patients with TEA exhibit 2 other types of memory symptoms: accelerated long-term forgetting (ALF) and autobiographical amnesia (AbA). We have already presented 2 clinical cases in which the patients showed symptoms of ALF/AbA without suffering any type of epileptic seizure. Based on the 2 cases, we proposed a new clinical entity, which we named “transient epileptic amnesia complex syndrome (TEACS)”. We reported that both cases of TEACS were complicated with very early stage (the preclinical or prodromal) DLB. I present a third case in which a patient with TEA was complicated with early stage DLB. A PubMed search was conducted using the search term Lewy body and epilepsy. The study was approved by the ethics committee. Only 4 cases in which DLB and epilepsy co-occurred and detailed clinical findings were described have been reported (including our 2 TEACS cases). The present case is the third case reported in the literature in which a patient with TEA-related symptoms was complicated with early stage DLB. In these 3 cases, the symptoms of TEA/TEACS preceded the apparent onset of DLB. Based on the 3 cases, I propose that TEA-related symptoms may be prodromal symptoms of DLB.

P219 自殺企図後の患者で、レビー小体型認知症が背景にあることが考えられた1例

戸井田真木¹, 千葉 悠平^{1,2}, 南 友里¹, 加瀬 昭彦¹

¹医療法人積愛会横浜舞岡病院, ²独立行政法人横浜市立大学医学部精神医学教室

【目的】認知症と自殺は関連があるとされているが、レビー小体型認知症と自殺の関連については詳しくはわかっていない。精神疾患が未診断である自殺企図後の症例を経験し、精査にてレビー小体型認知症が背景に存在していたと考えられた症例を経験したので報告する。【方法】症例報告 【倫理的配慮】本人、家族に症例発表の説明を行い文書で同意を得た。【結果】症例は70代男性。X-2年から、意欲低下が見られクリニック受診していた。X年8月上旬に突然自宅で縊頸を試みた。A総合病院ICUで加療された。回復後、自殺企図の理由を想起することができなかった。精神科加療が必要と判断され8月下旬に当院急性期病棟に転院した。入院時、抑うつ気分や希死念慮は認めず、軽度の意欲低下を認めた。改訂長谷川式認知症スケールは28点だった。嗅覚低下、睡眠時の大声、便秘、動作緩慢、数回の転倒歴を認めた。頭部CT検査では、海馬の萎縮が著明であった。脳波検査では、軽度の徐波を認めたのみであった。頭部SPECT検査では、後頭葉の血流低下を認めていた。DatScanでは、取り込み不正を認め、MIBG心筋シンチグラフィでは早期相後期相ともに取り込みの低下を認めていたため、レビー小体型認知症の前駆期と診断した。現在は、レビー小体型認知症への進展を視野に慎重に経過を観察している。【考察】自殺企図者の中にレビー小体型認知症の前駆期によるものが存在するかもしれない症例の蓄積が必要である。

P221 認知症とてんかんの診断に難渋した一例

伊藤 昌広¹, 伊藤 昌広²

¹徳翔会村田病院, ²大阪府済生会泉尾病院

【はじめに】近年わが国では急速な超高齢化が進行し認知症治療が社会的に大きな問題となっている。今回、認知症の診断に苦慮した症例を経験したので報告する。【症例】83歳女性で、定期通院で当院糖尿病内科を受診し待ち合いで傾眠状態となり、車椅子に寄りかかり座位保持が出来ず当科紹介され入院治療とした。発作的に眠ってしまうことが以前からあったが、10日前に意識消失、左下肢痙攣で受診しイーケブラ点滴で改善し帰宅している。以後、歩行時にも発作が起き転倒しそうになる程ひどくなってきた。その時の救急外来では上肢痙攣振戦があったが、イーケブラ点滴後消失している。その後、何度も診察中の会話の途中で突然閉眼し無言となり眠るような意識消失が繰り返す。4月に亡くなった夫の話があつてから明らかに発作が連発した印象がある。「夫が亡くなってから葬儀とか何もかも自分でやった。これからも頑張っていくかといけなく」と悲嘆の発言あり。心因性非てんかん発作も考慮した。【考察】問診と精査行い痙攣発作ではなく、レビー小体型認知症の悪化と診断し治療を行い症状の改善をみた。このような症例は今後経験することが増えるものと思われるため、その原因と治療等文献的考察を加えて報告する。

P223 Lewy pathology may cause late-onset epilepsy of unknown cause (LOEU)

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】Prodromal symptoms of dementia with Lewy bodies (DLB) are clinically important. Transient epileptic amnesia (TEA) is a special type of mesial temporal lobe epilepsy, and patients with the condition almost always exhibit two other types of memory symptoms: accelerated long-term forgetting (ALF) and autobiographical amnesia (AbA). 【方法】We present three clinical cases, in which the patients displayed TEA-related symptoms, such as amnesic seizures, ALF, and AbA, in addition to prodromal symptoms of DLB, in order to clarify the commonalities they shared. 【倫理的配慮】The study was approved by the ethics committee of Kamiida Daiichi Hospital. 【結果】【考察】To the best of our knowledge, there are only three case reports about the co-occurrence of TEA-related symptoms and prodromal symptoms of DLB in the literature, and all of them were described by us. Based on these three cases, we propose the hypothesis that TEA-related symptoms are related to Lewy pathology, which affects the neurons in the amygdala in the very early stages of DLB. We suggest that Lewy pathology may cause late-onset epilepsy of unknown cause and that TEA-related symptoms may be prodromal symptoms of DLB.

P224 レビー小体型認知症における微小脳血管障害の認知機能に対する影響

石崎 賢一¹, 鈴木 昭治²
¹養生館青葉病院リハビリテーション科, ²養生館青葉病院神経内科

【目的】 レビー小体型認知症 (DLB) に合併する微小脳血管障害が認知機能に及ぼす影響を検討した。【方法】 対象は DLB 症例の中で MRI VSRAD において Z 値が 1.50 未満かつ HDS-R にて認知機能を評価した 71 例。まず頭部 MRI のフレア画像において、側室周囲病変 (PVH)、深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 5 段階に分類し、T2 画像において脳葉のヘモジエリンスポットの有無で分類した。それぞれの症例において、HDS-R 総得点、遅延再生項目、見当識項目、言語流暢性について検討した。また、DLB における微小脳血管障害と 3D-ASL での灌流低下域の関係についても検討した。【結果】 HDS-R の総得点ならび各項目は PVH のグレードが上がるのにしたがって低下した。HDS-R の総得点は DSWMH G2 から低下し、遅延再生項目、見当識項目の得点は G3 から G4 にかけて急激に低下し、言語流暢性の得点は G2 から G3 にかけて急激に低下した。脳葉ヘモジエリン spot のある症例の HDS-R 総得点はない症例に比して、約 4.8 点低かった。微小脳血管障害が高度になるほど、3D-ASL の灌流低下域は後頭葉⇒後頭葉・頭頂葉⇒全般になっていく傾向であった。【結論】 DLB においては PVH が重症になるほど、認知機能の低下がみられた。DLB における DSWMH の認知機能に対する影響は遅延再生項目、見当識項目より言語流暢性にて傾向にあった。DLB においても血管因子の管理が重要と考えられた。

P225 レビー小体型認知症における海馬傍回萎縮度と脳血流 SPECT 所見との相関の検討

佐藤 悠, 富田 逸郎, 瀬戸 牧子, 中尾 洋子, 一瀬 克浩, 佐藤 秀代, 佐藤 聡, 辻畑 光宏
長崎北病院

【目的】 DLB 症例で SPECT 上 Alzheimer (AD) pattern の血流低下示す症例で、VSRAD による海馬傍回萎縮度が高度かどうかを検討。【症例・方法】 DLB; 115 例。VSRAD の項目; VOI 内萎縮度 (A1), 全脳萎縮領域の割合 (A2), VOI 内萎縮領域の割合 (A3), 萎縮比 (VOI 内/全脳) (A4), 視覚的海馬・海馬傍回萎縮 (G0 萎縮なし, G1 軽度, G2 中等度, G3 高度に分類) (A5)。脳血流は、IMP-SPECT image を vbSEE ソフトで解析。AD, DLB の好発部位トップテンの Extent% の合計値を算出 (ADsum, DLBsum)。【結果】 ADsum (435.9±306.7) と DLBsum (496.9±370.8) は高い相関 (Pearson r=0.874) を示した。sum 値により、DLB pattern (DLB) 23 例, AD pattern (AD) 8 例, 正常 (N) 25 例, 高値 (H) 52 例, 1000 を超える群 (VH) 7 例にグループ分。DLB, AD における A1, A5 の値は、それぞれ 1.60±0.88, 1.70±0.76, 2.00±0.59, 2.22±0.53 と AD が DLB より高値を示したが、統計的有意差はみられなかった。【結論】 DLB 症例で、A1, A5 高値と SPECT image が AD pattern であることと相関は得られなかった。

P226 Lewy 小体型認知症における支持的バイオマーカーの有用性の検討

森 友紀子¹, 久保田 怜美¹, 黒田 岳志¹, 矢野 怜¹, 稗田 宗太郎², 小野賢二郎³, 村上 秀夫¹

¹昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門, ²かわさき記念病院脳神経内科, ³金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学

【背景】 Lewy 小体型認知症 (DLB) は Parkinson 病と同様に Lewy 小体を神経病理学的指標とする疾患であり、ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DAT-SPECT) や心筋 MIBG シンチグラフィの異常所見は診断基準の指標的バイオマーカーとされている。他に側頭葉内側部が比較的保たれることや背側脳幹と内側側頭部の萎縮比 (VOI 間萎縮比)、帯状回島徴候、後頭葉血流低下などが DLB に特徴的な画像所見として報告されている。【目的】 DLB 診断における頭部 MRI の内側側頭部萎縮、VOI 間萎縮比、脳血流 SPECT の帯状回島徴候の有用性について検討すること。【方法】 2018 年 1 月から 2023 年 3 月まで通院または入院した患者で、2 つ以上の中核的特徴もしくは 1 つの中核的特徴と 1 つ以上の指標的バイオマーカーによって Probable DLB と診断した患者 22 名を対象とした。各検査所見の陽性率について検討した。脳血流 SPECT は 7 名が IMP-SPECT, 15 名が ECD-SPECT を行った。【結果】 内側側頭部萎縮が軽度の患者は 22 名中 14 名 (63.6%) であった。灰白質/白質 VOI 間萎縮比の高い患者は 11 名 (50.0%) であった。脳血流 SPECT の帯状回島徴候は 5 名 (22.7%) の患者に認められた。【考察】 DLB 診断において内側側頭部体積が保たれることと VOI 間萎縮比の有用性が高い可能性が示唆された。

P227 パーキンソン病に伴う認知症の発症の予測に有用な認知機能評価スケールの検討

黒羽 泰子¹, 荒井 祐生², 吉野美穂子², 小林 彩夏¹, 斎藤奈つみ¹, 若杉 尚宏¹, 徳武 孝允¹, 春日 健作³, 長谷川有香¹, 高橋 哲哉¹, 池内 健³

¹国立病院機構西新潟中央病院脳神経内科, ²国立病院機構西新潟中央病院心理療法師, ³新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

【目的】 パーキンソン病に伴う認知症 (PD-D) の発症移行期にある例の判別に有用な認知機能評価スケールを検討した。【方法】 神経心理学的評価を行った認知症を伴わない PD 連続 71 例のうち、評価後 1-2 年間での認知症発症の有無を観察した 61 例を解析した。WAIS-III, WMS-R, 語の流暢性, ストループテスト, レーヴン色彩マトリクス, 日本版 TMT-B (TMT-J-B), 時計描画を用いて評価し、一般標準同年代集団と比較した評価点もしくは z-score を算出した。Fisher 正確検定, Mann-Whitney 検定, 相関行列を用いて説明変数候補を検討し、多重ロジスティック回帰分析を行った。【倫理的配慮】 国立病院機構西新潟中央病院倫理審査委員会で承認を得て実施した。【結果】 22/61 例 (36.1%) が経過観察中 PD-D を発症した。説明変数候補 WAI-SIII 積木模様, WMS-R 視覚性記憶範囲, 視覚性再生 I (直後再生), 論理的記憶 II (遅延再生), TMT-J-B から, TMT-J-B, 視覚性再生 I (直後再生) が選択され, TMT-J-B z-score のオッズ比が 4.25 (95% 信頼区間 1.86-9.75), 視覚性再生 I z-score が 5.37 (95% 信頼区間 1.94-14.83) であった。【考察】 TMT-J-B, 視覚性再生 I は認知症へ移行する期間に低下しやすく、PD-D 発症時期の予測に有用である可能性がある。

P228 Parkinsonism を呈した嗜銀顆粒性認知症の臨床像の特徴

荒川 晶¹, 松原 知康¹, 塩谷 彩子¹, 原 愛徒¹, 仙石 鍊平¹, 村山 繁雄^{1,2}, 齊藤 祐子¹

¹東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, ²大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どものこころ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

【目的】 嗜銀顆粒性疾患 (AGD) は、迂回回・扁桃体から側頭葉・前頭葉へと進展する 4 リポートアウトパッチである。近年、認知症に加えパーキンソニズム (PA) を呈し、黒質に嗜銀顆粒病変を認めた症例を経験してきた。今回、そのような 5 症例の臨床像の特徴について検討した。【方法】 ブレインバンク登録例中、PA と認知症を伴い、背景病理として AGD を考えた 5 症例について、診療録を用いて後方視的に臨床像および頭部画像所見を検討した。【結果】 5 症例の平均年齢は 87.8 歳 (84-93 歳)、男性 3 例、女性 2 例で、罹病期間の平均は 5 年 (2-9 年) であった。生前診断は進行性核上性麻痺 (PSP) とアルツハイマー型認知症 (AD) の合併 1 例、PSP 1 例、DLB 3 例であった。認知機能検査では HDS-R の平均点は 16.2 点 (7-21 点)、MMSE の平均点は 18.6 点 (12-24 点) と全例で中等度から高度の失点を認めた。臨床像としては姿勢反射障害を全例に認め、四肢の筋強剛を 3 例、体幹の筋強剛を 1 例、眼球垂直運動障害を 1 例、振戦を 1 例に認めたが、筋強剛や振戦はいずれも軽度であった。無動や自律神経障害はいずれの症例にも認めなかった。頭部形態画像では、全例で扁桃体・前方海馬優位の辺縁系萎縮を認めた。【結論】 AGD の PA は姿勢反射障害を主徴とし、筋強剛は軽度にとどまり無動が目立たない点、自律神経障害を伴わない点が特徴的と考えた。

P229 聴覚言語に特化した筋萎縮性側索硬化症の認知スクリーニング検査 CABLET の臨床的有用性

大嶽れい子, 河野 洋介, 神田 好加, 中野 頌子, 安達 準輔, 辻村 優次, 林 和孝, 加藤 邦尚, 坂野 文彦, 東 篤宏, 菊池 洗一, 長尾龍之介, 前田 利樹, 廣田 政古, 石川 等真, 水谷 泰彰, 島 さゆり, 植田 晃広, 伊藤 瑞規, 渡辺 宏久
藤田医科大学医学部脳神経内科学

【目的】 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の認知機能評価は運動機能低下、易疲労性への配慮が求められる。ALS cognitive impairment (ALSci) は 2017 年の診断基準改定で遂行機能と言語の評価が必要となった。今回、遂行機能と言語を約 5 分で評価するスクリーニング検査 Convenient Auditory-Based Language and Executive Function Test (CABLET) を開発し臨床的有用性を検討した。【方法】 対象は ALS 61 名 (平均 65.1±9.3 歳) と健常 46 名 (平均 66.4±9.0 歳)。CABLET に加え、遂行機能と言語、記憶、視空間認知の既存検査、疾患重症度 ALSFRS-R、呼吸、抑うつを評価した。CABLET は課題 1 の復唱と語彙判断、課題 2 の短期記憶と意味記憶の評価で所要時間は約 5 分。ALSci (12 名) を分類し、ROC 解析で感度・特異度を評価した。収束的妥当性、ALSFRS-R や呼吸機能との相関も検討した。またパーキンソン病 (PD) 27 名と誤反応パターンを比較した。【結果】 CABLET 課題 2 は感度 100%、特異度 71.4% (AUC 0.893) で ALSci を検出可能であった。背景や ALSFRS-R を共変量に加えた ROC 解析と比較し ALSci 診断精度に有意差は無く (p=0.306)、ALSFRS-R 球麻痺や運動スコア、呼吸機能、抑うつ、罹病期間との相関は有意ではなかった。ALS 特異的機能 (遂行機能、言語) の既存検査と良く相関した (r=0.645, p<0.001)。PD に比し ALSci は意味記憶に関する課題で顕著に低下した (p<0.001)。【結論】 ALSci のスクリーニング検査として CABLET の有用性が示唆された。

P230 病理学的に確定診断された大脳皮質基底核変性症の臨床的特徴

田原 大資, 田原 奈生, 赤木 明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原 弘明, 吉田 眞理, 岩崎 靖
愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】病理学的に診断の確定した大脳皮質基底核変性症 (CBD) の臨床像を検討する。【方法】当施設で病理診断した CBD 症例について、性別、発症年齢、初発症状、全経過年齢、死亡時年齢、経管栄養と気管切開の有無、死因、最終臨床診断、臨床病型を後方視的に検討した。臨床病型は Armstrong らの診断基準 (Neurology, 2013.) による。臨床情報の詳細が不明な症例は除外した。【倫理的配慮】本研究は倫理委員会の承認を得た。【結果】検討対象は 29 例 (男性 14 名, 女性 15 名) で全例日本人だった。発症年齢は平均 63.2±6.7 歳 (51 歳~79 歳) だった。初発症状はパーキンソンズムが 9 例、歩行障害が 8 例、行動異常または認知障害が 7 例、失行が 3 例、不随意運動が 1 例、言語障害が 1 例だった。全経過年齢は平均 6.1±2.6 年 (2.5 年~12 年) だった。経管栄養施行例は 22 例、気管切開施行例は 3 例だった。死因は、肺炎が 18 例、窒息が 4 例、尿路感染症が 2 例、併存症 (癌) が 2 例、消化管出血が 1 例、不整脈が 1 例、突然死が 1 例だった。臨床病型は、大脳皮質基底核変性症候群が 6 例、前頭葉性行動空間症候群が 3 例、原発性進行性失語非流暢性/失文法型が 1 例、進行性核上性麻痺症候群 (PSPs) が 18 例、分類不能 1 例だった。【考察】欧米の既報告と比べると、性差、発症年齢、全経過年齢は概ね一致しているが、臨床病型は PSPs の割合が高く、本邦での CBD の臨床的特徴である可能性がある。

P232 40 歳未満で発症した行動障害型前頭側頭型認知症 (bvFTD) 自験例 4 例の臨床的特徴の検討

繁信 和恵^{1,2}, 篠崎 和弘¹, 谷口 典男¹, 佐竹 祐人³, 別宮 豪一⁴, 山下 里佳⁵, 陸 雄一⁵, 吉田 眞理⁶, 村山 繁雄⁶, 池田 学³
¹公益財団法人浅香山病院精神科, ²大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学,
³大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ⁴大阪大学大学院医学系研究科神経内科学,
⁵愛知医科大学加齢医学研究所, ⁶大阪大学大学院連合小児発達学研究所

【方法】2015 年 1 月から 2022 年 12 月までに浅香山病院を受診した bvFTD のうち 40 歳未満発症は 4 例であった。4 例の臨床的特徴を検討した。【倫理的配慮】浅香山病院の倫理委員会の承認を得て実施。【結果】症例 1. 家族歴無し。26 歳脱抑制行為で発症。発症後 6 年発語の消失。8 年で筋固縮が出現。発症後 11 年誤嚥性肺炎で 37 歳死亡。神経画像; 前頭葉の楔形の変縮・尾状核の変縮が著明。病理; FUS 陽性症例 2. 家族歴無し。33 歳脱抑制行為で発症。発症後 6 年発語の消失と筋固縮が出現。7 年硬膜下血腫を併発し手術。誤嚥性肺炎を繰り返し 40 歳死亡。神経画像; 前頭葉の楔形の変縮・尾状核の変縮が著明。病理解剖なし。症例 3. 家族歴無し。33 歳脱抑制行為で発症。発症後 7 年発語の消失と筋固縮が出現。10 年誤嚥性肺炎を繰り返し。胃瘻、気管切開の延命も 45 歳死亡。神経画像; 前頭葉の楔形の変縮・尾状核の変縮が著明。病理解剖なし。症例 4. 家族歴無し。38 歳促迫と脱抑制行為で発症。発症後 6 年発語の消失。7 年筋固縮が出現。10 年誤嚥性肺炎を繰り返し 48 歳死亡。神経画像; 前頭葉の楔形の変縮・尾状核の変縮が著明。病理検査中。【考察】4 症例ともに非常に酷似した進行経過を辿っており、初期から神経画像で尾状核の変縮を認めた。早期発症例の前頭側頭型認知症は 40 歳以降に発症する例よりもより均一な疾患群である可能性が推測される。

P234 進行性核上性麻痺の認知機能障害とタウ病理の分布との関連

佐桑真悠子¹, 足立 正^{1,2}, 吉田健太郎¹, 鈴木 有紀¹, 瀧川 洋史¹, 花鳥 律子¹

¹鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野, ²鳥取大学医学部脳神経医学講座神経病理学分野

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) の認知機能障害とタウ病理の分布との関連について明らかにする。【方法】対象は当施設で 2013-2021 年に病理学的に PSP の診断に至った 10 例とした。各症例の視床内側、視床下核、尾状核/被殻、淡蒼球、黒質、線条体、中脳被蓋、橋底部、下オリーブ核、小脳歯状核、扁桃核、後方海馬、中前頭回、線上下回、中側頭回、後頭葉、中心前回の 17 か所について、neuronal loss/gliosis の程度とタウ関連病理について半定量評価を行った。また、その他の老年性変化について免疫染色による評価を行った。生前の MMSE, FAB をもとに認知機能低下群と正常群の 2 群間に分け、タウ病理の範囲と程度および合併病理について比較検討した。【結果】MMSE 低下群は 7 例、正常群は 3 例であった。死亡時年齢、罹病期間、MMSE 評価から死亡期間、その他の老年性変化について両群間で有意差を認めなかった。MMSE の下位項目では、時間見当識と遅延再生に有意差を認めた。MMSE 低下群では、正常群と比較して視床下核および視床に tufted astrocyte を有意に多く認めたが、その他では有意差を認めなかった。FAB 低下群と正常群においては部位毎およびタウ半定量評価の合計に有意差を認めなかった。【考察】PSP における認知機能障害には、視床下核や視床のタウ病理が重要な役割を果たしている可能性がある。

P231 日本語版 CDR plus NACC FTLD の作成と信頼性・妥当性・反応性の検証

塚本 大喜¹, 佐藤 俊介¹, 鐘本 英輝¹, 鈴木 麻希², 佐竹 祐人¹, 小泉 冬木^{1,3}, 末廣 聖¹, 和田 民樹¹, 吉山 顕次¹, 高橋 励⁴, 繁信 和恵^{5,6}, 森 悦朗^{2,4}, 池田 学^{1,4}

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ²大阪大学大学院連合小児発達学研究所行動神経学・神経精神医学寄附講座, ³大阪急性期・総合医療センター精神科, ⁴日本生命病院脳機能センター, ⁵浅香山病院精神科

【目的】CDR plus National Alzheimer's Coordinating Center Frontotemporal Lobar Degeneration (CDR plus NACC FTLD) の日本語版を作成し、信頼性・妥当性・反応性の検証を行った。【方法】前頭側頭型認知症 29 名、アルツハイマー型認知症 21 名を対象とした。重み付き κ 係数を用いて検査者間・検査者内信頼性の検証を行った。妥当性の検証は、CDR plus NACC FTLD の「行動、態度、人格」、「言語」、global score (GS)、と Neuropsychiatric Inventory (NPI) 合計得点、Stereotypy Rating Inventory (SRI) 合計得点、NPI の「無為・無関心」、「脱抑制」の下位項目得点と SRI 合計得点を用いた composite score, MMSE, WAB 失語症検査の失語指数に関して、Spearman の順位相関係数を用いて行った。反応性の検証は初回評価と半年後、1 年後の評価に関して Friedman 検定を用いて行った。【倫理的配慮】当院倫理審査委員会の承認を得て行われた。【結果】検査者間・検査者内信頼性の検証では、いずれも重み付き κ 係数が 0.8 以上であった。前頭側頭型認知症では、CDR plus NACC FTLD の「行動、態度、人格」は SRI 合計得点以外の全ての評価尺度、CDR plus NACC FTLD の「言語」、GS は MMSE, WAB 失語症検査の失語指数と有意な相関があった。反応性の検証では、CDR plus NACC FTLD の sum-of-boxes で有意差があった。【考察】日本語版 CDR plus NACC FTLD の良好な信頼性・妥当性・反応性が確認された。

P233 進行性核上性麻痺の臨床と病理の相関

古泉 龍一^{1,2}, 赤木 明生¹, 陸 雄一¹, 宮原 弘明¹, 曾根 淳¹, 田中 章景², 吉田 眞理¹, 岩崎 靖¹
¹愛知医科大学加齢医学研究所, ²横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は、MDS-PSP 診断基準で 8 つの臨床病型に分類されており、各臨床病型や症候に応じて、タウ病変が分布すると考えられている。本研究では 3 群に大別した臨床病型における病理像の差異を解析した。【方法】PSP 剖検例 116 例を対象とした。8 つの臨床病型は、類似した病型を 3 つの群 (RS, PI, OM: Richardson, P; PGF: Akinesia, SL, F; CBS: Cognitive) に大別した。淡蒼球と中脳被蓋の神経原線維変化、前頭葉皮質の房状アストロサイトの密度を 3 段階で半定量評価したタウ病理と病型群、主要症候との関係を検討した。【倫理的配慮】本研究は研究倫理委員会の承認を得た。【結果】Richardson 群は Akinesia 群よりも前頭葉の病理像が高度で、Cognitive 群は Richardson 群よりも前頭葉の病理像が高度である一方で淡蒼球の病理像は軽度であった。淡蒼球病理は失行がある例で軽度であり、被蓋病理は易転倒性、姿勢保持障害がある例で高度、パーキンソンズムがある例で軽度であった。前頭葉病理は垂直性眼球運動障害、易転倒性、前頭葉徴候、失語がある例で高度の変化を示した。【考察】病理像の差異が PSP の臨床病型を反映することが知られており、本研究の結果と一致する。本研究の特長は、症候から病理像の差異を明らかにした点にある。

P235 MM1+2C 型と病理診断された孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例

松尾 宏俊¹, 小川 暢弘², 矢端 博行², 赤木 明生³, 漆谷 真², 岩崎 靖³

¹近江八幡市立総合医療センター脳神経内科, ²滋賀医科大学脳神経内科, ³愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】MM1+2C 型と病理診断された孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (以下、CJD) の 1 剖検例を報告する。【症例】症例は死亡時 72 歳、男性。X-1 年 11 月からの忘れが出現し、同年 12 月に他院を受診、X 年 1 月に精査目的にて滋賀医大に入院。進行性の認知機能低下、右上下肢の myoclonus を認めた。頭部 MRI 拡散強調画像では左優位に頭頂葉、後頭葉の皮質で高信号を認め、脳波では周期性同期性放電あり。髄液 14-3-3 蛋白、総 tau 蛋白、RT-QUIC は全て陽性。Prion 蛋白遺伝子解析では変異はなく、Codon129 が Met/Met (MM 型) だった。以上から CJD と診断された。同年 2 月に当院へ転院し、約 2 週後に肺炎にて死亡 (全経過約 4 か月)。【倫理的配慮】個人情報に配慮し、全て匿名化しての発表とする。【結果 (病理所見)] 固定前脳重 1,484 g。肉眼的には軽度の大脳萎縮を認めた。組織学的には大脳皮質に軽度から中等度の神経細胞脱喪、gliosis、多数の fine vacuoles を認めた。Western blot 解析では 1 型 PrP Sc の所見を呈した。本例の特徴として下側頭回でのみ、少数の大型で癒合傾向を示す空胞 (large confluent vacuoles) を認め、神経病理学的には MM1+2C 型孤発性 CJD と診断された。【考察】孤発性 CJD では、MM1 と MM2 が混在しているのは稀ではなく、基本的には明確に分けられないのかもしれない。CJD の正確な分類のためには、免疫染色を含めた詳細な神経病理学的検索と Western blot 解析が必要である。

P236 NMOSD 患者の CogEval による脳機能評価と脳 MRI での萎縮の関連について

武久 康¹, 川口 洋子¹, 宇都宮春佳², 西村 真帆², 小川さゆり², 都能 和俊³
¹岡山赤十字病院, ²岡山赤十字病院リハビリテーション科, ³岡山赤十字病院放射線科

【目的】抗 AQP4 抗体の発見後, Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) の概念が提唱され, 2015 年に NMOSD 診断基準が作成された。2021 年以降再発予防の抗体医薬 5 種類が相次いで使用可能となったが, 治療を開始する時点で脳萎縮をきたしている症例があり, 認知機能に障害をきたすことが注目されている。認知機能の簡易評価スケールとして, CogEval は Symbol Digit Modalities Test (SDMT) との相関が高く有用性が示されている (Processing speed test: Validation of a self-administered. Rao SM, et al. 2017, Mult Scler. 1929-37)。そこで NMOSD 患者の認知機能について CogEval を用いた評価と脳 MRI での第三脳室の幅と脳梁 Index を用いて, その関連について検討を行った。【方法・対象】当科外来および入院にて, NMOSD と診断され治療中の患者 9 名 (男性 4 名, 女性 5 名 (平均年齢 53.8±18.1 歳)) について, CogEval を用いて認知機能の評価し, 脳 MRI の第三脳室の幅と脳梁 Index を用いて, その関連について検討を行った。【結果】CogEval の Zscore は平均 -0.59 で, Zscore と第三脳室の幅 (平均 4.70±1.66 mm) は相関を認めたが, 脳梁 index (平均 0.42±0.05) とは相関しなかった。【考察】視床の萎縮のパラメータとなる第三脳室の幅は, CogEval での情報処理速度や注意, 作業記憶等との関連が深いと考えられた。【倫理的配慮】高次脳機能検査および CogEval を施行する際に, 口頭で説明し文書で同意を得た。

P238 嗅覚が保たれる Parkinson 病患者の臨床像

長尾龍之介, 大嶽い子, 水谷 泰彰, 島 さゆり, 植田 晃広, 伊藤 瑞規, 渡辺 宏久
藤田医科大学病院脳神経内科

【目的】Parkinson 病 (PD) では 80% 以上に嗅覚の低下を認め, 診断基準にも含まれている。しかし, 嗅覚が保たれる症例の臨床像の検討は十分なされていない。今回, 嗅覚正常群における臨床像の特徴を明らかにする。【方法】当院通院中で, MDS Criteria 2015 の probable を満たした PD 180 例を対象とし, OSIT-J を行い, 6 点以下を低下群, 7 点以上を正常群とした。PD 全例で, PD の全般スケール (MDS-UPDRS), 認知機能 (FAB, ACE-R, MMSE, MoCA-J など), QOL (PDQ-39), うつ (GDS-15), 嗅覚 (OSIT-J), REM 睡眠行動障害 (RBDSQ-J), 自律神経不全 (SCOPA-AUT), 日中過眠, 衝動性について評価し, 嗅覚正常群と嗅覚低下群における臨床像の違いを検討した。【結果】嗅覚正常群は, 22 例 (12.2%) に認めた。正常群は低下群に比べ年齢が低く (64.2±13.6 vs. 71.9±8.3, p = 0.016), 女性が多く (68.2% vs. 45.5%, p = 0.047), MDS-UPDRS の Part I (7.0±4.9 vs. 11.0±6.2, p = 0.002) と Part III (27.7±16.0 vs. 35.0±16.3, p = 0.039) が軽く, SCOPA-AUT が低く (10.2±9.0 vs. 14.5±7.6), RBDSQ が低く (3.0±1.7 vs. 5.1±3.1, p=0.003), 幅広い高次脳機能が有意に保たれていた。ロジスティクス解析では, FAB と RBDSQ-J により正常群と低下群を AUC 0.88 で鑑別可能であった。【結論】PD において嗅覚正常群は, 病変の拡がりや限定的であり, 異なる臨床病型を捉えている可能性がある。

P240 微小出血や脳表ヘモジデリン沈着を認めた脳梗塞の検討

坂井 健二, 山田 翔太, 樋口 陽
新潟県厚生連上越総合病院神経内科

【目的】脳梗塞で微小出血 (CMB) や脳表ヘモジデリン沈着 (cSS) を伴う症例の特徴を明らかにする。【方法】2022 年 4 月から 2023 年 3 月までに急性期脳梗塞の診断で入院した 132 症例を対象とした。1.5T の頭部 MRI の T2* 強調画像を用いて, CMB や cSS を認めた症例と CMB など認めなかった症例 (非出血群) に分類した。CMB などがみられた症例は, 大脳皮質に限局していた症例 (皮質群) と大脳皮質および深部構造または深部構造のみに認めた症例 (深部群) に分類し解析した。【倫理的配慮】本研究は倫理的配慮のもとに実施した。【結果】非出血群は 96 例 (72.7%) で, 皮質群は 10 例 (7.6%), 深部群は 26 例 (19.7%) であった。皮質群について, 脳アミロイドアンギオパチーの Boston criteria version 2.0 では probable 2 例, possible 8 例であった。入院時の年齢について, 中央値 (範囲) で皮質群は 86.5 (73-94) 歳, 深部群は 79.5 (52-96) 歳, 非出血群は 78.5 (36-101) 歳で, 皮質群で高齢の傾向がみられた (p = 0.07)。脳梗塞の病型について, 3 群間で病型の頻度には差がある傾向があり (p = 0.07), 深部群ではラクナ梗塞が多く, 非出血群ではラクナ梗塞が少ない結果であった。頭部外傷の既往について, 深部群で有意に多かった (p = 0.01)。【結論】脳梗塞の急性期で入院した症例について, 深部構造に陈旧性出血を認める症例はラクナ梗塞が多い傾向があり, 頭部外傷の既往がある症例が多い。

P237 タウ PET による進行性核上性麻痺の各種神経症候ドメインと関連する病変部位の同定

片岡 優子¹, 遠藤 浩信¹, 互 健二¹, 松岡 究¹, 高畑 圭輔¹, 大矢 雅樹¹, 松元 秀樹^{1,3}, 黒瀬 心¹, 市橋 雅典¹, 篠達 仁¹, 島田 斉¹, 小久保奈緒美¹, 関 千江¹, 河村 和紀², 張 明栄², 徳田 隆彦¹, 樋口 真人¹
¹量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部, ²量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所先進核医学基盤研究部, ³東京歯科大学歯科放射線学講座

【目的】進行性核上性麻痺 (PSP) は, 病理学的特徴としてタウタンパクの異常蓄積が挙げられる。本研究では, PSP においてこれまで明らかでなかった神経症候の各ドメインと脳内タウ蓄積との関連を明らかにすることを目的とする。【方法】PSP48 症例を対象に, PSP rating scale の評価を含む神経診察, 磁気共鳴画像 (MRI) 検査及び [18F] PM-PBB3 (florbetapir) をリガンドとしたポジトロン放射線断層撮影 (タウ PET) を実施した。PSP rating scale をサブ項目である病歴, 精神, 球, 眼球運動, 四肢運動, 歩行体幹の各ドメインに分類し, 標準脳変換したタウ PET 画像を用いて脳内におけるタウ蓄積との相関を評価した。同様に MRI を用いて脳萎縮との相関も解析した。【結果】眼球運動は中脳被蓋部及び淡蒼球, 四肢運動は両側中心前回から補足運動野, 歩行体幹は両側尾状核でのタウ蓄積と有意な相関を認めた。神経症候と関連した脳萎縮領域とタウ蓄積領域の重複は眼球運動で見られた。【考察】眼球運動は中脳萎縮と関連することが報告されているが, これは中脳局所におけるタウ蓄積によるものと考えられた。歩行体幹では歩行開始プログラムの計画と実行における尾状核の役割が報告されており, 局所タウ蓄積が尾状核機能の障害をもたらすと推察した。【結語】PSP では各神経症候ドメインのコアとなる脳領域におけるタウ蓄積が, 特徴的な症状をもたらすことが示された。

P239 高度な認知機能低下と情動障害を呈した小脳梗塞の一例

和田 一孝, 上田 明広, 山田 真人, 山本 康正
京都桂病院内脳卒中センター・脳神経内科

【症例】89 歳男性【主訴】意識障害, せん妄状態【現病歴】特に既往症はなく, 独居・自立生活が可能であったが, 意識障害で市中病院に救急搬送され, 頭部 MRI で両側後下小脳動脈領域の梗塞巣を認めた。入院翌日より, せん妄状態となり, 大声をあげたり, 点滴自己抜去したり, ベッドから起き上がり転倒リスクも高い状況となった。薬剤調整もあまり有効でなかった。入院 3 週間後, 家族が近隣であるため当院に転院した。情動障害, 易怒性など精神症状は顕著で, せん妄状態は長期化した。リハビリ, 脳循環改善療法等を行い, せん妄は徐々に改善したが, MMSE 14 点, FAB 6 点と前頭葉機能を中心に認知機能障害は高度であった。¹²³I-MP-SPECT において前頭前野の血流低下が示唆された。精神症状の安定には時間を要したが, 最終的にサポート付き高齢者住宅に退院となった。【結論】Schmahmann らは, 小脳後葉は前頭前野, 帯状回, 頭頂後部領域, 上頭頂領域の連合野へ連結し, 小脳性認知情動障害をきたすことを報告している。両側後下小脳動脈領域の梗塞による小脳性認知情動症候群と考えられる一例を経験したので報告する。家族より同意を得ている。

P241 当院で経験した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の 3 例の検討

兒玉 憲人¹, 西中間祐希¹, 甲斐 祐介¹, 濱之上仁美¹, 堂園 美香¹, 野口 悠¹, 武井 潤¹, 永田 龍世¹, 樋口雄二郎¹, 菅田 淳², 比嘉那優大², 米澤 大², 霧島 茉莉³, 谷本 昭英³, 高嶋 博¹
¹鹿児島大学医学部脳神経内科・老年病学, ²鹿児島大学医学部脳神経外科, ³鹿児島大学医学部病理学

【目的と方法】当院で経験した脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (cerebral amyloid angiopathy-related inflammation; CAA-I) の 3 例について, その経過と特徴について検討する。【結果】平均 76.7 歳, 2 例が女性であった。初発症状は, 亜急性に進行する認知機能障害・異常行動が 1 例, 失認・失行が 1 例, 幻覚様の視覚異常が 1 例であった。いずれも髄液細胞数上昇は多く, 蛋白上昇がみられた。各症例で T2* および SWI で低信号を示す microbleeds の多発と同部位に T2 高信号を示す白質病変を認めた。また全例で脳表ヘモジデリン沈着を呈していた。2 例で脳生検施行され, 血管壁に Congo red 染色で赤褐色の沈着物を伴う脳アミロイドアンギオパチーの所見と血管周囲の炎症所見を認め, CAA-I と診断した。全例でステロイドパルスが施行され, 認知機能を含めた臨床症状の改善と画像所見の改善が得られた。しかし, 女性例 2 例とも異常行動や BPSD が強く, ステロイド後療法は断念した。【結論と考察】CAA-I は短期的な免疫療法反応性は良好だが, 認知機能低下や精神症状を伴っている場合には維持療法が困難となりやすい。また, 白質病変以外に脳表ヘモジデリン沈着に由来する症状も合併しやすく, 症状変化を慎重に観察する必要がある。

P242 重篤な脳障害に続発するタウオパチー：サリン後遺症と COVID-19 関連脳症

高畑 圭輔¹, 加藤 英生², 黒瀬 心¹, 森口 翔¹, 互 健二¹, 宮田 真里¹, 市橋 雅典¹, 遠藤 浩信¹, 建部 陽嗣¹, 佐々木健至³, 関 千江¹, 片岡 優子¹, 大矢 雅樹¹, 関 守信², 徳田 隆彦², 西尾 慶之⁴, 八田耕太郎⁵, 三村 将², 佐原 成彦¹, 樋口 真人¹

¹量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所脳機能イメージング研究部, ²慶應義塾大学, ³都立墨東病院, ⁴大阪大学大学院医学研究科, ⁵順天堂大学医学部

【目的】頭部外傷、中枢神経感染症や自己免疫脳炎の罹患後にタウ蓄積が生じることが死後脳で報告されているが、タウ PET 所見は報告されていない。【方法】重篤な脳疾患後に遅発性の精神神経症状を呈した2症例および健常者15名に対してタウ PET (florzolotau), アミロイド PET (¹¹C-PiB), MAO-B PET (¹¹C-SL25.1188), 頭部 MRI, 血液バイオマーカーの測定を行った。一例は地下鉄サリン事件による重篤なサリン中毒後に進行性の脳萎縮が認められ、曝露後18年目に急激な認知機能低下とてんかん発作を呈した症例(60代男性)である。第二症例は COVID-19 脳症から8ヶ月後にパーキンソン症候群を呈した COVID-19 関連脳症の症例(50代男性)である。本研究は倫理委員会承認され、本人の同意を得て実施された。【結果】サリン中毒例では進行性脳萎縮を示した部位に一致して florzolotau の有意な集積増加 ($p < 0.01$)、血漿 GFAP 値の上昇が確認された ($p = 0.008$)。COVID-19 関連脳症例では大脳基底核と脳幹での florzolotau の有意な増加 ($p < 0.05$)、および同部位で ¹¹C-SL25.1188 V_T 値の有意な上昇を認めた ($p < 0.05$)。いずれも ¹¹C-PiB PET は陰性であった。【結論】いずれの症例も脳経疾患後に遅発性の精神神経症状が出現し、アミロイド PET およびタウ PET で非 AD 型タウオパチーが示唆された。遷延する神経炎症がタウ蓄積をもたらしている可能性が考えられ、さらなる検討が必要である。

P244 V180I 変異プリオン病患者3例の解析：アミロイドβオリゴマーの病態関与の可能性

大八木保政, 桑垣 詩織, 千崎 健佑, 松本 清香, 越智 雅之
愛媛大学医学部脳神経内科・老年医学講座

【目的】遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) において、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子 V180I 変異は臨床的にアルツハイマー病 (AD) に類似する。V180I 変異 CJD の発症にアミロイドβ (Aβ) が関与する可能性を検討した。【方法】症例1(87歳女性)、症例2(82歳女性)、症例3(72歳女性)の3例で、全員に記憶・見当識障害と頭部 MRI で大脳皮質 DWI 高信号病変あり。遺伝子解析で V180I 変異を同定し、脳血流シンチおよび CSF の AD バイオマーカーを解析した。【結果】症例1, 2, 3 の MMSE は各23点, 23点, 12点であった。3例の共通所見として、ミオクローヌス・脳波 PSD なし、脳血流シンチで AD 類似の血流低下、CSF の 14-3-3 蛋白陽性および RT-QuIC 法で PrPSc 陰性が見られた。CSF 中では、総タウおよびリン酸化タウ蛋白レベルが上昇し、Aβ₄₂/40 比がそれぞれ 0.1, 0.108, 0.097 と軽度低下傾向で、特に MMSE 得点が低い症例3では Aβ₄₂ レベルが他の2例より低く、脳内での Aβ₄₂ の凝集促進が考えられた。【考察】Aβ オリゴマーは理論的に細胞プリオン蛋白 (PrP^C) に結合する。また、V180I 変異患者の脳病理で Aβ と PrP の共局在が報告されている。加齢による脳内 Aβ オリゴマー増加が V180I 変異 PrP の凝集を促進し、CJD 発症の契機となる可能性がある。

P246 前頭葉性パーキンソニズムの診断と前頭葉機能検査 (FAB)

横井 風兒¹, 三谷 幸生², 伊藤 悟³

¹JA 愛知厚生連渥美病院脳神経内科, ²JA 愛知厚生連渥美病院循環器内科, ³成田記念病院脳神経内科

パーキンソン症状を呈する脳疾患は高齢化社会では数多く存在する。パーキンソン症状を呈する脳疾患の病態は黒質線条体ドパミン神経が傷害される脳疾患(脳幹型パーキンソニズム)と前頭葉障害による脳疾患(前頭葉性パーキンソニズム)の2種類に分類される。広範な両側前頭葉障害に基づくパーキンソニズムでは必ず認知症を伴っており「前頭葉性パーキンソニズム」とよぶ事にする。臨床的には必ずしも脳幹型パーキンソニズムと鑑別されているわけではないので前頭葉性パーキンソニズムの診断基準を下記のよう提唱する。(1) 臨床的にパーキンソン症状を呈する(ただし振戦なく Broad-based Gate を呈することが多い)(2) 核医学検査 (DAT スキャン) により黒質線条体ドパミン神経の変性脱落がない (3) 知能検査 (前頭葉機能検査: FAB) が明確に低下する (4) 脳 CT ないし MRI にて前頭葉萎縮を認める (5) レボドパ剤は無効。前頭葉性パーキンソニズムを呈する脳疾患として多発性脳梗塞正常圧水頭症 前頭葉萎縮を呈する大脳変性疾患等が挙げられる。「脳幹型パーキンソニズム」を呈する脳疾患群の神経病理学所見では脳幹(中脳)の黒質細胞の変性脱落を認めるのに対して前頭葉性パーキンソニズムを呈する脳疾患群はその多様性の為神経病理学的には一定の病理所見を示さない。前頭葉性パーキンソニズムの診断には前頭葉機能検査 (FAB) が重要である。

P243 意味性認知症の症状を呈したビタミン B12 欠乏症の1例

遠藤 雄司¹, 卯月 大¹, 海老原研一², 遠藤 勝洋¹, 石川 敏仁¹, 佐藤 直樹¹, 太田 守¹

¹枳記念病院脳神経外科, ²枳記念病院救急科

【目的】治る認知症である内科的認知症の原因の一つにビタミン B12 欠乏症があるが、今回我々は、意味性認知症の症状を呈したビタミン B12 欠乏症の1例を経験したので報告する。【倫理的配慮】治療の経過、実施に関する発表に対して患者さんの同意を得た。【症例】86歳女性。近医から夜に大声、独り言を長時間続けるなどの異常行動から認知症を疑われ紹介された。既往歴に胃切除などはなかった。初診時改訂長谷川式簡易知能検査(以下長谷川式)12点、発語、復唱は可能であった。高次機能検査で呼称障害と単語理解障害、表層性失読を認め意味性認知症が疑われ、頭部 CT, MRI で両側前頭葉、側頭葉の萎縮を認めた。採血で栄養低下、貧血は認めなかったが、ビタミン B12 が 120 pg/ml (正常値 180-914) と低下を認めた。メコバラミン錠 500 μg 2錠2×のみを処方したところ1ヶ月後には長谷川式24点になり呼称障害も単語理解障害も表層性失読も消失した。2.5ヶ月後には長谷川式28点に改善した。【結論】と考察】高齢者ではビタミン B12 欠乏症により、意味性認知症の症状を生じることがあり注意が必要である。

P245 せん妄評価尺度 4AT-J によるアルツハイマー病とレビー小体型認知症の鑑別能の検討

焼山 正嗣¹, 平野 成樹^{1,2}, 柏戸 孝一³, 石川 愛⁴, 和泉未知子², 北山 仁久², 小泉 湧芽², 吉武 美紀¹, 栗田 章伍¹, 長谷川 直⁵, 伊豫 雅臣⁵, 桑原 聡²

¹千葉大学医学部附属病院認知症疾患医療センター, ²千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学, ³医療法人柏葉会柏戸病院, ⁴独立行政法人国立病院機構千葉東病院脳神経内科, ⁵千葉大学大学院医学研究科脳神経科学

【目的】4AT-J は4項目から構成される日本語版せん妄スクリーニング尺度であり、2分程度で実施できる簡便な検査である。当尺度は12点満点で4点以上はせん妄の可能性が高く、1-3点では認知機能障害を示唆し、1-3点では適切な時期に認知症などの脳器質性疾患の精査が必要となっている。検査項目には、注意機能や幻視を含めた精神症状評価項目が含まれており、レビー小体型認知症 (DLB) に特異的な症状を反映している可能性が高いと推察される。従って、本研究ではアルツハイマー病 (AD) と DLB の患者を対象として 4AT-J を用いて、AD と DLB の弁別力を検討する。【方法】2022年4月~2023年5月の認知症外来患者の中で、CDR 0.5~2の患者86名 (AD45名, DLB38名) を対象とした。Mann Whitney U 検定を用いて解析を行い、さらに ROC 解析を用いて AD から DLB の検出に最適なカットオフ値を検討した。【倫理的配慮】当研究は、千葉大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を受けて実施している。【結果】Mann Whitney U 検定の結果、4AT-J の合計得点は、AD: 中央値 2.0 (1.0-4.0)、DLB: 中央値 3.5 (2.0-5.0)、 $p = 0.01$ であり、DLB が AD より有意に得点が高かった。また、ROC 解析の結果、最適なカットオフ値が 4/5 (感度 0.37、特異度 0.96、AUC 0.66、95% 信頼区間 0.53-0.78) であった。4AT-J は群として AD と DLB で差が認められるが、両者の鑑別能は充分高いとはいえない。

P247 認知機能障害を主訴として紹介された possible iNPH 症例の特徴と臨床経過

羽柴 哲夫

関西医科大学脳神経外科

【目的】Possible iNPH のうち、認知機能障害を主訴として紹介される症例の特徴と臨床経過を明らかにすることを目的とした。【対象と方法】過去7年で iNPH 疑いとして紹介された122例のうち、認知機能障害を主訴とした症例は29例あり、その臨床情報を電子カルテから収集した。【倫理的配慮】情報収集時に個人情報特定されない様に配慮した。【結果】29例の内訳は男性16例女性13例で、平均年齢は76.7歳であった。画像上、complete DESH は16例、incomplete DESH は10例、non-DESH は3例であった。8例では tap test (TT) が施行されなかったが、incomplete/non-DESH の割合が高かった。不施行の理由は、他疾患と判断したことが4例、希望されずが2例、軽症すぎる/重症すぎるが各1例であった。TT 施行21例中17例では手術はなされず経過観察となったが、理由としては非改善6例、他疾患と判断したことが5例、その他であった。手術は4例に施行され、全例で臨床症状の改善を認めたが、1例では AD の合併と判断され、認知機能は再度悪化傾向となった。【結論】Possible iNPH のうち、認知機能障害を主訴とする症例は精査や治療に至らない割合が多い、iNPH の病態や特徴を啓蒙する必要がある一方で、治療者としてはニーズがある限り幅広く受け入れ、適切に診断する姿勢が求められる。

P248 特発性正常圧水頭症における血液脳関門損傷と白質病変、臨床症状の関係

片上 茂樹, 末廣 聖, 鐘本 英輝, 佐藤 俊介, 佐竹 祐人, 坪本 大喜, 吉山 顕次, 池田 学
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 (iNPH) の血液脳関門 (BBB) 損傷と白質病変 (WML)、臨床症状との関係を、アルツハイマー型認知症 (ATD) と比べて検討した。【方法】2014年2月から2018年3月までに当院を受診したiNPHとATD患者のうち、BBB損傷の定量的指標QAib (髄液/血清albumin比) と、画像解析ソフトBAADで頭部MRIからWML容積を算出できた例を対象とした。まずWML容積を目的変数、QAibを説明変数として、次に各臨床評価尺度 (MMSE, NPI, iNPHでは、加えてFAB, Timed Up & Go Test, 尿失禁症状・QOL評価質問票) を目的変数、WML容積またはQAibを説明変数として単回帰分析を行った。QAibと有意な関係を認めた臨床評価尺度を目的変数、QAibとWML容積を説明変数として重回帰分析を行った。有意水準を $p < 0.05$ とした。【倫理的配慮】本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て行われた。【結果】iNPH 21名とATD 25名では、QAibに有意差はなく、WML容積はiNPHで有意に大きかった。iNPHで、単回帰分析ではQAibとWML容積、NPI 12項目合計値とWML容積およびQAibとの間に有意な正の関係を認めた。重回帰分析では、NPI 12項目とWML容積のみが有意な正の関係を認めた。ATDでは単回帰分析でMMSEとWMLのみが有意な負の関係を認めた。【考察】ATDとは異なり、iNPHではWMLがBBB損傷と神経精神症状の両者と関係しており、WMLの影響でQAibと症状の間に偽相関を認めた可能性がある。

P250 脳アミロイドアンギオパチーを疑うMRI脳微小出血所見を持つ症例の検討

加藤 貴行, 河地 由恵, 卯埜 静奈, 牧田 彩加, 全 秀剛, 齊藤 陽子, 正田奈緒子, 金丸 晶子
東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科

【目的】脳アミロイドアンギオパチー (Cerebral Amyloid Angiopathy: 以下CAAと略記) は、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者や高齢者に多くみられ、認知症発症との関連や非高血圧性脳内出血の原因として重要である。CAAの代表的なMRI画像所見である、脳微小出血 (cerebral microbleeds: 以下CMBと略記) について、認知機能との関連を検討した。【方法】軽度認知障害 (MCI) 専門外来初診患者連続110例を対象とし、後方視的に診療録を調査した。頭部MRI, Mini-mental state examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), リバーミッド行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test: RBMT), WAIS-IIIの数唱課題 (順唱・逆唱), 老年期うつ病評価尺度 (Geriatric depression scale 15; GDS15) を評価した。【結果】連続110例のうち頭部MRI施行例101例 (男26, 女75) を解析対象とした。CMBは26.7%に認められた。CMB陽性群と陰性群の比較では、女性比率は77.8%と73.0%で差は無かった。年齢は80.7歳と74.9歳でCMB陽性群が有意に高齢だった。MMSE, MOCA, 数唱, GDSには有意差は無かった。RBMT-SPSはCMB陽性群が有意に低下していた。【考察】CMB陽性例は記憶検査得点が低下していた。CMB陽性例はCMB病変そのものによる認知機能への影響ばかりでなく、背景にアルツハイマー病理を合併することもあり、それが認知機能低下の原因病態となっている可能性がある。

P252 高齢者の記憶力低下のスクリーニングとしての皮下AGEs蓄積測定の可能性

武井 聡子, 越智 雅之, 岡田 陽子, 伊賀瀬道也, 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

【目的】健常高齢者で身体的フレイル・動脈硬化によるリスクスコアリングを行い、ハイリスク群での記憶力低下および皮下AGEs蓄積との相関を検討する。【方法】当院抗加齢ドック受診者559名を対象 (平均年齢67.3±10.3歳, 男性236名)。身体的フレイル指標のsimple frailty (SF) スコアでは、握力 (男性/女性 32.5/19.5 kg未満) で1点, 片足立ち20秒未満で1点, 動脈硬化指標の腕腫脈波伝播速度 (baPWV) は1400 cm/sec以上で1点, リスクスコアは合計0~3点。また, AGE-Reader (Diagnoptics社製) で前腕屈側皮膚の自家蛍光強度 (Skin Autofluorescence, SAF) を測定し, 左右平均値を用いた。記憶力はMCI screenの項目の1つである言語遅延再生の10点満点で評価し, 各項目間で解析した。【倫理的配慮】匿名化し解析。【結果】言語遅延再生とSFスコア, baPWV, SAFなどで有意な単相関関係を認めた ($p < 0.05$)。多変量解析で, SFスコア, baPWVは言語遅延再生と有意な逆相関を認めた (年齢: $\beta = -0.178$, SFスコア: $\beta = -0.208$, baPWV: $\beta = -0.112$) ($p < 0.05$)。一元配置分析で, リスクスコア群別に年齢, 言語遅延再生, SAFとの関連を検討した。リスクスコア2点以上を予測するSAF値はROC曲線より, 2.03AUで感度66.2%, 特異度52.1%, AUC 0.619, $p < 0.001$) であった。【考察】皮下AGEs蓄積量は身体的フレイル, 動脈硬化に関連した記憶力低下と相関しており, 高齢者の記憶力低下のスクリーニングに有用である。

P249 頭部外傷後に記憶障害と注意障害を呈した1例

元家 亮太, 前田 一史, 金本 幸秀
社会医療法人ベガサス馬場記念病院

【症例】発症前ADL完全自立で認知機能低下が指摘されていなかった80代女性が交通外傷による左側頭部打撲で救急搬送された。搬送時, 頭痛や嘔気の訴えはなかった。JCS-2, GCS E4V4M6で見当識障害を認めた。眼球運動は正常であったが, 瞳孔不同 (3 mm/5 mm) を認め右眼の直接および間接対光反射は鈍化していた。頭部CTでは右鉤および右海馬と右シルビウス裂内にくも膜下出血を認め, 外傷性にくも膜下出血と診断され保存療法を目的に入院となった。入院中のせん妄は観察されなかった。後日撮像された頭部MRIにて上側頭回, 右海馬に脳挫傷を認めた。主要血管の閉塞や狭窄はなく, 深部白質の病変は年齢相応と診断された。入院中のFIM社会的認知項目において問題解決が1点, 記憶が2点であった。積極的な作業療法が行われ急性期病室を退院する際にはそれぞれ5点と4点と改善を認めたが, 退院時MOCA-Jは25/30点であり記憶障害と注意障害が残存していた。退院後外来のMOCA-Jでは22/30点であった。【考察】本症例では80代女性の外傷性にくも膜下出血を伴う海馬の脳挫傷を認めた。記憶障害と注意障害が確認され作業療法により一定の改善が見られたが後遺した。この結果は海馬の損傷が記憶障害と注意障害の原因となり, 限定的に認知機能の改善が期待できる一方で受傷前と同程度にまで改善することは困難であることが示唆された。【結論】記憶障害と注意障害を呈した海馬損傷の1例を経験した。

P251 認知機能障害を訴え、脳表ヘモジデリン沈着症を認めた24例の臨床症状の特徴

吉崎 崇仁^{1,2}, 田中真梨江^{1,2}, 金本 元勝¹, 伊藤 義彰²
¹大阪市立弘済院附属病院, ²大阪公立大学大学院医学研究科脳神経内科学

【目的】脳表ヘモジデリン沈着症 (superficial hemosiderosis: SHS) は脳表にヘモジデリンが沈着する疾患である。症状は多彩で, 認知機能障害以外に感音性難聴, 小脳性運動失調, 錐体路徴候がある。認知機能障害を主訴とする症例の特徴につき調査した。【方法】2018/4~2023/3に当院受診のSHS24例の発症年齢, 性別, 症状, mRS (modified Rankin Scale), HDS-R, MMSE, 沈着部位, 微小出血につき調査した。これらは当院倫理委員会承認された。【結果】70~93歳の参加者は男性12人 (79.1±5.7歳), 女性12人 (81.3±4.8歳) であった。症状はもの忘れ (18例), 金銭管理困難 (12例), 幻視 (4例), 妄想 (4例) であった。mRS 3.08±0.88, HDS-R 15.4±6.71, MMSE 17.4±6.42であった。沈着部位は全例限局型で前頭葉 (12例), 頭頂葉 (11例), 後頭葉 (9例) であった。微小出血は5例で後頭葉優位であった。幻視では後頭葉, 金銭管理困難では前頭葉の沈着を認める症例が多かった。【考察】もの忘れのある症例が多いもの特徴的な症状としては金銭管理困難であり, 50%であった。頻度は少ないものの後頭葉症例では幻視があり, DLBとの鑑別に苦慮した。認知機能障害を合併しており, 自立性が低くなるためにmRSが高くなったと考えられた。

P253 脳梗塞急性期患者における認知機能の経時的変化に影響を与える因子の検討

西山 康裕¹, 須田 智², 金丸 拓也¹, 木村 和美¹
¹日本医科大学付属病院脳神経内科, ²埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科

【目的】急性期脳卒中における認知機能評価は必須ではなく, その後, どのような因子が認知機能の改善に影響するかは明らかとなっていない。本研究では我々の施設に急性期脳卒中中入院した患者に対して前向きに全例認知機能評価を行い, 急性期および慢性期を比較することで, 認知機能に影響を与える血管老化性疾患などの因子について明らかにすることを目的とする。【方法】2016年12月から2018年11月まで脳卒中急性期中に当院に入院し, 研究に同意した患者のうち, 発症時および発症6ヶ月後に認知機能評価を行った148例を対象とした。認知機能評価はMini-mental state examination (MMSE) および日本版Montreal Cognitive assessment (MoCA-J) を用いた。認知機能改善例の定義はMMSEおよびMoCA-Jの6ヶ月後における3点以上の改善。あるいは入院時が28点以上の場合6ヶ月後の同スコア以上とした。【結果】平均68.7歳, 男性104例 (70%), 脳卒中病型は脳梗塞が121例 (82%), 脳出血が27例 (18%) であった。6ヶ月後の転帰はmRS0-2が126例 (85%), 教育歴の中央値は12.0年であった。認知機能改善例はMMSEで100例 (68%), MoCA-Jで80例 (55%) であった。MMSE改善に対するロジスティック回帰分析を行い, 交絡因子調整後において年齢, 糖尿病, 6ヶ月後のmRSが有意な因子であった。【結論】脳卒中急性期から6ヶ月後の認知機能改善は, 加齢, 糖尿病, 6ヶ月後のmRSが有意な因子であった。

P254 青年期の運動種目と高齢期の認知機能との関連：文京ヘルスタディ

石 蒼聡¹, 田端 宏樹¹, 大塚 光¹, 染谷 由希², 加賀 英義¹, 内藤 仁嗣¹, アブドラザクアブラディ¹, 筑 佐織¹, 伊藤 直顕¹, 田島 翼¹, 吉澤 裕世¹, 河盛 隆造¹, 田村 好史^{1,3}

¹順天堂大学大学院医学研究科, ²順天堂大学スポーツ健康科学部, ³順天堂大学国際教養学部

【目的】青年期の運動種目と高齢期の軽度認知機能障害 (MCI) との関連を検討する。【方法】65~84歳の地域在住高齢者1571名 (男性659名, 女性912名) のデータを用いて解析した。日本語版 Montreal Cognitive Assessment の得点が22点以下を MCI と定義し, 中学校および高等学校での運動部活動の実施状況を聞き取り調査した。回答が上がった35の運動種目をアメリカ心臓病学会の指針に基づき有酸素, レジスタンス, 有酸素とレジスタンスの組み合わせの3つの尺度で3段階の強度レベルに分類し (Maron et al. 2015), 運動部活動非実施群を基準として各カテゴリーレベル別の MCI 有病率のオッズ比 (95% 信頼区間) を多変量ロジスティック回帰モデルで解析した。【倫理的配慮】本研究課題は順天堂大学医学系研究等倫理委員会の審査と承認を得た上で実施した (初期承認番号 2015078, 最新承認番号 M15-0057-M06)。【結果】男性では中学校, 高等学校の両方で運動部活動非実施群に比べレジスタンスの中等度強度レベル群 (中学校: 0.45 [0.21-0.95]; 高校: 0.36 [0.16-0.77]), 組み合わせの高強度レベル群 (中学校: 0.30 [0.11-0.81]; 高校: 0.34 [0.14-0.80]) において MCI のオッズ比が有意に低かった。一方, 女性では有意な関連はなかった。【結論】男性では中学校または高等学校での中等度強度レベルのレジスタンス運動または高強度レベルの組み合わせ運動実施が高齢期の MCI 有病率と関連する可能性が示唆された。

P256 処方箋データベースによる高齢認知症患者における実態調査～第二報～

泉澤 恵, 小久保 力, 高橋 彩花, 田中 渉
日本大学薬学部

【目的】前報で抗認知症薬を含む向精神薬等の280万件数の保険薬局の処方動態から, 2012年以降の向精神薬診療報酬改定の影響は少ないことが示唆された。本研究では80歳以上の高齢者における特徴を詳細に精査した。【方法】599薬局の匿名化された処方箋データベースを用い, 2010年から8年間における抗認知症薬が1剤以上処方された50歳以上の処方箋内容を特定しローデータを抽出した。倫理審査委員会承認済み, 年齢は4区分 (A群50-79, B群80-84, C群85-89, D群90歳以上) とした。【結果】男性は年齢上昇に従い処方箋割合が減るのに対し, 女性のC群は29.9%のピークトップを認めその後緩やかに減少していた。入所施設には男女差は少なく, 外来及び在宅, 有料老人ホーム, 特養, 老健の順だった。受診科は男女共, 年齢の経過に伴い内科 (一般系) が多く, 内科 (脳神経系) 及び精神科系は年齢増加に伴い減少傾向を示した。年齢4群間で抗認知症薬と睡眠薬処方率に差はなく, 一方制酸薬と便秘薬等の併用は年齢上昇と共に増加し, 85歳以上で便秘薬処方率が急増した。骨構造とミネラル化薬剤は, 男性0.5%に対し女性は2.3%と約5倍処方されていた。D群や介護度が高いほどポリファーマシーの傾向を示した。【考察】80歳以上は multi-morbidity になり易いことを踏まえ, 処方数とその内容には十分な配慮の必要性が示唆された。

P258 認知症予防における血液バイオマーカーとライフスタイル要因の関連について

劉 珊, 西村 吉典, 田中 玲子, 加藤 宏暉, 鈴木 秀昭, 品川 敏恵, 内田 和彦
株式会社MCBI

【目的】糖尿病や高血圧がアルツハイマー病の発症リスクであり, 中年期からの介入が認知症の予防に求められている。我々は, Aβの排出や毒性防御に関わる血中の apoA1, トランスサイレチン, C3の値が, MCI と AD と認知機能健常とを識別するコンジョイントマーカーとして臨床的に有効であることを以前報告した。今回, この血液バイオマーカー (MCI スクリーニング検査) を, 認知症予防を目的とした生活習慣の改善に役立てるため, 本検査結果と認知症のリスク因子・抑制因子の関連を調べた。【方法】1,736名を対象に, 健康診断ならびにレセプトから得られる診療データ, MCI スクリーニング検査結果, 栄養調査 (BDHQ), 身体活動量 (IPAQ), ビッツバーグ睡眠調査, 老年期うつ病評価尺度を含む生活習慣についての調査票を用いて, 血液バイオマーカーと健康状態や生活習慣との関連を解析した。【結果】認知症と糖尿病の既往歴のある方は, 既往歴のない方と比較し, MCI スクリーニング検査で示されるリスク値 (MCI リスク値) が高かった。高い MCI リスク値は低 HDL コレステロール, 高 HbA1c, 右高音域聴力低下と関連していることが見出された。また本検査の結果と, 散歩や強度の高い運動の有無, 食生活との関連が示唆された。【結論・考察】認知症予防の具体的な取り組み方法の提示とその効果の評価に MCI スクリーニング検査が役立つ可能性が示された。

P255 血中マイクロ RNA を用いた認知症疾患の層別化

岩崎 千絵¹, 大森 智織¹, 須藤 裕子¹, 平賀 経太², 勝野 雅典², 山田 誉大³, 石井 一成³, 新飯田俊平⁴, 文堂 昌彦⁴, 加藤 隆司⁴, 中村 昭範⁴

¹東レ株式会社先端融合研究所, ²名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学, ³近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門, ⁴国立長寿医療研究センター研究所

【目的】認知症にはアルツハイマー病 (AD) やレヴィー小体型認知症 (DLB) などメカニズムの異なる複数の疾患が存在するが, 各疾患の鑑別には専門的な知識と精密な画像検査が必要となる。本研究では血液中のマイクロ RNA 発現プロファイルを用いて, 各認知症型の層別化を試みた。【方法】認知症関連の疾患として収集された434例 (認知機能正常者 (NC) 196例, DLB 88例, パーキンソン病 (PD) 53例, 特発性正常圧水頭症 (iNPH) 47例, AD 50例) の血清からマイクロ RNA を網羅的に測定した。このうち, 検体品質評価の基準を満たした300例をモデル構築の学習群データとして, 残りの症例を検証群データとして用いた。【結果】5つの臨床クラスの層別化のため, 学習群データを用いて多項ロジスティック回帰とラッソによる変数選択を組み合わせた多クラス分類モデルを構築した。検証群におけるモデル正答率は DLB, iNPH, PD は各90%以上であった一方, AD は70%, NC 52%であり, 全体精度は78%であった。【結論】血中マイクロ RNA 発現量を用いた多クラス分類モデルにより, 認知症に関連する5つの臨床クラスを層別化できることが示唆された。【考察】検体品質評価で選抜したデータであっても検体由来施設に依存的なクラスが認められたことから, 本モデルの実用化には採血調整条件を揃えた検体を用いて検証する必要がある。

P257 COVID-19 パンデミックが認知症患者に与えた影響

松園 構佑^{1,2,3}, 益子 貴史¹, 阿南 悠平¹, 小出 玲爾¹, 吉住 博明², 藤本 茂¹

¹自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門, ²上都賀総合病院内科, ³杏林会今井病院内科

【目的】COVID-19 パンデミックが認知症患者に与える影響に関する研究は少なく, 今回我々は COVID-19 パンデミックが認知症患者に与えた影響に関する結果について報告する。【方法】栃木県の三つの医療機関の外来通院診療を行った認知症患者を対象に, パンデミック前の2016年12月1日から2018年11月30日までの期間 (Phase 1) と COVID-19 が発生した2019年12月1日から2022年11月30日までの期間 (Phase 2) の二群に分けて, 365~1095日間追跡調査を行った。追跡期間中に死亡した割合, 死亡以外の理由で当該医療機関の受診を中断した割合, 登録開始後6か月後及び12か月後の MMSE, HDS-R について解析した。【結果】Phase 1 の患者数は57人, Phase 2 の患者数は54人だった。両群共に主要な背景と追跡期間に有意差は認めなかった。Phase 1 の死亡率が5.3%だったのに対して, Phase 2 は18.5%と有意に高かった ($p < 0.05$)。受診中断率は21.1%対18.5%で有意差は認めなかった。登録12か月後の MMSE, HDS 共に Phase1 より Phase 2 の方が有意に低下していた (MMSE; 19.9±0.9 vs. 16.1±1.4, $p < 0.05$, HDS-R; 17.0±1.1 vs. 13.6±1.4, $p < 0.05$)。【結論】パンデミック前より, パンデミック後の認知症患者では死亡率が上昇し, 認知機能が低下していた。

P259 非認知症者におけるノイズ・パレイドリアテストと立方体模写の関連

西田 晴菜¹, 文 鐘玉¹, 平野 仁一¹, 三村 将¹, 高宮 彰紘^{1,2}, 新村 秀人¹, 喜田 恒¹, 色本 涼¹

¹慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室, ²Neuropsychiatry, Department of Neurosciences, Leuven Brain Institute, KU Leuven, Leuven, Belgium.

【目的】幻視の代用尺度であるノイズパレイドリア・テスト (NPT) は, 非認知症者において, 大脳の視覚関連部位 (右側頭極及び左下側頭回) の萎縮との関連を認めた (Nishida in preparation)。そこで, 非認知症者において, NPT と, 構成障害の検出に使われる立方体模写課題 (CCT) との関連を調査した。【方法】荒川区高齢者コホートにてベースライン時に認知機能低下が疑われ, NPT を実施した441名を対象とした。1枚以上のパレイドリア反応があれば陽性とし, 陽性群・陰性群と CCT の正解・不正解について χ^2 検定を行った。さらに, ロジスティック回帰分析で年齢, 教育歴, 性別, 軽度認知障害 (MCI) 診断を調整した。【倫理的配慮】本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会承認された。【結果】パレイドリア陽性群 (n=156/年齢75歳, 教育歴12年 (中央値)/女性54%, MCI 62%) は陰性群 (n=285/年齢72歳, 教育歴12年 (中央値)/女性50%, MCI 25%) と比して CCT の不正解が有意に多かった (χ^2 値 = 4.011, $p = 0.045$)。しかし, 共変量調整後に有意差は消失し, MCI 診断と教育歴が有意に関連していた。【考察】非認知症者においては, 共に視覚関連の異常を検出する NPT と CCT に有意な関連は認めなかった。本結果は, NPT と CCT との神経基盤の違いを反映した可能性がある。

P260 ゲームと認知症発症リスクに関する検討

佐藤 出¹, 永田美和子², 木村 洋平³, 安川 善博⁴, 濱野 忠則¹
¹福井大学医学部脳神経内科, ²中村病院脳神経内科, ³木村病院, ⁴安川病院脳神経内科

【目的】囲碁, 将棋, 麻雀, 花札, オセロゲーム, トランプ, かるたなどの対人で行うゲームは認知症予防に有効であると広く信じられているが, 科学的根拠には乏しい。今回我々は物忘れ外来を受診した患者にゲームをする習慣についての質問を行い, 初診時のMMSEの結果との相関について検討をおこなった。【方法】福井大学医学部附属病院, 中村病院, 木村病院の物忘れ外来を受診した1907例中, 詳細なデータを得ることができた567例(男性229例, 女性338例, 平均年齢78.8±8.5歳)を囲碁, 将棋, 麻雀, トランプ, かるたなどのゲームを行う習慣のある群と全くしたことのない群の2群にわけ, 初診時のMMSEを比較した(福井大学倫理審査委員会承認済)。【結果】ゲームを行わない群は361例(平均年齢78.2±8.8歳), ゲームを行う群206例(平均年齢79.2±8.3)であった。ゲームを行わない群のMMSEの平均値は21.2±5.2, ゲームを行う群のMMSEの平均値は23.0±4.8であった($P \leq 0.001$)。また多変量解析では, ゲームを行わない群では, 認知症のリスク(MMSE ≤ 23)はODDs比1.6($P=0.004$)であった。【結論】対人でゲームを行う習慣のない群でMMSEが ≤ 23 であるリスクが有意に高いことが示された。普段から対人でゲームを行う習慣を持つことは認知症予防に有効である可能性が示された。

P262 海馬周辺の脳容積値と関連する血中メタボロームの探索

佐藤 和¹, 藤原 和樹¹, 長尾 健児¹, 今泉 明¹, 小柴 生造²,
 佐藤 允治², 元池 育子², 木下 賢吾², 山本 雅之²
¹味の素株式会社バイオ・ファイン研究所, ²東北大学東北メディカル・メガバンク機構

【背景・目的】アルツハイマー型認知症では無症状期から海馬体回付近が萎縮することが知られており, MRI検査で病態の進行度合いの評価が可能である。しかし, MRIは費用と設備の面で課題がありスクリーニング検査としては適していない。病態の進行をより早期に捉え予防行動につなげるために, 安価で簡便な血液検査による脳萎縮の評価方法が求められている。【方法】本研究は東北メディカル・メガバンク機構のコホートデータを2次利用した横断的観察研究で, 東北大学倫理委員会の承認を受け実施した。2013年5月から2016年3月にリクルートした参加者のうち, MRIとメタボローム測定が行われた523人を解析対象者とした。FreeSurferで取得した脳容積値を目的変数, メタボロームを説明変数, 年齢, 性別, BMIを共変数として調整した一般化線形回帰モデルにより関連性の解析を行った。【結果】偏回帰係数の検定から, 頭蓋容積中に占める海馬, 視床, 扁桃体容積の割合と, 血中のMethionine(標準偏回帰係数 $\beta=3.11, p=0.002$), Isoleucine($\beta=2.44, p=0.015$), Tryptophan($\beta=2.07, p=0.039$), Leucine($\beta=2.01, p=0.045$), Histidine($\beta=2.01, p=0.045$), Acetate($\beta=-2.84, p=0.005$), Creatine($\beta=-2.46, p=0.014$)に統計的有意な関連性を認めた。【考察】海馬周辺の脳容積と血中メタボロームが関連していたことから, 血中メタボロームの測定によって早期の病態進行を捉えることが出来る可能性がある。

P264 橋出血後のワーラー変性に伴う小脳萎縮により小脳性認知情動症候群が生じた1例

池内内篤子¹, 北川 奨悟^{1,2}, 井手 智³, 吉村 玲児²
¹産業医科大学病院認知症センター, ²産業医科大学医学部精神医学, ³産業医科大学医学部放射線科学

【目的】小脳性認知情動症候群(CCAS: Cerebellar Cognitive Affective Syndrome)は, 実行機能, 言語処理, 空間認知, 感情制御の障害を呈する症候群である。小脳の梗塞, 炎症, 腫瘍など小脳に限局した疾患で生じるが, 橋出血後に発症した報告はない。橋出血の10年後にCCASを生じた1例を報告する。【倫理的配慮】本人より書面にて発表の同意を得てプライバシーに配慮している。【症例】50歳代男性。X-10年に橋出血の既往がある。糖尿病のコントロールが不良でインスリンで加療されていたが, X年3月より, 単位数を復唱できるが皮下注射時には忘れ, 低血糖が頻発した。テレビに向かって怒る, 無関心で意欲がない等の症状が出現したため, 認知症を疑われ当センターを受診した。MMSE 29点, MoCA-J 23点, FAB 16点と軽度認知障害の域にあった。CCAS Scale(3項目以上失敗でDefinite)では70/120点, 失敗数7/10項目であり, 意味流暢性, カテゴリーの変換, 数唱, 立方体模写, 類似性, GO/NO-GO課題で失敗を認め, 情動制御の障害もみられた。小脳失調などの運動症状は認めなかった。頭部MRIで, 橋陈旧性出血, びまん性脳萎縮, 特に脳幹, 中小脳脚, 小脳半球の萎縮, SPECTで, 両側前頭葉, 両側小脳の集積低下を認めた。【考察】本症例は, 橋出血後二次性に橋小脳路のワーラー変性が生じ小脳萎縮を来した結果CCASを生じたと考えられた。【結論】橋出血の長期経過後にCCASが生じる可能性がある。

P261 MCI患者における神経心理検査の活用可能性～AD, DLB発症との関連解析～

森川 文淑¹, 神田麻優香², 村山 友規¹, 田端 一基¹, 北村 仁美²,
 矢野 由紀², 直江寿一郎¹, 池内 健³
¹医療法人社団圭泉会旭川圭泉会病院, ²味の素株式会社, ³新潟大学脳研究所

【背景・目的】軽度認知障害(MCI)のスクリーニング検査としてMMSE, FAB, MoCAJがよく用いられる。本研究では, 当院データを用いてベースラインにおける神経心理検査値と, その後の診療情報との関連を解析した。【方法】2017年5月～2022年11月に当院を受診した124例のMCI患者を対象とし, 全例に対してMMSE, FABを実施し, 更に同意を得られた100例でMoCAJを実施した。ベースライン時点から約1～3年後の診療情報に基づいて患者をMCI stable群(N=23), AD発症群(N=43), DLB発症群(N=9), その他(脱落等, N=49)に分類した。MCI stable群, AD発症群のそれぞれに対しDLB発症群を年齢, 性別でマッチングさせ, 各群(N=9)とした。解析1: AD発症群とDLB発症群のベースライン神経心理検査値をロジスティック回帰により比較した。解析2: DLB発症群をADから診断が変更された3例(AD→DLB群)とそれ以外(DLB発症群)に更に分け, 4群の神経心理検査の得点推移を比較した。本研究は新潟大学を主管とする多施設研究の一部として実施した(UMIN000021965)。【結果】1: ベースラインのMoCAJ総合得点, MoCAJQ1, Q3においてAD発症群はDLB発症群と比較して有意な低値を示した($p < 0.05$)。2: 神経心理検査の得点推移は, AD→DLB群, AD発症群, DLB発症群, MCI stable群の順に急峻な低下を示す傾向を認めた。【考察】MCIベースライン時のMoCAJ得点およびその後の変化は, 1～3年後の患者の状態を反映する可能性が示された。

P263 MCIの背景病理による髄液バイオマーカー, 脳形態画像, 脳血流画像の検討

高橋 竜一¹, 榎林 哲雄¹, 藤田 純¹, 中田 葉子^{1,2}, 吉田 幸祐^{1,3},
 井上美智子², 柱本 照³, 古和 久朋⁴
¹兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 認知疾患医療センター, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院看護部, ³神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野, ⁴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】MCIを対象とした疾患修飾薬の登場に際し, より詳細なMCI患者の背景病理の診断が求められる。本研究では髄液検査, 頭部MRI, 脳血流検査, RI画像でより詳細に背景病理を決定することで疾患ごとの脳形態画像, 脳血流画像の特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】2022年4月から2023年3月の総鑑別数372例のうち90例がMCIであった。このうち85歳以下で髄液検査を施行した連続52例(平均年齢74.5±4.9歳)を対象とした。全例にMRI/CT, 脳血流検査を行い, DLB/PD疑い例はDATスキャン/心筋MIBG検査を追加した。うち42例にAPOE遺伝子も測定した。全例に髄液Aβ42/40, p-tau181, 総tauを測定した上で, 背景病理を決定し各疾患ごとの局所脳萎縮/局所脳血流低下部位の違いを検討した。また髄液バイオマーカーと各種画像の関連を解析した。【倫理的配慮】本研究は, 兵庫県立リハビリテーション西播磨病院の倫理委員会で承認された。書面にて患者の同意を得た。【結果および考察】背景病理の内訳は全52例のうち, Aβ陽性は25例であった。髄液検査結果を踏まえた臨床診断はAD19例, DLB9例(うち6例はAβ陽性), AD/PD(健忘のみの認知症状を呈し軽度のパーキンソンニズムを伴う)6例, その他18例であった。MCI due to ADは25例(p-tau上昇を含む)と考えられた。本学会ではAD, AD/PD, DLBの脳形態画像, 脳血流画像の特徴および髄液バイオマーカーとの関連につき検討し報告する。

P265 外来受診者の嗅覚識別テストを用いた嗅覚障害の4年間の経過

大川 順司^{1,2}, 森田喜一郎^{2,3}, 児玉 英也^{2,4,5}, 山下 裕之^{2,4}, 佐藤 守^{2,4},
 吉本 幸治^{2,4}, 小路 純史^{2,4}
¹祥和会大川病院, ²久留米大学高次脳疾患研究所, ³相和会中村病院, ⁴久留米大学医学部精神神経科学教室, ⁵芳英会宮の陣病院

【目的】日本版ケット嗅覚識別テスト(UPSIT-J)を, 久留米大学病院の忘れ外来及び中村病院の受診者に用い, 初回から4年後までの嗅覚障害の推移を比較検討した。【対象】受診者は合計69名(女性42名, 男性27名)で, 認知症群と非認知症群に分けた。認知症群はAD群, 混合型認知症群, VaD群, DLB群に, 非認知症群はMCI群, 非MCI中間群, 健常群に分けた。【方法】受診者にUPSIT-JのバージョンAとB, HDS-R, MMSE, CDRを施行し, 初回と12.3±1.7ヶ月後, 24.1±2.0ヶ月, 35.7±2.0ヶ月後, 46.8±2.1ヶ月後に施行した。【倫理的配慮】当研究は, 久留米大学倫理委員会の承認を得て行っており, 関連した利益相反はない。【結果】UPSIT-Jの正答数(以下, 正答数)は, 初回で4.7±1.6, 1年後は4.8±1.6, 2年後は4.6±1.6, 3年後は4.3±1.5, 4年後は4.1±1.9であり, 年数間に有意差はなかった。認知症群と非認知症群では, 正答数, HDS-R及びMMSEが, 認知症群で4年後に有意に低下した。4年後に, AD群は8名から9名, 混合型認知症群は4名から8名, DLB群は8名から13名に増加し, MCI群は17名から9名, 健常群は11名から9名に減少した。MCI群17名において, 4年後, ADへ3名, 混合型認知症群へ2名, VaDへ1名, DLBへ3名移行した。正答数とHDS-R, MMSE及びCDRに, 年数間でも有意な相関が観察された。【考察】UPSIT-Jは, 認知症の経過観察や早期発見に有用な精神生理学的検査である。

P266 家電製品の使用能力評価に基づく生活障害判定ツール (Kyoto-IADL) の開発

下坂 桃代¹, Derong Zeng¹, 西本 博之², 秋口 一郎³, 川崎 照晃³, 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高知大学医学部医学科医療学講座連繫工学分野, ³社会福祉法人京都慈仁福祉会京都認知症総合センタークリニック

【目的】MCIと早期認知症の鑑別には生活障害の有無の判定が重要だが、判断基準は曖昧であり、既存のIADL尺度は十分であるとは言えない。現代社会では電化製品の使用が必須である事をふまえ、家電製品の使用能力から生活障害を判定するツールの有用性を検討する。【方法】タブレット端末を用いて日常生活で使用頻度の高い家電13項目の使用能力を調査し、入力結果から、認知症/非認知症(生活障害が認知症と診断されるレベルか否か)を判定するツール(Kyoto-IADL)を開発した。京大病院物忘れ外来又は京都認知症総合センターに通院中のMCI、認知症患者(N=96)の家族介護者に入力を依頼。使用能力は、3点:一人で適切に使用可能/2点:一部の機能に限り使用可能/1点:手助けや見守りが必要/0点:使用できない、使おうとしない、に従い点数化。【倫理的配慮】京都大学医の倫理委員会の承認を得て実施(R1243)【結果】携帯電話・炊飯器・洗濯機・掃除機・自動風呂給湯器は所有率又は使用習慣が低く、これらを除外し多重ロジスティック回帰分析を実施。ステップワイズ法により、電子レンジとエアコンの2つが最適モデル式の因子に採用され、AUC値0.76が得られた。【考察】家電(特に電子レンジとエアコン)の使用能力に着目すると効率的に生活障害を判定できると考える。更に症例数を増やし、ツールの有用性及び年齢・性別が与える影響の検討を進める。

P268 アイトラッキング式 Stroop 検査法の開発とその臨床的有用性の検討

山本 翔¹, 武田 朱公^{2,3}, 杉原 七海², 伊藤 祐規^{2,3}, 早川 直希¹, 三木 渉¹, 岸野 義信¹, 鷹見 洋一¹, 竹屋 泰^{1,4}, 山本 浩一¹, 樂木 宏実¹, 森下 竜一²

¹大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ²大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ³大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】認知症の早期診断に資する認知機能検査の新しいモダリティとして、我々はアイトラッキング式認知機能評価法の開発を行ってきた。認知症患者では注意機能の低下がみられることが多く、その客観的な評価は臨床に重要である。本研究ではアイトラッキング式 Stroop 検査法 (iStroop) を開発しその有用性の検証を行った。【方法】認知症精査目的で大阪大学老年総合内科を受診した38名(平均年齢77.0±7.7(SD)歳)を対象に、質問紙法による認知機能検査(MMSE, FAB, TMT-A/B, Stroop 検査)およびアイトラッキング式 Stroop 検査法を実施した。アイトラッキング式 Stroop 検査法では、約3分間のタスク映像を用いて色々名不一致語による Stroop 課題およびその統制課題を実施した。【倫理的配慮】施設の臨床研究倫理委員会で承認された研究計画に基づき実施し、全症例でインフォームドコンセントを取得した。【結果】被験者の MMSE スコアの平均は24.9±3.4 (SD) 点であった。アイトラッキング式 Stroop 検査法のスコアは質問紙法による Stroop 検査のスコアと正の有意な相関を示した($r=0.36, p<0.05$)。また、アイトラッキング式 Stroop 検査法のスコアは FAB ($r=0.37$) や TMT-A ($r=-0.44$), TMT-B ($r=-0.43$) のスコアと有意な相関を示した($p<0.05$)。【考察】アイトラッキング式 Stroop 検査法は注意機能や前頭葉機能を簡便かつ定量的に評価する手法として有用である可能性が示された。

P270 アイトラッキング式認知機能評価法における視線移動距離と認知機能障害の関連

池側 佑哉^{1,2}, 杉原 七海^{1,2}, 中嶋 恒男³, 勝久 美月^{2,4}, 山本 翔³, 仲谷 佳高², 田中さやか², 岩田 和彦², 森下 竜一¹, 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大阪精神医療センター, ³大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】認知機能検査における新しいモダリティとして、我々はアイトラッキング式認知機能評価法 (Eye Tracking-based Cognitive Assessment: ETCA) の開発を行ってきた。これまでに、タスク映像における正解領域への注視率が MMSE 等の認知機能スコアと相関を示すことを報告してきた。一方で、被験者の認知機能障害の程度は正解領域注視率以外の特徴量にも反映される可能性がある。本研究では、ETCA における視線移動距離と認知機能障害の関連について検証した。【方法】もの忘れ外来を受診した被験者94名を対象に ETCA と MMSE を同日に実施した。ETCA のタスク映像は記憶、注意、判断、視空間認知を評価する7つの映像セットから構成される。被験者を MMSE 28 点以上(認知機能健常群:70名)と27点以下(認知機能低下群:24名)の2群に分け、ETCA における視線移動距離を比較した。【倫理的配慮】施設倫理委員会で承認された研究計画に基づいて実施し全症例でICを取得した。【結果】タスク映像全体における総視線移動距離は認知機能低下群で有意に高値を示した($p<0.05$)。タスク別の評価では、タスク1(判断力)、タスク6(視空間認知)、タスク7(記憶)における視線移動距離が認知機能低下群で有意に高値を示した($p<0.05$)。【考察】ETCA における視線移動距離は被験者の認知機能障害を反映する特徴量の一つと考えられ、軽度認知障害の検出に利用できる可能性がある。

P267 物忘れ外来における嗅覚障害: DAT スキャンによる検討

森田喜一郎^{1,2}, 吉本 幸治^{2,3}, 児玉 英也^{2,3}, 佐藤 守^{2,3}, 山下 裕之^{2,3}, 小路 純央^{2,3}

¹相和会中村病院, ²久留米大学高次脳疾患研究所, ³久留米大学医学部精神神経科学教室

【目的】レビー小体型認知症 (DLB) が示唆される方に鑑別診断目的に各検査を施行して検討した。【方法】久留米大学病院もの忘れ外来及び中村病院の受診者57名(男性:26名,女性:31名)にHDS-R, MMSE, CDRに加え日本版嗅覚識別検査 UPSIT-J, 統計画像解析 (VSRAD 及び vbSEE), DAT Scan を施行した。DLB 臨床診断基準 (2017) で probable DLB を DLB 群 (34名) とし認知症群ではアルツハイマー型認知症 (AD) 群 (5名), 混合型認知症群 (2名), 血管型認知症群 (2名), 他群 (4名) で非認知症群は低スコア群 (5名), 高スコア群 (5名) であった。DLB 群の中で Z-score ≥ 2.0 を DLB と AD の混合群 (DLB+AD), Z-score ≤ 2.0 を DLB 群とした。【倫理的配慮】当研究は対象者の研究参加同意、久留米大学倫理委員会の承認を得ており関連した利益相反はない。【結果】DAT Scan 検査を含めた診断では DLB (23名), 非 DLB 認知症 (14名), 非認知症 (10名), SBR-Age Correlation 値からは感度 (93.9%), 特異度 (75.0%), UPSIT-J の正答数は DLB 群 (2.9±1.0), 非 DLB 認知症群 (4.4±1.4), 非認知症群 (3.9±2.0) であった。VerA のイチゴをコショウまたは煙と誤った割合は DLB 群において各々 69.7% と 24.2%, 非 DLB 認知症群で 35.7% と 21.4%, 非認知症群 30.0% と 20.0%, DLB+AD 群と DLB 群の間に SBR 値には有意差は無かったが正答数は DLB+AD 群が DLB 群より有意に少なく SBR 値と正答数に有意な正の相関が観察された。【考察】UPSIT-J は DLB の早期発見や診断に有用な精神生理学的検査である。

P269 DASC-21 における自覚的評価と他覚的評価はどちらが正しいのか

安瀬 愛美^{1,4}, 柏木 智則², 吉田 香奈^{1,4}, 熊倉 季穂^{3,4}, 山下いずみ^{3,4}, 松山 清治⁴

¹江別市立病院精神リハビリテーション室, ²札幌医科大学医学部神経精神医学講座, ³江別市立病院看護部, ⁴江別市立病院認知症疾患医療センター

【背景・目的】DASC-21 は本人もしくは家族・介護者(以下、家族等)を行う認知症のスクリーニングスケールである。本人と家族等の評価が異なる場合、どちらの結果に信憑性があるのかを明らかにする。【方法】2020年7月16日から2023年3月31日までに江別市立病院もの忘れ外来を初診した患者・家族等に実施した DASC-21 を用いて、診断病名・アルツハイマー病評価スケール (ADAS) の得点群ごとに評価を行った。本研究は江別市立病院倫理委員会の承認を得て、実施された。【結果】期間中に患者本人と家族等の両方から DASC-21 を実施できた患者は176人であった。臨床診断で正常群17人、軽度認知障害 (MCI) 群25人、認知症群134人と群分けした。DASC-21 の平均点は、本人申告の場合、正常群25.1点、MCI群26.0点、認知症群31.0点であり、家族等申告の場合は正常群25.6点、MCI群30.2点、認知症群39.2点であった。ADAS 得点で正常44人、軽度認知症群80人、中等度認知症群31人、重度認知症群21人と群分けした。DASC-21 の平均点は、本人申告の場合、正常群27.5点、軽度認知症群28.2点、中等度認知症群33.1点、重度認知症群35.1点であり、家族等申告の場合は正常群30.5点、軽度認知症群33.9点、中等度認知症群43.2点、重度認知症群50.3点であった。【考察】本人よりも家族等は点数を高くつける傾向があることが分かった。また、認知症が重症になるほど本人・家族の得点に差が大きい傾向にあった。

P271 髄液 β アミロイド比およびリン酸化タウ蛋白を測定した連続 25 例の臨床プロファイリング

服部 英典, 中野 彩, 村松茉莉奈, 砂金 瑛美, 久住呂友紀
国家公務員共済組合連合会立川病院神経内科

【目的】髄液 β アミロイド比とリン酸化タウ蛋白の測定は、組み合わせにより感度・特異度ともに90%以上の診断効率を得られることがわかっている。以前から使用されてきた各種検査との相関関係を明らかにする。【方法】認知症の診断のために髄液検査に同意された連続25例を解析した。髄液 β アミロイド比およびリン酸化タウ蛋白の結果と頭部MRIや脳血流シンチ、神経心理テストの結果を比較した。【倫理的配慮】当院倫理委員会で承認された(承認番号2023-07)。【結果】髄液リン酸化タウ蛋白上昇と β アミロイド比低下を示した15例を真のアミロイド病理を持つアルツハイマー型認知症とし、髄液リン酸化タウ蛋白と β アミロイド比ともに正常であった5例をアミロイド病理のない群としたときに、感度が65%以上であった項目は ADAS (10点以上) 93%、脳血流 SPECT (楔前部・後部帯状回の特異的な血流低下) と時計描画テスト (10点未満) はともに67%であった。一方、特異度が65%以上であった項目は頭部MRI (海馬萎縮なし) と HDS-R (21点以上) はともに100%、脳血流 SPECT (楔前部・後部帯状回の特異的な血流低下なし) と MMSE (24点以上) 及び FAB (10点以上) はそれぞれ80%であった。【考察】prodromal AD や MCI due to AD の段階で全例にアミロイド病理を証明するのは困難を伴う。本研究ではアミロイド病理解査の施行根拠として、ADAS (10点以上) が一つの指標になることが示唆された。

P272 アイトラッキング式認知機能評価法における再検査信頼性についての検証

武田 朱公^{1,2}, 大山 茜², 杉原 七海^{1,2}, 伊藤 祐規^{1,2}, 山本 翔³, 三木 渉³, 岸野 義信³, 手代木 伸³, 勝久 美月^{2,4}, 鷹見 洋一³, 竹屋 泰¹, 森下 竜一¹
¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ³大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻老年看護学研究室

【目的】認知機能検査の新しいモダリティとして、我々はアイトラッキング式認知機能評価法 (Eye Tracking-based Cognitive Assessment: ETCA) の開発を行ってきた。これまでに、タスク映像における正解領域への注視率が MMSE 等の認知機能スコアと相関を示すことを報告してきた (Oyama, et al. Scientific Reports 2019)。本研究では、本法の再検査信頼性について検証を行った。【方法】認知症精査目的で大阪大学老年総合内科を受診した高齢者 60 名を対象に ETCA と MMSE を実施した。ETCA では注意・判断、記憶、視空間認知、言語、場所・時間見当識を評価する 11 のタスクから構成される約 3 分のタスク映像を用いた。ETCA と MMSE が同日か 5 日以内に実施され、かつ同一被験者に対して各検査が 7 ヶ月以内に 2 回実施されたデータを対象に解析を行った。【倫理的配慮】施設倫理委員会で承認された研究計画に基づいて実施し全症例で IC を取得した。【結果】既報と同様に、ETCA と MMSE のスコアは正の有意な相関を示した (R=0.768, p<0.0001, Spearman)。同一被験者に対する ETCA の 1 回目測定と 2 回目測定のスコアの相関係数は 0.811 (p<0.0001) であり、MMSE における相関係数 0.843 (p<0.0001) とほぼ同等であった。同一被験者における 2 回の測定のスコアの差分は ETCA と MMSE で有意な差はみられなかった (p=0.24)。【考察】本研究の結果は、ETCA が MMSE と同等の再検査信頼性を有する可能性を示唆する。

P274 レスパイト入院における認知症患者の精神症状の増悪と関連する因子についての検討

佐野 恵理¹, 松本 雄志¹, 越田 全彦², 福山 香詠², 高橋 伸基², 山崎 武俊², 小澤 恭子¹, 木村 透¹
¹洛和会音羽リハビリテーション病院脳神経内科, ²洛和会音羽リハビリテーション病院内科

【目的】認知症患者のレスパイト入院は家族の介護負担を軽減する一方で、入院環境によるせん妄の出現や認知機能低下や精神症状の悪化のリスクを伴う。本研究ではレスパイト入院中の認知症患者の精神症状の悪化と関連する因子について解析した。【方法】対象は 2022 年 4 月から 2023 年 4 月にレスパイト入院をした認知症患者 43 人で、診療録から後方視的に患者情報を収集した。患者を精神症状悪化群と非悪化群に分類し、患者背景、入院経過中の症状や処置について比較した (t 検定, Fisher の正確検定)。また精神症状の悪化と関連する因子について解析した (ロジスティック回帰解析)。【倫理的配慮】本研究は洛和会音羽リハビリテーション病院倫理委員会の承認を得た。【結果】精神症状悪化群 (n=4) は非悪化群 (n=39) と比較して、原疾患がレビー小体型認知症 (DLB) である割合が多く (p=0.011)。入院前から抗精神病薬を内服している割合が多かった (p=0.016)。また精神症状の悪化は原疾患が DLB (オッズ比 26.2, 95% 信頼区間 2.18-316)、入院前からの抗精神病薬の内服 (オッズ比 20.4, 95% 信頼区間 1.76-236)、入院中の発熱 (オッズ比 12.0, 95% 信頼区間 1.22-118) と有意に関連していた。【結論】DLB、抗精神病薬の内服歴、入院中の発熱はレスパイト入院中の精神症状の悪化と関連している可能性が示唆された。

P276 認知症における病識の評価

萩原 夕紀¹, 筒井 奈生¹, 川口 静², 小林 俊輔¹
¹帝京大学医学部脳神経内科, ²板橋中央総合病院リハビリテーション科

【目的】認知症ではしばしば自己の認知機能低下についての病識が欠如する。本研究では認知領域ごとに病識を評価する方法を用いて、疾患群ごとに評価した。【方法】対象：物忘れ外来を受診した患者。記憶障害についての問診票 (EMC) を患者および家族・介護者が記入し、その差として日常生活ベースの病識を評価した。数唱、Rey 複雑図形、5 単語の遅延再生、語流暢性の 5 課題で課題施行前に成績を予測させ、実際の成績との乖離を課題ベースの病識の指標とした。【倫理的配慮】各施設の倫理委員会で承認を受けて実施した。【結果】対象は 57 例 (AD35 例, 非 AD 認知症 22 例) で非 AD の多くは皮質下性認知症)。MMSE は AD 群 18.7±9.0, 非 AD 認知症群 19.4±9.31 (mean±SD)。EMC の病識指標は AD 群 8.4±8.5, 非 AD 群 2.5±12.8 (p=0.02, t-test) で AD 群でより病識低下を認めた。音韻流暢性の病識指標は AD 群 -0.87±3.87, 非 AD 群 3.30±8.53 (p=0.02) で、非 AD 群で病識低下を認めた。数唱での予測と成績の乖離は両群とも小さく、群間の有意差もなかった。Rey 複雑図形と 5 単語の遅延再生では両群とも実際の成績より高く予測したが (AD 群 15.6%, 非 AD 群 13.1%)、群間有意差はなかった。【考察】日常生活ベースの病識は AD 群での低下が顕著である一方、課題ベースの評価では認知領域と疾患群による差がみられた。認知領域および疾患に特異的にメタ認知が低下する機序があることが想定される。

P273 健康長寿多角的実測調査「YHAB」対象者の認知機能評価と関連指標の探索

田中 佑治¹, YHAB 研究グループ²
¹東京都健康長寿医療センター, ²山梨大学

【目的】軽度認知障害 (MCI) に対する治療等の研究開発が進む中で、MCI 早期診断方法の研究開発の重要性が高まっている。演者らは、平均 87 歳の介護認定のない、自覚的健康度の高い高齢者の多角的な測定研究「YHAB」を実施してきた。本研究の目的は、この多項目調査から認知機能低下に関連する健康・生活指標を探索することである。【方法】2020 年に YHAB 研究への参加に同意した 35 人からアンケート、ミニメンタルステート検査 (MMSE)、体組成測定、睡眠時無呼吸症候群の検査、活動量計測定、運動機能評価、血液検査、接種栄養素等のデータを取得した。MMSE スコアとの相関解析、認知機能障害の有無の 2 群比較解析、及び重回帰解析を行い、認知機能障害関連指標を探索した。【結果】参加者全員が認知機能障害の診断歴がなかったのにも関わらず 15 名 (43%) の MMSE スコアが 27 未満であった。検証した 89 の健康・生活指標の中で、眼中の脈拍数、ロコモテスト/2 ステップ値、咬合接触面積など、侵襲性の低いパラメータが、MMSE スコアの低下と認知機能障害群 (軽度認知障害または認知症) に関連することが明らかになった。【考察】介護認定のない後期高齢者の 4 割程度が認知機能障害を呈したのにも関わらず、認知機能障害の診断歴がなかった。本探索研究にて後期高齢者に特化した侵襲の少ない新たな認知機能障害指標の候補を見出し、

P275 BPSD 症状を緩和する「認知症の人のための椅子」の開発—若年健常者による予備的研究

舟木 優佳, 平澤 玲, 山路 博文
広島国際大学総合リハビリテーション学部

【目的】認知症患者の BPSD 症状緩和を目的に、適切な接触刺激と刺激遮断機構を備えた「認知症の人のための椅子」の開発を試み、その試作機の効果について若年健常者を対象に、肘掛け椅子との比較を行うことで検証を行った。【方法】若年健常者 36 名を対象に、一般的な肘掛け椅子座位時と比較して、10 分座位後の座位後の座り心地スケール、加速度脈波計による自律神経バランス値、STAI による状態不安得点、VAS による主観的ストレス・疲労・疼痛、体圧分散値を測定し、ベースラインからの変化量を 2 群間にて比較した。【倫理的配慮】広島国際大学倫理審査委員会の承認を得て実験を実施。対象者に対し、参加は自由意志であり、いつでも拒否できること、本研究の目的、方法、想定されるリスクについての説明を紙面及び口頭にて実施し、同意を得られたものだけを対象にした。【結果】対照群と比較した結果、試作機 10 分間の座位にて、座り心地は有意に高く、主観的ストレス・疲労・疲労は有意に低下し状態不安得点も低下した。また、有意に脈拍が低下し、交感神経値が下がり、副交感値が上昇する結果となった。【考察】本結果より、本試作機に 10 分座位することで、客観的・主観的ストレス、不安の低減効果がある可能性が示唆された。今後は、対象を認知症患者や高齢者に拡大し検証すること、さらに BPSD 症状出現時に効果を発揮するか、実際の罹患者に使用評価を進めていく必要があると考える。

P277 独居 AD 患者 5 例における物盗られ妄想の対象の傾向

石丸 大貴^{1,2}, 佐竹 祐人², 鐘本 英輝², 埜本 大喜², 堀田 牧², 永田 優馬², 香月 邦彦², 池田 学²
¹大阪大学医学部附属病院医療技術部リハビリ部神経科・精神科, ²大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

【目的】Alzheimer's disease (AD) ではしばしば同居家族への物盗られ妄想がみられるが、独居例における物盗られ妄想の対象はよく知られていない。本報告では、独居 AD 例における物盗られ妄想の対象の傾向を分析し、その心理的背景を考察する。【方法】2021 年 11 月-2023 年 5 月の当科入院患者のうち、物盗られ妄想を呈する独居 AD 患者で、妄想症候の半構造化面接と心理社会的評価を実施できた者をケースシリーズの対象とし、予備的に 5 例を検討した。【倫理的配慮】当院倫理審査委員会の承認の下 (18470-7)、対象者から書面での同意を得た。【結果】全例が女性、年齢の中央値 [四分位範囲] は 79 [76-84.3] 歳、MMSE の中央値は 24 [21-24] 点であった。妄想では、複数の対象を認める例が多く、内容は離れて過ごす実子や孫、特定の近隣住民、見知らぬ人など多様であった。しかし、4 例において、金銭・財産管理を患者と交代した人が対象の中心であった。改訂 PGC モラルスケールの老いに対する態度では、0-5 点と幅広かった。人生の価値観としては、「人に迷惑を掛けない」「人を不愉快にさせない」など自立を重んじる発言が多く聴かれた。【考察】妄想形成には自己価値の防衛機制的側面の関与が指摘されている。今回の対象では顕在的な老いの受容度は様々であったが、独居者の金銭・財産管理の交代は潜在的に自己価値を損ない、物盗られ妄想形成に寄与する事柄の一つであるかもしれない。

P278 人物誤認症状の成り立ちと対応：強固な誤認が改善した例を通じて

松田 実

清山会医療福祉グループいずみの杜診療所

【背景】認知症にみられる人物誤認症状は、注意叱責を慎むように対応を変えるだけで軽快する例もあるが、それだけでは改善せず治療や対応に難渋することもある。【方法】強固な誤認が最終的には改善した症例の経過を検討し、人物誤認症状の成り立ちや対応について検討した。【倫理的配慮】個人が特定されないよう配慮し、発表の同意を本人と家族から得た。【症例報告】<症例1（既報告例）> 80歳代女性。息子と二人暮らしであったが、認知機能が低下し家事が出来なくなった。住み込んで家事を取り仕切るようになった長女を「手伝いに来た他人」と誤認した。対応指導や薬物治療では改善せず。長女が昼間だけ通って手伝うことにしたら誤認が消失した。<症例2> 70歳代女性。夫と二人暮らし。2-3年前からの忘れが徐々に悪化。夫を父親と誤認するようになった。夫を「爺ちゃん」と呼び、夫であることを説明すると「私をだましている」と反発する。夫への教育や対応指導、介護サービスの導入、薬物療法などを行うも誤認は改善せず。しかし、施設への短期入所の長期利用を開始し、週1回夫と面会するようになると、夫の誤認は完全に消失した。【考察】強固な誤認の背景には誤認対象の存在を否認したいという感情が働いている。したがって、誤認対象との接触時間をできるだけ少なくすることが有効な場合がある。

P280 非薬物療法の脳磁図を用いた認知機能改善評価・症例報告

平田 容子¹、保子 英之⁴、小林 桃子²、柴宮 溪太²、市川小百合³、

深沢 敬亮³、嶋原 良仁^{1,2,4}

¹熊谷総合病院脳神経外科、²熊谷総合病院精密医療センター、³熊谷総合病院臨床検査科、⁴北斗病院精密医療センター

目的：認知症と診断されると改善は望めないと考えられている。一方、非薬物療法が認知機能改善に有効であることは複数報告されている。当研究では脳磁図(magnetoencephalography, MEG)を用いて認知機能を評価しその可視化を試みた。方法：当院物忘れ外来を受診し軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment, MCI)と診断された患者に対して非薬物療法を行いその効果解析を行なった。指標として、MEGのスペクトル解析を行い Individual Alpha Frequency (IAF)、Shannon's Entropy (SE)、Median Frequency (MF)の3つの特徴量を用いた。倫理的配慮：本研究は熊谷総合病院倫理審査委員会の承認の元に施行した。結果：背景病理が異なるMCIの2症例でいずれも初診時に特徴量の低下を認めた。非薬物療法を行い両者とも認知機能の改善を示し特徴量と認知機能改善に関連性が認められた。結論：MEGにより改善度を可視化することで患者と介護者の双方が前向きに治療に取り組む支援となることが期待される。

P282 脳波BMIによる認知トレーニングシステムの開発 — レースゲーム成績の世代間比較 —

渡邊 真哉^{1,2}、石井亜紀子²、長谷川良平³

¹筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター・JA茨城県厚生連総合病院水戸協同病院脳神経外科、²筑波大学医学医療系、³産業技術総合研究所

【背景】近年、認知トレーニングが将来の認知症発症予防や軽度認知症の進行予防などの関連で注目されている。しかし、これまでの認知トレーニングには身体動作が関与するために、動作が緩慢になりがち高齢者において運動機能と独立に認知機能の評価や訓練を行うことが困難であった。【目的と方法】脳と機械を直結するBrain-Machine Interface (BMI) 技術を応用し、運動機能に依存しない認知トレーニングシステム「ニューロトレーナー」の開発を目指している。コア技術となるのは注意の瞬間の高まりを反映する脳波成分である事象関連電位を用いて仮想的なスイッチとして用いることができる技術である。この技術を用いてレースゲームをハンズフリーで操作できるように試作し、高齢及び非高齢の健康者を対象としてトライアルを実施した。【結果】高齢群5名(平均69歳)と非高齢群5名(平均25歳)に対して1日あたり8ゲームを4日間(1週間おき)実施したところ、各人4回分の平均成功率に関して両群とも偶然水準(8択の場合12.5%)を大幅に超えるゲーム成功率となり(両群とも約79%)、かつ群間の差も見られなかった($p>0.05$)。【結論】これらの結果から、脳波BMIによって操作可能な認知トレーニングシステムを用いれば、高齢者でも非高齢者と同様の成績で脳トレゲームを実施できる場合があることが示された。今後は軽度認知症群の成績を調べたり、その訓練効果を検証する予定である。

P279 認知症と最遅発性統合失調症様精神病 (VLOSLP) における被害妄想の症候学的特徴

佐竹 祐人¹、石丸 大喜²、鐘本 英輝¹、埜本 大喜¹、竹田 佳世¹、

片上 茂樹¹、吉山 顕次¹、池田 学¹

¹大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、²大阪大学医学部附属病院医療技術部リハビリ部神経科・精神科

【目的】高齢者の精神病症状への介入のためにその発生機序を考えることが重要とされている。今回我々は、発生機序の検討に必要な精神病症状の詳細を評価する質問票を探索的に作成し、その結果と背景疾患との関係性を疾患横断的に検討した。【方法】2022年1月～2023年6月に当科を受診し精神病症状を呈していたアルツハイマー型認知症(ADD)、レビー小体型認知症(DLB)、最遅発性統合失調症様精神病(VLOSLP)例の介護者に、Neuropsychiatric Inventory (NPI)の妄想、幻覚項目に追加する形で、他の妄想主題や、「いつ」「どこで」「誰が」「何を」といった精神病症状の詳細を評価する質問票に基づく聴取を行った。そして各項目についてFischerの正確検定を用いて3群間で比較した。【倫理的配慮】本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て行われた。【結果】ADD 11例、DLB 6例、VLOSLP 9例を検討した。自宅の誤認とpartition delusionsの有症率で有意差が得られ、それぞれDLBとVLOSLPで最も多かった。ADDやVLOSLPでは被害妄想が誤認妄想より目立ち、その被害内容の主体の多くは「通常自宅に入れない親類、知人」であり、ADDでは5例中3例が親類だったが、VLOSLPでは親類は1例もおらず、隣人が7例中4例と多かった。【考察】ADDとVLOSLPではともに被害妄想が目立ったが、どのような相手からの被害かといった詳細な内容を検討することが鑑別の一助になる可能性がある。

P281 中高齢者の認知機能に対するウリジル酸Na摂取の有用性：ランダム化比較試験

中川原康介、石毛 和也

ヤマサ醤油株式会社

【目的】ウリジル酸は、経口摂取されるとウリジンとして吸収され、血液脳関門を通過して脳内での主要なピリミジン源となる。ウリジンから生合成されるUTPは神経突起伸長やシナプス形成を促進する神経伝達物質として作用し、さらに、UTPから生合成されるCTPはシナプス膜の主要な構成成分であるリン脂質の生合成原料となる。動物実験ではウリジル酸の摂取による脳内のリン脂質増加作用や学習・認知改善作用が報告されている。本研究では健康な中高齢者の認知機能に対するウリジル酸Na摂取の有用性を検証した。【方法】ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて、記憶力の衰えを自覚する40歳以上の健康な日本人男女99名を3群に分け、ウリジル酸Na(0, 300, 600 mg/日)を12週間摂取させ、16項目の認知領域をCognteraxで評価した。【倫理的配慮】倫理審査委員会の承認を得て、ヘルシキ宣言及び人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守した。【結果】総合記憶力標準化スコア(主要アウトカム)が、600 mg/日摂取により有意に向上した。さらに、摂取前の総合記憶力が相対的に低い者に限定したサブグループ解析では、600 mg/日及び300 mg/日摂取の両方で、総合記憶力が有意に向上した。加えて、認知柔軟性や神経認知インデックスなども有意に向上した。【考察】ウリジル酸Naの摂取は、健康な中高齢者の記憶力や各種認知領域の改善、維持に有用であると考えられる。

P283 脳神経内科入院患者におけるプロナンセリン貼付剤による過活動せん妄の治療効果

古川 彰吾^{1,2}、並木 暢夫¹、鈴木優太郎¹、田村 光至^{1,2}、小澤由希子¹、

吉川由利子¹

¹成田赤十字病院脳神経内科、²千葉大学医学部附属病院脳神経内科

【目的】プロナンセリン貼付剤は経皮型の抗精神病薬であり、術後せん妄や行動心理症状に対して有用性が報告されている。他方、脳神経内科入院患者の過活動せん妄に対する効果については未だ報告が乏しい。本研究はその治療効果及び治療経過をあらかじめすることを目的とし、当院倫理委員会の承認のもとにおこなった。【方法】2020年6月より2022年10月にかけて当院脳神経内科に入院、過活動せん妄をきたし、プロナンセリン貼付剤を導入した症例において、治療の有効性、効果発現までの期間、有害事象の発現について、カルテ記載を元に後方視的に評価をおこなった。【結果】該当する9症例について、平均年齢は75.3±13.9歳(48-95歳)、男性5名、女性4名、基礎疾患として認知症を伴うパーキンソン病(4名)、前頭側頭型認知症(2名)、脳炎後遺症(1名)があり、入院時の病名は、脳梗塞(3名)、低体温症(2名)、脱水症(2名)、幻覚せん妄状態(1名)、胆管炎(1名)であった。3例において導入後速やか(1.3±0.6日)に過活動せん妄は改善、5例は導入後に傾眠に至るも薬剤の中止後速やか(2.0±2.4日)に覚醒に至り以降は再燃なく経過した。1例において効果不十分で追加治療を要した。1例で導入8日後に尿閉をきたし投与を中止したが、せん妄の再燃を認めなかった。【結論】プロナンセリン貼付剤は、神経疾患を背景とする入院せん妄に対して薬物治療の選択肢となりうる。

P284 認知機能等の改善に係る運動介入研究をIoT機器を用いた臨床現場で再現する研究の紹介

樋口 彰¹, 富田 尚希², 片岡 洋樹², 小林 恒輝², Imankulova Aizhan¹, Salazar Carlos¹, 中村 匠汰¹, 津下 裕貴¹, 瀧 靖之²
¹株式会社Cog Smart, ²東北大学加齢医学研究所

認知症リスク低減等に関するWHOガイドラインでは、一定強度の継続的な有酸素運動は、健康成人のみならず、MCIの成人に対しても条件付きで推奨がされている。さらに既存介入研究では、軽度の認知症患者に対しても認知機能やADL等の改善がもたらされる可能性があることが判明している。しかし、臨床現場にて実施するには、運動強度や頻度の水準が分かりづらい、運動の実施が記録に残らない、それゆえ事前指導も事後的な実施評価もできない等の課題がある。我々は上記課題を解決するため、IoT機器を活用した本アプリを開発した。本アプリでは、心拍数を計測するウェアラブルウォッチを装着するだけで、患者等に対して必要となる運動強度・時間・頻度等を提示する。また、家族等は運動の実施状況を随時確認してフォローができ、医療機関等も活動状況を包括的に確認できる。さらに、我々は、本アプリを用いて認知機能等の変化や行動変容の程度等を評価する2つの介入試験を実施している。120名の健康成人(35歳~65歳)を対象とした二群並行群間比較介入試験と、40名のMCI・軽度認知症患者(60歳~80歳)を対象とした単群介入試験(但し、演題発表時では試験期間中)である。本演題では、本介入試験の概要に加えて、取得される運動状況を含む日常生活データの取扱いの倫理的配慮等を紹介し、本介入試験の結果及び今後の臨床での活用可能性を検討する。

P286 「3つのオレンジ」を活用した認知機能低下者受診対応モデルの作成と職員による評価

黒川 隆史¹, 吉浪 典子², 石井 厚司³, 片山 歳也⁴, 川合美穂子², 荒木 理絵⁵, 田中 裕希⁶, 内海 絵笛⁷, 丸山 紗希⁸, 山田有希子³, 伊藤久美子², 青木 由美³, 堀口 逸子⁹, 関根 信夫¹
¹JCHO東京新宿メディカルセンター診療部, ²看護部, ³事務部, ⁴薬剤部, ⁵中央検査室, ⁶放射線室, ⁷リハビリテーション室, ⁸栄養管理室, ⁹慶應義塾大学衛生学・公衆衛生学

【目的】超高齢社会を迎えたわが国において、今後も増加する認知症患者を支援するためのシステムを考案した。【方法】オレンジは認知症サポーターのシンボルカラーであり、当院の「3つのオレンジ」とは1)「オレンジファイル」(院内では伝票類をはじめで利用し、院外処方箋を入れて近隣の薬局にも持参)、2)「オレンジステーション」(認知症患者その家族が相談できる場)、3)「オレンジリング」(認知症サポーター研修を修了した職員が装着)である。病院職員に対して実施している質問紙調査のうち、「3つのオレンジ」に対する5段階評価を、研究開始時と6ヶ月後で比較した。統計解析はMann-WhitneyのU検定で行い、 $P<0.05$ を有意水準とした。【結果】研究開始前、6ヶ月後において、オレンジステーション 3.53 ± 0.98 vs. 3.74 ± 0.92 ($P=0.078$)、オレンジファイル 3.51 ± 1.05 vs. 3.71 ± 0.94 ($P=0.128$)、オレンジリング 3.12 ± 1.03 vs. 3.40 ± 1.06 ($P=0.012$) と、オレンジリングにおいて職員の評価が有意に改善していた。【考察】病院職員の評価からは我々の考案したシステムが有用と考えられた。今後は認知症患者及び家族による評価も解析していく予定である。【謝辞】本研究は令和4年度JCHO調査研究事業の助成を受けた。

P288 オンラインを活用した認知症初期集中支援チーム活動

国吉 直美¹, 城間 直也¹, 山川ゆかり¹, 宮里 洋¹, 田崎 琢二¹, 田代 香那²
¹医療法人社団輔仁会嬉野が丘サマリヤ人病院, ²竹富町役場福祉支援課

【目的】沖縄本島から450km以上離れた7つの有人島と9つの無人島からなる竹富町には6つの診療所があるが、脳画像検査のために船で隣市へ渡らねばならず、介護資源も限られ、認知症医療・介護は容易ではない。当院は沖縄県南部圏域の認知症疾患医療センターを担っており、同町の認知症初期集中支援チーム(以下、チーム)へ認知症サポート医と精神保健福祉士が参加している。コロナ禍前から活動にオンラインを活用しているため、その効果と課題を明らかにする。【方法】2019年4月から2023年6月までの4年2ヶ月における対面・オンラインによる相談件数と内容をまとめた。【倫理的配慮】相談者の個人情報保護に努め、発表において個人が特定されないよう配慮した。【結果】1サポート医によるケース宅訪問2件、家族と対面での相談1件、ビデオ通話による家族との相談4件、本人との相談1件、チームとのビデオ通話・電話による相談は4件であった。2家族・本人からの相談の内容は「心理・行動症状への対応のアドバイス希望」4件、「疾病の説明希望」2件であった。当院への受診が1件、入院が2件あった。3診療所・介護事業所からの相談はなかった。4旅費を抑えることができた。【考察】かかりつけ医では対応困難と思われる家族・本人への疾病教育を遠隔地から実施できた。診療所・介護事業所にチーム並びに認知症疾患医療センターを活用して貰えるよう関係構築が必要である。

P285 自動車運転を継続しているMCI患者の臨床的特徴と運転可否判断基準の模索

久徳 弓子¹, 三原 雅史¹, 平岡 崇²
¹川崎医科大学神経内科学, ²川崎医科大学リハビリテーション医学

【目的】MCI患者の臨床的特徴から運転可否の現状と課題を探索。【方法】2017年4月~2023年3月に当院運転免許外来を受診したMCI患者8例(男性5人、平均年齢 77.1 ± 1.6 歳)について、患者情報、検査所見、運転シミュレーターを用いた認知機能と運転可否の現状を探索。【倫理的配慮】本臨床研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得て実施された。【結果】公安からの紹介4名、近医からの紹介3名、自分で心配1名。7人は毎日運転し5人は配偶者との2人暮らしで生活に運転が必須と訴えたが3人は違反事故歴あり。神経心理検査ではHDS-R 21.3 ± 9.2 , CDR 0.6 ± 0.2 , Kohs IQ 71.6 ± 9.0 , TMT-A $71.4 \pm 26.8s$, TMT-B $172.0 \pm 65.3s$ と認知機能低下は軽度であったが注意/視覚情報処理、遂行機能低下あり。頭部MRIでは脳萎縮5人、脳血流SPECTでは全例有意な集積低下なし。運転シミュレーターでは同年代同等であったがルールの理解に時間がかかり複数作業での誤反応が目立った。3人は半年後に再診し全例認知機能は改善した。【考察】病院での検査のみで運転可否を正確に評価することは難しく再検査認知機能改善した例もあることからMCI患者が即刻運転中止する必要はないが、自動車運転に必要な注意、マルチタスクを詳細に評価し観察することで適切なタイミングで運転中止を提案できるかもしれない。今後更に症例数を増やしデータベース化することで認知機能低下者が運転を継続する現状と課題を探索する。

P287 令和4年の改正道路交通法施行前後における当院を受診した高齢運転者の特徴の変化

小林 信周¹, 荒井 宏文¹, 深瀬 亜矢¹, 石橋 望², 池田真由美², 吉田 光宏³

¹独立行政法人国立病院機構北陸病院心理療法室, ²独立行政法人国立病院機構北陸病院精神科, ³独立行政法人国立病院機構北陸病院脳神経内科

【目的】2017年施行の改正道路交通法(改正法)により75歳以上の自動車運転免許保有者の免許更新時または一定の違反行為をした場合の認知機能検査で認知症のおそれがあると判定された者は医療機関受診が義務化された。2022年施行の改正法では認知機能検査が簡素化され、検査方法が変更されたが、同法施行前後における認知症のおそれがあると判定された高齢運転者の特徴の変化を明らかにすることを本研究の目的とした。【方法】対象は2017年8月1日~2023年5月31日の間に認知機能検査で認知症のおそれがあると判定されて当院を初回受診した2022年の改正法施行前37例、施行後18例であった。診療録を後方視的に調査して統計的に比較した。【倫理的配慮】本研究は当院倫理委員会の承認を得て行った。【結果】診断内訳は改正前MCI 13例、AD 10例、AD with CVD 7例、改正後MCI 11例、AD 5例、DLB 1例等であった。MMSE (21.5 ± 3.4 vs 23.8 ± 3.6 , 95% CI = 0.32-4.31), HDS-R と IADL は改正後が有意に高いが、MCI と認知症、運転可否判断の比率は有意差を認めなかった。【考察】単施設研究の結果だが、認知機能検査から除外されたCDTはMCIのスクリーニング検査としては不十分のため、検査方法が高齢者の不慣れなタッチパネル式になったことが一因となって、2022年の改正法施行後に認知症のおそれがあると判定に認知機能障害がより軽微な高齢運転者が含まれるようになった可能性が示唆された。

P289 看護師経験とインシデントの負荷が認知症のある入院患者への身体拘束実施に影響する

山本 寛二¹, 林 英², 倉品 理恵², 池森真由美², 湯本 真美³, 中嶋 史栄⁴, 小林 優也¹, 近藤 恭史¹, 金丸 晶子²

¹長野市民病院脳神経内科, ²長野市民病院看護部, ³長野市民病院地域医療連携室, ⁴長野市民病院教育研修センター

【目的】看護師の身体拘束実施に関連する因子について検討する。【方法】長野市民病院に勤務する看護師に対してアンケート調査を行ない、認知症患者ケアの認識、身体拘束についての学習経験や意見、インシデントに関する意見などの設問に対する回答を得た。規定因子(性別、経験年数、身体拘束に関する学習経験)と各設問の回答結果について重回帰分析を行った。またインシデントのストレスによる影響、病棟間の比較、さらにクラスタ分析を行った。【結果】410人から回答を得た(回収率84.2%)。各設問の規定因子に関する重回帰分析では、看護師歴が長いほど認知症患者ケアの負担感や身体拘束解除の不安が少なかった。性別や身体拘束に関する学習経験は回答結果への影響が小さかった。またインシデントにストレスを感じる看護師ほど身体拘束を志向する傾向が窺われた。クラスタ分析で、インシデントを起こさずに業務遂行することを優先して身体拘束を多く行っている可能性がある集団は経験の浅い看護師に多い一方、インシデントに対するストレスが軽く身体拘束回避に対する意識が高い集団は経験の長い看護師が多かった。【結論】身体拘束を減らすために、看護師としての経験の重要性が明らかとなったほか、組織としてスタッフに過剰なストレスを掛けられないインシデント対応が重要と考えられた。

P290 行政との連携を重視した認知症カフェの運営の試み

大日方千春¹, 迫分 千春², 鳥羽 泰之¹, 山本 泰永¹, 星野 美幸²
¹小林脳神経外科・神経内科病院脳神経外科, ²小林脳神経外科・神経内科病院リハビリテーション科作業療法部門

【目的】我々は認知症カフェの運営をきっかけに、行政との連携を重視し、認知症の普及啓発、医療・ケア・介護者への支援の活動を行うことができたので報告する。【方法】当院では2016年1月、認知症診断後の患者・家族へのフォローアップを補う目的で、医師、作業療法士が運営に携わるセミクロスド形式の認知症カフェを開始した。また、連絡会を行政と立ち上げ、地域の他の認知症カフェとの連携を行った。市の高齢者介護科、広報とも協力し、HPなどに認知症カフェの情報を増やした。【結果】カフェは参加者が増えたが、逆に運営スタッフが不足し始めた。再び行政と連携して、市の認知症サポーター養成講座修了者にステップアップ講座として実技を経験すべくボランティアとして募集し、研修後カフェに携わり、運営スタッフの充実と認知症サポーターの普及に協力を行っている。【考察】このような形で認知症カフェは、当事者のみならず、介護者、一般の市民に認知症への理解を高めるために有用であった。また、地域のカフェ拡大の効果もあると思われる。カフェは8年が経過し、当初からの参加者が症状の進行などの理由で参加ができなくなったり、COVID-19のため開催が制限されるなど問題点が多くなっている。認知症カフェを核とした認知症施策への社会参加の経過と今後の課題について検討する。

P292 認知症患者の食問題と人工栄養経路選択に関して在宅支援専門職が捉える実情と課題

齋藤 朝子¹, 徳田喜恵子², 小林 良太³
¹山形大学医学部附属病院看護部, ²一般社団法人山形市医師会在宅医療・介護連携室ポビー, ³山形大学医学部精神医学講座

【目的】認知症患者の食問題と人工栄養経路選択に関して在宅支援専門職が捉える実情と課題を明らかにする。【方法】在宅支援専門職を対象に半構造化フォーカスグループインタビューを行い、質的分析を行った。【倫理的配慮】対象者に研究協力の自由性、匿名性と同意をえた。山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得た(2022-323)。【結果】対象者は居宅介護支援事業所管理者7名、訪問看護ステーション所長6名で、平均経験年数は18.50(±8.11)年。全員ACPや意思決定支援研修の受講歴があった。分析結果から、実情として「医療機関が食べられなくなったときの情報や支援は不足し、家族や支援者は医療機関受診に迷う」「認知症の介護と意思決定は家族に委ねられ、人工栄養経路の選択は突然で重い」「人工栄養経路の選択は適応のアセスメントと多面的な情報提供が重要であり、選択結果はその後の療養先を制限する」の3テーマが特定された。課題として「医療機関と在宅支援者が認知症患者の食問題や人工栄養経路の選択について意思決定のプロセスを共有する」が抽出された。【考察】在宅支援専門職は、認知症患者の食問題と人工栄養経路の選択に関する情報提供と支援不足が在宅療養に大きく影響を及ぼしている実情を語った。医療機関は認知症患者の食問題に関する情報提供や人工栄養経路の適応判断を十分にに行い、意思決定のプロセスを在宅支援専門職と共有することが望まれる。

P294 急性期総合病院における認知症ケアチームの活動実績

組坂 未弥¹, 山崎 敬介¹, 松下 彩², 飯島 久実², 高橋 義秋³, 森本 展年³
¹香川県立中央病院診療支援課心理支援室, ²香川県立中央病院看護部, ³香川県立中央病院脳神経内科

【目的】急性期総合病院である当院では、認知症症状の悪化やBPSD等の精神症状の発症を予防し、身体疾患の治療を円滑に受けられるよう、環境調整等の介入を行うことを目的として、平成30年度に認知症ケアチームが設置された。本報告の目的は、認知症ケアチームの5年間の活動を振り返ることで、課題を明らかにすることである。【倫理的配慮】当院の倫理委員会の承認を得ている。【方法】平成30年3月30日～令和5年3月31日に認知症ケアチームが介入した485名を対象として、性別、依頼科、介入までの日数、介入日数、依頼目的について検討した。【結果】女性が290名(59.8%)、男性が195名(40.2%)であり、年齢は80代が261名(53.8%)で最も依頼が多かった。介入依頼は整形外科が224名(38%)で最も多かった。介入までの日数は平均7.4日、最短では当日、最長では60日後であった。介入日数は一人につき平均15.6日、最長では1日、最長では164日であった。依頼目的はせん妄の対応・予防が199件(41%)、BPSDの対応・予防が165件(34%)、認知機能低下の対応・予防が98件(20%)であった。BPSDの対応・予防の内訳は活動充進が関わる症状が107件、精神病様症状が19件、感情障害が関わる症状が24件、アパシーが関わる症状が15件であった。【考察】治療への影響が大きいせん妄や興奮等の症状に関する依頼は多いが、一方でうつ状態や意欲低下等の低活動に関する症状は注目されない可能性がある。

P291 認知症ケアチーム担当薬剤師の業務に関する調査

古見 嘉之¹, 山本 潤^{2,3}, 兼子かなえ², 大竹口幸子³, 上野 真帆³, 佐藤 友彦¹, 竹内 裕紀¹, 清水聡一郎⁴
¹東京医科大学病院薬剤部, ²東京医科大学病院看護部, ³東京医科大学高齢総合医学分野, ⁴東京医科大学病院総合相談支援センター

【目的】認知症ケアチーム(DST)の目的は、院内で対応に難渋する認知症例に対し、検査や処置など医療行為を円滑に受け、運動や認知機能をなるべく損なわないように医療、看護に介入することである。東京医科大学病院(以下、当院)のDSTでは薬剤師も在籍してこれら業務における薬剤の調整を行っている。本調査ではDSTで活動する薬剤師の業務内容、その実績について報告する。【方法】2022年1月～12月の1年間、認知症ケアチームの薬剤師業務の対象となった638例を対象とした。以下の介入項目(不眠時、不穏時の対応不備(禁忌薬に該当、減量の必要性)、抗認知症薬の投与量の逸脱など)に関してその件数を診療録より後方視的に調査した。【倫理的配慮】本研究は東京医科大学医学倫理委員会の承認を得た(承認番号:T2023-0020)【結果】DSTで薬剤師が介入した中でレビー小体型認知症に不穏時の指示としてハロペドロールが投与されるのを未然に防いだ事例が4件、その他不穏時の薬剤の減量は20件であった。これらは病棟担当薬剤師と共有し、医師に提案、変更となった。【結論】DSTの薬剤師の活動によって不穏時の禁忌薬の投与が未然に防がれた事例や周辺症状対策を含む不穏時の医薬品の適正使用に関わっている事例報告した。病棟薬剤師との連携も含め、今後も認知症高齢者の医薬品適正使用に関与できるよう、啓発活動を行う予定である。

P293 看護師に対するVRを用いた認知症疑似体験がもたらす認知症へのイメージの変化

野崎 和美¹, 佐伯 幸治¹, 三淵 啓自², 茂出木謙太郎², 原田 賢吾³, 塚本 忠¹, 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デジタルハリウッド大学大学院

【目的】認知症看護における困難感に関連する要因としては認知症看護研修受講経験や認知症に対する知識や先入観が影響しており、認知症者の理解を促す方法の開発が求められる。そこで本研究は、入院中の認知症患者の体験を再現したバーチャルリアリティ(VR)コンテンツを開発し、看護師の認知症への共感力向上・介護負担感改善等について探索的に評価した。【方法】臨床経験3年以上、認知症看護経験のある看護師を対象とし、VRを体験する介入群(認知症看護講義+看護師視点の動画視聴+VR体験)とVRを体験しない2種類(講義のみ群、講義+動画視聴群)の対照群に無作為に割り付け、介入前後にアンケートを実施した。【倫理的配慮】本研究は所属施設における倫理委員会の承認に基づき実施した。【結果】いずれの群でも介入前よりも認知症の知識やイメージの改善傾向が見られた。3グループの中で、講義+動画視聴群は認知症に関する知識の正答率、認知症へのイメージの改善項目が多く存在した。VRコンテンツの安全性に関しては、有害事象は認めず不快感を示す値は低値であった。【考察】講義のみよりも動画やVRでの視覚的な教材が認知症の知識の向上、認知症に対するネガティブなイメージからの改善に有効であった。一方で動画に加えてVRの増強効果は認めなかった。今回各群の被験者が少数のため、検証のためにはさらなる被験者と臨床研究が必要である。

P295 認知症ケアラウンド導入からの5年間で振り返って

日熊 麻耶¹, 福田 仁実², 三好 恵美³, 山崎 美樹³, 杉山 恵⁴, 和田 義明¹
¹日産厚生会玉川病院リハビリテーション科, ²日産厚生会玉川病院薬剤科, ³日産厚生会玉川病院看護部, ⁴日産厚生会玉川病院医療安全管理室

【目的】当院では2018年2月より認知症ケアチームによる相談、回診を行ってきた。今回、介入後の5年間の変化について検討を行った。【方法】調査期間は2018年1月から2022年12月までの5年間。70歳以上の患者について(1)主たる睡眠薬、向精神薬の総処方量、条件付き指示での使用量、(2)インシデント報告からの転倒・転落事故件数、認知症自立度III以上の患者において(3)身体拘束率とその内容を集計し、比較検討した。【倫理的配慮】本研究は倫理審査の承認済み(玉2022-027)。【結果】(1)5年間でベンゾジアゼピン系睡眠薬処方量は5割に減少し、オレキシン受容体拮抗薬、トラゾドンの使用量が大きく増加(4倍、6.3倍)した。(2)転倒・転落件数はレベル1～2が235→183件(78%)、レベル3以上が34→30件(88%)とやや減少傾向だった。(3)身体拘束率は48.7%→46.0%と著明な変化はなかった。【考察】当院のチーム介入例の約半数は認知症の診断を受けており、相談内容は不眠、興奮など過活動にかかわるもので、薬剤調整を要する例が多い。チーム活動開始後、薬剤推奨セット作成や回診での助言などにより、睡眠薬に関しては新たな薬剤への移行が進み、またそれに伴い転倒・転落に関しては若干減少傾向にある。一方で身体拘束については、ケアチームの介入のみでは減少に至らず、多職種が協働して取り組む必要があるため、身体拘束検討委員会を立ち上げ強化などに取り組んでいるところである。

P296 心臓センター病棟における入院時スクリーニングとしての4AT-Jの有用性

青嶋 桃子¹, 八木久美子¹, 櫻井 恵真¹, 今村奈津紀¹
椋原総合病院

【目的】せん妄管理において信頼されたツールの使用, 早期発見のための継続的なモニタリングが推奨されている。4AT-Jは2分未満でせん妄を評価でき, 感度・特異度が高い尺度である。本研究では入院時点でのせん妄ハイリスクアセスメントシート(以下, 評価シート)と4AT-Jでの評価によるせん妄発症率を比較し入院時スクリーニングとしての4AT-Jの有用性について検討した。【方法】対象は心疾患治療目的の入院患者93名で入院を担当した看護師が評価シートと4AT-Jを用い評価した。データ分析はExcelを用いて単純集計を行い2群間の比較では χ^2 検定を用いた。有意水準両側5%であった。【倫理的配慮】椋原総合病院倫理委員会の許可を得て実施した。【結果】せん妄発症率は93名中13名(14.0%)であり, 入院時の評価と最終的な発症率は正しく評価した割合が4AT-Jで有意に高かった。評価シートは感度(真陽性率)84.6%と4AT-Jの69.2%より高く, せん妄を発症する可能性が高い者を捉えていた。特異度(真陰性率)は4AT-Jが評価シートとの17.5%に対し92.5%, 陽性的中率14%に対し60%であった。【考察】現行の評価シートはせん妄発症との関連性があるとは言えず, 4AT-Jの方が強い関連性がある。看護師の主観だけに頼らずせん妄評価ができる4AT-Jは入院時スクリーニングとして, さらに多職種で使用するによりせん妄の早期発見につながる等, 今後のせん妄発症対策を考える上でも有用であると考えられる。

P297 認知症が COVID-19 パンデミックにおける家族の介護頻度 に及ぼす影響

原田真悠子^{1,2,4}, 米山 智子^{2,3}, 木下 彩夢², 川内 潤⁴, 高橋 大樹⁴
¹京都大学医学部附属病院, ²京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, ³金沢医科大学大学院医学研究科精神神経科学, ⁴NPO 法人となりのかいこ

【背景と目的】ドイツではコロナ禍で特に認知症の家族介護者の介護状況が悪化したという報告がある (Budnick et al., 2021)。日本では介護休業制度が定められている。日本における認知症とコロナ禍の介護頻度の関係を明らかにするとともに, ワークスタイルが柔軟になった現在, 介護休業制度に伴う働き方が介護に与える影響を調査するため, 本研究を行った。【方法】《対象》403名 男性233名, 女性170名 (平均年齢51.7歳±10.3 SD)。2020年4月~5月, 質問紙調査を実施。《質問紙》モデル1~3の複数参照。《分析方法》コロナ禍で介護頻度が減少/変化なし, 増加の2群に分類し, 同居/別居介護別に多変量ロジスティック回帰分析を行った。モデル1: 基本特性, モデル2: 要介護度, 認知症有無, 介護に至った主要因, モデル3: モデル1+2+介護者の勤務形態【倫理的配慮】本研究による利益相反はない。京都大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た (承認番号: R2786-1)【結果と考察】同居では認知症と介護頻度に有意差がなかった。別居において, モデル2では認知症の有無と介護頻度は有意な関連はみられなかった。モデル3で基本特性と介護者の勤務形態との影響を検討したところ, 認知症有無はOR=0.15 (95%CI; 0.03, 0.79 p=0.025) となり介護頻度は認知症ありが認知症なしの0.85倍となった。以上, 同居か別居かによりコロナ禍での介護頻度に違いが生じた。

P298 認知機能低下とうつ状態を示す地域高齢者の認知機能検査の特徴

中畑 直子^{1,2}, 柏崎 勉³, 中川 育映³, 沢田かほり⁴, 井原 一成²
¹弘前医療福祉大学保健学部医療技術学科言語聴覚学専攻, ²弘前大学大学院医学研究科社会医学講座, ³弘前医療福祉大学保健学部医療技術学科作業療法学専攻, ⁴弘前大学大学院医学研究科先制医療学講座

【目的】地域高齢者に実施した認知機能検査の結果から, 認知機能低下に加えうつ状態を示した参加者における認知機能検査の特徴について検討する。【方法】1次調査としてMini Mental State Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS)を2,391名に実施し, MMSE 総得点が26点以下, 遅延再生課題が6点中4点以下, 図形模写で失点のいずれかに該当した場合を認知機能低下疑いとして, 1,003名を分析対象とし, 2次調査で追加の認知機能検査を実施した。GDSが6点以上のうつ状態疑い群189名と, なし群814名において, うつ状態に関連する要因, 検査項目を探るため, 年齢, 性別, 学歴, MMSE, WMS-R「論理的記憶II」, パレイドリアテスト, 判断力, 注意集中力, 知識, 言語流暢性について多重ロジスティック回帰分析を行った。【倫理的配慮】いきいき健診研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会によって承認された。【結果】年齢, 性別, 学歴を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果, うつ状態疑い群は, なし群に比べて, 論理的記憶II, 判断力, 言語流暢性が有意に低かった (p<0.05)。【考察】認知機能が低下した者において, うつ状態を予測する上で, 論理的記憶II, 判断力, 言語流暢性は有用な認知機能検査であることが示されたが, 今回使用した検査は集団健診を行う上で内容が十分に検討されてないため更なる検討が必要である。

P299 アイトラッキング式認知機能評価法を利用した通所介護での介入プログラムの有効性検証

武田 朱公^{1,2}, 島村 宗尚³, 中嶋 恒男⁴, 伊藤 祐規^{1,2}, 井口 健⁵, 森下 竜一¹
¹大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ²大阪精神医療センターこころの科学リサーチセンター, ³大阪大学大学院医学系研究科遺伝子幹細胞再生治療学, ⁴大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学, ⁵株式会社ソラスト

【目的】高齢化に伴い通所介護サービスの利用者が増加しており, 認知症リスクが高い高齢者の利用も多い。通所時の非薬物的介入が認知機能維持に有効と考えられ, プログラムの最適化やエビデンス構築が重要であるが, 主要アウトカムとしての認知機能評価における負担が大きい点が課題とされる。本研究では, 簡易認知機能評価法としてのアイトラッキング式アプリを利用して認知機能改善プログラムの効果検証を行った。【方法】軽度の認知機能障害またはそのリスクを有する通所介護サービス利用者を対象とした。介入群(施設A: 79名)では施設での通常のレクリエーションに加え, 軽度の運動と脳トレを組み合わせた認知機能改善プログラム(週1回を基本とし1回10分)を3カ月間実施した。非介入群(施設B: 47名)では通常のレクリエーションのみを継続した。介入前後でアイトラッキング式アプリによる認知機能評価, パーセルインデックス, DBD13による評価を行った。【倫理的配慮】施設倫理委員会が承認済の研究計画に準じて実施し全例ICを取得した。【結果】介入群ではアイトラッキング式認知機能評価法のスコアに有意な上昇がみられ (p<0.05), DBD13スコアは有意に低下した (p<0.01, t-test)。非介入群ではこれらの指標に有意な変化は見られなかった。【考察】通所介護サービスを利用する高齢者に対して, 通所時の認知機能改善プログラムによる介入が有効である可能性が示された。

P300 院内デイケアが認知機能に与える影響に関する検討—MMSEの下位項目評価—

兼子かなえ¹, 都河 明人², 山本 潤³, 馬場まどか⁴, 上野 真帆⁴, 古見 嘉之⁵, 清水聡一郎²
¹東京医科大学病院看護部キャリア支援室, ²東京医科大学高齢総合医学分野, ³東京医科大学病院看護部, ⁴東京医科大学病院総合相談支援センター, ⁵東京医科大学病院薬劑部

【目的】急性期病院では特性上侵襲度の高い治療や安静が必要なケースが多く, 入院患者のほとんどがベッド上生活中心の低活動状態となっている。また種々の活動制限も加わり, 孤立化や生活リズムを崩す契機となり, 原疾患に関わらず認知機能低下リスクは高じやすい。当院では入院中の活動量を増やし, 規則正しい生活を促す目的で認知症ケアチームが中心となって週2回のデイケア活動を行っている。今回, デイケア参加の有無が認知機能低下予防に関与しているか検討した。【方法】入院期間が一週間以上, 入院前と退院後1ヵ月以内にMMSEを行った65歳以上の高齢患者を対象とした。対象をデイケア参加群と非参加群に分類し, MMSE(下位項目含む)の変化量を比較検討した。【結果】対象は23例, 参加群が13例(年齢: 80.92±5.62歳, 入院期間: 18.85±12.95日, デイケア参加回数3.6±2.36回), 非参加群が10例(年齢: 79.30±6.78歳, 入院期間: 14.00±10.23日)だった。認知機能において, 参加群のMMSE変化量は総得点1.23±3.22点, 見当識0.77±1.79点, 記憶0.0±0.71点, 言語0.46±1.39点だった。非参加群のMMSE変化量は総得点-4.50±2.46点, 見当識-1.30±1.06点, 記憶-0.8±1.03点, 言語-1.20±1.48点だった。それぞれで有意差を認めた。【考察】入院期間中に他者と関わったり身体を動かしたりする時間を設けることは, 退院後の認知機能低下予防だけでなく, 維持・向上の一助となる可能性が示唆された。

P301 レビー小体型認知症のエンドオブライフケア ~「らしさ」を支える住まい方の選択~

吉武 亜紀¹, 横谷 弘子², 松岡 美保², 和田 健二³
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川崎医科大学総合医療センター居宅介護支援事業所かわさき, ³川崎医科大学認知症学

【目的】幻視やレム睡眠行動異常など特徴的な症状がみられるレビー小体型認知症(以下, DLB)は, 症状の有無だけでなく変動する症状に対する支援が求められる。本研究では, エンドオブライフケアのなかでも住まい方の選択に焦点をあて, 多職種支援を行う際にポイントとなった部分を明らかにすることを目的とした。【方法】対象は住まい方の支援をしたDLB患者2症例とした。対象者の診療録から, 従来の住まい方の継続が困難と支援者が感じた時期と支援内容, 支援に対する本人と家族の反応に着目して整理し再検討した。【倫理的配慮】対象者の家族に研究の目的を伝え, 本報告に対し同意を得ている。【結果】症例A: 80代男性, 妻と2人暮らし。夜間排尿時の転倒と幻覚や妄想が増え, A氏の生活意欲減退と妻の介護負担が増大した。住まい方の検討を提案し入所時支援を行った。施設では家族と短時間面会を重ね約1年後に肺炎で逝去した。症例B: 80代女性, 独居。幻視が生活の質へ影響し訪問支援だけでは安全担保が困難と判断し, 他県に住む子世代と相談した。家族との時間を持った後, 施設利用を望まれ自宅で永眠された。【考察】住まい方の変更は, 本人と家族のみならず支援者にとっても大きな決断となる。2症例とも提案から方針決定まで2~3ヶ月の時間を要した。家族も含めたアセスメントと決定後支援も提案することで, らしさに配慮した住まい方の支援が可能となると思われた。

P302 自動車運転免許更新目的に認知症専門外来を受診した症例の臨床的特徴

平野 成樹^{1,2}, 焼山 正嗣², 北山 仁久¹, 和泉未知子¹, 小泉 湧芽¹, 田村 光空¹, 山岸 航介¹, 栗田 章紀², 吉武 美紀², 桑原 聡^{1,2}

¹千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学, ²千葉大学医学部附属病院認知症疾患医療センター

【目的】2017年より75歳以上の高齢者が自動車運転免許を更新する際に認知機能検査を受けることが義務づけられた。検査不適切や警官が認知症を疑った場合、運転免許を更新するには、専門医による臨時適性検査を受け、診断書を提出する必要がある。本研究では自動車運転免許更新目的で受診した高齢者の特徴についてオプトアウトを用いて後ろ向きに調査する。【方法】2017年から2023年6月までに運転免許更新目的で受診した全例の臨床情報、神経心理検査（mini mental status examination: MMSE, Clinical Dementia Rating: global CDR）、診断名、診断書作成の有無について後ろ向きに調査した。【成績】対象は28例（男性24例、女性4例）、平均年齢は79.1（SD 3.8）歳、平均MMSE総点23.4（SD 4.2）点で、Global CDRは0点2例、0.5点17例、1.0点5例であった。臨床診断内訳は軽度認知障害13例、アルツハイマー病6例、レビー小体型認知症3例、混合型認知症1例であった。診断書による免許停止、免許返納や失効は16例（57.1%）で、診断書による免許継続は8例（28.6%）であった。その後の診察継続を希望したのは14例（50%）であった。【結論】自動車免許更新目的で認知症外来を受診するのは男性に多く、免許継続が認められたのは28.6%であった。

P304 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動の介入効果

塚本 忠^{1,2}, 富澤安寿美^{1,2}, 藤巻 和夏^{1,2}, 野崎 和美², 大川 尚子², 小瀬登志子², 大町 佳永^{1,2}, 水澤 英洋¹

¹国立精神・神経医療研究センター病院認知症センター, ²国立精神・神経医療研究センター病院認知症疾患医療センター

背景：認知症の疾患修飾薬が上市後も、発症前・早期の生活習慣への介入は有用である。総務省・厚生労働省・文部科学省の支援のもとで2014年から各地で、インセンティブを付与して市民の健康増進を図る「健康ポイント」事業が行われている。目的：市の健康ポイント事業参加者に対して、運動介入と認知機能の変化の関係を明らかにする。方法：(1)「健康ポイント」参加者への2022年度初めと年度末に認知機能検査を行った。検査は自記式検査 TYM-J (Test Your Memory-日本語版)を使用した。(2)運動量は、参加者に活動量計か、スマートフォンのアプリで、定期的に計測・記録した。(4)個人の歩数と、TYM-Jの変化量との関係を解析した。結果：2023年度の事業への応募は活動量計481人、アプリ282人、活動量が0などの例を省いた357人で統計処理を行った。平均年齢57.6歳±15.7.9か月間の歩数は平均115.7±88.3万歩。TYM-Jの得点はいずれの年代でも上昇した。問題点：活動量計とアプリのデバイス間の計測の同等性は不明である。また、TYM-Jの回答の回収率が悪い。考察：認知症の予防には早期認知症/MCIの生活習慣への介入が必要であり、健康ポイント事業の活用は有用と思われる。運動介入は高齢者でも効果的な可能性がある。健康ポイント事業に参加する集団には健康への関心が高いために認知機能改善が認められた可能性がある。なお、参加者にはあらかじめ認知機能検査に対する同意を取っている。

P306 新型コロナウイルス感染症に罹患した認知症患者への看護師の関わりの現状と悪い

大泉 千奈, 伊藤 茜, 安部 明美
山形県立中央病院9階西病棟

【目的】新型コロナウイルス感染症に罹患した認知症患者への看護師の関わりの現状と悪いを明らかにする。【方法】同意が得られた看護師を対象とし、3~5名のグループでの半構成的面接を行った。逐語録を作成し、コードを抽出した後カテゴリー化した。【倫理的配慮】本研究は院内看護研究委員会倫理審査による審査を受け、承認を得て実施した。【結果】16名から同意を得て面接を行った。現状について50個のコードと13個のサブカテゴリー、8個のカテゴリーが抽出された。悪いについては40個のコードと12個のサブカテゴリー、9個のカテゴリーが抽出された。【考察】難聴やPPE着用により、患者とのコミュニケーションが取りづらいため、方法を工夫している。PPE着用による疲労感や感染リスクに対し不安があり、患者に寄り添った看護が出来ないジレンマがある。一般病棟とは異なり感染対策を取りながらの看護になるため生じるものと考え、しかしスタッフが感染症看護の経験を重ねたことで意識に変化をもたらした。感染対策をしつつ寄り添ったケアをしていきたいという思いが芽生え、全員で協力し、ジレンマを解消させていると考える。また、現在行っている看護を継続しつつ、多職種と連携し、認知症看護の充実に取り組んで行く必要があると考える。

P303 Evaluation of care environment for the elderly with dementia in nursing homes

彭 舟媛

School of Nursing, Health Science Center, Shenzhen University

Supportive care environment can play a positive role in fostering functional ability and improving quality of life, increasingly becoming a hot topic in dementia care research. Currently, the care environment for the elderly with dementia in China's nursing homes lags behind the actual needs, and there is a lack of empirical evidence. If an intervention strategy can be constructed on the basis of a scientific assessment of the current status and then apply it to realize the optimal application of supportive care environment of nursing homes, which will bring considerable social and economic benefits. Under the person-centered care concept in the new era, this project introduced EAT (Environmental Assessment Tool) and complete the Chinese revision and intelligent terminal development. This project aims to comprehensively evaluate and analyze the supportive care environment in various types of nursing homes. This project intends to provide a basis for promoting the popularization and optimization of supportive care environments in nursing homes, and provide ideas for improving the health and well-being of the elderly with dementia and reducing social costs in aging society.

P305 通所サービス高齢利用者のリハビリテーションへの参加状況と全般的認知機能との関連

高橋 幸司^{1,2}, 糟谷 昌志¹, 王 尹容³, 大内 義隆⁴, 田中 尚文⁵

¹宮城大学大学院事業構想学研究所, ²リハビリテーションクリエイターズ株式会社, ³東北福祉大学健康科学部リハビリテーション学科作業療法学専攻, ⁴医療法人仁泉会本部事務局, ⁵埼玉医科大学国際医療センターリハビリテーション科

【目的】通所サービス高齢利用者のリハビリテーション（リハ）参加状況と全般的認知機能との関連について身体機能と転倒恐怖感を考慮して検討した。【方法】65歳以上の通所サービス利用者で、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアが10点以上の235名（女性165名、年齢83±7歳）に対して、リハ参加状況はPittsburgh Rehabilitation Participation Scale (PRPS)、全般的認知機能はMMSE、身体機能はShort Physical Performance Battery (SPPB)を用いて評価した。転倒恐怖感には4検法で対象者に質問し、回答を得た。SPPBスコアと転倒恐怖感の結果を踏まえて、対象者を、身体機能が低く転倒恐怖感が低い群、身体機能が低く転倒恐怖感が高い群、身体機能が高く転倒恐怖感が低い群、身体機能が高く転倒恐怖感が高い群の4群に分け、群毎にMMSEスコアとPRPSスコアとの関連をspearmanの相関係数(r)を算出して検討した。【結果】MMSEスコアとPRPSスコアとの間に有意な相関関係が認められたのは、身体機能が低く転倒恐怖感が高い群のみであった(r=0.31, p=0.01)。【結論】身体機能が低く転倒恐怖感が高い群のリハ参加状況は全般的認知機能と有意に関連していた。したがって、通所サービス高齢利用者のうち、身体機能が低く転倒恐怖感が高い利用者の参加状況は、全般的認知機能が低いと不良となり、全般的認知機能の影響を受けていることが示唆された。

P307 認知症を含む精神科領域に特化した新型コロナウイルス感染症重点指定病院三年間の経験

青木 誠

特定医療法人社団青山会青木病院

【目的】認知症患者さんが新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19と記す）に罹患した場合、特に入院治療を如何なる環境で対応するのか？過去に経験の無い厳しい医療態勢を強いられながらの約三年間が経過した。我々のCOVID-19専用病棟での入院患者内分けや、最も腐心したゾーニングと動線につき報告したい。【方法】2020年6月下旬より2023年7月上旬までに専用病棟で入院対応した症例についての実態を検討した。【実績と考察】COVID-19専用病棟は19床（最大34床に拡大）を設置し、入院総数は735件（認知症は235件）であった。具体的な内容については発表時に示す。精神科が主体で介護老人保健施設を併設する青山会青木病院は、認知症疾患医療センターとしても活動している。COVID-19に対して非常に脆弱な環境である。しかし以前より追求してきた「精神科および認知症の患者さんが本当に困った時、我々には何が出来るか？」の理念に則り、パンデミック宣言直後の2020年6月、精神疾患・知的障害・認知症への対応に特化したCOVID-19入院重点医療機関の指定を受けた。ワクチンや治療薬は大きく進歩したが、未だ決定打には及ばず、繰り返すウイルス株の変異にも翻弄され続けた。認知症高齢者の場合、感染予防や治療が困難で、家庭や施設での管理は煩雑となり易く、入院でも環境変化による認知症の増悪・体力低下・合併症が問題となる。我々の経験が認知症の感染症対策に活かされれば幸甚である。

P308 高齢者の解剖に至る背景について—高齢者ブレインバンクドナー登録者の検討—

小幡 真希¹, 原 愛徒², 荒川 晶², 森島 真帆², 新井 富生³, 村山 繁雄², 齊藤 祐子^{1,2}
¹東京都健康長寿医療センター高齢者バイオリソースセンター, ²東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, ³東京都健康長寿医療センター病理診断科

【目的】高齢者ブレインバンク (BBAR) は、自らの脳を死後に提供する意思表示「ドナー登録」制度等によりヒト死後脳を体系的に収集・管理し、認知症など高齢期神経疾患の医学研究へ提供している。ドナー登録者遺族への病理報告会に関する先行研究では、主治医からの説明や打診から登録に繋がった主治医紹介によるドナー登録者の解剖割合が有意に高いことが示された (小幡真希ら, 2022)。本研究では解剖に至った要因について主治医紹介の背景を探り、より機能的なヒト死後脳ドナー登録の構築を目的としている。【方法】BBARドナー登録者を対象として、登録経緯と主治医紹介の有無、および解剖に至った割合等について検討を行った。なお、当バンク活動は東京都健康長寿医療センター倫理委員会にて承認を得ている。【結果】全ドナー登録者は248名で年代範囲は30代~110代。解剖に至った者は106名で40代~110代であった (2023年6月現在)。登録経緯別の割合は、本人希望はドナー登録数の58.9%と解剖数の26.4%、主治医紹介は45.9%と64.9%であった。主治医紹介と家族との両方が関わった場合の解剖数の割合は72.6%であった。【結論】解剖に至るには主治医と家族との理解と協力が重要であることが示された。ドナー登録者自身の志を実現させるためにも、ブレインバンクと主治医・家族との連携を考慮した体制構築が必要である。

P310 認知機能検査の品質管理としての音声レビューの必要性の検証 — J-TRC 研究の経験

井原 涼子¹, 小岩井あまね², 加川 栄美², 上村 綾², 新美 芳樹³, 岩坪 威³, 岩田 淳¹
¹東京都健康長寿医療センター脳神経内科, ²株式会社EP 総合, ³東京大学医学部附属病院早期・探索開発推進室

【目的】J-TRC 研究では、認知機能検査として WMS-R 論理的記憶、WAIS 符号、MMSE、FCSRT の4つの課題から成る Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC) を用いる。品質管理のため、事前トレーニングを受けた各検査者の1~3回目と以後約10回毎の実施を対象に、独立心理士が一定の基準に基づき音声レビューを行い、採点の疑義照会や改善点のフィードバックを行う。今回、品質管理として音声レビューの必要性を検証するため、その内容を解析した。【方法】2020年8月4日~2023年3月31日に実施された627施行中レビュー対象161施行、うち87施行について疑義照会による得点の修正の有無、100施行については改善点の指摘内容に関して解析した。【結果】87施行中50施行で得点の修正が行われた。内訳および得点の変動幅は、論理的記憶即時再生21施行 [-1~+5]・遅延再生25施行 [-1~+7]、符号課題11施行 [-1~15]、MMSE 6施行 [-2~1]、FCSRT 21施行 [-10~+2] であった。改善点の指摘は教示についてが最も多く、論理的記憶15施行、符号24施行、MMSE 27施行、FCSRT 47施行、記録についても論理的記憶15施行、MMSE 22施行、FCSRT 19施行と多かった。時間計測はFCSRT 23施行で指摘された。【考察】得点への影響は大きくないものの疑義照会を多く認めた。大きな得点の修正を要した施行もあり、初回の実施に目立った。習熟度の低い時期の音声レビューの実施は、データの品質管理の点で有用と考えられた。

P312 併存疾患のある正常圧水頭症にシャント手術を施行するべきか~実臨床から~

菊池 麻美, 町田 実奇, 氏家 瞳, 神部 菜由, 今里 大介, 稲塚万佑子, 横佐古 卓, 新井 直幸, マイケルチェルノフ, 萩原 信司, 大淵 英徳, 久保田有一
東京女子医科大学附属足立医療センター脳神経外科

【目的】併存疾患があり正常圧水頭症と診断された患者からシャント術の効果を予測する因子の傾向を検索する。【方法】本研究は当院の物忘れ外来を受診した患者のうちADなどの併存疾患があり正常圧水頭症と診断された73~85歳の9名の患者を対象とした。【結果】9症例中の併存疾患はADが6例、その他のタウオパチーが3例であった。術前のiNPH grading scale (iNPHGS) は3~10点 (中央値7)、フォロー期間は術後半年~2年であった。当院でシャント術を行った患者5名中4名は、タップテスト後歩行改善が認められた。認知機能面は改善が無かった。術後、大腿骨骨折が2例、慢性硬膜下血腫1例発症した。最終フォロー時のiNPHGSは不変2例、悪化3例であった。【考察】本症例ではタップテストでは明らかな歩行改善を示していたにもかかわらず術後最終フォローでは改善した症例は無かった。原因として、「入院、手術による認知機能低下・廃用悪化」「転倒による合併症」「併存疾患の進行」が考えられる。廃用は術前のリハビリ介入により改善の余地があると考えられる。本研究ではシャント術の効果を予測する因子、傾向を検出することができなかった。【結論】併存疾患のあるNPHの術後予後について検討した。いずれも改善は認めなかった。シャント術の効果を予測する因子の検索が急務である。

P309 金融取引に関する意思決定能力評価の開発

植山 雅美^{1,2}, 加藤 佑佳², 朝田 雄介², 久保 貴史^{2,3}, 倉方 輝和¹, 山本 武彦¹, 成本 迅^{1,2}
¹一般社団法人日本意思決定支援推進機構, ²京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学, ³三井住友信託銀行株式会社

【目的】現在、75歳以上の高齢者が投資信託等の金融取引を行う場合、家族の同席を求めるなどの一律の対応が取られているが、判断力には個人差があるため、個々の能力評価が望まれる。本研究では、医療同意能力の理論を用い、金融取引の意思決定能力 (以下、金融取引能力) の評価基準の開発を目指した。【方法】医師、心理師、金融機関職員の専門的知見に基づく合議にて、架空の投資信託の取引場面をもとに、投資信託の特徴の理解と論理的思考を確認する半構造化面接法 (以下、金融シナリオ) を作成した。現時点で、健常高齢者34名 (平均年齢72.1±5.8歳) の金融シナリオ、金融リテラシースケール、認知機能評価の実施が完了している。【倫理的配慮】京都府立医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。【結果】MMSE得点の平均は28.6±1.9点、金融シナリオの得点の平均は、理解が13.7±0.9点 (14点満点)、論理的思考が3.7±0.7点 (4点満点) であった。理解はMMSEや金融リテラシーと有意な相関を認め、論理的思考はMMSEやTMT (PartB)、WMS-R 論理的記憶と有意な相関を認めた。75歳以上 (14名) と75歳未満 (20名) において、理解や論理的思考の得点には群間で有意な差を認めなかった。【考察】金融取引の理解には全般的認知機能や金融リテラシーが関連し、論理的思考には実行機能や記憶も関連することが示唆された。一方、75歳以上であっても、金融取引能力が維持されることが示唆された。

P311 当院における若年性認知症患者の調査研究

深津 孝英
愛知医科大学精神科学講座

【目的】認知症施策推進5か年計画 (オレンジプラン; 2012年) や認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン; 2015年) に示された「若年性認知症施策の強化」は、後継施策の認知症施策推進大綱 (2019年) に引き継がれ、「共生と予防」が主題として示されている。今回当院通院中の若年性認知症患者について調査を行い、今後の課題を検討した。【方法】2023年4月以降当院精神神経科に通院している若年性認知症患者 (MCI due to ADを含む) 13例を対象に病態や就労支援、地域での取り組みについて調査した。【倫理的配慮】愛知医科大学倫理委員会の承認を受けている。【結果】男性6名、女性7名で、平均年齢は53.7±10.2歳、診断時MMSE平均点は19.3±6.7で、平均通院期間は34.4±56.0カ月であった。診断名はアルツハイマー型認知症 (AD) 3例 (髄液バイオマーカー確認2例)、MCI due to AD 5例 (髄液バイオマーカー確認1例、全例SPECTでADを疑う所見あり)、レビー小体型認知症2例、血管性認知症2例、前頭頭頂型認知症1例であった。【結論】産業界への意見書3例、介護保険主治医意見書5例、精神障害者保険福祉手帳5例、自立支援医療3例、長久手モデル事業参加2例であった。住み慣れた地域で生活を継続するためには積極的な支援が必要であると考えられた。

P313 勉強会前後の認知症看護に対する看護師の考えの変化

井上 宗典, 渡邊 由佳
獨協医科大学日光医療センター

【目的】認知症患者の行動・心理症状は人的・物理的環境等の変化により出現する。そこで認知症看護の質向上と勉強会前後の看護師の考えの変化を明らかにすることを目的とした。【方法】質的研究。病棟の部長・主任・研究者を除く12名の看護師に病態・症状、感情のアセスメント、生活史の重要性等の勉強会とその前後に4つのインタビューガイドによりグループインタビューを実施した。勉強会前後でグループインタビューの逐語録を作成し、類似するコードを包括、カテゴリー化し比較した。【倫理的配慮】AD大学生命倫理審査委員会にて承認 (病看27053)。【結果】サブカテゴリを《》、コードを「」とする。1. 認知症患者への思い: 前は「突然、何をするか解らない」から《行動》が抽出された。後は「行動には理由がある」から《行動の理由》が抽出された。2. 認知症看護の困難さ: 前後で《心理的負担》が抽出された。前は「ストレス」後は「陰性感情が伝わらないように」が抽出された。3. 情報の活用方法: 前後で《コミュニケーション》が抽出された。前は「何が好きか知る」。後は「看護師間で生活史の情報を共有し活用」が抽出された。4. 求められる認知症看護: 後で「また見て考え直す」から《クリティカルシンキング》が新たに抽出された。【考察】生活史を背景とした行動の理由について理解した。また行動等から気持ちを推察し、自己実現に向けた援助を考えたことが示唆された。

P314 ニコチン性アセチルコリン受容体活性化による BACE1 の転写メカニズム

中野 将希, 三ツ石弥千代, 西村 正樹
滋賀医科大学神経難病研究センター

【目的】我々はマウス脳リパーソマイクログライアリスによるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 刺激で大脳皮質間質液の Aβ 濃度が増加する知見を得たことから (*J Alzheimers Dis*, 2021), 培養細胞 (SH-SY5Y 細胞) と AD モデルマウス (ヒト化変異 APP-ノックインマウス, 以下 APP-KI マウス) を用いてニコチンが Aβ を増加させるメカニズムと Aβ 凝集阻害効果を検討した。【方法】(1) APP-KI マウスに慢性的にニコチン投与を行い, ELISA により脳 Aβ 含量を, 免疫染色により Aβ 沈着を, Y 字迷路テストにより作業記憶を評価した。(2) SH-SY5Y 細胞を用いて nAChR アゴニスト刺激による Aβ 産生増加のメカニズムを検討した。(3) 精製 Aβ42 を用いてニコチンの Aβ 凝集阻害効果を検討した。【結果】ニコチンは Aβ42 凝集を阻害する結果を得た一方, APP-KI マウスへのニコチン慢性投与では, 脳 Aβ は増加するが, Aβ オリゴマー量や Aβ 沈着には有意な変化がなく, 作業記憶にも有意な差はなかった。nAChR 活性化はサブタイプに関わらず MEK/ERK-SP1 経路を介して BACE1 の転写を誘導し, 結果的に BACE1 発現量が増加することが判明した。【考察】ニコチンの Aβ 蓄積に対して詳細に調べた本研究結果により, Aβ 産生増加と Aβ 凝集抑制という Aβ 沈着に対する相反的な作用を有すると推測された。また, nAChR 活性化による Aβ 産生増加は MEK/ERK-SP1 経路を介した BACE1 の転写誘導が原因であることが示唆された。

P316 アルツハイマー病関連ペプチド p3-AIc の Aβ 障害性に対する神経細胞の保護的効果

羽田沙緒里¹, 齋藤 遥², 尾内 康臣³, 鈴木 利治²
¹産業技術総合研究所生物プロセス研究部門, ²北海道大学大学院薬学研究院, ³浜松医科大学先端医学教育研究センター

【目的】神経細胞に発現する Alcadeinβ (AIcβ) は, Aβ 産生酵素により, 同じ代謝経路で前駆体タンパク質から切断されることによって, p3-AIcβ ペプチドを産生する。p3-AIcβ は Aβ とは異なり非凝集性のペプチドで, 脳神経細胞から脳脊髄液 (CSF) に分泌される。AD 患者の CSF 中減少することが明らかになっている脳内ペプチド p3-AIcβ の生理機能を解析した。【方法】p3-AIcβ の脳内における機能をマウス胎仔脳由来の初代培養神経細胞と AD マウスモデルを用いた実験により検証した。【倫理的配慮】動物実験は適正な実施に向けたガイドラインに従い, 所属機関により承認を受けて実施した。【結果】p3-AIcβ37 および機能部位である 9-19 番目の p3-AIcβ9-19 が有意に神経細胞のミトコンドリアを活性化させ, Aβ オリゴマーに起因する傷害から神経細胞を保護する作用を有することを見出した。神経細胞を保護する作用メカニズムは, Aβ オリゴマーによる NMDA 型グルタミン酸受容体の異常活性化を介したカルシウムの過剰な流入を抑制することによるものであることが示唆された。【考察】本研究により, p3-AIcβ がこれまでに開発されてきた AD 治療薬とは異なるメカニズムで AD に有効であることが示唆された。p3-AIcβ を用いることで, AD に有効な新規治療法の開発に結び付く可能性がある。

P318 アミロイド β 線維中間体の構造学的特徴

山本 直樹
自治医科大学医学部生理学講座生物物理学部門

アミロイド β (Aβ) の線維形成はアルツハイマー型認知症に関わっているが, 線維形成の機序についてはまだ不明点が多い。近年, アミロイド線維形成には中間体形成が関与していることが示唆されており, Aβ についても中間体を標的とした抗体医薬が上市されつつある。従って中間体を標的とした治療法の開発はますます盛んになると考えられる。このような背景において, 中間体の構造や安定性など基本的な知見を得ることは重要である。本研究では生理的な条件下で形成される Aβ 由来の中間体を透過型電子顕微鏡により評価した。中間体はフレキシブルな紐状構造を有しており, 直線的なアミロイド線維とは対照的であった。一方で希釈に対してある程度抵抗性を持ち, 比較的高い安定性も保持していた。また中間体は臨床的にアルツハイマー病に効果があるとされている薬剤によって分解を受けた。これらのことから, 今回見出された中間体は新たな治療標的になりうるということが示唆された。

P315 バンコマイシン投与による腸内細菌叢の攪乱は, 脳内の Aβ 量を増加させる

柳下 聡介¹, 柴田 恵¹, 古野 暁子¹, 小澤 裕介¹, 橋本 翔子², 齊藤 貴志³, 西道 隆臣², 若月 修二¹, 荒木 敏之¹
¹国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部, ²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, ³名古屋市立大学大学院医学系研究科脳神経科学研究所認知症科学分野

近年, 腸内細菌叢の変化が神経変性疾患の発症や進行に影響を与えることが示されており, アルツハイマー病もその例外ではない。先行研究において, アルツハイマー病モデルマウスに対し, 無菌化や抗生物質のカクテル投与を行うと, 脳内の Aβ の量が減少することが示されている。しかし, 腸内細菌叢の変化がどのように Aβ の量を変化させるのか, そのメカニズムは分かっていない。本研究では, *App^{NL-G.F}*; *MAPT* ダブルノックインマウスを用いて, 腸内細菌叢の変化と脳内の Aβ の量との関係を調べることにした。このマウスを無菌化すると, 確かに Aβ の量が減少した。次に, 腸内環境の違いが Aβ の量に与える影響を調べるため, アンピシリン, バンコマイシンを, カクテル投与ではなく, 各々単独で投与して比較をすることにした。その結果, アンピシリン投与群では変化がないのに対し, バンコマイシン投与群では, 脳内の Aβ の量が増加することが分かった。Aβ の産生, 分解を担う酵素の存在量を調べたところ, バンコマイシン投与によって, Presenilin 1 の量が顕著に増加しており, それによって Aβ の量が増加すると考えられた。腸内の菌叢解析, メタボローム解析を行った結果, バンコマイシン投与でのみ増加する細菌とその代謝物を同定した。この代謝物によって, Presenilin 1 の量に変化があるかどうかの検証を今後行う予定である。

P317 O-糖鎖付加修飾が APP の細胞内輸送と Aβ の産生量を規定する

北爪しのぶ¹, 立田由里子², 飯島 順子¹, 高橋 一人¹, 鈴木 英明¹, 高倉 大輔³, 川崎 ナナ³, 齋藤 裕子⁴, 萬谷 博⁴, 遠藤 玉夫⁴
¹福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科, ²理化学研究所疾患糖鎖研究チーム, ³横浜市立大学, ⁴東京都健康長寿医療センター研究所

目的: AD 患者の脳実質に蓄積する Aβ の起源は, 神経細胞がつくる APP であるのに対し, 脳内血管への Aβ 蓄積 (脳アミロイドアンギオパチー, CAA) については起源など含め, 不明の点が多く残されている。本研究グループは最近, 血管内皮細胞特異的に APP を発現するマウスを作出し, AD モデルマウスと交配することで, 従来の AD モデルマウスでは見られない顕著な CAA 病態が観察出来ることを明らかにしたことから, 血管内皮型 APP に着目して研究を進めてきました。また, APP には 2 本の N 型糖鎖に加え, 多数の O-型糖鎖が付加していることが知られていましたが, 糖鎖付加の意義は不明であった。方法: 血管内皮細胞を用いて細胞表面のビオチン標識とアジド基を用いた糖のメタボリック標識を組み合わせた後に, APP を検出した。また, Halo-tag 標識によってエンドサイトーシスされる APP の可視化を試みた。結果: 血管内皮型 APP は, 通常の糖タンパク質合成とは異なり, 細胞表面に輸送された APP がゴルジ体まで進行輸送されて O-GalNAc が付加する機構をはじめて明らかにした。また, O-型糖鎖が付加した APP はゴルジ体ではなく Aβ を産生するエンドソームに向かうことが分かった。血管内皮細胞で APP の O-型糖鎖付加に関わる酵素の発現をノックダウンさせると, Aβ 産生量が低下することを明らかにしたことから, この O-型糖鎖付加機構を標的にした CAA や AD の新たな治療薬開発が期待される。

P319 Clinical stroke is associated with fewer Alzheimer's and Lewy body pathologies

Mitsuru Shinohara^{1,2}, Ghupurjan Ghani¹, Guojun Bu², Naoyuki Sato¹
¹National Center for Geriatrics and Gerontology, ²Mayo Clinic

Background: Several epidemiological and animal studies indicate that cerebrovascular diseases play important roles in the development and progression of Alzheimer's disease (AD). However, such a vascular hypothesis might need further validation. The current study aims to address how clinical stroke affects AD pathologies upon postmortem examination.

Methods: We retrospectively analyzed neuropathological datasets of the National Alzheimer's Coordinating Center in the USA (n=4,512). Age, sex, APOE4 genotype, dementia, hypertension, diabetes, and/or obesity status, were used as co-variables.

Results: Subjects with clinical history of stroke tended to show lower scores of AD pathologies, including diffuse plaques, neuritic plaques, and neurofibrillary tangles, compared to subjects with no history of stroke. Moreover, Lewy body pathology was also fewer in these subjects, despite greater vascular pathologies. Such effects were still significant in subjects with AD-type dementia.

Conclusion: Clinical stroke is associated with fewer Alzheimer's and Lewy body pathologies at postmortem examination. Such effects should be considered when interpreting the vascular hypothesis in AD.

P320 In vivo 高 Aβ42 産生系の確立と Aβ42 排出機構の解析

西岡菜々子, 舟本 聡, 富樫 珠理, Alam Shahnur
同志社大学生命医科学研究科医生命システム専攻

【目的】AD 患者の小脳では大脳と比べて Aβ が蓄積しにくいことが知られている。先行研究で大脳と小脳に蛍光標識融合 Aβ42 を注入したところ、小脳ではリンパ系を介して盛んに Aβ が排出されていたことから、小脳で抗 AD 機構の存在が示唆される。両脳領域の Aβ 排出について、より生理的条件下に近い方法で検討するため、本研究では Aβ42 を脳内で効率的に産生させることを目的とした。また、この高 Aβ 産生系を用いてマウス脳に実際に Aβ42 を産生させ、その排出経路の解明を目的とした。【方法】APPcDNA を鋳型に、Aβ42 領域を PCR で増幅し、II 型膜タンパク質である BRI の Furin 切断部位と融合させたプラスミド (BRI-Aβ42) を CHO 細胞へ導入し、Aβ42 産生について検討した。融合タンパク質を脳組織内で発現させるため、AAV2 ベクターを調整し上記タンパク質の下流に IRES-GFP を挿入した。WT マウスの両脳領域に作製した AAV2 を感染させ (CTX; AP=+1 mm, ML=-1.5 mm, DV=2 mm, CBL; AP=-7 mm, ML=-1.5 mm, DV=2 mm)、3 週間後に脳とリンパ節を摘出し検討した。【結論】高 Aβ42 産生系は本来の産生系よりも 10 倍高い Aβ 産生を確認できた。尿素含有ゲルを用いた Western blotting により Aβ40 ではなく、Aβ42 が産生されていることが分かった。HEK 細胞において GFP の蛍光が確認できた。【考察】BRI-Aβ42 産生系は本来の産生系よりも高い Aβ42 産生が期待できる。また、GFP 蛍光により AAV の注入箇所が同定が可能である。

P321 Chronic Perampanel treatment Reduces Aβ pathology in APP transgenic mice

上田紗希帆^{1,2}, 葛谷 聡², 北島 未菜³, 本庄 智香², 大川 航平², 和田 隆史², 松本 瑞樹⁴, 後藤 和也⁵, 阪上 優¹, 木下 彩栄³, 高橋 良輔²

¹京都大学環境安全保健機構産業厚生部門, ²京都大学大学院医学研究科臨床神経学, ³京都大学医学部先端看護科学, ⁴大津赤十字病院, ⁵京都大学大学院医学研究科認知症制御学

【Objective】Recent studies have indicated that alterations in the structure and excitability of AMPA-type glutamatergic receptors (AMPA) may contribute to hyperexcitability in Alzheimer's disease. This study aims to assess the potential effect of perampanel (PER), a selective non-competitive AMPAR antagonist, on Aβ pathology and cognitive function in J20, double transgenic mice with human APP mutants. 【Method】J20 and the wild-type mice were divided into four groups: wild-type receiving vehicles and J20 receiving vehicles, low-dose PER, or high-dose PER. PER was administered daily for 4 months starting from 3 months of age. Behavioral analyses were conducted, followed by immunohistochemical determination of Aβ plaques. 【Results】In the novel object recognition test, J20 treated with high-dose PER exhibited increased total distance and exploration time (n=8-10). The number, total area and average area of Aβ plaques demonstrated a dose-dependent reduction (n=8). 【Discussion】Our findings suggest that chronic administration of PER attenuated Aβ pathology and improved cognitive function in J20. Further analyses focusing on APP, oligomeric Aβ, and AMPAR subunits are planned.

P322 神経原線維変化型老年期認知症等認知症変性疾患における APP の遺伝子解析

大上 哲也¹, 田中志保里¹, 橋本 瑞希¹, 菊地 風花¹, 渡邊 有菜¹, 吉田 優菜¹, 大上今日子², 阿斐 英朗³, 岩崎 靖⁴

¹日本薬科大学薬学部薬学科, ²埼玉県立精神保健福祉センター, ³株式会社リクルート R&D スタッフイング, ⁴愛知医科大学加齢医学研究所

【目的】神経原線維変化型老年期認知症 (Senile Dementia of Neurofibrillary Tangles: SD-NFT) は、海馬に多数の神経原線維変化を認めるものの、老人斑は極めて少ないことを特徴とする老年期認知症疾患である。今回、SD-NFT の他、アルツハイマー型認知症 (AD) をはじめとする認知症変性疾患 18 例の剖検脳を用いて、アミロイド β 前駆体蛋白 (APP) の遺伝子解析並びにアポリポ蛋白 E (ApoE) のアインフォームを解析した。ApoE のアインフォームの解析: ApoE のコドン 112 と 158 を含む領域について PCR 後、DNA シークエンシング法により塩基配列を解析した。【結果】AD10 例中、ApoE は 6 例が E3/E4、1 例が E4/E4、3 例は E3/E3 であったが、いずれも APP の遺伝子変異は認められなかった。一方、SD-NFT2 例含め、他の認知症変性疾患 8 例については、いずれも Apo E3/E3 であったが、APP の遺伝子変異は認められなかった。【考察】今後、タウ蛋白等についても遺伝子解析を行い、認知症変性疾患の発症機序解明につなげていく計画である。【倫理的配慮】日本薬科大学倫理委員会承認: 日薬倫理 2-13.

P323 鶏卵成分によるアミロイド β 凝集抑制およびアミロイド β 誘導性炎症抑制作用の検討

松井 美涼¹, 村田 智英¹, 池田 篤平², 篠原もえ子², 小野賢二郎², 設楽 弘之³, 栗城 大輔³, 阿部 啓子¹, 鈴木 道生¹, 小林 彰子¹

¹東京大学大学院農学生命科学研究科, ²金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学, ³キュービー

【目的】疫学調査において鶏卵摂取がアルツハイマー病 (AD) 発症リスクを低減することが報告されている。鶏卵は良質なタンパク質源であり、タンパク質による AD 予防効果が期待できるが、タンパク質摂取量に差がなく地中海食を摂取していない群において鶏卵摂取が AD 発症リスクを低減するとの報告があり、タンパク質以外の有用な因子の存在が予測されている (Hernando et al., 2022)。本研究では鶏卵成分のアミロイド β₁₋₄₂ (Aβ) の凝集抑制作用およびヒト単球由来細胞 (THP-1) における Aβ 誘導性炎症の抑制作用を検討し、鶏卵中の AD 予防に繋がる成分の探索を目的とした。【方法】鶏卵に含まれる 34 成分をチオフラビン T (ThT) アッセイによりスクリーニングした。THP-1 細胞に Aβ と活性成分を添加し、24 時間細胞と細胞上清を回収し RT-qPCR および ELISA にて IL-1β と TNF-α を定量した。【結果】ThT アッセイの結果、アラキドン酸、リゾホスファチジルコリン、ルテイン、パルミトレイン酸、ゼアキサンチンが Aβ 凝集抑制活性を示した。ルテインは THP-1 細胞において Aβ 刺激による IL-1β、および TNF-α の発現増加を抑制した。【考察】Aβ 凝集を抑制した鶏卵成分の中で、ルテインは Aβ 誘導性の炎症も抑制したことから、鶏卵の AD 予防効果に寄与している可能性が示唆された。

P324 APOEε4 アリルが脳脊髄液/血漿中の炎症性マイクロ RNA 発現量に及ぼす影響

齋藤ののか¹, 吉田 幸祐^{1,2}, 大川 愛美¹, 安東俊三郎¹, 中田 葉子², 高野 和貴³, 藤田 純², 榎林 哲雄², 古和 久朋⁴, 柱本 照¹, 高橋 竜一²

¹神戸大学大学院保健学研究科臨床免疫学分野, ²兵庫県立リハビリテーション西播磨病院認知症疾患医療センター, ³兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 検査・放射線部, ⁴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】炎症によって変動するマイクロ RNA (以下 miRNA) に焦点をあて、脳脊髄液 (以下 CSF) と血漿中の miRNA の発現量が APOEε4 の有無によって異なるか検討した。【方法】兵庫県立リハビリテーション西播磨病院にて軽度認知障害と判断された 38 名 (男性 18 名, 女性 20 名, 平均 74.7 歳) を対象とし、PCR-RFLP 法により APOE 遺伝子型を同定した。CSF、血漿中の炎症性 miRNA 発現量 (candidate (cd) miRNA-1, -2, -3) を定量 PCR 法により測定した。【倫理的配慮】本研究は、神戸大学大学院保健学研究科ならびに兵庫県立リハビリテーション西播磨病院の倫理委員会にて承認されたものである。【結果】APOEε4 保有者の血漿中 cd miRNA-2 発現量は、APOEε4 非保有者と比較して有意に高く (P=0.036)。一方で CSF または血漿中 cd miRNA-3 発現量は低かった P=0.067, P=0.002。cd miRNA-1 は、両群において CSF、血漿中ともに発現量の差は認めなかった。【結語】APOEε4 アリルは一部の炎症性 miRNA の産生に関与することを見出した。この機序を明らかにすることで、アルツハイマー病の病態理解につながるかと考える。

P325 APOE Christchurch iPSC 細胞由来アストロサイトのアルツハイマー病の機能解析

村上 玲¹, 渡部 博貴¹, 橋本 唯史^{2,3}, 岩坪 威², 岡野 栄之¹

¹慶應義塾大学医学部生理学教室, ²東京大学大学院医学研究科神経病理学分野, ³国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

アルツハイマー病 (AD) は最も患者数の多い神経変性疾患である。近年の報告から Apolipoprotein E (APOE) 遺伝子の rare variants が AD 発症や進行に対して抑制的な効果を持つことが示されてきた。中でも APOE 遺伝子の Christchurch variant (APOE Ch) は PS1 遺伝子変異による家族性 AD の発症を抑制することが明らかにされたが、分子メカニズムは依然不明である。本研究では APOE Ch の家族性 AD に対する保護的機能を再現する in vitro 細胞モデルの開発と保護的機能メカニズムの解明を目的とする。まず、健康人由来 induced pluripotent stem cell (iPSC 細胞) からゲノム編集技術により isogenic APOE Ch iPSC 細胞を作成した後に脳内での主な APOE 遺伝子発現細胞であるアストロサイトへ分化誘導した。複数のマーカー発現の評価と機能評価から誘導した細胞はアストロサイトの性質を持つと判断した。健康人 iPSC 細胞から大脳皮質ニューロンを分化誘導し、健康人 iPSC 細胞由来アストロサイトまたは APOE Ch iPSC 細胞由来アストロサイトを共培養してアストロサイトの細胞形態を評価した。さらに家族性 AD 患者 iPSC 細胞から誘導した大脳皮質ニューロンを誘導し、健康人 iPSC 細胞由来アストロサイトまたは APOE Ch iPSC 細胞由来アストロサイトを共培養し、ニューロン間のタウ伝播を検討した。本研究で開発した iPSC 細胞由来アストロサイトモデルは AD 病態での APOE 遺伝子の機能を解明する有望な研究ツールである。

P326 慢性脳低灌流はタウの蓄積伝播を抑制する

ブグラアブドグブル¹, 武倉アブドグブル¹, 篠原 充¹, 鈴掛 雅美², 新堂 晃³, 渡邊 淳⁴, 富本 秀和³, 長谷川成人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公益財団法人東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野, ³三重大学脳神経内科, ⁴国立長寿医療研究センター共同利用推進室

【目的】アルツハイマー病発症に血管性因子が関与しているとされるものの、その役割についてさらなる検証が必要である。本研究では、慢性脳低灌流のタウの蓄積・伝播に対する効果を動物モデルで検討した。【方法】デキストラン硫酸で凝集させた Tau 又は PBS 溶媒のみを、3 か月齢の野生型マウスの右海馬に注入し、その2ヶ月後に、慢性脳低灌流を引き起こすため両側総頸動脈狭窄 (BCAS) 処置又は Sham 処置を行い、4 群を作製した (PBS+Sham, PBS+BCAS, Tau+Sham, Tau+BCAS, n=17~19/群)。さらに4ヶ月後に脳組織を回収し、病理染色を行った。回収の2週間前には認知行動実験を実施した。【結果】オープンフィールド試験において、Tau+BCAS 群では移動時間が増加した。モリス水迷路テストでは、PBS+BCAS 群では空間学習に遅れが見られたが、最終の記憶試験では各群間で有意な差は認められなかった。AT8 陽性の病的なリン酸化タウの面積は、Tau+Sham 群では PBS+Sham 群に比べて増加するが、興味深いことに Tau+BCAS 群では Tau+Sham 群に比べ有意に減少した。アストロサイトとミクログリアの陽性面積は、PBS+Sham 群と比較して他の群で有意に増加していた。現在、二重免疫染色により、リン酸化タウと共局在する細胞や小器官などの変化を検討している。【結論】予想外にも、慢性脳低灌流はタウの蓄積伝播を減少させることが考えられた。メカニズムについてはさらなる検討が必要である。

P328 神経変性疾患タウ線維における翻訳後修飾の同定と定量解析

田平万莉奈¹, 亀谷富由樹¹, 齊藤 祐子², 吉田 眞理³, David M.A. Mann⁴, 長谷川成人¹

¹東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野, ²地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経病理学研究チーム・バイオリソース部門, ³愛知医科大学加齢医学研究所, ⁴マンチェスター大学

【目的】タウオパシー患者脳に異常蓄積し線維化したタウは、様々な翻訳後修飾 (PTM) を受けることが明らかとなっている。そのタウの性状を解明することは、線維化機序の解明に重要であると考えられる。本研究では、今まで着目していなかった PTM について解析すると共に、定量的解析を行いタウ線維のより詳細な解析を行った。【方法】アルツハイマー病 (AD) 等の患者脳からサルコシル不溶性画分を調製し、LC-MS/MS 分析により PTM の解析を行うと共に、同定したペプチドのスペクトル量を用いてタウ各部位の定量的な解析を行った。【結果・考察】各疾患において同定されたタウ線維コア領域由来ペプチドのスペクトル量はそれぞれほぼ一定で、不溶性画分に存在するタウの量を反映していると考えられた。ファジーコート領域由来ペプチドでは、そのスペクトル量が線維コア領域の10%程度にまで減少しており、タウ線維がファジーコート部分で分解を受けていることが示唆された。また、各タウ線維中で Lys, Arg および Tyr に新たな PTM が同定された。AD タウ線維コア領域で検出された PTM は、多いものでも不溶性画分に存在するタウ線維の1-2%程度で、他の PTM は0.1%前後またはそれ以下で存在していたと考えられた。ファジーコート領域にある PTM は、線維コア領域の PTM より10倍程度多く存在すると考えられた。現在、各タウ線維で更なる解析を行っている。

P330 Screening drug library using seed-dependent cellular tau aggregation for AD.

Imtiaz Ahmed¹, Shotaro Shimonaka¹, Montasir Elahi², Ishiguro Koichi¹, Motoi Yumiko¹, Hattori Nobutaka^{1,3}
¹Juntendo University, Tokyo, Japan, ²University of Maryland, ³RIKEN Center for Brain Science

Objective: Alzheimer's Disease (AD) tau-seeded cellular model was used for screening a compound library to reposition a drug. Methods: Tau-CTF24 overexpressing SH-SY5Y cells were seeded with AD seed to induce tau aggregation. Drugs from an FDA-approved drug library of 772 drugs were added and tau levels were analyzed. Using AD seed, Tau RT-QulC assay was performed. 5-7 months-old C57BL/6 mice after AD tau injection into unilateral caudate putamen were treated with nasal administration of 2 hit compounds. Rota rod tests were used to evaluate the treatment effects. Results: 2 hit compounds have been observed to significantly decrease tau aggregation with low cytotoxicity. These compounds are a Proton pump inhibitor and an anti-parasitic drug. In RT-QulC assay, PPI can lower aggregation, whereas anti-parasitic drug showed no aggregation inhibition. After 3 months treatment, PPI-treated group showed better locomotor activity in rotarod test when compared with DMSO group. Conclusion: 2 compounds inhibit tau aggregation differently. Where PPI can directly bind to tau, the anti-parasitic drug might use other molecular pathways. Their effect in vivo and molecular mechanism is being studied.

P327 脳内の Aβ 病理を反映する血液・髄液パイオマーカーリン酸化タウの脳内局在解析

廣田 湧^{1,2}, 柳原 泰史¹, 茨木 京子¹, 竹井 喜美¹, 西島 里咲¹, 飯島 浩一^{1,3}, 関谷 倫子^{1,3}

¹国立長寿医療研究センター研究所神経遺伝学研究部, ²日本学術振興会特別研究員 PD, ³名古屋市立大学大学院薬学研究所加齢病態制御学分野

【目的】アルツハイマー病 (AD) の早期診断にバイオマーカーリン酸化タウが注目されている。中でも181, 217, 231番目のスレオニン残基がリン酸化されたタウ (p-tau181, 217, 231) は、脳内にアミロイドβ (Aβ) が蓄積し始めるAD発症前・初期の患者の脳脊髄液中や血漿中で増加し、Aβ蓄積とよく相関する。しかし、これらリン酸化タウの脳内局在は明らかではない。【方法】AD発症初期を模すAβ病理モデルマウス (App ノックインマウス) を用いて、ADパイオマーカーリン酸化タウの脳内局在を免疫組織学的手法により解析した。【結果】p-tau217と231は、Aβ病理モデルマウス脳のアβ斑周囲のみ点状のシグナルとして検出され、加齢依存的なAβ斑の増加に伴い、これらシグナルも増加した。またこの点状のシグナルは、シナプス後部マーカーのPSD95、タウのリン酸化酵素である活性化型GSK3βと共局在を示した。一方、p-tau181は野生型マウス脳でも検出され、有髄神経であるパルプアルブミン陽性抑制性神経軸索に局在することを見出した。Aβ病理モデルマウスでは、これらの神経軸索を覆う髄鞘の減少が認められた。【結論】p-tau217, 231はAβ蓄積によって惹起されるシナプス後部の変性を反映し、p-tau181はAβ蓄積によって惹起されるパルプアルブミン陽性抑制性神経軸索の変性を反映する可能性がある。

P329 タウタンパク質の凝集への塩添加効果

高橋 知未¹, 山根 大典², 巽 理沙², 堀 由起子², 富田 泰輔², 栗田 玲¹

¹東京都立大学大学院理学研究科物理学専攻, ²東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) は、タンパク質の異常凝集によって、細胞死が引き起こされることで発症する。そのため、タンパク質が細胞内で凝集する機構を明らかにすることで、根本的な治療法や予防法を発見することが必要とされている。本研究では、原因物質の一つと考えられているタウタンパク質の凝集における塩添加の効果明らかにすることを目的とした。【方法】タウタンパク質の相分離の観察のため分子クラウディング剤としてPEGを用いた。観察は、タウタンパク質とPEGの濃度、及びPEGの分子量を変えて行い、相図を作成した。相図の作成後、塩を添加した条件で相分離の観察を行い塩添加の効果調べた。更に、線維化の条件においても塩添加効果調べため、顕微鏡の観察とX線小角散乱の測定を行った。【結果】PEGの分子量を変化させて相分離の観察を行ったところ、分子量による相図の変化がみられ、分子量が小さくなるにつれ相図の境界が下にずれていくことが分かった。さらに塩を加えることで相分離が解消されることが分かった。線維化条件においても、塩添加によって線維化を抑制するような効果があることがわかった。【考察】塩の添加によって相分離が解消されるのは、塩によってタウタンパク質とPEGの親和性の悪さが解消されるためであると考えられる。線維化においても塩の添加は影響を及ぼしていると考えられる。

P331 外傷性脳損傷の新規モデルを用いたタウオパシー病理研究

木村 妙子¹, 鈴掛 雅美², 橋本 雅史², 久永 眞市², 富田 泰輔¹, 長谷川成人²

¹東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ²東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野

【目的】外傷性脳損傷 (TBI) によって引き起こされる慢性外傷性脳傷 (CTE) はタウオパシーの1つである。CTEは発症と原因が明らかであるため、疾患進行の追跡が可能である。そこで本研究では、定量性があり、人のスポーツ傷害や交通事故傷害を再現可能なCHIMERAと呼ばれる新たなシステムを用いてCTE動物モデルを作成した。【方法】野生型、P301SタウTg (Tg) マウスに軽度の反復TBIを処置し、TBI後1.2ヶ月後の変化を観察した。また、TBIによるタウ伝播への影響も調べた。【結果】野生型、TgマウスにTBIを処置したところ、2ヶ月後まで視索や丘脳での軸索損傷が観察され、Iba1およびGFAP陽性の炎症が見られた。しかし、異常リン酸化タウ (AT8) 陽性の病理は観察されなかった。次に、CTE患者にて病理が見られる大脳皮質での解析を行った。野生型マウスではタウ病理は観察されなかったが、TgマウスではTBI後2ヶ月で運動野と感覚野のIV層およびV層でAT8陽性ニューロンが増加した。この箇所でのタウのリン酸化を質量分析にて解析したところ、S262, S235, S416のリン酸化が上昇していた。また、野生型マウスへのタウ線維の打ち込みマウスにおいて、TBIにより大脳皮質でタウ病理の伝播が増加する傾向にあった。【考察】これらの結果よりCTEモデルマウスの構築ができた。今後、TBIによるIV, V層ニューロンの病理の仕組みを検討していく。

P332 Aggresome への移動が制限されたタウの凝集能

添田 義行¹, 吉村 英哲², 坂内 博子³, 高島 明彦¹
¹学習院大学理学部生命科学科, ²東京大学理学部化学科, ³早稲田大学先進理工学部電気・情報生命工学科

【目的】タウオリゴマーは、アルツハイマー病等の認知症で観察される病理学的特徴のタウ線維に先行して生じるとされているが、その性質は十分に理解されていない。本研究では光遺伝学的オリゴマー形成ツールを使ってタウオリゴマーの特徴を解析した。【方法】Cry2-olig と P301L 変異型 tau を融合して、P301L-全長タウを発現した細胞に青色光を照射した。【結果】タウは aggresome に沈着したことから、クラスター化したタウは微小管にそって aggresome に移動し、分解されている可能性がある。Aggresome への移行をなくすため、微小管重合阻害剤であるノコダゾールを細胞に暴露し、青色光を照射すると、細胞質内にタウからなる可逆性の凝縮構造が観察された。N 末端欠損の P301L (ΔN-P301L) では青色光とノコダゾールの共処理により、細胞質に不可逆性のタウ蓄積が誘導された。その細胞では、不溶性の中間凝集体 (顆粒状タウオリゴマー) の増加が観察された。青色光を照射した ΔN-P301L を発現した細胞のライセートの処理により、*in vitro* において β シート構造を持つタウ凝集が誘導された。【結論】以上より、P301L タウのオリゴマーが aggresome に移行せずに、細胞質に蓄積し、切断されることで、凝集の性質とタウ播種活性を獲得することが示唆された。

P334 分泌型オートファジーを介した α-シヌクレイン細胞外分泌機構の解析

中村 善胤, 澤井 大樹, 垣内 謙祐, 荒若 繁樹
 大阪医科薬科大学内科学4教室脳神経内科

【目的】分泌型オートファジーによる α-シヌクレイン (αS) の細胞外分泌の制御機構を解析した。【方法】マウス初代大脳皮質神経細胞と SH-SY5Y 細胞を用いてオートファジー flux の変化と αS 細胞外分泌への影響を検討した。【結果】ラバマイシンは αS 細胞外分泌を促進しこの促進効果は Beclin1 ノックアウト神経細胞で抑制された。グルタミン酸刺激、KCl 脱分極刺激、Ca2+イオノフォア A23187、セレグリンは αS 細胞外分泌を促進しこれらの促進効果は細胞内 Ca2+キレーター BAPTA-AM により抑制された。グルタミン酸刺激とセレグリンによる αS 細胞外分泌促進効果は ATG5 ノックダウン、テタヌス毒素、Rab8a ノックダウンにより抑制された。グルタミン酸刺激とセレグリンは細胞内 LC3-2 増加と p62 低下をもたらす LC3 と LC3 の共局在を増加させた。グルタミン酸刺激による LC3-2 増加は BAPTA-AM で抑制された。セレグリンは非エクソソーム画分で αS 細胞外分泌を促進した。セレグリンで処理した SH-SY5Y 細胞の培養液を神経細胞に添加したが αS の取込みや神経毒性を促進しなかった。【考察】神経活動亢進とセレグリンは細胞内 Ca2+濃度上昇とオートファゴソーム形成を介して分泌型オートファジーによる αS 細胞外分泌を促進する。オートファジーで分泌される生理的な αS は細胞間伝播に寄与しないかもしれない。

P336 変異型 α シヌクレインの凝集体形成およびそのシード効果の解析

高木 翔平^{1,2}, 大谷 麗子¹, 安藤香奈², 野中 隆¹, 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東京都立大学大学院理学研究科生命科学専攻

【目的】患者脳に出現する α シヌクレイン (αS) 凝集体の構造が明らかとなり、その構造機能関連が注目されている。本研究では αS 凝集体形成機構を明らかにする目的で、その立体構造に基づいた種々の変異体を作製し、凝集体形成やシード効果について検討した。【方法】αS 凝集体の構造に基づき、凝集体形成に重要と考えられる Lys43, Lys45, Lys80 などに着目して種々の変異体を作製した。それらの凝集体形成やシード活性について *in vitro* や培養細胞を用いた凝集モデルにより調べた。【結果】変異型モノマーを 37°C で振盪すると、いずれも線維化した。電子顕微鏡観察により、これらは全て線維構造を取ることが確認された。Lys を Ala に置換した変異型 αS 凝集体の野生型 αS に対するシード活性は、顕著な低下が認められ、変異体は *in vitro* で凝集させたが、生じた凝集体にはシード活性が殆ど無いことが示された。【考察】Lys43, Lys45 や Lys80 近辺の領域は凝集体形成にはそれほど関与していないが、凝集体の野生型 αS に対するシード活性に重要である可能性が示された。これらの Lys 残基は陰イオン性のコファクター (未同定) や Glu 残基とのイオン結合に関与すると示唆され、その静電作用が凝集体のシード能に重要と考えられる。

P333 嗅内野のタウ蓄積が引き起こす空間ナビゲーション異常の可能性

小池 力¹, 添田 義行¹, 藤岡 祐介², 石垣 診祐², 渡辺 宏久³, 畑 純⁴, 高島 明彦¹
¹学習院大学自然科学研究科生命科学専攻高島研究室, ²滋賀医科大学神経難病研究センター, ³藤田医科大学医学部脳神経内科学, ⁴東京都立大学健康福祉学部放射線学科

【目的】嗅内野は、脳の病的老化においてタウ病理が最も早期に出現する脳部位である。また、空間ナビゲーションの基盤である嗅内野のグリッド細胞は経路統合に寄与し、軽度認知障害や APOE4 キャリアでは経路統合の異常が報告されている。しかし、タウ病理の経路統合への影響は十分に調べられておらず、本研究では、P301S 変異型マウス (PS19) を用いてその関連を検討した。【方法】PS19 および野生型マウスにおける経路統合能を評価するため、L 字迷路試験を実施した。また、バーンズ迷路試験と新規物体認識試験により、空間・物体記憶形成も評価した。【倫理的配慮】学習院大学動物実験委員会の承認を得て本研究を行った。【結果】PS19 について免疫組織染色でリン酸化タウの蓄積を検討したところ、6ヶ月齢で早期に嗅内野での病理が観察された。そこで L 字迷路試験を行うと、野生型マウスと比較して6ヶ月齢の PS19 で誤差が有意に増加した。一方で、視覚の手掛かり存在下の L 字迷路試験では有意な変化は示さず、その他の試験でも障害を示さなかった。そのため、嗅内野へのタウの蓄積は、他の行動異常に先行して、視覚の手掛かりに依存しない経路統合の障害を引き起こすと考えられた。【結論】経路統合能の測定が、タウの蓄積による嗅内野の機能低下を検出する手法として、アルツハイマー病の超早期検出ツールに応用できる可能性がある。

P335 Hif1a and α-Syn Degradation: A Neuron-Specific Epigenome in Parkinson's Disease

間野 達雄^{1,2}, 大友 岳², 橋本 唯史¹, 戸田 達史², 岩田 淳^{2,3}
¹国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部, ²東京大学大学院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

【Background】Parkinson's disease involves alpha-synuclein (α-Syn) accumulation in neurons, influenced by genetic and lifestyle factors. While an inverse correlation with atherosclerosis risk factors has been reported, its mechanism remains unclear. 【Methods】We created a chronic cerebral ischemia mouse model (BCAS model), injected α-Syn seeds, and examined epigenomic changes with histone modification analysis and ATAC-seq. Aggregated α-Syn was visualized using bimolecular fluorescence complementation (BiFC) to study the ischemia's influence on α-Syn metabolism. 【Results】BCAS introduction in the model significantly improved the α-Syn-induced pathology and cognitive dysfunction. We identified histone modification changes (H3K4me3) exclusively within neurons. Neuronal ATAC-seq revealed the induction of a Hif1a-centered transcription factor group in the BCAS model. BiFC confirmed α-Syn seed degradation via the endosome-lysosome system and aggregated α-Syn breakdown via Hif1a-dependent autophagy. Hif1a inhibitor administration diminished BCAS's effect on α-Syn metabolism, suggesting that chronic cerebral ischemia enhances α-Syn metabolism via the Hif1a pathway.

P337 TDP-43 を標的とした核酸医薬は ALS/FTD マウスに対して持続的な治療効果を発揮する

武内 敏秀^{1,3}, 前田 和宏³, 丁 欣^{2,3}, 大江由佳子³, 武田 明子^{2,3}, 井上 真奈², 長野 清一^{3,4}, 藤原 健志⁵, 松田 誠司², 石垣 診祐⁶, 佐橋健太郎⁶, 皆川 栄子⁷, 望月 秀樹⁷, 関 正博⁵, 祖父江 元⁶, 永井 義隆^{1,2,3,4}
¹近畿大学ライフサイエンス研究所, ²近畿大学医学部脳神経内科, ³大阪大学医学系研究科神経難病認知症探索治療学, ⁴大阪大学医学系研究科神経内科学, ⁵神戸天然物化学株式会社, ⁶名古屋大学医学系研究科脳神経内科学, ⁷国立精神・神経医療研究センター神経研究所

多くの筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭型認知症 (FTD) では、TDP-43 の細胞質凝集や局在異常が神経変性に関与すると考えられている。我々は、TDP-43 の異常な凝集や蓄積を抑制することが、ALS と FTD に対して治療効果をもたらすのではないかと考え、TDP-43 の遺伝子を標的とした Gapmer 型アンチセンス核酸の開発を行った。まず、TDP-43 の mRNA 全長に対し、標的配列の異なるアンチセンス核酸を多数設計し、細胞実験によりスクリーニングを行った。その結果、TDP-43 の発現量を効率よく減少させるアンチセンス核酸を見いだした。この核酸を、ヒト変異型 TDP-43 (A315T) を発現する ALS/FTD モデルマウスに投与すると、脳室内への単回投与で3カ月間にわたり TDP-43 発現が抑制されることが確認された。また、この核酸を投与されたモデルマウスは、神経細胞内の TDP-43 の異常凝集や局在異常が抑制されるとともに、運動機能障害や不安行動などの疾患と関連する行動異常が抑制された。驚くべきことに、これらの治療効果は、TDP-43 レベルが戻った後も長期にわたり認められた。この結果は、一過性の TDP-43 レベルの減少が、長期にわたる持続的な治療効果をもたらすことを示しており、TDP-43 を標的としたアンチセンス核酸による ALS/FTD の疾患修飾療法の可能性が示された。

P338 リン酸化 TDP-43 蓄積を伴う新規マウスモデルの作製高瀬 未菜^{1,3}, 橋本 雅史¹, 大谷 麗子¹, 木村 妙子², 毛内 拓^{3,4}, 野中 隆¹, 長谷川成人¹¹東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野, ²東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室, ³お茶の水女子大学理学部生物学科, ⁴お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科

【目的】筋萎縮性側索硬化症や一部の frontotemporal 変性症には TDP-43 の蓄積病変が神経細胞内に認められる。TDP-43 は核に局在する RNA 結合タンパク質の一種であるが、患者脳ではリン酸化やユビキチン化を受けて細胞質に蓄積している。本研究では TDP-43 の細胞内蓄積機構を明らかにする目的で、患者脳などに出現する TDP-43 の異常病変を忠実に再現する細胞・マウスモデルの作製を試みた。【方法】RNA 結合領域近傍に変異を導入した変異型 TDP-43 を構築し、培養細胞やマウス脳に発現させた。【結果】培養細胞やマウス脳のいずれにおいても、リン酸化 TDP-43 抗体に陽性の細胞内凝集体が認められ、これらは不溶性画分に回収された。これらをシードとして TDP-43 発現細胞に導入したところ、マウス脳由来の不溶性 TDP-43 の場合はその細胞内蓄積が生じたが、培養細胞由来の不溶性 TDP-43 の場合にはその蓄積がほとんど見られなかった。すなわち、同じ変異型 TDP-43 凝集体にもかかわらず、マウス脳に蓄積した凝集体はシード活性を有するのに対し、培養細胞由来の凝集体ではシード活性が減弱することが判明した。【考察】リン酸化 TDP-43 の細胞内蓄積を伴う新規な細胞・マウスモデルを構築した。両モデルで生じる凝集体のシード活性の違いが何に起因するのかは不明であるが、両凝集体の構造の違いなどについて今後検討していく。

P340 TMEM106B の C 末端残基を認識する抗体の創生とその免疫組織化学的検証石川 若芸¹, 吉田 知生¹, 山崎 雄¹, 中森 正博¹, 高橋 哲也², 丸山 博文¹¹広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学, ²広島国際大学リハビリテーション学

リソソーム膜蛋白 TMEM106B の C 末端残基 (CTF) より構成されるアミロイドフィブリルが高齢者や神経変性疾患患者の脳内に蓄積していることが、クライオ電子顕微鏡をもちいた構造解析で最近明らかにされた。異なる CTF 配列を認識する複数の抗体の免疫組織化学的反応性を明らかにすることは、CTF 蓄積の意義と機序を解明するために重要である。本研究では、異なる CTF 配列 (残基 140-163, 164-187, 188-211, 239-250, 253-274) を認識する 5 種類のペプチド抗体を創生し、剖検脳をもちいた免疫組織化学的検証を行った。5 種類の抗体のうち、残基 188-211 と 239-250 をそれぞれ認識する抗体の免疫組織化学的反応性が、若年者と比較し、高齢者や神経変性疾患患者の剖検脳で顕著であった。両抗体の反応性は種々の細胞で観察された一方、蛍光二重染色でリン酸化 TDP-43 や α -Syn などの病原蛋白質との共局在は認めなかった。これらの特徴は、既報において残基 239-250 を認識する抗体を用いた、TMEM106B の C 末端免疫反応 (TMEM-ir) 物質と定義された構造物のそれと一致していた。また連続切片を用いた検討では、残基 188-211 と残基 239-250 の抗原抗体反応性は同等であった。以上より、既報の残基 239-250 に加え、残基 188-211 に対する抗体は TMEM-ir 物質の検出に有用であり、CTF 蓄積の意義と機序の解明を目的とした免疫組織化学的検討において有力と考えられる。

P342 Pathological roles of microglial phosphatase INPP5D in Alzheimer diseaseChu Yung-Ning, 井口 明優, 高鳥 翔, 富田 泰輔
東京大学大学院薬学系研究科機能病態学教室

【目的】Microglia exhibit a neuroprotective function by surrounding neurotoxic amyloid- β ($A\beta$) in a TREM2-dependent manner. We previously showed this to be negatively regulated by Alzheimer disease risk factor, INPP5D, a phosphoinositide PIP3 phosphatase. We aim to elucidate the molecular effects of INPP5D on TREM2 signaling. 【方法】We analyzed the effect of INPP5D knockdown in primary microglia by immunoblotting, phosphoproteomic analysis and immunocytochemical methods. 【結果】Knockdown analysis showed that TREM2 and INPP5D oppositely regulate AKT phosphorylation. Phosphoproteomic analysis identified other proteins with phosphorylation levels similarly regulated as AKT and revealed an enrichment to proteins involved in actin remodeling. Functional analysis showed that TREM2 and INPP5D differently alter cell morphology and adhesion. Proximity assays indicate that INPP5D plays an inhibitory role in SYK activation, the most upstream regulator of TREM2 signaling. 【結論】TREM2 and INPP5D have opposing effects on AKT phosphorylation, SYK activation, and microglial morphology and adhesion, which may contribute to the precise regulation of the microglial barrier against $A\beta$.

P339 遺伝子発現データに基づくアルツハイマー病移行予測診断システムの開発山川 明子¹, 光森 理紗¹, 菅沼 睦美¹, 秋山真太郎¹, 新飯田俊平², 尾崎 浩一^{1,3}, 重水 大智^{1,3}¹国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所メディカルゲノムセンター, ²国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所研究推進基盤センター, ³国立研究開発法人理化学研究所生命医学研究センター

軽度認知機能障害 (MCI) 者の血中の網羅的な遺伝子発現データと臨床情報の統合データ解析から、アルツハイマー型認知症 (AD) への移行に関わるリスク因子を網羅的に探索し、AD の早期発症予測を目的とした予測診断システムの開発を目指す。国立長寿医療研究センターバイオバンクのデータベース iDDR から入手した 260 名の認知機能正常 (CN) 者、543 名の MCI 者、424 名の AD 患者の計 1,227 名の血中の網羅的な遺伝子発現データから、CN-MCI 間、MCI-AD 間の遺伝子発現差解析を実施し、その発現変動遺伝子セットのパスウェイ解析から機能モジュール (リスク因子) を調査した。また CN-MCI 間、MCI-AD 間で同定された共通因子が AD 移行に関わるバイオマーカーとなりうるか、318 名の MCI 者コホートデータを用いて早期発症予測診断システムの構築、評価を行った。その結果、CN-MCI 間で 12 個、MCI-AD 間で 8 個のリスク因子が同定された。これらのリスク因子は、CN-MCI 間において AUC [95% 信頼区間] 0.866 [0.861-0.871], MCI-AD 間において 0.763 [0.757-0.767] と、高い 2 値分類能を示した。また、共通因子 (*CDC42* と *SKP1*) による早期発症予測診断システムが AD 移行のリスク (高, 中, 低) を効果的に予測できることを示した (ログランク検定 P 値 < 0.001)。今後、トランスクリプトミクスだけでなくゲノミクスデータを含めたマルチオミクスデータ統合解析が臨床応用への可能性を広げると考えている。

P341 日本人 AD における LATE, PART の感受性遺伝子解析宮下 哲典¹, 金田 大太², 原 範和¹, 光森 理紗³, 大日方 藍¹, 江川 珠緒¹, 長谷川舞衣¹, 五十嵐一也¹, 春日 健作¹, 菊地 正隆⁴, 齊藤 祐子³, 村山 繁雄^{5,6}, 橋詰 良夫², 新飯田俊平², 尾崎 浩一³, 池内 健¹¹新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野, ²福祉村病院神経病理研究所, ³国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ⁴東京大学生命システム観測分野, ⁵東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク, ⁶大阪大学連合小児発達学研究所, ⁷国立長寿医療研究センター研究推進基盤センター

【背景】臨床的にアルツハイマー病 (AD) と区別することが困難な大脳辺縁系優位型老年期 TDP-43 脳症 (LATE), 原発性年齢関連タウオパチー (PART) と呼ばれる疾患概念が近年注目されている。それらの感受性遺伝子が欧米人を対象とした解析で報告された。【目的】日本人 AD を対象に LATE, PART の既報の感受性遺伝子 (バリエーション) を解析する。【方法】欧米人で同定された LATE, PART と関連する 5 つの遺伝子 (*ABCC9*, *GRN*, *JADE1*, *KCNMB2*, *TMEM106B*) の 5 カ所のゲノムバリエーションを解析対象とした。アジアンスクリーニングアレイ (Illumina 社) でタイピングされた遺伝子型データを用いた (一部インビュテーションで対応)。検体は AD2,181 例, 対照 2,489 例の計 4,670 例である。剖検脳 16 例 (AD8 例, 対照 8 例) に対して、シングル核 RNA シーケンシング (snRNA-seq) を実施した。上述の 5 つの遺伝子について、AD と対照の遺伝子発現量を細胞種ごとに比較した。【結果・考察】4,670 例のうち特定の 110 例については、全バリエーションの遺伝子型を決定することができなかった。それらを除いた 4,560 例を解析対象として、ケース・コントロールスタディを行った。snRNA-seq に関して、神経細胞を含む 7 つの細胞種に大別することができた。本学術集会では得られた結果の一部を提示し、議論する。

P343 hnRNP3 によるリピート RNA の減少は C9orf72 ALS/FTD モデルバエの神経変性を抑制する田港 朝也¹, 武内 俊秀^{1,2,3}, 上山 盛夫^{1,3}, 森 康治⁴, 池田 学⁴, 望月 秀樹², 永井 義隆^{1,3,5}¹近畿大学医学部脳神経内科, ²近畿大学ライフサイエンス研究所, ³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, ⁴大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ⁵大阪大学大学院医学系研究科脳神経内科学

目的: 家族性 frontotemporal 認知症と筋萎縮性側索硬化症の最も頻度の高い原因として C9orf72 遺伝子非翻訳領域 GGGGCC リピート (G4C2) の異常伸長が知られている (C9-ALS/FTD)。G4C2 RNA は細胞内に RNA foci と呼ばれる凝集体を形成したり、リピート関連非 ATG 依存性翻訳と呼ばれる非定型な翻訳を介し異常なペプチド (DPR) を生成したりすることで神経毒性を発揮することが示唆されているため、G4C2 RNA を減少させることが重要な治療標的となり得る。最近 in vitro 実験において、RNA 結合タンパク質 (RBP) の一種である hnRNP3 が G4C2 RNA に結合しその発現量を調整する可能性が報告された。本研究では、生体内において hnRNP3 やその他の RBP が G4C2 RNA 発現量とその毒性に与える影響を明らかにすることを目的とした。方法&結果: 我々が以前樹立した G4C2 RNA を発現する C9-ALS/FTD モデルショウジョウバエにおいて hnRNP3 を過剰発現させた結果、複眼変性が改善した。また重要なことに、G4C2 RNA 量が減少することを明らかにし、同時に RNA foci や DPR の発現量も減少することを示した。興味深いことに、その他の RBP である IGF2BP1 や hnRNP2B1, hnRNP, SF3B3 も同様に G4C2 RNA を減少させ、複眼変性を軽減することを見出した。結論: 私たちは hnRNP3 をふくむ複数の RBP が、生体内でリピート RNA を減少させその毒性を軽減することを明らかにした。本研究から C9-ALS/FTD の新たな治療法が開発されることが期待される。

P344 ミクログリアとアミロイド病理に対する TREM2 の機能解析

野田 明希¹, 志築 岳¹, 渡辺かおり¹, 斉藤 貴志², 西道 隆臣³, 城谷 圭朗¹, 岩田 修永¹

¹長崎大学大学院医歯薬学ゲノム創薬学, ²名古屋大学大学院医歯神経科学研究所, ³理化学研究所脳神経科学研究センター

TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) はアルツハイマー病の危険因子であり、ミクログリアの活性化状態を決定することが報告されている。Trem2 がミクログリアの Aβ プラークへの集積に及ぼす影響を明らかにするために、18 ヶ月齢の Trem2^{+/+} × App^{NL-FNL-F} マウスおよび Trem2^{-/-} × App^{NL-FNL-F} マウスの大脳皮質脳切片を用いて Aβ と Iba1 の二重免疫組織染色を行い、Aβ プラーク周辺の Iba1 陽性ミクログリアを段階的に定量した。Trem2^{+/+} × App^{NL-FNL-F} マウスに比べて Trem2^{-/-} × App^{NL-FNL-F} マウスでは Aβ プラークから半径 15 μm 以内の範囲で Iba1 陽性ミクログリアが有意に少なかった。半径 15 μm から半径 30 μm の範囲および半径 30 μm から半径 60 μm の範囲で定量した場合は Iba1 陽性ミクログリアに有意な変化は見られなかった。また、ミクログリアの集積は Trem2 の有無によらず Aβ プラークからの距離が遠くなるほど減少しており、Aβ プラークからの距離と Trem2 の遺伝子型間に交互作用が認められた。さらに Trem2 の有無によらず、直径 60 μm 以上の Aβ プラークへのミクログリアの集積は増加傾向にあった。以上の結果から、Trem2 はミクログリアの Aβ プラークへの集積を促進する働きをもつと考えられる。現在 Trem2 のアミロイド病理に対する機能を明らかにするために、Aβ 量の変化について解析を進めている。

P346 日本人集団で見つかったレベী小体型認知症に関連する MFSD3 多型の機能解析

木村 哲晃¹, 菅沼 睦美¹, 澤村嘉代子¹, 浅海 裕也¹, 細山 徹², 下田 修義¹, 小木曾 昇³, 新飯田俊平³, 尾崎 浩一^{1,4}, 重水 大智^{1,4}

¹国立研究開発法人国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター, ²国立研究開発法人国立長寿医療研究センタージェロサイエンス研究センター, ³国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究推進基盤センター, ⁴国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター

【目的】レベী小体型認知症は認知症の中で 2 番目に罹患者の多い認知症である。我々は近年、日本人の大規模な全ゲノム解析からレベী小体型認知症発症に関連する変異を MFSD3 上 (p.C296*) に見出した。本研究はこの MFSD3 変異の機能解明を目的とする。【方法】ヒト培養細胞・動物モデルにおいて CRISPR/Cas9 システムを用いて MFSD3 に変異を導入し表現型の解析を行なった。また、動物モデルにおいては脳における生理学的解析および行動解析を行なった。【倫理的配慮】本研究は国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得て実施された。【結果】ヒト神経幹細胞に p.C296* 変異を導入したところ、細胞増殖速度が野生型と比べて低下することを発見した。また、動物モデルでの機能解析から、mfsd3 knock-out ゼブラフィッシュの脳内のブチリルコリンエステラーゼの活性が野生型と比べて上昇すること、Mfsd3 knock-out マウスが新規環境での好奇心および活動量が野生型と比べて低下することを見出した。【考察】ヒト神経幹細胞および動物モデルを用いた機能解析から MFSD3 の機能喪失が細胞・個体において明確な異常を引き起こすことが実証された。今後、より大規模な機能検証が必要であるが、MFSD3 の機能解明は DLB 発症機序の解明に繋がると期待している。

P348 アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞を介したテストステロンの影響評価

前川 華澄¹, 祖父江 顕^{1,2}, 小峯 起¹, 斉藤 貴志³, 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分野, ²名古屋大学環境医学研究所附属 MIRAIC- 未来の医学研究センター, ³名古屋大学大学院医学研究科脳神経科学研究研究所認知症科学分野, 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

【背景・目的】ミクログリアやアストロサイトといったグリア細胞の活性化が引き起こす神経炎症が、アルツハイマー病 (AD) の病態進行に深く関与することが示されてきている。また、以前の我々の RNA-seq 解析により中等度 AD 病理脳梗前部および App-KI マウスの大脳皮質ミクログリアにおいて、共通してアンドロゲン受容体 (AR/Ar) の発現低下が認められた。このことからグリア細胞を介した AD 病態に与えるテストステロンの影響について App-KI マウスを用いた評価を行った。【方法】4 ヶ月齢で精巣摘出を行った雄性的野生型および App-KI マウスについて、18 ヶ月齢においてバーンズ迷路試験を用いて認知機能を評価した。その後、大脳皮質より磁気細胞分離法を用いて単離したミクログリアおよびアストロサイトについて、定量 RT-PCR により細胞種特異的な遺伝子発現解析を行った。また、組織免疫染色法により Aβ 病理への影響も評価した。【結果】精巣摘出した App-KI マウスでは認知機能および Aβ 病理において変化は認められなかった。一方で、App-KI マウスの精巣摘出によって、単離ミクログリアでの炎症性サイトカイン Tnf および Il6、また、単離アストロサイトでの炎症調節因子 Soes3 の有意な発現低下が見られた。【考察】App-KI マウスのテストステロン濃度低下によってグリア細胞における神経炎症の改善が示唆されたが、これらの変化は認知機能および Aβ 病理に影響を及ぼす程度ではないと考えられる。

P345 アルツハイマー型認知症の脳内におけるトランスサイレチンの発現様式の検討

水野 裕理^{1,2}, 本田 裕之³, 二宮 利治⁴, 磯部 紀子², 村井 弘之¹

¹国際医療福祉大学医学部脳神経内科学, ²九州大学大学院医学研究院神経内科学, ³独立行政法人国立病院機構大牟田病院神経病理センター, ⁴九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野

【目的】トランスサイレチン (TTR) は *in vitro* ではアミロイド β (Aβ) と結合し、Aβ 線維の形成を阻止することが報告されている。疾患モデルマウスでも TTR の疾患保護作用が報告されており、アルツハイマー型認知症 (AD) の分野で注目されている。しかし実際のヒト AD 脳における TTR の病態生理や Aβ への作用機序は、未だ解明されていない。今回剖検脳組織を用いて、TTR の脳内での発現様式などを明らかにすることを試みた。【方法】AD と非 AD の脳検体に対して、抗 TTR 抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。我々は過去に AD と非 AD の脳での遺伝子発現を解析しデータベースへ登録しており、そのデータをもとに TTR 遺伝子発現量を調べた。【倫理的配慮】剖検脳組織の使用は九州大学医学部倫理委員会の承認を得ており、全被験者からインフォームド・コンセントを得た。【結果】免疫組織化学染色では、ヒト脳内の神経細胞とグリア細胞の細胞質に TTR を明瞭に認めた。その他 AD 脳の細胞外組織でプラーク様の TTR を認め、血管壁にも TTR の染色性が示唆された。TTR 陽性面積は非 AD に比べて AD で有意に増加していた。一方で TTR 遺伝子の発現量は AD と非 AD で差がなかった。【考察】ヒト AD 脳において、TTR の産生量は変化しないにもかかわらず、脳内 TTR が非 AD 脳よりも増加しており、AD 脳内で増加している Aβ と TTR が結合した結果、TTR が脳内に留まっている可能性などが推測された。

P347 Trem2 改変アルツハイマー病モデルマウスの作製と解析

城谷 圭朗¹, 野田 明希¹, 志築 岳¹, 渡辺かおり¹, 斉藤 貴志², 西道 隆臣³, 岩田 修永¹

¹長崎大学大学院医歯薬学ゲノム創薬学, ²名古屋大学大学院医歯神経科学研究所, ³理化学研究所脳神経科学研究センター

アルツハイマー病の危険因子 TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2) はミクログリアの活性化を規定するシグナル伝達分子である。変異によりどのようなシグナル伝達異常が起こるのかを *in vivo* で明らかにするため、Trem2 ノックアウトマウス (Trem2^{-/-}) と Trem2 R47H のノックインマウスを作製した。ノックインマウスは既に複数の研究室により作製されているが、R47H 変異導入により Trem2 の RNA が予期せぬスプライシングを受け全長の Trem2 が翻訳されないことが問題となっていた。そこで R47H を含むマウス Trem2 のエキソン 2 をヒト TREM2 のエキソン 2 に置換した R47H ノックインマウスを作製した (Trem2^{hE2R47H/hE2R47H})。対照としてヒトエキソン 2 の野生型をノックインしたマウス (Trem2^{hE2WT/hE2WT}) を作製した。Trem2^{-/-} マウスでは Trem2 タンパク質が発現していないこと、2 種類のノックインマウスでは Trem2 タンパク質が同程度発現していることを明らかにした。そしてこの 3 種類の Trem2 改変マウスと、外来遺伝子の過剰発現がなく病態進行が比較的緩やかなアルツハイマー病モデルマウスである App^{NL-FNL-F} をかけ合わせ、病態解析を行った。本発表では主に Trem2^{-/-} × App^{NL-FNL-F} マウスのミクログリアの遺伝子発現を解析し、Trem2 改変によるミクログリアの活性化と病態との関係を考察する。

P349 アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリア不均一性の変容とその役割の解明

小峯 起¹, 祖父江 顕¹, 原 雄一郎², 紅 朋浩^{3,4}, 嶋田 蘭子², 日野原邦彦^{3,5,6}, 荻 朋男², 斉藤 貴志⁷, 西道 隆臣⁸, 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発生・遺伝, ³名古屋大学 5D 細胞ダイナミクス研, ⁴名古屋大学神経疾患・腫瘍分子医学研, ⁵名古屋大学大学院医学系研究科微生物・免疫学, ⁶名古屋大学高等研究院, ⁷名古屋大学大学院医学研究科脳神経科学研, ⁸理研 CBS 神経老化制御

【目的】近年の 1 細胞解析の発展により、ミクログリアが不均一な亜集団から構成されていることが明らかになっている。また、アルツハイマー病 (AD) において、Aβ に反応し、特徴的な遺伝子発現プロファイルを持つ疾患関連ミクログリア (Disease-associated microglia: DAM) が同定され、その誘導機構や機能的役割について注目されている。しかしながら、生体におけるミクログリア不均一性の意義や AD などの病態における役割は、明らかにされていない。最近、我々は、野生型成体においてミクログリア不均一性の異なる 2 系統のマウスを見出した。本研究は、それらの 2 系統の遺伝背景を持つ AD モデルマウスを作成し、比較解析することにより、AD 病態におけるミクログリア不均一性の変容とその役割を明らかにすることを目的とする。【方法】C57BL/6、BALB/c 系統の遺伝背景をもつ 2 種の AD モデルマウスを作成し、表現型の比較解析を行った。【結果】両者の AD モデルマウスにおける組織学的解析や行動解析により、大脳皮質における Aβ 蓄積や、認知機能障害に差が見られること、大脳皮質のミクログリアにおける RNA シーケンス解析や 1 細胞解析により、ミクログリア亜集団の変化や DAM の亜集団の分布が異なることが明らかになった。【考察】ミクログリア不均一性の変容が AD 病態に変化をもたらす可能性が示唆された。

P350 NPC1 ノックアウト (NPC1KO) マウスにおけるタウ病理促進

下沢 明希^{1,2}, 佐藤 義明², 田井 健二², 照光 実加^{1,2}, 青柳 浩史², 岡野 栄之³, 黒光 淳郎²

¹慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター, ²ユーザイ・慶應義塾大学認知症イノベーションラボ (EKID), ³慶應義塾大学医学部生理学

【目的】 ニーマンピック病 C 型 (NPC) は、主にリソソームのコレステロール輸送を担う NPC1/2 の変異に伴う常染色体劣性遺伝の神経変性疾患で、リソソーム内に遊離コレステロールの過剰蓄積が認められる。患者脳内では神経原線維変化 (NFT) が生じ、組織化学、生化学的にアルツハイマー病 (AD) の NFT と同様であることが示されている。コレステロールの代謝異常は AD の危険因子でもあり、コレステロールの輸送障害が NFT 形成の原因となる可能性が考えられる。NPC のモデル動物である NPC1KO マウス脳内では、ヒト疾患と同様にコレステロール輸送障害、小脳プルキンエ細胞の脱落、タウのリン酸化の亢進などの表現型が認められるが、早期に病態が進行し死亡してしまうため NFT の蓄積は観察されない。我々は、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いたタウの過剰発現によるタウ病変が NPC1 の欠失により影響を受けるかを検討した。【方法】 4 週齢の NPC1KO マウスまたは同腹の野生型 (WT) マウスの海馬に、P301L 変異の入った human 1N4R tau を組み込んだ AAV ベクターを注入した。注入から 2~4 週間後に脳を採材し、解析を行った。【結果】 免疫組織化学的検出から、タウを過剰発現した NPC1KO マウスでは、WT と比べてリン酸化タウ、 β シートリグランド FSB 陽性の凝集体の蓄積が亢進していた。【結論】 NPC1 の欠失によりタウ蓄積につながる経路が活性化している可能性が示された。

P352 老化促進マウスにおける高脂肪食による生理機能および認知機能への影響

佐々木優佑¹, 新倉 貴子²

¹上智大学大学院理工学研究科理工学専攻生物科学領域, ²上智大学理工学部情報理工学科

【目的】 加齢はアルツハイマー病などの疾患の最大の危険因子として知られている。加齢性疾患は老化と生活習慣病といった様々な因子によりその発病リスクが上昇するが、それらの因子との相乗・相殺関係については不明な点が多い。本研究では老化と糖尿病の 2 つの因子が重複した際の生理機能と認知機能に対する影響を検討した。【方法】 12 週齢の通常老化 (SAMR1) および促進老化 (SAMP10) マウス (5-13 匹群) に普通食あるいは高脂肪食を 11-12 週間投与し、23-24 週齢に行動試験 (Open field, Y-maze, Barnes maze) を、25 週齢時に糖負荷試験を実施し、肝臓の重量を測定した。【倫理的配慮】 本研究は上智大学動物実験委員会の承認を得て実施した。【結果】 高脂肪食の摂取により、投与 7 週目までは両系統ともに体重が増加したが、SAMP10 は投与 8 週目から体重減少に転じた。体重に対する肝臓重量の割合の増加は両系統で同等に認められた一方で、SAMP10 のみ耐糖能異常を発症する傾向にあった。また認知機能を評価する Barnes maze では、probe test テストで SAMP10 の高脂肪食摂取群のみに空間記憶に障害がある可能性が示唆された。【考察】 老化マウスでは高脂肪食により体重減少と耐糖能異常、認知記憶障害が認められた。これらのことから、高脂肪食による代謝ストレスにより老化が加速された可能性、あるいは代謝ストレスが誘導する障害は老齢初期で促進される可能性が示唆された。

P354 認知症ゼロ社会に向けた認知症予防アンチエイジング食品の開発

梅田 知由^{1,2}, 酒井亜由美^{1,2}, 重森 慶子¹, 中島 良太³, 山名 慶³, 富山 貴美^{1,2}

¹大阪公立大学大学院医学研究科認知症病態学, ²セレプロファーマ株式会社, ³NOMON 株式会社

認知症の主な原因は、アルツハイマー病 (AD)、前頭側頭型認知症 (FTD)、レビー小体型認知症 (DLB) などの神経変性疾患であり、脳に $A\beta$, タウ, α -シヌクレインなどの原因分子が蓄積する。蓄積は発症の数十年前から始まり、その毒性オリゴマーによって神経変性が進行し臨床症状が現れる。死んだ細胞は戻らないので、原因分子標的薬は、前臨床段階から予防的に投与する必要がある。長期投与を前提とする予防薬は、安全・安価で、自身で服用でき、広範な原因分子に有効で、傷ついた神経の修復作用を持つことが望ましい。これらは単一成分からなる医薬品では困難で、また高齢者が予防的服用を行えば医療経済は破綻する。我々は、多成分で構成され脳機能維持に有効な食品を開発することで、この問題を解決しようと考えた。食品の素材として、中医学で長年使用され、食品として使用可能な生薬 Z に着目した。その抽出物を AD と FTD モデルマウスに 1 カ月間経口投与したところ、 $A\beta$, タウのオリゴマーが減少し、認知機能を改善した。通常廃棄される抽出残渣にも同等の活性があった。さらに、生薬 Z の単純破砕物は最も高活性で、マウスの認知機能は同月齢の野生型マウスを超えて向上した。脳由来神経栄養因子の発現も亢進し、DLB マウスでは α -シヌクレインオリゴマーが減少、神経新生が誘導された。以上の結果は、生薬 Z の単純破砕粉末が認知症と脳老化を予防する有望な食品となることを示唆している。

P351 APP トランスジェニックカニクイザルの開発：脳脊髄液バイオマーカー

柳沢大治郎¹, 守村 敏史², 西村 正樹¹, 遠山 育夫³, 依馬 正次², 石垣 診祐¹

¹滋賀医科大学神経難病研究センター, ²滋賀医科大学動物生命科学研究センター, ³滋賀医科大学

【目的】 我々は 2020 年に APP トランスジェニック (APP-Tg) カニクイザルの作出について報告した (Seita, et al, J Alzheimers Dis, 2020)。この APP-Tg カニクイザルは、CAG プロモーター制御下で、3 つの家族性アルツハイマー病遺伝子変異 (Swedish, Arctic, Iberian 変異) を有する APP を発現する。本発表では、脳脊髄液中の $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, タウ, リン酸化タウ p181 の結果を報告する。【方法】 脳脊髄液は 4 歳以降に野生型 (8 頭) および APP-Tg カニクイザル (6 頭) から採取した。 $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, タウ, リン酸化タウ p181 は、MILLIPEX MAP Human Amyloid Beta and Tau Magnetic Bead Panel を用いて測定した。【倫理的配慮】 本研究は滋賀医科大学の遺伝子組換え実験安全委員会および動物実験委員会の審議を経て、学長の承認を得ている。【結果】 2 つのグループ間の脳脊髄液を比較すると、APP-Tg カニクイザルでは $A\beta_{40}$ と $A\beta_{42}$ の濃度に減少傾向が、タウとリン酸化タウ p181 の濃度には増加傾向が認められたが、有意な差は認められなかった。一方、APP-Tg カニクイザルの $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比は野生型カニクイザルに比べて有意に低下していた。【結論】 APP-Tg カニクイザル脳脊髄液ではアルツハイマー病と同様に $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比が減少することが示唆された。

P353 AI による認知機能を反映する頭部 40Hz ガンマ波評価システムと創薬への応用

内海 潤^{1,4}, 吉本 秀輔², リュウイチョク², 宮川 晃一³, 富永 光俊⁴, 高森 建二⁴

¹ティア・リサーチ・コンサルティング合同会社, ²PGV 株式会社, ³順天堂大学浦安病院メンタルクリニック, ⁴順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所

【目的】 近年、40Hz の明滅光刺激やパルス音刺激で脳 40 Hz ガンマ波が同期誘導され、認知機能を改善できることが報告され、米国では革新的医療技術として治験中で、日本でも変調波機器が製品化された。本研究では、化学刺激でもガンマ波誘導が起こり得るとの仮説を立て、検討を行った。【方法】 マウス頭部に独自開発したパッチ式小型スマート電極を装着して表皮生体電位 (epidermal biopotential: EB) を計測し、データは人工知能/機械学習 (AI/ML) で解析して効果量を評価する新規システムを構築した。本試験は実施施設の倫理委員会の承認を得て実施された。【結果】 発痛刺激剤として知られているカプサイシンは、認知機能改善作用のあることがヒトとアルツハイマー病モデルマウスで明らかになっている。カプサイシンをマウス背部に皮下投与すると、40 Hz の頭部 EB で大きな効果量が観察された。一方、中枢性鎮痛剤であるプレガリンでは効果は認められなかった。【考察】 今回の結果で注目すべきは、背部に皮下投与したカプサイシン (化学刺激) で 40 Hz 頭部 EB が観測されたことである。生体は光や音に限らず化学的な外部刺激に対しては 40 Hz ガンマ波が同期し得ることが示唆される。本システムは、認知機能を改善する医薬品や機能性食品の開発や、客観的な痛み評価系として、広く利用できる可能性がある。

P355 AA アミロイドーシス治療を目指した光酸素化法の検証

堀 由起子¹, 浅井秀一朗¹, 渡邊 謙², 相馬 洋平^{3,4}, 金井 求⁴, 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帯広畜産大学グローバルアグロメディシン研究センター獣医学研究部門, ³和歌山県立医科大学薬学部薬品化学研究室, ⁴東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室

【目的】 AA アミロイドーシスは、血清アミロイド A (SAA) が凝集したアミロイド A (AA) が末梢臓器に蓄積する疾患である。この AA の除去が治療戦略となりうるが、未だ根本治療法はない。我々は、光酸素化触媒を用いたアミロイドに酸素原子を付加する光酸素化法を開発し、 $A\beta$ や Tau に対する検討から、凝集抑制と除去亢進効果を明らかにした。本研究では AA アミロイドーシスモデルマウス由来 AA に対する光酸素化法の適用を検討した。【方法】 野生型マウスに 1% 硝酸銀水溶液とアミロイド増強因子 (AEF) を投与し、末梢臓器に AA 蓄積を誘導するモデルマウスを作製した (Watanabe et al, 2017)。モデルマウス肝臓から AA を抽出し、光酸素化反応を行った。【倫理的配慮】 動物を用いた実験に関しては、東京大学大学院薬学系研究科において承認を得た上で実施した。【結果】 本モデルマウスにおいて、肝臓と脾臓に抗 SAA 抗体に陽性の蓄積物が確認された。これらは界面活性剤であるサルコシルに不溶性を示し、アミロイド共通の特性を示した。この AA に光酸素化反応を行ったところ、反応特異的にウェスタンブロット上でバンドパターンが変化したことから、本モデルマウス由来の AA に対して反応が進行することが示唆された。【結論】 本研究により、AA に対する光酸素化反応が可能であることを明らかにした。今後、マウス生体内での光酸素化反応を検討し、病態進行に対する影響を明らかにしたい。

P356 An essay on the pathogenesis of transient epileptic amnesia (TEA)鶴飼 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】 TEA is a type of mesial temporal lobe epilepsy whose main symptom is amnesia attacks. The mechanisms of the attacks remain unclear. 【方法】 I present two hypotheses regarding the pathogenesis of TEA attacks based on my clinical experience and previously published studies. 【倫理的配慮】 The study was approved by the Ethics Committee. 【結果/考察】 TEA attacks often occurred upon waking and lasted for minutes to hours. So, it is not always appropriate to assume an epileptic seizure is occurring throughout a TEA attack because it would mean that during the seizure the patient was in status epilepticus. We know TEA attacks sometimes occur during everyday activities. I hypothesize TEA attacks that arise during everyday activities, such as driving and playing the piano or golf, may be caused by 'Todd's palsy of the mesial temporal lobes' that persists after a focal awareness seizure (FAS). I consider such TEA attacks are caused by FAS, and not focal impaired awareness seizures (FIAS), because if they were caused by FIAS it would be impossible for the patient to perform complex tasks as described above during the seizure. Another of my hypotheses will be presented at the Meeting.

P357 ブレインバンクのリソースの質の担保と研究利用検体選択についての検討齊藤 祐子¹, 宮下 哲典², 森島 真帆¹, 荒川 晶¹, 原 愛徒¹, 池内 健², 高尾 昌樹³, 村山 繁雄⁴¹東京都健康長寿医療センター, ²新潟大学脳研究所, ³国立精神神経医療研究センター, ⁴大阪大学

【目的】 種々情報に紐付いたヒト死後脳を用いた研究は重要である。今回は、研究利用に際して、ヒトリソースの弱点であるリソース間の質担保と見極めにつき、第一段階として保有リソースの現状につき、報告する。【方法】 対象は1) 2002年度~2008年度にセンター内で亡くなられて剖検が施行された開頭例 785 例 (そのうち死亡宣告時間から霊安室への安置までの時間が判明出来た症例については 250 例)。2) 1) の群のうち、約 20 年の間隔を置いて、同一症例のほぼ同一部位についての検討出来た 30 例。リソースの質のメルクマールとしては、RNA integrity number (RIN) 値および、DNA integrity number (DIN) 値を用いた。死後時間、死亡から霊安室への安置までの時間との関係を散布図にして検討した。【倫理的配慮】倫理委員会承認を得ている。【結果】 RIN 値の中央値は約 7.5 であり、9 を超える例もあった。死後時間や安置までの時間と、RIN/DIN 値には前者の時間と後者の値にゆるやかな負の傾向は認められた。一方で、前者の時間が長いにもかかわらず、後者の値が良好である群や逆の群が目立っていた。約 20 年の経過での比較では統計学的にも有意な劣化は認めなかった。【考察】 ヒトの場合、リソースの質を決定する因子として死線期の状況等、さらに検討すべき点は多々ある。ただし、リソース提供の際には、単に死後時間等で、症例選択をすべきではない点には留意が必要である。

P358 ApoE と受容体の結合を阻害する薬剤の検討

篠原 充, 武倉アブドグブル, 里 直行

国立長寿医療研究センター

【目的】 アルツハイマー病の遺伝子的に最大のリスク因子である APOE4 遺伝子について作用機序解明や治療薬開発がされているが、一方で保護因子である APOE2 についての研究は進んでいない。これまでの研究結果から、ApoE 蛋白と受容体との結合低下が APOE2 の保護作用の根幹にあると考え、ApoE と受容体の結合を阻害する薬剤について検討を行った。【方法】 ApoE と受容体の結合を評価する in vitro assay 系を立ち上げ、抗体や低分子化合物の作用を検討した。また各 APOE 多型ノックインマウスを用いて in vivo でも検討した。【結果】 ApoE と受容体の結合を阻害する抗 ApoE 抗体 X の作用を in vitro のみならず in vivo でも確認した。特に後者の実験では APOE3 マウスに投与することで、血液中の ApoE 蛋白や VLDL や LDL のコレステロールやトリグリセリドの量が、APOE2 マウスのように増加した。さらにライブラリースクリーニングから、抗体 X のように APOE2 の作用を in vivo でも模倣できる低分子化合物を同定した。脳内の ApoE 蛋白に対しても化合物を直接脳室に投与することで APOE2 マウスのような増加が認められた。【結論】 ApoE3 蛋白と受容体の結合を抗 ApoE 抗体で阻害することで、APOE2 のような表現型が得られることを in vivo で確認した。同様の作用を有することが判明した低分子化合物とともに、「ApoE 蛋白と受容体の結合阻害がアルツハイマー病の治療標的である」という POC の確立を進めていきたい。

索引 Index by Authors

※筆頭演者のみ

PL: 会長講演
SL: 特別講演
PS: Plenary Session
EL: 学術教育講演

SY: シンポジウム
学: 学会賞受賞講演
市民: 市民公開講座
LB: Late-breaking Session

MS: モーニングセミナー
LS: ランチョンセミナー
交: 若手研究者交流プログラム
P: 一般演題

あ		
青木 誠	P307	
青嶋 桃子	P296	
赤阪 啓子	SY-28-1	
赤松 直樹	SY-45-3	
赤嶺 祥真	SY-05-2	
秋山 一文	P017	
秋山 治彦	SY-35-1	
足立 正	SY-16-2, SY-23-4	
足立 弘明	SY-10-4	
安達 博敏	SY-39-4	
足立 浩祥	SY-46-1	
天野 晶子	P143	
新井 哲明	SY-37-2	
荒川 晶	P228	
荒木 有三	P118	
有本 博一	SY-27-3	
栗田 主一	SY-35-3, EL-12	
安瀬 愛美	P269	
安藤 ももな	P148	

い		
伊井 裕一郎	学	
飯塚 友道	P192	
五十嵐 中	SY-01-4, P043	
五十嵐 一也	P208	
池内 健	SY-01-1, EL-09, MS2, MS6	
池側 佑哉	P270	
池田 学	PL, 市民	
井桁 之絵	P189	
池津 聖子	SY-11-1	
池津 庸哉	SY-05-1	
池ノ内 篤子	P264	
石井 賢二	SY-01-2, EL-07, LS11, LS14, MS1	
石井 秀明	SY-44-3	
石川 若芸	P340	
石黒 敬信	P057	
石崎 賢一	P224	
石田 康	LS3	
石塚 直樹	P082	
石原 裕之	SY-13-2	
石丸 大貴	P277	
石渡 明子	SY-14-2	
泉 澤 恵	P256	

伊関 千書	SY-09-3	
市川 真奈子	P076	
伊津野 舞佳	P156	
井出 恵子	P109	
伊藤 昌広	P221	
伊藤 慎悟	P008	
伊藤 満	SY-33-1	
伊藤 美菜子	SY-06-2	
伊藤 祐規	P174	
稲川 翔也	P064	
稲村 圭亮	SY-31-4	
井上 治久	SY-02-3, SY-34-2	
井上 宗典	P313	
猪原 匡史	SY-20-1, SY-34-4, SY-42-4	
井原 涼子	SY-01-3, SY-50-5, P310	
今井 鮎	SY-31-1	
今村 友裕	P207	
入江 克実	P024	
岩崎 千絵	P255	
岩田 淳	SY-25-2, SY-43-1, LS8, MS3	
岩田 香織	P030	
岩田 貴光	SY-45-4	
岩坪 威	SY-25-1, SY-35-4	

う		
植川 顕	P150	
植田 要	P186	
上田 紗希帆	P321	
上村 麻衣子	P063, P164	
魚住 亮太	P005	
鵜飼 克行	P222, P223, P356	
内海 潤	P353	
梅田 知宙	SY-38-1, P354	

え		
江口 洋子	SY-29-3	
遠藤 雄司	P243	

お		
尾内 康臣	SY-39-3	
大泉 千奈	P306	
大上 哲也	P322	
大川 順司	P265	
大嶋 俊範	P125	
大田 秀隆	LS19	

太田 深秀	P191	
大滝 悠莉	P188	
大嶽 れい子	P229	
大谷 健人	SY-41-1	
大谷 麗子	P169	
大戸 梅治	SY-06-1	
大西 弘樹	P020	
大野 欽司	SY-04-3	
大平 純一朗	SY-38-2	
大平 雅之	EL-02	
大八木 保政	P244	
岡澤 均	SY-02-4	
岡野 栄之	SY-02-5	
岡山 悟志	P141	
小川 朝生	SY-19-1	
小川 智雄	P211	
興津 雅人	P054	
尾崎 遠見	P088, P089	
尾中 航介	SY-26-1	
小野 賢二郎	SY-10-2, SY-27-1, SY-32-3, SY-40-1, LS16, P151	
小野寺 理	SY-20-4	
小幡 真希	P308	
小原 知之	SY-03-4, SY-15-4, LB, LS4	
大日方 藍	P154	
大日方 千春	P290	
織茂 智之	SY-22-1	

か		
郭 涛	P028	
角田 伸人	SY-32-1, P146	
景山 卓	P049	
笠井 高士	P053	
笠貫 浩史	P050	
梶本 宜永	SY-09-2	
梶本 賀義	P122	
數井 裕光	SY-38-4	
春日 健作	SY-34-3, LS2, MS1, P033	
片岡 優子	P237	
片上 茂樹	P248	
加藤 貴行	P250	
兼子 かなえ	P300	
金子 直樹	P135	
金田 大太	P034	
金丸 和富	P032	

加納 裕也 P119
 河上 緒 SY-24-3, P061, P182
 川上 暢子 P059
 川崎 照晃 P047
 川内 はるな P130
 川出 野絵 P176
 河野 直子 P132
 川原 隆 P079
 河村 敦子 P086
 川村 海渡 P178
 河本 恭裕 P060
 瓦林 毅 P199

き

菊池 麻美 P312
 貴鳥 晴彦 MS4
 岸本 年史 市民
 北爪 しのぶ P317
 木塚 康彦 SY-28-2
 木村 妙子 SY-24-1, P331
 木村 哲晃 P346
 木村 成志 P096
 木村 充 SY-33-3
 喜山 公輔 P153
 桐生 寿美子 SY-24-5

く

工藤 究 P022
 工藤 弘毅 SY-31-2, P048
 工藤 與亮 LS1
 工藤 喬 SY-43-4
 久徳 弓子 SY-44-1, P285
 国吉 直美 P288
 久保 厚子 P157
 久保田 有一 SY-45-1
 組坂 未弥 P294
 栗原 正典 P031
 栗山 摩衣 P158
 黒川 隆史 P286
 黒瀬 心 P103
 黒田 岳志 P097
 黒羽 泰子 P227

こ

小池 力 P333
 古泉 龍一 P233
 小久保 奈緒美 P045
 小久保 康昌 P058
 兒玉 憲人 P241
 児玉 英也 P092
 後藤 和也 P170
 後藤 志帆 P173
 後藤 康幸 P120
 小西 博之 SY-07-3
 小林 信周 P287

小林 洋之 P155
 小林 穂乃可 P003
 小林 桃子 P137
 小林 良太 SY-16-3, SY-31-3, SY-36-4, LS17, P066
 小峯 起 P349
 小柳 勇太 市民
 古和 久朋 SY-37-3
 古和 久典 P087
 近藤 壯一朗 P205

さ

齋藤 和幸 P134
 齋藤 聡 SY-20-2
 齋藤 朝子 P292
 齋藤 ののか P324
 齋藤 祐子 P357
 坂井 健二 SY-08-3, P240
 榭原 泰史 P177
 榭間 春利 LS3
 坂田 綾子 P115
 櫻井 圭太 SY-36-2, P012
 櫻井 透 P106
 櫻井 博文 SY-14-1
 桜井 良太 SY-47-2
 佐桑 真悠子 P234
 佐々木 早苗 SY-13-5
 佐々木 優佑 P352
 佐治 直樹 SY-04-1, P081
 佐田 亜衣子 SY-28-3
 佐竹 祐人 P279
 佐藤 出 P260
 佐藤 謙一郎 P218
 佐藤 順子 P114
 佐藤 正 P210
 佐藤 友彦 P193
 佐藤 悠 P225
 佐藤 和 P262
 佐野 恵理 P274
 佐野 和憲 P162
 鮫島 直之 SY-09-4

し

椎名 基晴 SY-29-2
 塩崎 一昌 P091
 嶋原 良仁 P110
 繁信 和恵 P232
 品川 俊一郎 SY-30-1
 篠原 充 SY-41-4, P358
 篠原 もえ子 SY-03-2, SY-21-3, P052, P108
 柴山 正樹 P084
 島田 斉 SY-21-4, LS13
 嶋田 弘子 P160
 清水 聡一郎 SY-47-1, EL-04

下川 宏明 LS6
 下坂 桃代 P266
 下沢 明希 P350
 下中 翔太郎 P007
 下畑 享良 SY-48-1, LS15
 尚 聡 P201
 城谷 圭朗 P347
 新堂 晃大 SY-08-2, SY-42-3, EL-01

す

末長 祥一 P163
 菅瀬 謙治 SY-27-2
 杉原 七海 P101
 鈴木 一詩 P098
 鈴木 利治 SY-39-1
 鈴木 裕介 P071
 須田 智 SY-42-2

せ

石 蒼聡 P254
 碩 みはる P128
 関 島良樹 SY-34-1
 仙石 鍊平 SY-21-2

そ

添田 義行 SY-12-1, P332
 曾根 大地 P104
 祖父江 顕 SY-11-2

た

田岡 俊昭 SY-07-2
 埜本 大喜 P231
 互 健二 SY-36-1, P044
 高尾 昌樹 SY-37-4, SY-49-4, EL-06
 高木 翔平 P336
 高瀬 未菜 P338
 高鳥 翔 SY-11-3
 高橋 香代子 P121
 高橋 幸司 P305
 高橋 知未 P329
 高橋 竜一 P263
 高橋 良輔 SY-04-4, SY-35-2
 高畑 圭輔 SY-24-2, P010, P242
 高山 賢一 P206
 田口 友彦 SY-06-3
 田桑 弘之 SY-07-4
 武井 聡子 P252
 武内 敏秀 P337
 竹下 ひかり P152
 武田 景敏 P025
 武田 朱公 SY-15-1, SY-40-2, P272, P299
 武田 涼輔 P074
 竹之下 慎太郎 P185
 竹野下 尚仁 P062

武久 康 P236
 竹脇大貴 SY-48-4
 田代学 P094, P100
 多田聡 P093
 他田真理 SY-17-4
 立花亜由美 SY-03-3
 舘脇康子 SY-03-1
 田中綾 SY-46-3
 田中智子 P145
 田中尚文 P133
 田中佑治 P273
 田中良法 P167
 谷口豪 SY-45-2
 谷向仁 SY-19-2
 田原大資 P230
 田原奈生 P203
 田平万莉奈 P328
 玉田真美 P136
 田港朝也 P343

ち

張潤棋 P149
 チョウ ヨウ P015
 陳俐穎 P083

つ

塚本忠 P304
 都河明人 P105
 月江珠緒 P035
 土嶺章子 P197
 常深泰司 SY-05-4
 角田慶一郎 P077
 坪口晋太郎 P165
 津本学 P107

て

寺田整司 SY-19-4
 寺田達弘 P195
 天白宗和 SY-26-4

と

戸井田真木 P219
 徳田隆彦 SY-05-3, SY-15-3, SY-43-3,
 LS5
 徳武孝允 P069
 富本秀和 EL-13, LS1
 富山貴美 SY-32-4
 鳥居健太郎 P212, P215

な

永井久美子 P095
 永井義隆 SY-41-2
 長尾龍之介 P238
 中川雅喜 P213, P214
 中川原康介 P281

中島誠 P217
 中島円 P117
 永田健一 SY-18-3
 永田智行 SY-30-4
 永田優馬 SY-46-2
 中田葉子 P116
 中桶浩康 SY-24-4
 中西亜紀 SY-14-4, EL-08
 長沼博文 P039
 中根俊成 SY-48-3
 中野博人 P144
 中野将希 P314
 中畑直子 P298
 中牟田なおみ 市民
 中村昭範 SY-43-2
 中村文香 P006
 中村祐 LS12
 中村善胤 P334
 中山顕次郎 P139
 中山聖悟 P140
 中山丈夫 P046
 半井慎太郎 P102
 奈良毬那 P085
 成木迅 SY-29-1, EL-11
 苗代弘 P021

に

西尾慶之 SY-49-1
 西岡菜々子 P320
 西川直人 P112
 西田淳志 SY-30-3
 西田晴菜 P259
 西山康裕 P253
 二橋尚志 P172
 仁平敦子 P067
 丹羽潤 P023

ぬ

貫名信行 SY-50-1

の

野崎和美 P293
 野田明希 P344

は

萩原夕紀 P276
 羽柴哲夫 P247
 橋本翔子 SY-18-1
 橋本唯史 EL-05
 橋本衛 SY-22-3, LS10, MS4, MS5
 橋本道男 P111
 長谷川隆文 SY-10-3
 長谷川典子 市民
 長谷川成人 PS02, SY-17-1, SY-50-4
 羽田沙緒里 SY-39-2, P316

畑純一 SY-12-3
 島山啓 SY-26-2
 島山直久 P040
 服部信孝 EL-10
 服部英典 P271
 羽生春夫 SY-12-2, 交
 濱野忠則 SY-10-1
 早川直希 P029
 林広美 P013
 原範和 P171
 原田真悠子 P297
 坂内博子 SY-38-3

ひ

東晋二 P056
 樋口彰 P284
 樋口真人 SY-15-2
 日熊麻耶 P295
 樋山雅美 SY-29-4, P309
 平田容子 P280
 平野成樹 P302
 平原佐斗司 SY-19-3
 廣瀬匠 P019
 廣田湧 P327

ふ

深津孝英 P311
 福島一欽 P124
 福田智子 SY-26-3
 ブグラ アブドグブル P326
 藤沢知里 SY-47-3, P127
 藤城弘樹 SY-22-4, SY-36-3
 藤田純 P090
 藤田博一 SY-13-1
 藤田佳男 SY-44-2
 藤野雄三 P004
 舟木優佳 P275
 舟本聡学
 古川彰吾 P283
 古田みのり P065
 古見嘉之 P291

へ

別宮豪一 SY-23-3

ほ

彭舟媛 P303
 堀由起子 P355
 本城靖之 P209

ま

舞草伯秀 P194
 前川華澄 P348
 前島伸一郎 P018
 榊田道人 P113

松井 健 P220
 松井 敏史 SY-33-2
 松井 仁美 P123
 松井 美涼 P323
 松尾 宏俊 P235
 松下 幸生 SY-33-4
 松下 正明 SL
 松蘭 構佑 P257
 松田 博史 P190
 松田 実 P278
 松原 悦朗 LS13
 松原 知康 SY-16-4
 松本 奈々恵 P138
 松本 唯 P200
 眞鍋 雄太 P051
 間野 達雄 P335

み

三木 涉 P070
 水澤 英洋 SY-49-3
 水谷 真志 SY-17-2, SY-23-2
 水野 敏樹 SY-20-3
 水野 裕理 P345
 三村 將 SY-37-1, SY-44-4, P038
 三村 悠 P099
 三宅 健介 SY-06-4
 宮崎 将行 P001
 宮崎 友希 P055
 宮下 哲典 P341
 宮田 真里 P009
 宮本 翔伍 P187
 宮本 哲慎 P078

む

村岡 賢 LS5
 村上 一馬 SY-27-4
 村上 秀友 SY-21-1
 村上 玲 P325
 村松 隆 P041
 村松 里衣子 SY-41-3
 村山 繁雄 SY-17-3, P183

も

望月 秀樹 SY-40-3
 茂木 陽介 P080
 元家 亮太 P249
 百田 友紀 P027
 森 悦朗 PS04, SY-49-2, LS7
 森 康治 SY-02-1
 森 隆 P180
 森 秀樹 P166
 森 啓 SY-50-3
 森 美佳 P126
 森 めぐみ P073
 森 友紀子 P226

森川 文淑 P261
 森田 喜一郎 P267
 盛戸 貴裕 SY-18-2
 森本 耕平 P016

や

柳下 聡介 P315
 八木田 薫 P202
 焼山 正嗣 P245
 薬師寺 祐介 SY-08-1, SY-42-1
 安野 史彦 P042
 矢内 凜 P179
 柳沢 大治郎 P351
 矢野 怜 P037
 山川 明子 P339
 山川 みやえ SY-46-4, 市民
 山口 浩司 SY-13-4
 山口 晴保 SY-50-2
 山口 博行 P068
 山崎 真瞳子 P026
 山下 和人 P036
 山下 謙一郎 P196
 山城 一雄 P216
 山田 薫 SY-07-1
 山田 智 P072
 山田 茂樹 SY-09-1
 山田 英忠 P175
 山田 正仁 SY-08-4, SY-22-2
 山中 宏二 SY-40-4
 山村 隆 SY-04-2
 山本 寛二 P289
 山本 翔 P268
 山本 直樹 P318
 山本 諒 P198
 山本 良太 P161

よ

横井 風兒 P246
 横田 修 SY-16-1
 横山 和正 SY-48-2
 吉井 りつ SY-23-1
 吉崎 崇仁 P251
 吉田 幸祐 P204
 吉田 眞理 SY-14-3
 吉武 亜紀 P301
 芳野 弘 SY-47-4, P142
 吉原 亨 SY-28-4
 吉山 顕次 SY-30-2

り

劉 暁吉 SY-13-3
 劉 珊 P258

わ

若林 朋子 EL-03

和田 一孝 P239
 和田 健二 LS18
 和田 幸典 SY-37-5
 和田 隆史 P147
 渡邊 一久 P131
 渡邊 捷太 P181
 渡邊 真哉 P282
 渡部 博貴 SY-11-4
 渡辺 宏久 SY-12-4
 渡邊 裕美 P168
 綿村 直人 SY-18-4

A

Alan Jeffrey Thomas PS03, LS9

C

Christopher H. van Dyck PS05
 Chu Yung-Ning P342

I

Ian Reid Alexander Mackenzie PS01, SY-02-2
 Intiaz Ahmed P330

J

Jaren Landen SY-25-4

L

Lei Liu SY-32-2
 Liu Yingxu P014

M

Matsubayashi Taiki P075

S

Sebastian Palmqvist MS2
 Shinohara Mitsuru P319
 Stephane Epelbaum SY-25-3
 Supakul Sopak P184

T

Taira Makiko P011

Y

Yao Zhiwei P159

Z

Zeng Derong P129

協賛・共催・出展企業団体一覧

第42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42回日本認知症学会学術集会 会長 池田 学

IQVIA ジャパン グループ	株式会社ツムラ
株式会社アラヤ	帝人ファーマ株式会社
EA ファーマ株式会社	株式会社テックドクター
エーザイ株式会社	東和薬品株式会社
エーザイ株式会社メディカル本部	株式会社トータルブレインケア
MIG 株式会社	株式会社奈良栗田書店
MSD 株式会社	日本ケミファ株式会社
株式会社 ERISA	日本イーライリリー株式会社
大塚製薬株式会社	日本ブレインバンクネット
大塚製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ部	株式会社 日本文化科学社
小野薬品工業株式会社	日本メジフィジックス株式会社
株式会社ガリバー	ノックオンザドア株式会社
クラシエ薬品株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
興和株式会社	パラマウントベッド株式会社
サウンドウェーブイノベーション株式会社	PDR ファーマ株式会社
シスメックス株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
株式会社島津製作所	富士レビオ株式会社
新興医学出版社	株式会社 FRONTEO
住友ファーマ株式会社	株式会社 Medixpost
住友ファーマ株式会社 メディカルサイエンス部	持田製薬株式会社
セリスタ株式会社	モデルナ・ジャパン株式会社
ソニー株式会社	株式会社リコー
ソニーネットワークコミュニケーションズ株式会社	ルンドベック・ジャパン株式会社

(50音順, 11月1日現在)

日本認知症学会 2023年賛助会員 (50音順)

エーザイ株式会社	IDS部
小野薬品工業株式会社	総務部 総務一課
ジョージ・アンド・ショーン株式会社	
第一三共株式会社	ディスカバリー第三研究所
武田薬品工業株式会社	リサーチ ニューロサイエンス創薬ユニット
帝國製薬株式会社	臨床開発部
株式会社トータルブレインケア	
日本ケミファ株式会社	医薬営業部 研究会企画担当
日本メジフィジックス株式会社	営業本部 マーケティング部(中枢・循環器グループ)

— 編集委員 —

荒井啓行, ○池田 学, 井原涼子, 猪原匡史, 浦上克哉, 小野賢二郎, 數井裕光, 古和久朋
西道隆臣, 阪井一雄, 島田 斉, 清水聰一郎, 武地 一, 長田 乾, 橋本 衛, 羽生春夫
樋口真人, 本井ゆみ子, 森島真帆, 和田健二

(五十音順, ○委員長)

Dementia Japan Vol 37 No 4 (October)

日本認知症学会誌

発行日：2023年10月15日発行（年4回15日発行）

発行人：岩坪 威

編集：日本認知症学会誌編集委員会

発行：一般社団法人日本認知症学会

学会事務局：〒169-0072 東京都新宿区大久保2丁目4番地12号

新宿ラムダックスビル

(株)春恒社 内

Tel: 03-5291-6231 (代) Fax: 03-5291-2176

e-mail: jsdr-office01@shunkosha.com

一般社団法人日本認知症学会ホームページ

<https://square.umin.ac.jp/dementia/>

印刷：笹氣出版印刷株式会社



This printed matter is the environmental consideration goods which used the printing materials which suited the green standard and the green printing authorization factory printed.
Ink is using environment-friendly vegetable oil ink.

大人気書籍の改訂版が完成!

症候学から見極める認知症

最新刊!

編著：池田 学（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 教授）



池田学先生ご編著の大人気書籍「日常診療に必要な認知症症候学」が全面アップデート!

生活するうえで問題になっている症状は何か、その背景の異常は何かを理解し、実際の治療、生活支援につなげるためのポイントを丁寧に解説! 症候を正しく見極めること、そして、その人の生活史や家族、周囲の環境に目を向けた関わりを学ぶ一冊。新しく加わったコラムでは、今、大注目の認知症の薬物療法や認知症と感染症についても紹介。

主要目次

第I章 総論

1 認知症診療における症候学的重要性 / 2 神経心理学的検査と症候学 / 3 画像と症候学

第II章 認知症をきたす疾患の症候学

1 アルツハイマー病の症候学 / 2 血管性認知症の症候学 / 3 レビー小体型認知症の症候学 / 4 前頭側頭葉変性症の症候学 / 5 大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺の症候学 / 6 正常圧水頭症と慢性硬膜下血腫の症候学

第III章 症候学 各論

1 せん妄 / 2 うつとアパシー / 3 注意障害 / 4 遂行機能障害 / 5 記憶障害 / 6 幻覚 / 7 妄想 / 8 常同強迫行

動 / 9 食行動異常 / 10 睡眠関連症状 / 11 失語および関連言語症状 / 12 失行症 / 13 相貌認知障害 鏡現象

第IV章 症候学から生活支援へ

1 自動車運転 / 2 症候学から認知症の人を理解する—在宅支援を中心に—

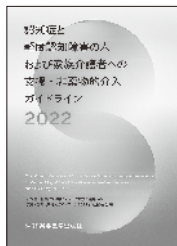
コラム

1 認知症と口腔機能—歯科との連携— / 2 介護保険制度と認知症ケア up to date / 3 認知症に対する薬物療法 up to date / 4 認知症におけるPET 画像診断 up to date / 5 認知症と感染症 (主にCOVID-19 に関して) / 6 右側頭葉優位型の前頭側頭型認知症について

認知症の人にかかわるすべての方々、必見!

認知症と軽度認知障害の人 および家族介護者への 支援・非薬物的介入 ガイドライン 2022

著：「認知症と軽度認知障害の人および家族介護者への 支援・非薬物的介入ガイドライン2022」作成委員会



B5判 96頁

認知症の治療とケアに最も重要なのは、真摯に向き合い、新しい知見に基づいて症状や環境に適した最良の選択を行おうとする姿勢。言語やコミュニケーションに特化した介入から、音楽療法など、薬に頼らないケアの方法について最新のエビデンスをわかりやすくまとめて解説! 当事者だけでなく、支援者についてのケアに関する知見も掲載!

●定価：本体価格3,000円+税
消費税10%込 (3,300円)
ISBN：978-4-88002-121-8

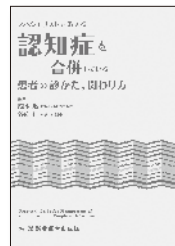
主要目次

Chapter 1 ガイドラインの概要、Chapter 2 Clinical Questionとステートメント・解説。(CQ1 認知症とMCIの人に対する支援・非薬物的介入(言語・コミュニケーション) / CQ2 認知症とMCIの人に対する支援・非薬物的介入(言語・コミュニケーション以外) / CQ3 認知症とMCIの人の家族介護者に対する支援・非薬物的介入 / CQ4 認知症やMCIの人と家族介護者の両者に対する支援・非薬物的介入)、Chapter 3 検索履歴と構造化抄録

認知症になった後も円滑に診療が受けられることを目指す!

スペシャリストが教える 認知症を合併している 患者の診かた、関わり方

編集：成本 迅（京都府立医科大学教授）・谷向 仁（京都大学准教授）



B5判 120頁

病気になったら適切な医療を受けたい。そのために、どんな工夫が必要なのか、さまざまな職種、各診療科のキーパーソンが、認知症のひとの身体疾患の診かたをわかりやすく解説しました。入院時から退院支援を始める視点は、職種を問わず知っておきたい。

●定価：本体価格3,700円+税
消費税10%込 (4,070円)
ISBN：978-4-88002-116-4

主要目次

第1章 病棟における認知症対応のポイント
第2章 病棟における認知症の身体合併症対応のポイント
第3章 退院に向けた地域資源との連携のポイント



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8
TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

http://www.shinkoh-igaku.jp
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp

Lilly

世界中の人々の
より豊かな人生のため、
革新的医薬品に
思いやりを込めて



日本イーライリリーは製薬会社として、
人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう、
がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、
成長障害、疼痛などの領域で、日本の医療に貢献しています。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5-1-28
www.lilly.co.jp



パーキンソン病治療薬・レビー小体型認知症に伴うパーキンソニズム治療薬(レボドパ賦活剤)

トレリーフOD錠25mg

パーキンソン病治療薬(レボドパ賦活剤)

トレリーフOD錠50mg

TRETRIEF[®] ゾニサミド口腔内崩壊錠
劇薬・処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、
電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間/月—金 9:00—17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>



予想外の論文を発見し 新たな着想を得る 研究の大幅な効率化を実現

FRONTEO独自の自然言語処理AI技術を用いた論文探索AIシステムです。単語や文章、仮説を入力すると、AIがPubMed*に掲載されている膨大な論文情報から、関連する論文情報を即時検出・解析します。人の作業では膨大な時間を要していた作業が大幅に効率化されることに加え、従来のキーワード検索では発見できなかった情報や、検索者によるバイアスの掛からない情報を見つけることが可能となり、医学・創薬研究における客観的・網羅的な分析を実現します。企業・機関が独自に保有するデータを読み込ませるなどのカスタマイズにも対応する、拡張性の高いアプリケーションです。

(特許登録番号：特許第6976537号)

* 米国立医学図書館の国立生物科学情報センターが運営する生物医学領域の論文データベース。
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

KIBIT Amanogawaの特徴

アンバイアス (Unbiasedness)：膨大な数の論文を客観的・網羅的に解析

膨大な論文情報を、研究者の知識・関心や掲載ジャーナルなどの影響を受けることなく、AIが客観的・網羅的に解析。単語や文章を関連性・類似度に基づいてベクトル(数値)に変換し、位置情報として提示するため、結果を一目で把握できます。

セレンディピティ (Serendipity)：予想外の発見に出会う確率を上げる

ベクトル変換技術により、キーワード検索では見つけられなかった予想外の情報や文献も検出。「ガンは除く」など不要な要素を除外した検索も可能なため、他領域や未知の情報へのアクセスも効率的に行えます。

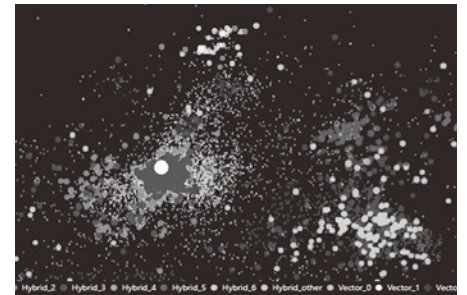
ディスカバリ (Discovery)：新たな着想を得る

KIBIT Amanogawaでの発見や気づきから新たな着想を得て、研究の進展やさらなる探索につなげることができます。

KIBIT Amanogawaの機能

Space Map

論文情報の解析結果を[Space Map]に表示。1つ1つのドットは各論文を示します。概念的に近い内容の論文の多さや類似度が色・位置関係から把握でき、同 Clusterでも離れた場所にある論文などから新たな着想や仮説のヒントを得ることができます。



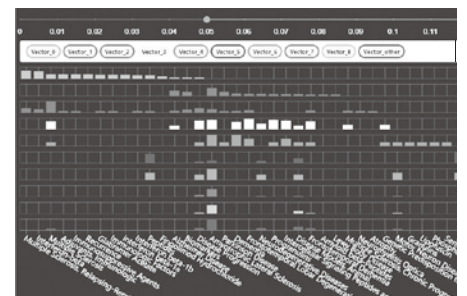
Word Cloud

冠詞などの一般語を排除し、分子名や疾患名、医学用語など研究上の意味を持つ単語のみで構成。一般語のノイズなしに必要な情報を視覚化します。



Terms Frequency

各グループに含まれる内容について、Mesh Termやその登場頻度を切り口に提示します。



PROGRESS | Japan
IN MIND | Psychiatry & Neurology
Resource Center

精神医学・神経医学界を支援するための医学情報ウェブサイト

Progress in Mind Japan Resource Center

精神・神経疾患領域に特化したルンドベックが最新の医学情報を提供

最新学術情報

国内外の医学誌・医学会における研究発表や注目のトピックスを日本語で紹介
ジャーナルニュース/学会ハイライト/文献レビュー

エキスパートによるインサイト

第一線で活躍されているエキスパートのインタビューシリーズ「精神医学クローズアップ」/
オンデマンド動画/ウェビナー開催

ナレッジライブラリー

精神科領域の評価尺度一覧/脳のイメージ素材集「Image Bank」/THINC-it*など



japan.progress.im
URLまたは2次元コードからご登録をお願いします



ルンドベック・ジャパン株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門四丁目1番17号 神谷町プライムプレイス

LuJ-A5-2022-PIM

届けたいのは、
夢、希望、
いつもの日々。



誰もが病と隣り合わせで生きている。
もしものときも、
変わらない日常がつづくように。
新薬で、すこやかな未来を届けたい。
独創的なアプローチで、
私たちは挑戦をつづけます。

Only Ono

小野にしかできない挑戦がある。

ONO 小野薬品工業株式会社

日本ケミファ 認知症領域のジェネリック医薬品

NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬・処方箋医薬品^注

メマンチン塩酸塩OD錠 5mg・10mg・15mg・20mg 「ケミファ」

〈メマンチン塩酸塩口腔内崩壊錠〉

製造販売元：日本ケミファ株式会社

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

劇薬・処方箋医薬品^注

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg 「ケミファ」

〈日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠〉

ドネペジル塩酸塩OD錠 3mg・5mg・10mg 「ケミファ」

〈ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠〉

製造販売元：日本ケミファ株式会社

アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬・処方箋医薬品^注

リバスチグミンテープ 4.5mg・9mg・13.5mg・18mg 「YP」

〈リバスチグミン経皮吸収型製剤〉

製造販売元：祐徳薬品工業株式会社

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

- 効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。



販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

2021-11