

共同プロジェクト拠点中間報告書

拠 点 名 称	認知症研究拠点			
プロジェクト代表者	所 属	大学院医学研究院	職 名	教授
	氏 名	矢部 一郎		
認 定 期 間	令和4年4月1日 ～ 令和9年3月31日（5年間）			
拠点の活動テーマ	持続可能社会の実現に向けた世界トップレベルの認知症関連研究の推進と社会実装			
1. 拠点の概要				
(1) 背景・必要性・目的 ① 目的・目標 超高齢化社会において、認知症患者数は令和7年に約700万人になると予想されている。日本政府は平成27年に「認知施策推進総合戦略（新オレンジプラン）」を提示し、令和元年に「認知症施策推進大綱」を閣議決定した。これらで示されているように認知症の急増とその対策は喫緊の課題である。 さらに北海道において、就業者における65歳以上が占める割合が全国トップクラスである一方、65歳以上の15%が認知症に瀕している。北海道の社会基盤を持続可能とするために、予防（未病時の治療）が絶対的に必要である。 このような社会ニーズに対し、「認知症を予防・早期発見・診断・治療・ケア・病理診断までシームレスに連携する認知症研究の拠点」を本学に確立する。従来、個別に進められてきた認知症研究を統合すること、さらに「予防と共生」の視点も加えて、ITやAIなどの最新技術を駆使し、地域ネットワークを構築する。さらに、量子技術とニューロモジュレーション技術を含む革新的な視点をAMEDムーンショット型研究開発事業から加える。 このような革新的な方法から、地域を支える社会の実現までを有機的に連携させた総合科学領域は、本学の事業にこれまでなく、本拠点は、本学の研究基盤になるとともに社会実装を意識した新たな大学の在り方を全国の国立大学の中にも示すことができる。さらに、開発される新規技術の特許ライセンスなどを基盤に、経済的に持続可能な総合的研究治療を実施する拠点となるので、若手人材育成、産学連携から新規産業の創出が達成される取り組みである。 ② 必要性 本学はこれまでも認知症研究や診療を実施して業績を積んできた。さらに令和3年度から、新規革新的認知症研究・治療法を実施するAMEDムーンショット型研究開発事業も開始された。本拠点ではこれらの基盤的取り組みと新規の取り組みを統合し、社会実装まで昇華させるものである。少子高齢化が日本で最も先行する北海道において必須の取組であり、本拠点認定を受けることにより複数の共同研究が計画・実施されることが予測されることから、本学の科学研究力のさらなる増進、外部資金獲得や受託・共同研究収益の増加、特許申請の増加等が見込まれる点において、本学が指定国立大学法人として指定されることの実現に資するものとなる。 ③ 実績（令和2～3年度） ・ AI学習による認知症のスクリーニングシステム、画像診断システムの開発を行った。 ・ 通常診療の中でバイオバンクリソースの収集を行った。 ・ 機能性食品素材セラミドによる認知機能維持を小規模ヒト試験で確認した。 ・ 新規革新的認知症研究・治療法を開発するAMEDムーンショット型研究開発事業が開始された。 (2) 中期目標・中期計画との合致 中期計画Ⅰ－1－①－2「少子高齢化、人口減少、産業衰退、食料危機、カーボンニュートラルの実現など、地域における世界共通課題の解決を志向した、自治体、企業、他大学など、多様な組織との連携を構造的に強化することで、地域に密着した協働体制のもと、生産性の向上、雇用の創出、人材育成などを牽引し、課題先進地域である北海道の課題解決に貢献する。」に合致し、自治体や企業と連携し、少子高齢化社会に対応するための地域ネットワーク構築及び人材育成を目指す。また、Ⅰ－3－④－1「客観性のある論文業績データに基づく分析結果を根拠として、本学が世界に伍する融合研究領域を抽出する手法を構築する。その上で、構築された手法により抽出された研究領域を発展させる有望な研究者や研究グループ等を実際に選考して異分野融合研究を促進する施策を全学的規模で実施する。」に合致し、認知症関連研究を異分野融合研究により発展させることができる。 (3) 活動計画・期待される成果 本拠点において、認知症と共生できる社会実現と、認知症の病態解明を基盤とした予防方策と治療実装を目指す。また、全ての期間において、本計画を実働するための外部資金獲得を目指すとともに、組織の拡充に努める。				

1) 一般社会における認知症の実態を就労状況含め調査し解明する。

大学院保健科学研究院では、平成24年度から総務省SCOPEでの受託研究「自律型健康増進・生活支援のための地域サポート技術の開発検証」により、北海道岩見沢市及びツルハドラッグと共同で産学官地域による遠隔健康相談システムの実証実験を行ってきた。この実証実験では、看護師や保健師がWeb会議システムにより、遠隔での市民を対象に健康測定の説明やそれらの結果をもとにした健康相談に関わる方法を確認した。今後、これらのシステムに認知症機能評価及び、それをもとにした適切な介入ができる総合的な地域サポートシステムの開発・評価を行う。

また、フィールド研究として、令和元年、岩見沢市から大学院保健科学研究院に、従来の地域でのフレイル予防に加えて、認知症の地域ケアシステムに関する共同検討の打診があった。その打診をもとに、認知症予備軍である岩見沢市在住の高齢者を対象とした認知機能に関する研究も開始し、令和4年度から岩見沢市での市民を対象とした認知症の早期予防の取り組みを開始する準備を進めている。これらの経験や準備状況から、地域を結ぶネットワークの構築と運用に関しては、ただちに実施可能な環境が整っており、認知機能の評価・スクリーニングの実施と介入と両輪ですすめる。今後脳トレーニングを付加したケアシステムの開発・評価を進める。さらに、岩見沢市の他、室蘭市、札幌市清田区と健康づくり連携協定の締結及び覚書を交わしており、地域住民を対象とした実証フィールドでの実証の経験を有している。既に、岩見沢市では、北海道大学COI (Center of innovation) 「食と健康の達人」拠点の一環としてICTによる健康コミュニティの構築に取り組んでおり、健康・医療・介護の各情報を連携したシームレスなデータベース基盤の構築が進んでいる。本学と岩見沢市とを結んだネットワークは20年の歴史を有しており、現状においても岩見沢市自治体ネットワークセンターと本学情報基盤センター間に専用線が敷設されている。現在においては、一般のインターネットにVPNを活用して接続しており、今後、5Gネットワークを利用した高速ネットワークの活用したネットワークシステムの開発を検討する。

さらに、大学院保健科学研究院では、医療システム研究・医療技術評価研究に積極的に取り組んでいる。医療システム研究では、システムダイナミクスによる医師数等医療従事者数の将来予測や、地図情報システムにより、例えば、脳血管疾患の救急搬送のシミュレーション、線形計画法による脳神経外科の遠隔医療の可能性予測などの実績がある。さらに、医療技術評価に関しては、脳神経領域の細胞治療や泌尿器領域におけるダヴィンチ手術など最先端医療技術の経済評価、陽子線治療における新しい医療技術評価の概念の提案などを試みている。これらの経験をもとに、今後、認知症患者数の診断・評価に関わる将来推計及び、認知症ケアシステムの社会での視点による費用対効果分析等を行う。

2) 認知症病態を解明する。

① バイオバンクリソースの確立

本研究は認知症を含めた神経疾患の病態解明を目的として、(i) 北海道における神経疾患の剖検体制を普及させること、(ii) 長期縦断研究を行い、症候学に基づいた正確な臨床情報を伴った種々の分子生物学的解析に最適化されたブレインバンキング及び血漿・髄液等の生体試料を収集し、バイオバンクリソースを確立していく。

② 症候学を基盤とした認知症の適切な評価・理解を推進する。

これまでの認知症研究において、社会にとつての認知症という視点、病気としての認知症という視点、そして、早期発見・予防としての視点はあがるが、患者個々の認知機能障害の詳細を見るということの重要性が顧みられなかったことに問題点を見出した。そのため、(i) 認知機能障害のパターン判断のスクリーニング検査の確立(遠隔でも可能なもの)と、アプローチ方法・社会参加・就労のマッチングに関するエビデンスの確立と、地域ネットワークでの実践、(ii) 認知症の評価・介護を担う人材育成・啓蒙を行う。

③ 脳内微小炎症を標的とした探索的研究を行い病態解明する。

量子技術とニューロモジュレーション技術から、より革新的な視点を加えて超早期診断と治療標的を単離する探索的研究を行う。

3) 認知症の早期発見に努める。

① バイオバンクリソースからのバイオマーカー開発

2) ①により確立したバイオバンクから、マルチオミックス解析、バイオマーカーの探索を行う。これまで脳検体蓄積の強化、他施設との連携の強化を行ってきた。得られた検体からゲノミックDNA、RNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異検出、RNAシーケンスによる発現定量を行い疾患特異的な変異の検出を試みる。また、質量分析法を用いて脂質やタンパク質、糖鎖などの定量を行い、解剖学的部位や臨床情報との相関を解析する。詳細な臨床情報にリンクさせたバンキングを目指す。近年、認知症発症に脳内微小炎症が関連するとの知見が蓄積され、それを元にした認知症の早期発見、早期治療が望まれている。本学にて令和2年度に採択され、令和3年度より研究開発が始まったAMEDムーンショット型研究開発事業では、認知症発症時の脳内微小炎症形成をナノポア、ダイヤモンドナノセンサーなどの最先端量子技術を用いて血中、尿中などの炎症関連の細胞、タンパク、核酸、エクソソームから検出する技術を開発している。本拠点形成事業では、当該プロトタイプ測定系を小型化し、社会実装を目指すとともに北海道大学病院、関連病院の患者検体を用いてデータを蓄積し、臨床情報などとあわせてAIにて解析、認知症を超早期に発見できる新規バイオマーカー候補を複数得る。本取組にてこれら候補分子の認知症誘導への機能を詳細に解析するとともに、炎症誘導に関連する分子に対しては、それら分子の微小炎症誘導機構の抑制法、活性化法を開発し、治療応用するとともに特許化する。

② glymphatic systemに着目した新規画像診断法の開発

軽度認知障害(MCI)段階において血液・髄液検査、認知機能検査などに加えて、017標識水を用いた水動態MRI(glymphatic system解析)を含めた多変量MRIデータを取得し、コホートデータとして追跡を行う。臨床

診断あるいは病理診断にて最終的にAD、DLB、FTD等に診断されたグループにおいて、それぞれMCI段階で取得されたデータのAI解析を行い、MCI段階での多変量MRIデータによる認知症性疾患を鑑別する予測モデルを構築する。多変量MRIをMCI段階における認知症性疾患の予測バイオマーカーとして確立し、診断基準の構築を目指す。また、多変量MRIに加えて環境因子データも蓄積することで、MCI期における適切な予防介入手段の開発につなげる。多変量MRIデータは様々な研究グループが利活用できるように公開する。

③ 歩行撮影による認知症スクリーニングシステムの開発

歩行を撮影するだけで全身を対象とした数万の特徴量を算出する革新的歩行解析方法を開発し、ロコモティブシンドロームやフレイルなどの加齢性変化や神経変性疾患、生活習慣病等の臨床情報が紐づいた歩行情報データベース（多施設臨床研究）構築を開始する。歩行情報データベースとAIの応用による認知症スクリーニングシステムの開発を行う。

④ 症候学を基盤とした認知機能のエビデンスある計測と認知症診断（スクリーニングを含む）方法の開発と認知症のAI診断ソフトウェアの開発

従来の認知機能評価は長谷川式簡易知能評価スケールやMini-Mental State Examinationに代表されるように、症候学の視点が十分に反映されていない。本研究では言語機能等も含め症候学を重視した評価方法を確立するとともに、AI診断ソフトウェアの開発を目指す。

⑤ 遠隔／広範囲な地域ネットワークの実現と介入：IT技術、AI搭載、地域ネットワーク、費用対効果分析、AIトレーニング、就労マッチング認知機能

従来の認知機能評価方法は、神経心理学の専門家が対面で施行していたが、対象者の増加と広範囲な対象に対して、遠隔で、効率よく施行することが求められている。しかし、遠隔で可能な簡便な評価方法は、学術的な検討が散見されるのみで、科学的なエビデンスを備えたゴールドスタンダードがない。そこで、大学院保健科学研究所高次脳機能創発分野（寄附分野）では、これまでの認知機能の知見を踏まえ、遠隔でできる認知機能評価方法の検証を開始している。これを洗練し、認知症／MCIの早期発見と、適切な類型分類が可能なツールとしての、認知機能評価方法を確立し公開する。

また、介入に関しては、脳機能創発とケアサイエンスの視点でアプローチする。脳機能創発に関しては、脳トレーニングの効果について、脳機能の専門性の高い視点から、どのような認知システムに、どの時期に、どの頻度でトレーニングを行えば有効か、などの内容を考慮した学術的な研究は少ない。また、遠隔でのトレーニング効果の検証もない。そこで、高次脳機能創発分野では、トレーニング内容を神経心理学の視点から十分に吟味し、能率よい方法を確立し、広く活用できる方法を広範囲な地域で展開する。デジタル化普及・メタバース空間の構築を試みるとともに、対象となる認知症患者／MCI患者を確実に包含するべく通いの場への遠隔支援を行うなど、デジタルデバイドを解消する。

⑥ ゲノム医療体制の構築

polygenic risk score等によるゲノム診断法開発と生命倫理に基づく遺伝子診断手順を策定する。

⑦ 検診事業を利用した健常者データベース構築

検診事業を活用することにより、脳MRIやFDG-PET等の健常者データベースを構築し、3) ②における新規画像診断法のAI解析のベースデータとする。また、MCI含め早期認知症症例の検出に努めるとともに、その臨床情報、生体試料を蓄積する。

4. 認知症を予防・治療する。

前項目までの取組から認知症の超早期診断が可能となるので、認知症患者への超早期の介入が可能となる。本取り組みでは認知症への予防・治療法として抗体薬、低分子薬による微小炎症抑制に加えて、特にニューロモジュレーションを用いた新規治療法開発を行う。既に、北海道大学病院ではてんかんに迷走神経刺激（VNS）、パーキンソン病に脳深部刺激療法（DBS）を用いて一定の効果を得ている。さらに、米国では2018年にVNSが関節リウマチ、炎症性腸疾患に用いた臨床研究が承認され、効果がLancet Rheumatology等に報告された。本取り組みではVNSとDBSに合わせて、本学の発見であるゲートウェイ反射（特異的な神経回路による特異的な血管部の透過性の変容）の人為的介入を基盤に認知症への新規のニューロモジュレーション法を開発、その作用機序を人検体、マウスモデルにて分子レベルまで解明する。これらニューロモジュレーション法においては患者に負担の少ない超音波、磁気などを用いた非侵襲的な方法の開発、機器の小型化も実現する。治療効果は、前述までの取組で得られた認知症の微小炎症マーカーなどの情報をもとにAIで解析し、ニューロモジュレーションの介入時期、強度を調節し、さらに、セラミド／エクソソームによる予防法と融合させる。

5) 1)～4)を統合し、認知症予防及び共生方策の実装を目指す。

ケアサイエンス導入による、標準化した「共生」手順策定を目指す。

症候学を理解して評価を実践し、介護を担う人材育成を目指す。

認知機能障害への介入方策、社会参加・就労支援に関するエビデンスの確立を目指す。

2. 活動内容・進捗状況

1) 一般社会における認知症の実態を就労状況含め調査し解明する。

北海道の認知症患者数推計、認知症ケアシステムと関連する脳卒中医療体制の評価と最適配置、新規医療政策導入に係る費用対効果推計、医療資源及び地域の社会経済的特徴を包括的に評価し、地域特性に適した認知症ケアシステム導入に向けた基盤を構築した。

また、新規アルツハイマー病治療薬が承認・発売された後、国の費用対効果評価制度における分析対象に選定され、今後、臨床での使用が進むにつれてランダム化比較試験で露見しなかった課題が生じることが懸念されることから、このような課題に対応するため、臨床診療及びレセプトデータを活用したアルツハイマー病治療薬の医療技術評価に向けて共同研究体制を構築した。

2) 認知症病態を解明する。

① バイオバンクリソースの確立

認知症を含めた神経疾患の病態解明を目的として、(i) 北海道における神経疾患の剖検体制の普及、(ii) ブレインバンキング及び血漿・髄液等の生体試料の収集など、バイオバンクリソースを確立するための取組を行った。

② 症候学を基盤とした認知症の適切な評価・理解を推進する。

北海道大学病院精神科神経科において脳神経内科、脳神経外科、放射線診断科、核医学診療科、リハビリテーション科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、歯科と連携して行っているもの忘れ検査入院の患者のうち「精神疾患データベースの構築・利活用により精神疾患の病態を解明しその障害を支援するための研究」及び「生物学的なデータに基づく精神神経疾患の新たな診断分類と病態解明に関する探索的研究」のいずれにも参加するものを対象として、認知機能に関する横断的な症状確認、血液・髄液等の生体資料の収集を行った。このように大学病院として専門性の高い医療の提供とともに円滑な認知症診療を実践することで、認知機能の低下を認める患者の長期に自立した活動を支援し、認知症における行動・心理症状(BPSD)に対する適切な治療や介入方法を提案することを目指すとともに、アミロイド抗体医薬の投与に適切な判断や提言を行う。

また、今後、対象者がどのような経過をたどり、どのような社会機能の課題と直面するかについて考察するため、新たに縦断的な症状の評価を行う臨床研究「脳脊髄液バイオマーカーと関連する中高年期にみられる抑うつ、不安、アパシーの変化の縦断的検討」を計画した。これらの研究成果を社会に還元するため、今後はBPSDに対する介入の普及に向けて認知症の評価・介護を担う人材育成・啓発を行う予定である。

③ 脳内微小炎症を標的とした探索的研究を行い病態解明する。

18の認知症、認知症疑い症例に対して脳磁図検査(開眼5分間の記録を2回)を施行し、得られた脳磁図活動に対して周波数解析を行った。なお、全症例に対して複数回の検査を施行することを予定している。

3) 認知症の早期発見に努める。

① バイオバンクリソースからのバイオマーカー開発

認知症を超早期に発見するバイオマーカーの探索に向けた微量測定プラットフォームの改良を目指して、その基盤となる量子技術の改良と適用を実施した。AIナノポアを用いたナノ粒子の計測系では、新型コロナウイルスの α 、 β 、 γ 、 ϵ の各亜型について、粒子表面の電気的性質を測定・パターン化し、それらを識別できるように機械学習を実施した。また、それらの識別アルゴリズムを用いて、新型コロナウイルス感染患者の唾液をAIナノポアにより測定・分析することにより、qPCRと同程度かそれ以上の速度と精度で患者唾液中に含まれる各亜型のコロナウイルスを識別することに成功した。さらに、認知症の発症と増悪のリスクとなる神経組織の微小炎症の発症メカニズムについて、主に免疫細胞からのサイトカインによる微小炎症発症の原因となる組織非免疫細胞での「IL-6アンブ」と呼ばれる炎症増幅サイクルの分子基盤の解明に取り組んだ。その中で、炎症性サイトカインTNF α による炎症反応と「IL-6アンブ」増悪に関与する制御因子の同定に成功した。今後はこれらの基盤を活かして認知症患者の血液中のリスク関連バイオマーカーの探索を実施する予定である。

② glymphatic systemに着目した新規画像診断法の開発

アルツハイマー病治療薬であるレカネマブの投与適応判断を目的として、MCI又は軽度認知症患者43人に対して多変量MRIを撮像した。また、鉄沈着が評価可能な最新の撮像法である定量的磁化率マッピング(QSM)による撮像を行った。脳実質の鉄沈着はglymphatic systemと関連していると考えられており、認知症の予測モデル構築に重要なデータになると期待される。さらに、レカネマブを投与した患者11人にはフォローアップのMRIも撮像し、治療経過や副反応の有無を追跡中であり、今後、多施設と連携して症例をさらに蓄積する予定である。

加えて、017標識水の髄腔内投与を用いた水動態MRIを、認知症又は正常圧水頭症が疑われる患者10人に実施した。これまでのところ、本手法が有害事象なく施行可能で髄液の水動態を追跡できる造影MRI法であることが確認されつつあり、現在は中間解析をまとめている段階である。また、MRI用ファントムとラットを用いた動物実験において、017標識水の水動態MRIの定量性を向上させる新しい撮影法を開発したことから、本方法をヒトにおける017標識水MRIに応用する。

③ 歩行撮影による認知症スクリーニングシステムの開発

歩行撮影とAIの応用により、設置場所、撮影者を選ばず、歩行を1回のみ撮影するだけで各種の運動器疾患を高い精度で予測できるシステムを開発した。また、認知症スクリーニングシステム開発に必要なロコモティブシンドローム、健常高齢者のデータベースを構築した。

④ 症候学を基盤とした認知機能のエビデンスある計測と認知症診断(スクリーニングを含む)方法の開発と認知症のAI診断ソフトウェアの開発

TOPPANホールディングス(株)と共同で、特定の表面抗原を持つエクソソームを高感度にデジタル検出するシステム「Immuno-digital invasive cleavage assay (idICA)」を開発した。また、idICAとバイオバンクリソースを利用し、プレクリニカル期のアルツハイマー病(AD)病理を血液中Ab結合型エクソソームで評価する診断システムの開発を行っており、MCI、AD患者を含む30人でのパイロット試験で良好な結果を得て、多数例での性能評価試験を実施中である。なお、本研究を含む共同研究を推進するため、TOPPANホールディングス(株)と令和

5年度に産業創出部門「認知症包括研究部門」を開設した。

また、認知症に関連する基礎研究として、様々な医用画像を対象としたAI基盤技術を構築した。具体的には、眼底画像から疾患の重症度を推定するAIモデル、MRI画像からのアミロイドβ沈着度合いを推定するAIモデルを中心とした医療分野に貢献するAI基盤技術を構築した。

⑤ 遠隔／広範囲な地域ネットワークの実現と介入：IT技術、AI搭載、地域ネットワーク、費用対効果分析、AIトレーニング、就労マッチング認知機能

大学院保健科学研究所高次脳機能創発分野（寄附分野）において、認知症／MCIの早期発見と、適切な類型分類が可能なツールとしての認知機能評価方法を確立するための取組を進めた。

また、トレーニング内容を神経心理学の視点から十分に吟味するとともに、能率のよい方法を確立し、広く活用できる方法を広範囲な地域で展開するためのデジタル化普及・メタバース空間の構築、認知症患者／MCI患者を確実に包含する遠隔支援等を行った。

⑥ ゲノム医療体制の構築

polygenic risk score等によるゲノム診断法開発と生命倫理に基づく遺伝子診断手順を策定した。

⑦ 検診事業を利用した健常者データベース構築

検診事業を活用することにより、脳MRIやFDG-PET等の健常者データベースを構築した。また、MCI含め早期認知症症例の検出及び臨床情報、生体試料の蓄積を行った。

4) 認知症を予防・治療する。

① 食物セラミド摂取による認知症改善

（株）ダイセル等と共同で、植物セラミド摂取による認知症改善作用に関するヒト介入試験（有効量評価試験、40人）を実施し、論理的記憶等を含む認知機能の改善を確認した。現在、試験結果を基に決定した有効量を用いた大規模ヒト介入試験の準備を行っている。

② エクソソーム投与による高次脳機能障害改善

エクソソーム経鼻投与による虚血性脳損傷及びくも膜下出血後の高次脳機能障害改善効果に関する基礎的検討を踏まえ、有効性を確認し論文発表を行った。また、経鼻投与されたエクソソームが嗅神経もしくは三叉神経を通じて脳内に分布しマイクログリアの炎症制御を行っていることを明らかにした。なお、エクソソーム経鼻投与技術について特許出願を行っている。また、幹細胞培地からの効率的なエクソソーム抽出機器を（株）ダイセル等と開発し、同様に特許出願を行っている。

その他、脳出血患者に対する幹細胞移植の治験を遂行している。評価項目に認知機能検査を取り入れ、エクソソーム投与1年後の患者における変化を検証する。

③ 北海道大学病院軽度認知障害センターの立ち上げ：

令和5年10月に北海道大学病院軽度認知障害センターを設置し、令和6年1月から診療を開始した。令和6年9月末日までに58人の診療を行い、51人が精査を終了した。また、新規抗体医薬の適応と判定した12人のうち10人に当該医薬を投与した。なお、当該診療を行う上で前向きコホートの構築、データ及び血液・脳脊髄液の検体収集を行っている。

加えて、北海道大学病院パーソナルヘルスセンターにおいて、polygenic risk scoreを用いた認知症発症リスク健診を令和6年1月に開始し、現在まで7人の健診を行った。

④ ニューロモジュレーション技術を用いた認知症の治療法の開発

ニューロモジュレーション技術を用いた認知症治療法の開発のため、迷走神経刺激を用いた難治性てんかん治療を実施した。これまでに、薬剤耐性を持ち、脳病変部位が限局された構造的焦点てんかん患者2例に適用したところ、いずれにおいてもてんかん発作の発生頻度の顕著な減少を示すとともに、1例については長期的にわたり発作回数を0回／日に抑制し、ほぼ寛解に近い状態まで症状が改善した。また、両方の患者の脳波パターンについても治療開始後に著明に改善し、てんかん患者の発作症状の制御における有効性を示すことができた。現在、経皮的耳介迷走神経刺激療法の炎症関連疾患及び軽度認知症に対する有効性を検証している。なお、間質性肺炎に関して経皮的耳介迷走神経刺激療法を用いた治療法に係る米国特許への仮出願を行った。

今後は、経皮的耳介迷走神経刺激装置の耳介神経に対する刺激効率や携帯性の向上に係る改良を行い、炎症疾患治療の簡便な実施を目指す。そのため、迷走神経刺激を施した炎症疾患モデルマウスを免疫学的・遺伝学的に解析し、炎症抑制効果の作用機序に係る抑制因子候補を複数個同定した。

さらに、独自の神経-免疫連関であるゲートウェイ反射に関して、痛み依存性の神経回路によって多発性硬化症モデルの再発が誘導されることを発表した。中枢炎症病態の寛解期に末梢血から第5腰髄の病変部にMHCクラスII陽性の食細胞が存在し、当該神経回路活性化によってL5腹側の2か所の血管部に集積することで病態が再発する。当該食細胞の中枢神経系での生存、維持機構が血管内皮細胞の産生する顆粒球マクロファージコロニー刺激因子に依存していたことが原因だが、当該因子の制御によって認知症につながる中枢炎症の再発が制御できる可能性があることを発見した。

5) 1)～4)を統合し、認知症予防及び共生方策の実装を目指す。

ケアサイエンス導入による標準化した「共生」手順策定、症候学を理解して評価を実践する人材育成、認知機能障害への介入方策、社会参加・就労支援に関するエビデンスの確立のため、スタートアップ講演会及び報告会を開催し、部局横断的に情報共有を図った。

3. 拠点活動の成果

〔学術論文〕

- Abdelrasoul, M., Yuyama, K., Swamy, M. M. M., Murai, Y., & Monde, K. (2023). Stereochemistry-activity relationship of ceramide-induced exosome production to clear amyloid- β in Alzheimer's disease. *Chirality*, 35 (9), 577-585. <https://doi.org/10.1002/chir.23568>
- Abe, M., Yaguchi, H., Kudo, A., Nagai, A., Shirai, S., Takahashi-Iwata, I., Matsushima, M., Nakamura, N., Isahaya, K., Yamano, Y., Ashida, S., Kasai, T., Tanaka, K., Watanabe, M., Kondo, T., Takahashi, H., Hatakeyama, S., Takekoshi, A., Kimura, A., . . . Yabe, I. (2023). Sez6l2 autoimmunity in a large cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 94 (8), 667-668. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330194>
- Aiba, I., Hayashi, Y., Shimohata, T., Yoshida, M., Saito, Y., Wakabayashi, K., Komori, T., Hasegawa, M., Ikeuchi, T., Tokumaru, A. M., Sakurai, K., Murayama, S., Hasegawa, K., Uchihara, T., Toyoshima, Y., Saito, Y., Yabe, I., Tanikawa, S., Sugaya, K., ... Nakashima, K. (2023). Clinical course of pathologically confirmed corticobasal degeneration and corticobasal syndrome. *Brain Commun*, 5 (6), fcad296. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad296>
- Akabane, K., Murakami, K., & Murakami, M. (2023). Gateway reflexes are neural circuits that establish the gateway of immune cells to regulate tissue specific inflammation. *Expert Opin Ther Targets*, 27 (6), 469-477. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2225215>
- Baba, T., Takeda, A., Murakami, A., Koga, T., Isomura, T., & Mori, E. (2022). Effect of donepezil for dementia prevention in Parkinson's disease with severe hyposmia (The DASH-PD study): A randomized long-term placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*, 51, 101571. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101571>
- Bando, K., Ohashi, K., Fujiwara, K., Osanai, T., Morii, Y., Tanikawa, T., Fujimura, M., & Ogasawara, K. (2024). The Capacitated Maximal Covering Location Problem Improves Access to Stroke Treatment: A Cross-Sectional Simulation Study. *Health Serv Insights*, 17, 11786329241263699. <https://doi.org/10.1177/11786329241263699>
- Bito, Y., Ochi, H., Shirase, R., Yokohama, W., Harada, K., & Kudo, K. (2023). Low b-value Diffusion Tensor Imaging to Analyze the Dynamics of Cerebrospinal Fluid: Resolving Intravoxel Pseudorandom Motion into Ordered and Disordered Motions. *Magn Reson Med Sci*. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2023-0081>
- Eguchi, K., Takigawa, I., Shirai, S., Takahashi-Iwata, I., Matsushima, M., Kano, T., Yaguchi, H., & Yabe, I. (2023). Gait video-based prediction of unified Parkinson's disease rating scale score: a retrospective study. *BMC Neurol*, 23 (1), 358. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03385-2>
- Hamada, S., Takahashi-Iwata, I., Satoh, K., Kitamoto, T., Mizusawa, H., Moriwaka, F., & Yabe, I. (2023). Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. *Hum Genome Var*, 10 (1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41439-023-00237-w>
- Harada, T., Kudo, K., Kameda, H., Sato, R., Shirai, T., Bito, Y., Fujima, N., Tsuneta, S., Nogawa, T., Maeda, K., Hayashi, H., & Sasaki, M. (2022). Phase I Randomized Trial of (17) O-Labeled Water: Safety and Feasibility Study of Indirect Proton MRI for the Evaluation of Cerebral Water Dynamics. *J Magn Reson Imaging*, 56 (6), 1874-1882. <https://doi.org/10.1002/jmri.28210>
- Higashi, T., Maeda, K., Ogawa, T., & Haseyama, M. (2022). Brain Decoding of Multiple Subjects for Estimating Visual Information Based on a Probabilistic Generative Model. *Sensors (Basel)*, 22 (16). <https://doi.org/10.3390/s22166148>
- Hirano, Y., Ishizaka, K., Sugimori, H., Taniguchi, Y., Amemiya, T., Bito, Y., & Kudo, K. (2024). Assessment of accuracy and repeatability of quantitative parameter mapping in MRI. *Radiol Phys Technol*. <https://doi.org/10.1007/s12194-024-00836-4>
- Homan, K., Yamamoto, K., Kadoya, K., Ishida, N., & Iwasaki, N. (2022). Comprehensive validation of a wearable foot sensor system for estimating spatiotemporal gait parameters by simultaneous three-dimensional optical motion analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 14 (1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00461-x>
- Hosokawa, Y., Onodera, T., Homan, K., Yamaguchi, J., Kudo, K., Kameda, H., Sugimori, H., & Iwasaki, N. (2022). Establishment of a New Qualitative Evaluation Method for Articular Cartilage by Dynamic T2w MRI Using a Novel Contrast Medium as a Water Tracer. *Cartilage*, 13 (3), 19476035221111503. <https://doi.org/10.1177/19476035221111503>
- Ikebe, Y., Sato, R., Amemiya, T., Udo, N., Matsushima, M., Yabe, I., Yamaguchi, A., Sasaki, M., Harada, M., Matsukawa, N., Kawata, Y., Bito, Y., Shirai, T., Ochi, H., & Kudo, K. (2023). Prediction of amyloid positron emission tomography positivity using multiple regression analysis of quantitative susceptibility mapping. *Magn Reson Imaging*, 103, 192-197. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.08.002>
- Ikeda, T., Kawabori, M., Zheng, Y., Yamaguchi, S., Gotoh, S., Nakahara, Y., Yoshie, E., & Fujimura, M. (2024). Intranasal Administration of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Alleviates Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Pharmaceutics*, 16 (4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040446>

- Ishiguro, T., Konno, T., Hara, N., Zhu, B., Okada, S., Shibata, M., Saika, R., Kitano, T., Toko, M., Nezu, T., Hama, Y., Kawazoe, T., Takahashi-Iwata, I., Yabe, I., Sato, K., Takeda, H., Toda, S., Nishimiya, J., Teduka, T., . . . Ikeuchi, T. (2023) . Novel partial deletions, frameshift and missense mutations of CSF1R in patients with CSF1R-related leukoencephalopathy. *Eur J Neurol*, 30 (7) , 1861-1870. <https://doi.org/10.1111/ene.15796>
- Itamoto, S., Yanagi, T., Yabe, I., Matsuno, Y., & Ujiie, H. (2023) . Skin biopsies for diagnosing neuronal intranuclear inclusion disease: A retrospective study of 12 cases. *J Dermatol*, 50 (7) , 931-934. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16736>
- Kameda, H., Kinota, N., Kato, D., Fujii, T., Harada, T., Komaki, Y., Sugimori, H., Onodera, T., Tomiyasu, M., Obata, T., & Kudo, K. (2024) . Magnetic Resonance Water Tracer Imaging Using 17 O-Labeled Water. *Invest Radiol*, 59 (1) , 92-103. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000001021>
- Kameda, H., Nakada, Y., Urushibata, Y., Sugimori, H., Fujii, T., Kinota, N., Kato, D., Tang, M., Sakamoto, K., & Kudo, K. (2024) . Imaging of (17) O-labeled Water Using Fast T2 Mapping with T2-preparation: A Phantom Study. *Magn Reson Med Sci*. <https://doi.org/10.2463/mrms.tn.2023-0152>
- Kawabori, M., Kuroda, S., Shichinohe, H., Kahata, K., Shiratori, S., Ikeda, S., Harada, T., Hirata, K., Tha, K. K., Aragaki, M., Terasaka, S., Ito, Y. M., Nishimoto, N., Ohnishi, S., Yabe, I., Kudo, K., Houkin, K., & Fujimura, M. (2024) . Intracerebral transplantation of MRI-trackable autologous bone marrow stromal cells for patients with subacute ischemic stroke. *Med*, 5 (5) , 432-444.e434. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.02.009>
- Kinota, N., Kameda, H., Xiawei, B., Fujii, T., Kato, D., Takahashi, B., Morita, R., Abo, D., Majima, R., Ishii, H., Minowa, K., & Kudo, K. (2023) . Blockage of CSF Outflow in Rats after Deep Cervical Lymph Node Ligation Observed Using Gd-based MR Imaging. *Magn Reson Med Sci*. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2023-0023>
- Kudo, A., Yaguchi, H., Tanaka, K., Kimura, A., & Yabe, I. (2024) . A retrospective study of autoimmune cerebellar ataxia over a 20-year period in a single institution. *J Neurol*, 271 (1) , 553-563. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11946-1>
- Li, G., Togo, R., Ogawa, T., & Haseyama, M. (2022) . Compressed gastric image generation based on soft-label dataset distillation for medical data sharing. *Comput Methods Programs Biomed*, 227, 107189. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107189>
- Li, G., Togo, R., Ogawa, T., & Haseyama, M. (2023a) . Boosting automatic COVID-19 detection performance with self-supervised learning and batch knowledge ensembling. *Comput Biol Med*, 158, 106877. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2023.106877>
- Li, G., Togo, R., Ogawa, T., & Haseyama, M. (2023b) . Self-supervised learning for gastritis detection with gastric X-ray images. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 18 (10) , 1841-1848. <https://doi.org/10.1007/s11548-023-02891-5>
- Li, G., Togo, R., Ogawa, T., & Haseyama, M. (2024) . Importance-aware adaptive dataset distillation. *Neural Networks*, 172, 106154. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2024.106154>
- Maeda, K., Ogawa, T., Kayama, T., Sasaki, T., Tainaka, K., Murakami, M., & Haseyama, M. (2024) . Trial Analysis of Brain Activity Information for the Presymptomatic Disease Detection of Rheumatoid Arthritis. *Bioengineering (Basel)*, 11 (6) . <https://doi.org/10.3390/bioengineering11060523>
- Maeda, K., Togo, R., Ogawa, T., Adachi, S. I., Yoshizawa, F., & Haseyama, M. (2022) . Trial Analysis of the Relationship between Taste and Biological Information Obtained While Eating Strawberries for Sensory Evaluation. *Sensors (Basel)*, 22 (23) . <https://doi.org/10.3390/s22239496>
- Matsuyama, S., Yamamoto, R., Murakami, K., Takahashi, N., Nishi, R., Ishii, A., Nio-Kobayashi, J., Abe, N., Tanaka, K., Jiang, J. J., Kawamoto, T., Iwanaga, T., Shinohara, Y., Yamasaki, T., Ohki, I., Hojyo, S., Hasebe, R., Kubota, S. I., Hirata, N., . . . Murakami, M. (2023) . GM-CSF Promotes the Survival of Peripheral-Derived Myeloid Cells in the Central Nervous System for Pain-Induced Relapse of Neuroinflammation. *J Immunol*, 211 (1) , 34-42. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200567>
- Miyazaki, Y., Ura, S., Horiuchi, K., Matsuoka, T., Houzen, H., Tsuzaka, K., Makino, Y., Koshida, M., Oyama, G., Sato, C., Naganuma, R., Amino, I., Akimoto, S., Niino, M., Minami, N., Takahashi, E., Ota, S., Hattori, N., Yabe, I., & Kikuchi, S. (2024) . Expert teleconsultation involving patients and their primary neurologists for the management of multiple sclerosis in regions without specialists. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. <https://doi.org/10.1111/cen3.12787>
- Mizushima, K., Yaguchi, H., Sato, S., & Yabe, I. (2023) . Immune-mediated Cerebellar Ataxia with Neurosarcoidosis. *Intern Med*, 62 (13) , 2023-2024. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0784-22>
- Morii, Y., Abiko, K., Ishikawa, T., Fujiwara, K., Konomura, K., & Ogasawara, K. (2023) . Regional disparity in the provision of rehabilitation services using the open data from the Japanese national claims database: an ecological study. *BMJ Open*, 13 (6) , e071670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071670>
- Morii, Y., Abiko, K., Osanai, T., Takami, J., Tanikawa, T., Fujiwara, K., Houkin, K., & Ogasawara, K. (2023) . Cost-effectiveness of seven-days-per-week rehabilitation schedule for acute stroke patients. *Cost Eff Resour Alloc*, 21 (1) , 12. <https://doi.org/10.1186/s12962-023-00421-3>

- Morii, Y., Osanai, T., Fujiwara, K., Tani, Y., Takamiya, S., Tanikawa, T., & Ogasawara, K. (2024) . Optimal Transport System for Acute Ischemic Stroke Patients: A Cost-Effectiveness Analysis. *Stud Health Technol Inform*, 310, 1558-1559. <https://doi.org/10.3233/shti231292>
- Murakami, K., Kubota, S. I., Tanaka, K., Tanaka, H., Akabane, K., Suzuki, R., Shinohara, Y., Takei, H., Hashimoto, S., Tanaka, Y., Hojyo, S., Sakamoto, O., Naono, N., Takaai, T., Sato, K., Kojima, Y., Harada, T., Hattori, T., Fuke, S., . . . Murakami, M. (2023) . High-precision rapid testing of omicron SARS-CoV-2 variants in clinical samples using AI-nanopore. *Lab Chip*, 23 (22) , 4909-4918. <https://doi.org/10.1039/d3lc00572k>
- Naito, S., Tanaka, H., Jiang, J. J., Tarumi, M., Hashimoto, A., Tanaka, Y., Murakami, K., Kubota, S. I., Hojyo, S., Hashimoto, S., & Murakami, M. (2024) . DDX6 is involved in the pathogenesis of inflammatory diseases via NF- κ B activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 703, 149666. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149666>
- Nishioka, N., Shimizu, Y., Shirai, T., Ochi, H., Bito, Y., Watanabe, K., Kameda, H., Harada, T., & Kudo, K. (2024) . Automated Detection of Cerebral Microbleeds on Two-dimensional Gradient-recalled Echo T2* Weighted Images Using a Morphology Filter Bank and Convolutional Neural Network. *Magn Reson Med Sci*. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2023-0146>
- Nomura, T., Ura, S., Yaguchi, H., & Yabe, I. (2023) . Reversible Centripetal Cerebral Vasculitis in Pneumococcal Meningitis. *Intern Med*, 62 (6) , 953-954. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0016-22>
- Nonaka, M., Komori, Y., Isozaki, H., Ueno, K., Kamei, T., Takeda, J., Nonaka, Y., Yabe, I., Zaitzu, M., Nakashima, K., & Asai, A. (2023) . Current status and challenges of neurosurgical procedures for patients with myelomeningocele in real-world Japan. *Childs Nerv Syst*, 39 (11) , 3137-3145. <https://doi.org/10.1007/s00381-022-05613-5>
- Ohashi, K., Abe, A., Fujiwara, K., Nishimoto, N., & Ogasawara, K. (2023) . Regional assessment of medical care provision system by principal component analysis. *J Family Med Prim Care*, 12 (4) , 734-742. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2077_22
- Ohashi, K., Fujiwara, K., Osanai, T., Tanikawa, T., Bando, K., Yamasaki, S., Aoki, T., Gu, S., & Ogasawara, K. (2022) . Potential crowdedness of mechanical thrombectomy and cerebral infarction mortality in Japan: Application of inverted two-step floating catchment area method. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 31 (9) , 106625. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106625>
- Ohashi, K., Osanai, T., Bando, K., Fujiwara, K., Tanikawa, T., Tani, Y., Takamiya, S., Sato, H., Morii, Y., Ishikawa, T., & Ogasawara, K. (2023) . Optimal allocation of physicians improves accessibility and workload disparities in stroke care. *Int J Equity Health*, 22 (1) , 233. <https://doi.org/10.1186/s12939-023-02036-9>
- Ohashi, K., Osanai, T., Fujiwara, K., Tanikawa, T., Tani, Y., Takamiya, S., Sato, H., Morii, Y., Bando, K., & Ogasawara, K. (2022) . Spatial-temporal analysis of cerebral infarction mortality in Hokkaido, Japan: an ecological study using a conditional autoregressive model. *Int J Health Geogr*, 21 (1) , 16. <https://doi.org/10.1186/s12942-022-00316-1>
- Ohashi, K., Osanai, T., Fujiwara, K., Tanikawa, T., Tani, Y., Takamiya, S., Sato, H., Morii, Y., & Ogasawara, K. (2023) . Access to mechanical thrombectomy and ischemic stroke mortality in Japan: a spatial ecological study. *Front Neurol*, 14, 1209446. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1209446>
- Sato, H., Kinoshita, M., Tani, Y., Kimura, T., Osanai, T., Osanai, H., & Ogasawara, K. (2022) . The health economic effects of an imaging technology-based telemedicine system for rural neuro-emergency patient care. *Neurosurg Focus*, 52 (6) , E2. <https://doi.org/10.3171/2022.3.Focus228>
- Sato, R., Kudo, K., Udo, N., Matsushima, M., Yabe, I., Yamaguchi, A., Tha, K. K., Sasaki, M., Harada, M., Matsukawa, N., Amemiya, T., Kawata, Y., Bito, Y., Ochi, H., & Shirai, T. (2022) . A diagnostic index based on quantitative susceptibility mapping and voxel-based morphometry may improve early diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur Radiol*, 32 (7) , 4479-4488. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08547-3>
- Shiraishi, H., Egawa, K., Murakami, K., Nakajima, M., Ueda, Y., Nakakubo, S., Narugami, M., Kimura, S., Goto, T., Hiramatsu, Y., & Murakami, M. (2024) . Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation therapy in patients with cognitively preserved structural focal epilepsy: A case series report. *Brain Dev*, 46 (1) , 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2023.08.007>
- Sugimori, H., Kameda, H., Harada, T., Ishizaka, K., Kajiya, M., Kimura, T., Udo, N., Matsushima, M., Nagai, A., Wakita, M., Kusumi, I., Yabe, I., & Kudo, K. (2022) . Quantitative magnetic resonance imaging for evaluating of the cerebrospinal fluid kinetics with 17O-labeled water tracer: A preliminary report. *Magn Reson Imaging*, 87, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2021.12.005>
- Tanaka, D., Yaguchi, H., Yoshizaki, K., Kudo, A., Mori, F., Nomura, T., Pan, J., Miki, Y., Takahashi, H., Hara, T., Wakabayashi, K., & Yabe, I. (2024) . Behavioral and histological analyses of the mouse Bassoon p.P3882A mutation corresponding to the human BSN p.P3866A mutation. *Front Neurosci*, 18, 1414145. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1414145>
- Tanaka, H., Hasebe, R., Murakami, K., Sugawara, T., Yamasaki, T., & Murakami, M. (2023) . Gateway

reflexes describe novel neuro-immune communications that establish immune cell gateways at specific vessels. *Bioelectron Med*, 9 (1) , 24. <https://doi.org/10.1186/s42234-023-00126-1>

- Teoh, Y. B., Jiang, J. J., Yamasaki, T., Nagata, N., Sugawara, T., Hasebe, R., Ohta, H., Sasaki, N., Yokoyama, N., Nakamura, K., Kagawa, Y., Takiguchi, M., & Murakami, M. (2023) . An inflammatory bowel disease-associated SNP increases local thyroglobulin expression to develop inflammation in miniature dachshunds. *Front Vet Sci*, 10, 1192888. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1192888>
- Tomiyasu, M., Sahara, Y., Mitsui, E., Tsuchiya, H., Maeda, T., Tomoyori, N., Kawashima, M., Nogawa, T., Kishimoto, R., Takado, Y., Higashi, T., Mizota, A., Kudo, K., & Obata, T. (2023) . Intraocular Water Movement Visualization Using (1) H-MRI With Eye Drops of O-17-Labeled Saline: First-in-Human Study. *J Magn Reson Imaging*, 57 (3) , 845-853. <https://doi.org/10.1002/jmri.28345>
- Yaguchi, H., Kudo, A., & Yabe, I. (2023) . Autoimmune cerebellar ataxia. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 14 (4) , 159-166. <https://doi.org/10.1111/cen3.12752>
- Yamaguchi, A., Kudo, K., Sato, R., Kawata, Y., Udo, N., Matsushima, M., Yabe, I., Sasaki, M., Harada, M., Matsukawa, N., Shirai, T., Ochi, H., & Bito, Y. (2023) . Efficacy of Quantitative Susceptibility Mapping with Brain Surface Correction and Vein Removal for Detecting Increase Magnetic Susceptibility in Patients with Alzheimer's Disease. *Magn Reson Med Sci*, 22 (1) , 87-94. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2021-0015>
- Yamamoto, R., Yamada, S., Atsumi, T., Murakami, K., Hashimoto, A., Naito, S., Tanaka, Y., Ohki, I., Shinohara, Y., Iwasaki, N., Yoshimura, A., Jiang, J. J., Kamimura, D., Hojyo, S., Kubota, S. I., Hashimoto, S., & Murakami, M. (2023) . Computer model of IL-6-dependent rheumatoid arthritis in F759 mice. *Int Immunol*, 35 (9) , 403-421. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxad016>
- Yuyama, K., & Igarashi, Y. (2022) . Linking glycosphingolipids to Alzheimer's amyloid- β : extracellular vesicles and functional plant materials. *Glycoconj J*, 39 (5) , 613-618. <https://doi.org/10.1007/s10719-022-10066-8>
- Yuyama, K., Sun, H., Fujii, R., Hemmi, I., Ueda, K., & Igeta, Y. (2024) . Extracellular vesicle proteome unveils cathepsin B connection to Alzheimer's disease pathogenesis. *Brain*, 147 (2) , 627-636. <https://doi.org/10.1093/brain/awad361>
- Yuyama, K., Sun, H., Igarashi, Y., Monde, K., Hirase, T., Nakayama, M., & Makino, Y. (2022) . Immuno-digital invasive cleavage assay for analyzing Alzheimer's amyloid β -bound extracellular vesicles. *Alzheimers Res Ther*, 14 (1) , 140. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01073-w>
- Zhu, H., Togo, R., Ogawa, T., & Haseyama, M. (2023) . Diversity Learning Based on Multi-Latent Space for Medical Image Visual Question Generation. *Sensors (Basel)* , 23 (3) . <https://doi.org/10.3390/s23031057>
- 柴田有花、張香理、中村勝哉、山田晋一郎、松島理明、西郷和真、石浦浩之、関島良樹、丸山博文、池内健、長谷川一子、青木正志、勝野雅央、戸田達史、矢部一郎、日本神経学会遺伝医療に関する課題対策委員会、本邦における成人発症の遺伝性神経・筋疾患の発症前検査に関する手引きとその作成経緯、臨床神経学（印刷中）
- 亀田浩之、小牧裕司、安井正人、工藤興亮：動注モデルラットを用いた170標識水による脳血管水透過性の評価：初期検討、北海道放射線医学雑誌、令和6年3月、第4巻P. 1-6

〔学会発表〕（国際会議）

- Guang Li, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Dataset distillation for medical dataset sharing,” AAAI Conference on Artificial Intelligence (AAAI) Workshops, pp. 1-6, Washington, DC, USA, 2023.
- Guang Li, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Self-knowledge distillation based self-supervised learning for COVID-19 detection from chest X-ray images,” IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP) , pp. 1371-1375, Singapore, 2022.
- He Zhu, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Prompt-based personalized federated learning for medical visual question answering,” IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP) , pp. 1821-1825, Seoul, 2024.
- He Zhu, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “A medical domain visual question generation model via large language model,” IEEE International Conference on Consumer Electronics-Taiwan (ICCE-TW) , pp.163-164, PingTung, 2023.
- Ryo Shichida, Ren Togo, Keisuke Maeda, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Estimation of visual contents from human brain signals via VQA based on brain-specific attention,” IEEE International Conference on Acoustics Speech and Signal Processing (ICASSP) , pp. 1-5, Greece, 2023.
- Ryo Shichida, Ren Togo, Keisuke Maeda, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Analysis of relationships between visual cognitive contents and response of each brain region via visual question answering,” IEEE Global Conference on Consumer Electronics (GCCE) , pp. 413-414, Osaka, 2022.
- Tsubasa Kunieda, Ren Togo, Noriko Nishioka, Yukie Shimizu, Shiro Watanabe, Kenji Hirata, Keisuke Maeda, Takahiro Ogawa, Kohsuke Kudo, Miki Haseyama, “Estimation of amyloid- β positivity using QSM images considering age information,” IEEE International Conference on Consumer Electronics - Taiwan (ICCE-TW) , pp.165-166, PingTung, 2023.
- Tsubasa Kunieda, Ren Togo, Noriko Nishioka, Yukie Shimizu, Shiro Watanabe, Kenji Hirata, Keisuke

Maeda, Takahiro Ogawa, Kohsuke Kudo, Miki Haseyama, “Prediction of amyloid- β positivity using QSM images based on bootstrap your own latent,” IEEE Global Conference on Consumer Electronics (GCCE) , pp. 137-138, Osaka, 2022.

- Kentaro Homan, Takuma Saeki, Takashi Saito, Tatsuya Hayashi, Ken Kadoya, Norimasa Iwasaki, Naoki Ishida. Application of a wearable sensor system for objective detection of foot drop. 14th World Stroke Congress (WSO) , October 26-29, 2022, Singapore.
- Kentaro Homan, Takuma Saeki, Takashi Saito, Tatsuya Hayashi, Ken Kadoya, Norimasa Iwasaki, Naoki Ishida. The maximum toe height before ground contact is associated with falls among hemiplegics. The World Physiotherapy Congress 2023, June 2-4, 2023, Dubai, UAE.
- Kentaro Homan, Ken Kadoya, Masatoshi Miyake, Kengo Ukishiro, Takahiro Inoue, Kazuki Horiwaki, Daisuke Fukui, Hiromitsu Nakagawa, Takeshi Tanaka, Makoto Katagishi, Yasumitsu Ohkoshi, Yoshito Nejime, Norimasa Iwasaki. Whole body gait analysis using depth camera and machine learning differentiates subjects with anterior cruciate ligament reconstruction from healthy controls. The 70th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society (ORS) , February 2-6, 2024, Long Beach, California, USA
- Kadoya K, Homan K, Miyake M, Ukishiro K, Fukui D, Nakagawa H, Tanaka T, Fukami R, Nejime Y, Ohkoshi Y, Iwasaki N. Prediction of knee osteoarthritis by simple gait recognition using a depth camera and machine learning. Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) . February. 12-16, 2024, San Francisco, CA, USA. Poster.
- Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMRT 31st Annual Meeting, 07-12 May 2022, London
Kameda H, Komaki Y, Kudo K: Increased Vascular Permeability of 170-labeled Water in the Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Mice using Indirect Proton MRI
- AOCR 2022, Seoul, Korea, 2022.9.20
Kudo K: QSM in Neuroimaging
- ISMRM and ISMRT annual meeting and exhibition, Toronto, Canada, 2023.6.3-8
Kameda H, Harada T, Sugimori H, Minowa K, Kudo K: Visualization of Human Neurofluids Using Intrathecal 170-Labelled Water and MRI: A Preliminary Study
- ISMRM and ISMRT annual meeting and exhibition, Toronto, Canada, 2023.6.3-8
Kinota N, Kameda H, Minowa K, and Kudo K: Blockage of CSF Outflow via Nasal Lymphatic Pathway in Rats after Deep Cervical Lymph Node Ligation Observed Using Intrathecal Gd-based MR imaging.
- ISMRM JPC 2023, Karuizawa, Japan, 2023.9.23
Nishioka N, Shimizu Y, Shirai T, Ochi H, Bito Y, Kameda H, Harada T, Kudo K: Automated detection of cerebral microbleeds using 2D-GRE T2* weighted images and convolutional neural networks with morphology filter.
- 32nd ISMRM2024, Singapore, 2024.5.6
Kudo K: アミロイド関連画像異常 (ARIA) の概要と読影のポイント
- 32nd ISMRM2024, Singapore, 2024.5.8
Kudo K: Qualitative Susceptibility Imaging
- Hiroaki Yaguchi, Ichiro Yabe: II. Clinical section Topic 2. Perry disease mimics and interpretation of DCTN1 variants. 2nd Perry disease international conference in Fukuoka, 令和5年10月21日, Fukuoka University Hospital Medical Hall、福岡
- Sato S, Mori K, Masuda M, Suzuki M, Taomoto D, Takasaki A, Shigenobu K, 5, Ouma S, Shinagawa S, Kobayashi R, Watanabe Y, Takeda A, Miyagawa Y, Kawanami A, Tsunoda N, Hara K, Hotta M, Hidaka Y, Yoshiyama K, Ikeuchi T, Yabe I, Nakamura M, Tanaka F, Kawakatsu S, Arai T, Yokota O, Izumi Y, Yoshida M, Hashimoto M, Watanabe H, Sobue G, Ikeda M: Utility of case review meetings in Japanese FTD Consortium FTLD-J 令和6年9月、アムステルダム、ISFTD
- Ura S, Miyagishi M, Ishikawa K, Wakita M, Yaguchi H, Yabe I, Otsuki M, Minami N, Nishino I, Mitsuhashi S, Matsuura T: Assessment of cognitive function in a Japanese DM2 patient. AOMC-JMS2024, September 12-15, 2024, Nara Prefectural Convention Center, Japan

〔学会発表〕（国内会議）

- Guang Li, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Dataset distillation via self-adaptive parameter matching,” Meeting on Image Recognition and Understanding (MIRU) , pp. 1-5, Hamamatsu, 2023.
- 李広、藤後廉、小川貴弘、長谷山美紀、 “医療データを対象としたデータセット蒸留に関する検討” 第1回北海道大学医療AIシンポジウム、p.1、札幌、2022
- Guang Li, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “COVID-19 detection based on masked image modeling using vision transformer,” Meeting on Image Recognition and Understanding (MIRU) , pp. 1-4, Himeji, 2022.
- He Zhu, Ren Togo, Takahiro Ogawa, Miki Haseyama, “Reliable and personalized federated learning with prompt-based method for visual question answering in medical domain,” Meeting on Image Recognition and Understanding (MIRU) , pp.1-5, Kumamoto, 2024
- 朱赫、藤後廉、小川貴弘、長谷山美紀、 “物体検出モデルに基づく視覚表現を用いた解釈可能なVisual Question Answeringモデルに関する検討” 映像情報メディア学会技術報告、vol.47、no.6、pp.17-21、札幌、2023
- 七田亮、藤後廉、前田圭介、小川貴弘、長谷山美紀、 “深層距離学習に基づく画像記憶性スコアの制御機構を導入したテキストからの画像生成に関する検討” pp.1-5、熊本、画像の認識・理解シンポジウム
- 七田亮、藤後廉、前田圭介、小川貴弘、長谷山美紀、 “画像注視時の脳活動データを用いたStable diffusionに

- 基づくテキストからの画像生成に関する検討～潜在空間における脳活動データに基づく制御機構の導入～”映像情報メディア学会技術報告、vol.48、no.6、pp.194-198、札幌、2024
- ・ 七田亮、藤後廉、前田圭介、小川貴弘、長谷山美紀、“画像注視時の脳活動データを用いたVQAモデルに基づく認知内容推定に関する検討-fMRIデコーダに用いる回帰モデルによる推定精度に関する検証”令和4年度電気・情報関係学会北海道支部連合大会講演論文集、pp.117-118、札幌、2022
 - ・ 西岡典子、平田健司、國枝翼、藤後廉、前田圭介、小川貴弘、清水幸衣、渡邊史郎、長谷山美紀、工藤興亮、“MRIによる定量的磁化率マッピングとAIを用いたアミロイドβ沈着予測”第1回北海道大学医療AIシンポジウム、札幌、2022
 - ・ 國枝翼、藤後廉、前田圭介、小川貴弘、長谷山美紀、“眼底画像を用いた教師なしドメイン適応に基づく糖尿病性網膜症の重症度の推定に関する検討”令和4年度電気・情報関係学会北海道支部連合大会講演論文集、札幌、2022
 - ・ 角家健、宝満健太郎、浮城健吾、三宅賢稔、深水竜介、禰寝義人、大越康充、岩崎倫政：全身を対象とする歩行解析による運動器疾患スクリーニング：変形性膝関節症患者による検討、第35回日本整形外科学会基礎学術集会、東京、令和2年10月15日-16日、京王プラザホテル
 - ・ 角家健、宝満健太郎、三宅賢稔、浮城健吾、福井大輔、中川弘充、田中毅、深水竜介、大越康充、禰寝義人、岩崎倫政：歩行撮影とAIを使用した変形性膝関節症の新規診断方法の開発、第141回北海道整形災害外科学会、札幌市、令和4年7月2日-3日、北海道大学医学部学友会館「フラテ」・百年記念館、一般口演
 - ・ 角家健、宝満健太郎、浮城健吾、三宅賢稔、深水竜介、禰寝義人、大越康充、岩崎倫政：変形性膝関節症の新規スクリーニング方法の開発-歩行撮影による歩行解析-、第95回日本整形外科学会学術総会、神戸市、令和4年5月19日-22日、神戸コンベンションセンター、一般口演
 - ・ 角家健、宝満健太郎、三宅賢稔、浮城健吾、福井大輔、中川弘充、田中毅、深水竜介、大越康充、禰寝義人、岩崎倫政：歩行撮影とAIを使用した運動器疾患診断方法の開発、第40回日本骨代謝学会学術集会、岐阜市、令和4年7月22日、長良川国際会議場、パネルディスカッション
 - ・ 宝満健太郎、角家健、三宅賢稔、浮城健吾、井上貴博、福井大輔、中川弘充、田中毅、片岸誠、大越康充、禰寝義人、岩崎倫政：全身を対象とした動作解析によるACL再建者の歩行識別：深度カメラと機械学習の応用、第142回北海道整形災害外科学会、札幌、令和5年6月
 - ・ 宝満健太郎、角家健、三宅賢稔、浮城健吾、福井大輔、中川弘充、田中毅、片岸誠、大越康充、禰寝義人、岩崎倫政：深度カメラと機械学習の応用による全身を対象とした歩行解析：前十字靱帯再建術後の歩行識別の試み、第38回日本整形外科学会基礎学術集会、筑波、令和5年10月
 - ・ 宝満健太郎、角家健、三宅賢稔、三谷雄輝、石田直樹、堀脇一樹、中川弘充、田中毅、片岸誠、禰寝義人、岩崎倫政：骨格情報と人工知能を活用した新規歩行解析方法：膝前十字靱帯損傷の鑑別、第97回日本整形外科学会学術総会、福岡、令和6年5月
 - ・ 角家健、宝満健太郎、三宅賢稔、中川弘充、田中毅、堀脇一樹、大越康充、松野丈夫、武田直樹、須田浩太、岩崎倫政：歩行撮影とAIを使用した新規補助診断方法の開発：腰部脊柱管狭窄症での検討第143回北海道整形災害外科学会、令和6年6月8日、旭川
 - ・ 宝満健太郎、角家健、三宅賢稔、伊藤稔基、朝倉直人、石田直樹、浮城健吾、大越康充、中川弘充、田中毅、堀脇一樹、岩崎倫政：前十字靱帯損傷に対する跛行鑑別精度-医療従事者と人工知能の比較-、第12回日本運動器理学療法学会学術大会、横浜、令和6年9月
 - ・ アルツハイマー病における血液細胞外小胞バイオマーカーの開発、湯山耕平、第37回老年期認知症研究会、令和6年7月27日、東京
 - ・ Digital bioassay for analyzing Alzheimer's amyloid b-bound extracellular vesicles, Kohei Yuyama, IUPAB2024、令和6年6月26日、京都
 - ・ アルツハイマー病診断を目指したデジタルICAを用いた細胞外小胞検出法開発、湯山耕平、孫慧、五十嵐靖之、平瀬匠、中山雅人、牧野洋一、第41回人本認知症学会、令和4年11月26日、東京
 - ・ アミロイドβ結合型糖脂質GM1含有細胞外小胞のデジタル検出法開発、湯山耕平、孫慧、五十嵐靖之、平瀬匠、中山雅人、牧野洋一、第9回日本細胞外小胞学会、令和4年10月25日、東京
 - ・ 量子と神経の力で病気の芽を摘む：ムーンショット微小炎症制御プロジェクトとは、村上正晃、第37回日本生体磁気学会、令和4年6月15日、Web開催、招待講演
 - ・ ゲートウェイ反射による組織特異的炎症性疾患の制御機構、村上正晃、第7回日本骨免疫学会、令和4年6月30日、Web開催、シンポジウム
 - ・ ゲートウェイ反射による組織特異的炎症性疾患の誘導機構、村上正晃、第43回日本炎症・再生医学会、令和4年7月7日、Web開催、シンポジウム
 - ・ 寝たきりの真犯人「炎症」を極める～炎症性サイトカインと免疫細胞の新知識～、村上正晃、日本離床学会、令和4年10月8日、Web開催、招待講演
 - ・ 脳神経代謝と免疫神経回路と免疫系の新たなクロストーク学の創成にむけてゲートウェイ反射による組織特異的炎症誘導機構、村上正晃、第51回日本免疫学会学術集会、令和4年12月7日、熊本城ホール
 - ・ 新しい神経-免疫ネットワークの相互制御機構：ゲートウェイ反射、村上正晃、第31回日本医学会総会、令和5年4月21日、東京国際フォーラム、シンポジウム
 - ・ ゲートウェイ反射による組織特異的炎症誘導機構、村上正晃、日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（The 87th JSICR / The 29th MMB 2022 合同シンポジウム）、令和5年5月24日、和歌山城ホール、シンポジウム
 - ・ 新たな神経系と免疫系の連動機構ゲートウェイ反射、村上正晃、第46回日本神経科学学会大会、令和5年8月4日、仙台国際センター、シンポジウム
 - ・ ストレスによる組織特異的炎症の誘導機構、村上正晃、第38回日本乾癬学会学術大会、令和5年8月26日、グラントニッコー東京会場、招待講演（モーニングセミナー）
 - ・ ゲートウェイ反射による組織特異的炎症疾患の制御、村上正晃、第35回日本神経免疫学会学術集会、令和5年9

月14日、東京国際フォーラム、シンポジウム

- ・ A novel neuroimmune interaction, the Gateway Reflex, Masaaki Murakami, The 11th Wakayama Symposium, 令和5年10月1日、和歌山県立医科大学、シンポジウム
- ・ ムーンショット微小炎症プロジェクトと連携した脳内炎症を標的とした量子診断プラットフォーム形成の試み、村上正晃、第45回日本生物学的精神医学会年会、令和5年11月6日、沖縄（万国津梁館）、シンポジウム
- ・ ゲートウェイ反射による組織特異的炎症性疾患の制御、村上正晃、第8回日本骨免疫学会冬期学術集会、令和6年1月31日、長野（野沢温泉）、招待講演
- ・ IL-6アンブについてと慢性炎症疾患との関わりについて、村上正晃、眼感染・炎症・アレルギー学会（眼科領域における基礎と臨床Cross talk～中外製薬）、令和6年7月6日、札幌（ロイトン札幌）、招待講演
- ・ 神経－免疫連関「ゲートウェイ反射」による組織特異的炎症の誘導機構、村上正晃、第45回日本炎症・再生医学会、令和6年7月17日、福岡（福岡国際会議場）、招待講演
- ・ MEGでのスクリーニングサービス事例紹介、白石秀明、第32回日本脳ドック学会総会、令和5年6月23日、盛岡

〔セミナー・シンポジウム〕

- ・ 角家健、宝満健太郎、三宅賢稔、浮城健吾、福井大輔、中川弘充、田中毅、深水竜介、大越康充、福寝義人、岩崎倫政：歩行撮影と機械学習を使用した変形性膝関節症の新規診断方法の開発、第37回日本整形外科学会基礎学術集会、宮崎市、令和4年10月13日－14日、シーガイアコンベンションセンター、シンポジウム
- ・ 角家健、宝満健太郎、岩崎倫政：足部ウェアラブルデバイスによる歩行解析の妥当性と臨床研究の実際、第50回日本関節病学会、新潟市、令和4年10月21日－22日、朱鷺メッセ、シンポジウム
- ・ Ken Kadoya, Gait Analysis with AI for Predicting Musculoskeletal Diseases, Hokkaido University Medical AI Symposium 2024 August 17, 2024, Sapporo, Symposium
- ・ 第81回日本医学放射線学会総会、横浜市、令和4年4月16日、工藤與亮：MRIによるアルツハイマー病の早期診断
- ・ 第31回日本脳ドック学会総会、神奈川県大磯町、令和4年6月23日、工藤與亮：QSMと水動態MRIによる認知症診断
- ・ 第50回日本磁気共鳴医学会大会、名古屋市（ハイブリッド開催）、令和4年9月9日、工藤與亮：0-17標識水（PS017）を用いた水動態イメージング
- ・ 第5回苫小牧画像研究会、小樽市、令和4年10月6日、工藤與亮：定量的磁化率マッピング（QSM）の臨床応用：脳から全身へ
- ・ 名古屋先端量子医学フォーラム、名古屋市、令和4年10月28日、工藤與亮：17O-MRIの開発と将来展望
- ・ 第40回日本神経治療学会学術集会、福島県郡山市、令和4年11月4日、工藤與亮：神経変性疾患における定量的磁化率マッピング（QSM）の臨床応用
- ・ 第96回日本薬理学会年会、横浜市、令和4年11月30日、工藤與亮：MRIを用いた脳内水動態のマクロレベルでの可視化
- ・ Academic Fantasia、札幌北斗高校、札幌市、令和4年12月15日、工藤與亮：非侵襲的に病気を見つける最新の画像診断
- ・ 第3回かがやき画像診断セミナー、Web開催、令和5年6月24日、工藤與亮：MRIを用いたADの早期診断の試みと将来展望
- ・ 第43回神経放射線ワークショップ、鹿児島市、ハイブリッド開催、令和5年7月21日、工藤與亮：アルツハイマー病の病態：Glymphatic Systemと血管透過性
- ・ 第59回日本医学放射線学会秋季臨床学会、徳島市、ハイブリッド開催、令和5年9月15日－17日、工藤與亮：アルツハイマー病の病態：Glymphatic Systemと血管透過性
- ・ LEQEMBI Web Seminar、Web開催、令和5年10月10日、工藤與亮：ARIAをどのように読み解くか
- ・ Neurology & Neurological Science Seminar、東京、令和5年10月17日、工藤與亮：酸素の安定同位体0-17標識水による脳内水動態解析
- ・ LEQEMBI Web Seminar、Web開催、令和5年10月18日、工藤與亮：ARIAの撮像および読影のポイント
- ・ LEQEMBI Web Seminar、Web開催、令和5年10月24日、工藤與亮：ARIAをどのように読み解くか
- ・ 最新の認知症治療について語る会、札幌市、令和5年11月1日、工藤與亮：ARIAについて
- ・ LEQEMBI Web Seminar、Web開催、令和5年11月6日、工藤與亮：ARIAをどのように読み解くか
- ・ 帯広神経画像検討会、帯広市、令和5年11月10日、工藤與亮：ARIA
- ・ LEQEMBI Web Seminar、Web開催、令和5年11月22日、工藤與亮：ARIAをどのように読み解くか
- ・ 第42回日本認知症学会学術集会、奈良市、令和5年11月24日、工藤與亮：ARIAをどのように読み解くか
- ・ LEQEMBI Japan Kick off Meeting、東京、令和6年1月20日、工藤與亮：レケンビの臨床試験からARIAについて紐解く
- ・ AD研究会画像診断サブコミッティ令和6年、東京、令和6年2月3日、工藤與亮：ARIAのマネージメントにおけるMRI撮像・読影のポイント
- ・ 第53回日本神経放射線学会、さいたま市、令和6年2月10日、工藤與亮：アミロイド関連画像異常（ARIA）の概要と読影のポイント
- ・ 第1回アルツハイマー病の抗Aβ抗体薬の投与に関する脳MRI診断講習会、さいたま市、令和6年2月10日、工藤與亮：ARIAの背景と目的
- ・ レケンビ適正使用セミナー、仙台市、令和6年2月16日、工藤與亮：ARIAの基本とマネージメントの実際
- ・ 第49回日本脳卒中学会学術集会、横浜市、令和6年3月8日、工藤與亮：QSMによる認知症診断と酸素代謝解析
- ・ 0-17 Labeled Stable Isotope Water Imaging Symposium、令和6年3月9日、工藤與亮
- ・ 帯広神経画像検討会、帯広市、令和6年3月15日、工藤與亮：ARIA
- ・ LEQEMBI Web Seminar、Web開催、令和6年3月19日、工藤與亮：ARIAをどのように読み解くか
- ・ Next Stage Startup Meeting of Early AD、札幌市、令和6年3月27日、工藤與亮：ARIAの基本とマネージメント

トの実際

- ・ 第83回日本医学放射線学会総会、横浜市、令和6年4月11日、工藤與亮：アミロイド関連画像異常（ARIA）の概要と読影のポイント
- ・ 第83回日本医学放射線学会総会、横浜市、令和6年4月12日、工藤與亮：MRI Diagnosis of Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA)
- ・ 帯広神経画像検討会、帯広、令和6年7月19日、工藤與亮：ARIA
- ・ 第164回東海神経放射線勉強会、名古屋、令和6年7月27日、工藤與亮：アミロイド関連画像異常（ARIA）のMRI診断
- ・ 認知症診療医が知るべき画像診断教育セミナー、札幌、令和6年8月6日、工藤與亮：ARIAのMRI診断のポイント
- ・ 第2回九州神経放射線研究会特別講演会、福岡、令和6年8月31日、工藤與亮：アミロイド関連画像異常（ARIA）のMRI診断
- ・ 第52回日本磁気共鳴医学会、幕張メッセ、令和6年9月20日、工藤與亮：0-17標識水（PS017）の開発と応用
- ・ 第52回日本磁気共鳴医学会、幕張メッセ、令和6年9月21日、工藤與亮：QSMの基礎と応用
- ・ 第3回アルツハイマー病の抗A β 抗体薬の投与に関する脳MRI診断講習会、幕張メッセ、令和6年9月22日、工藤與亮：ARIAの背景と目的
- ・ 北海道大学病院での認知症診療の取組：宇土仁木、市民公開講座、令和5年12月18日、札幌
- ・ 精神科病棟における認知症患者に対する非薬物療法の試み：探索的介入研究についての紹介、尾崎孝爾、アリドネ発売1周年記念講演会in北海道、令和6年4月23日、札幌
- ・ 量子技術と神経回路で病気の芽を診て摘む：ムーンショット微小炎症制御プロジェクト、村上正晃、量子生命科学会第4回大会、令和4年5月27日、神戸大学百年記念館六甲ホールzoom講演、招待講演
- ・ 認知症の診断、治療を量子と神経から切り開く、村上正晃、北海道大学認知症研究共同プロジェクト拠点スタートアップ講演会、令和4年7月2日、北大医学部第2講堂、一般講演
- ・ ゲートウェイ反射による炎症性疾患の制御、村上正晃、リエゾンラボ炎症シンポジウム、令和4年8月12日、北大医学部学友会館フラテ、シンポジウム
- ・ ゲートウェイ反射による炎症病態の制御、村上正晃、名大医・生理研合同シンポ、令和4年9月10日、Web開催、招待講演
- ・ 神経-免疫機能連関におけるIL-6アンブとゲートウェイ反射の役割、村上正晃、中外製薬講演～IL-6ベーシックセミナー、令和4年9月22日、Web開催、招待講演
- ・ Fate-mapping T cell responses by MHC tetramers in Type-1 Diabetes、村上正晃、1st international symposium of Moonshot Goal 7 Session 2、令和5年7月23日、東京（イイノホール）、シンポジウム
- ・ ゲートウェイ反射による自己免疫疾患の制御、村上正晃、第24回免疫サマースクール令和5年、令和5年8月22日、福岡アイランドシティフォーラム
- ・ IL-6アンブとゲートウェイ反射による自己免疫疾患発症制御、村上正晃、IL-6と自己免疫疾患研究会（主催中外製薬）、令和5年10月26日、Web開催、セミナー
- ・ 神経系とサイトカインによるリウマチ性疾患の誘導機構村上先生、村上正晃、第11回免疫疾患談話会、令和5年11月30日、札幌（京王プラザホテル札幌）、基調講演
- ・ サイトカインと神経回路による組織特異的な炎症病態の制御機構、村上正晃、第48回皮膚科免疫セミナー、令和6年3月16日、東京（紀尾井カンファレンス）、セミナー
- ・ ムーンショット微小炎症制御プロジェクトの基盤：IL-6アンブとゲートウェイ反射、村上正晃、第24回オールスター最先端セミナー（関西共創の場：オールスター研究センター）、令和6年4月23日、Web、セミナー
- ・ IL-6アンブとゲートウェイ反射による自己免疫疾患発症制御、村上正晃、中外製薬講演会、令和6年5月22日、つくば（ホテル日航つくば）、招待講演
- ・ ムーンショット微小炎症制御プロジェクトの量子計測系とニューロモジュレーション技術、村上正晃、第35回北海道輸血シンポジウム、令和6年7月20日、札幌（日赤北海道ブロック血液センター）、招待講演
- ・ 神経回路で病気を治すニューロモジュレーション医療とは？、村上正晃、免疫ふしぎ未来令和6年ショートトーク、令和6年7月28日、Web開催、招待講演
- ・ 矢部一郎：〈ホットトピックス09〉進行性核上性麻痺および類縁疾患のGenetics. 第63回日本神経学会学術大会、令和4年5月20日、東京国際フォーラム、東京
- ・ 矢口裕章、矢部一郎：Bassoon proteinopathy病態解析研究の進捗. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究」令和6年度ワークショップ、令和6年7月19日、JA共済ビル、東京
- ・ 矢部一郎：〈各科トピックス〉認知症診療の現状と課題. 第104回北海道医学大会総会、令和6年10月5日、札幌グランドホテル、札幌
- ・ 矢部一郎：〈教育コース05（中級向け）〉父親がハンチントン病と臨床診断されており発症前診断を希望する健常女性の症例. 第64回日本神経学会学術大会、令和5年5月31日、幕張メッセ、千葉
- ・ Yaguchi H, Wakita M, Nagai A, Shirai S, Iwata I, Matsushima M, Miki Y, Hara T, Yoshizaki K, Takahashi H, Wakabayashi K, Yabe I: Pathological study of BSN proteinopathy and producing of mutant BSN gene introducing knock-in mouse. 第63回日本神経学会学術大会、令和4年5月18-21日、東京国際フォーラム、東京
- ・ 大槻美佳、中川賀嗣、興水修一、緒方昭彦、新保和賢、水戸泰紀、田島康敬、濱田晋輔、浦茂久、金藤公人、保前英希、岩田育子、松島理明、矢部一郎：非流暢/失文法型原発性進行性失語：脳血流・イオフルパンSPECTと症候・経過の関係. 第63回日本神経学会学術大会、令和4年5月18-21日、東京国際フォーラム、東京
- ・ 太田緑、村中徹人、早川真由美、大腰真弓、大塚真由美、小林真由美、古川典子、矢部一郎：脳神経内科専門医不在地域での患者支援体制における多職種カンファレンスの効果. 第63回日本神経学会学術大会、令和4年5月18-21日、東京国際フォーラム、東京

- Yaguchi H, Wakita M, Otsuki M, Tanikawa S, Miki Y, Kudo A, Nagai A, Uwatoko H, Mito Y, Yoshizaki K, Hara T, Ikeuchi T, Tanaka S, Wakabayashi K, Yabe I: Pathological study of PSP-like syndrome cases with mutations in BSN and BSN knock-in mice. 第64回日本神経学会学術大会、令和5年5月31日－6月3日、幕張メッセ、千葉
- 大槻美佳、中川賀嗣、興水修一、緒方昭彦、新保和賢、水戸泰紀、田島康敬、濱田晋輔、浦茂久、金藤公人、保前英希、赤池瞬、岩田育子、松島理明、矢口裕章、矢部一郎：非流暢/失文法型原発性進行性失語（naPPA）の低位分類とその症候。第65回日本神経学会学術大会、令和6年5月29日－6月1日、東京国際フォーラム、東京
- Tanaka D, Yaguchi H, Kudo A, Yoshizaki K, Nomura T, Hara T, Takahashi H, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Yabe I: The results of behavioral and pathological analyses of bassoon knock-in mice. 第65回日本神経学会学術大会、令和6年5月29日－6月1日、東京国際フォーラム、東京

〔メディア掲載〕

- 「神経再生治療薬北大病院で治験脳出血患者対象に開始」北海道新聞、令和6年8月17日
- NHKスペシャル「東洋医学を『科学』する～鍼灸（しんきゅう）・漢方薬の新たな世界～」、村上正晃、NHK、令和6年5月19日放送

〔受賞〕

- 第28回神経麻酔集中治療学会優秀演題賞受賞「低酸素脳症に対する幹細胞エクソソームの経鼻的投与法」池拓磨、川堀真人、藤村幹

〔特許〕

- AGENT FOR PREVENTING OR AMERIORATING ALZHEIMER' S DISEASE, Takahashi K, Mukai K, Igarashi Y, Yuyama K, US特許, US 11,998,559 B2, 令和6年6月4日

〔学会、研究会の主催等〕

- 矢部一郎：北海道大学認知症研究共同プロジェクト拠点Start up!!講演会、令和4年7月2日、北海道大学医学部第2講堂（ハイブリッド開催）、札幌
- 矢部一郎：北海道大学認知症研究共同プロジェクト拠点進捗報告会、令和5年8月4日、北海道大学百年記念会館（ハイブリッド開催）、札幌
- 矢部一郎：北海道大学認知症研究共同プロジェクト拠点進捗報告会、令和6年10月4日、北海道大学百年記念会館（ハイブリッド開催）、札幌

4. 今後の計画

1) 一般社会における認知症の実態を就労状況含め調査し解明する。

大学院保健科学研究院において、大学院医学研究院神経内科学教室等との協働によるアルツハイマー病治療薬レカネマブの医療経済評価及び適切な治療体制の構築を目指し、データ収集及び分析モデル作成を進める。加えて、全道国保レセプトを用いて悉皆性の高い北海道における認知症診療の記述統計及び診療実績の地域差の可視化に取り組む。

共同プロジェクト拠点認定期間終了後も新規治療法の普及や社会情勢の変化は必然であり、認知症ケアシステムへの影響は避けられない。継続的な全道国保レセプトの分析による認知症診療の実態と課題の可視化、官学の協働を通じた持続可能な認知症ケアシステムの運営に貢献する。また、認知症の補助診断システム開発の基盤となる神経変性疾患、認知症等の臨床情報が紐づいた歩行情報データベース（多施設臨床研究）構築を開始する。

引き続き、医療分野に資するAI基盤技術の構築を行う。特に、医療分野では取得可能なデータ数が限定されることや計算資源が十分でないことが想定されるため、効率的なAI学習を可能とする技術の構築を中心として研究を推進する。

2) 認知症病態を解明する。

大学院医学研究院で実施している臨床研究について、引き続き対象者のリクルートを行う。

シナプス前タンパク質機能異常による認知機能低下を評価する。大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室では、シナプス前タンパク質であり、アクティブゾーンで神経伝達物質放出に重要な役割を果たすBassoon遺伝子変異が認知機能低下に影響を及ぼす可能性を報告した。また、この変異を導入したノックインマウスを用いて行動解析を行い、行動異常を呈することを示した。このように、遺伝学とモデル動物を用いて認知症増悪因子のメカニズム解析を進めている。

さらに、大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室で同定した自己免疫性脳炎関連抗体であるSez612抗体関連疾患が認知機能低下を合併することが判明した。これらのように、自己免疫が関与する認知症は治療介入が効果を得る可能性があることから、さらなる自己抗体測定と同定を行い、認知症と免疫の関連を自己抗体から検討する。また、近年、LGI1抗体脳炎や抗NMDA受容体抗体脳炎などにおいて認知症や認知症にてんかんを伴う症例の重要性が認知されていることから、認知機能改善に大きな効果をもたらすよう早期の診断体制の構築を図る。

加えて、脳磁図解析について、令和5年度に検査を施行した18例に対して複数回の再検査を行い、結果の再現性を検証する。

3) 認知症の早期発見に努める。

他施設との連携により軽度認知症等患者を対象としたQSM（Quantitative Susceptibility Mapping）を含む多変量MRIの症例及びレカネマブの投与症例をさらに蓄積する。このことにより、多変量MRIのデータ取得、AI解析を含

めた画像解析を完了し、認知症診断や予後、レカネマブ治療反応性や副作用予測に資する新たな画像バイオマーカーの開発を行う。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構認知症研究開発事業「DCTスキームを用いた認知症研究体制構築の研究」の研究分担者として、認知症患者のMRIデータを収集するレジストリ研究を開始する。

017標識水の髄腔内投与を用いた水動態MRIは、認知症又は正常圧水頭症が疑われる患者を対象に引き続き試験を継続する。本拠点における連携により、試験結果を多変量MRIの結果と統合し、認知症の画像診断における有効性を明らかにする。また、017標識水MRIの認知症画像診断における薬事承認を目指した治験の立案・実施に加え、他の神経疾患の画像診断の可能性についても探求し、発展させる。その波及性の一例として、令和5年度から「運動ニューロン疾患患者を対象としたPS017CSF（017標識水）の第I/II相試験」を開始している。

4）認知症を予防・治療する。

100人規模のセラミド摂取による認知機能及び脳アミロイド蓄積評価試験（プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験）を実施する。

また、エクソソーム血液バイオマーカーを開発し、軽度認知症、アルツハイマー病患者を含む100例以上の検体を用いた脳アミロイド蓄積レベル評価性能試験を実施するとともに、レカネマブ治療による脳アミロイド蓄積軽減効果に対するエクソソームマーカーの評価性能を計測する。

さらに、免疫学的機序が関与する「治療可能な認知症」を適切に診断し、免疫療法への道筋を確立する。認知症に伴うてんかんでは、発作のコントロール不良により認知機能低下が進行することから、早期診断と抗てんかん発作薬による適切な治療を行う。

加えて、北海道大学病院軽度認知障害センターにおける新規抗体医薬の投与、前向きコホートの構築、データ及び血液・脳脊髄液の検体収集、北海道大学病院パーソナルヘルスセンターにおける多遺伝子スコアを用いた認知症発症リスク健診を継続する。また、症例のさらなる集積のため、広報活動に努める。

その他、量子計測技術から認知症マーカー、治療標的を髄液、血中から高感度、高精度に計測する技術及び認知症の治療につながるニューロモジュレーション技術を開発する。

5）1）～4）を統合し、認知症予防及び共生方策の実装を目指す。

引き続き、ケアサイエンス導入による標準化した「共生」手順策定、症候学の理解により評価を実践して介護を担う人材育成、認知機能障害への介入方策、社会参加・就労支援に関するエビデンスの確立を目指すとともに、部局横断的に情報共有を図る。

5. 拠点構成員

氏名	所属部局・役職等	専門分野	備考
矢部 一郎	大学院医学研究院・教授	臨床神経学	代表者
大槻 美佳	大学院保健科学研究院・准教授	臨床神経学	事業統括
村井 勇太	大学院農学研究院・准教授	ケミカルバイオロジー	
門出 健次	大学院先端生命学研究院・教授	ケミカルバイオロジー	
小笠原 克彦	大学院保健科学研究院・教授	医療情報学	
工藤 與亮	大学院医学研究院・教授	画像診断学	
田中 伸哉	大学院医学研究院・教授	病理学	
岩崎 倫政	大学院医学研究院・教授	整形外科学	
藤村 幹	大学院医学研究院・教授	脳神経外科学	
久住 一郎	大学院医学研究院・教授	精神科学	R6. 3. 31退職
橋本 直樹	大学院医学研究院・准教授	精神科学	R6. 4. 1から
川堀 真人	大学院医学研究院・講師	脳神経外科学	R6. 4. 1から
宇土 仁木	大学院医学研究院・助教	精神科学	R6. 4. 1から
種井 善一	大学院医学研究院・助教	病理学	
角家 健	大学院医学研究院・特任准教授	整形外科学	
長谷山 美紀	大学院情報科学研究院・教授	知能情報学	
小川 貴弘	大学院情報科学研究院・教授	知能情報学	
佐藤 典宏	北海道大学病院・教授	臨床研究	
白石 秀明	北海道大学病院・客員臨床教授	小児科学	
白井 慎一	北海道大学病院・特任助教	臨床神経学	
尾崎 孝爾	北海道大学病院・医員	精神科学	R6. 4. 1から
村上 正晃	遺伝子病制御研究所・教授	免疫学	
谷川 聖	創成研究機構化学反応創成研究拠点・特任助教	病理学	R5. 1. 31退職
湯山 耕平	産学・地域協働推進機構・特任准教授	神経科学	