



公益財団法人

# 日本国際医学協会誌

## INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925

### 目次

## 第441回国際治療談話会例会

時 / 2019年9月19日(木) 所 / 学士会館

司会 (公財)日本国際医学協会 常務理事 近藤太郎先生……p.2,7(12,17)

### 《第1部》 認知症における先進的研究の進歩 — 診断と治療の現状 —

【講演Ⅰ】 アルツハイマー病の最新医療 — 現状と展望 —

慶應義塾大学 医学部 神経内科 専任講師

伊東大介先生…………… p.3(13)

【講演Ⅱ】 アルツハイマー病の診断・治療・予防法開発

大分大学 医学部 医学科神経内科学講座 教授

松原悦朗先生…………… p.5(16)

### 《第2部》

【感想】 AMEDのミッション：

グローバルデータシェアリングによる医学・医療の課題解決

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 理事長

末松誠先生…………… p.8(17)

### 《第3部》 北島政樹先生を偲ぶ会

司会 (公財)日本国際医学協会 常務理事 伊藤公一先生…………… p.9(18)

弔辞 (公財)日本国際医学協会 会長 都築正和先生…………… p.10(19)

※( )の数字は英文抄録の頁数

# No.498

# 2019. November



◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ 第 1 部 ◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆

## 認知症における先進的研究の進歩 —診断と治療の現状—

### 司会のことば



近藤太郎

(公財) 日本国際医学協会 常務理事  
近藤太郎

本日は、故北島政樹理事が生前に企画されましたプログラムです。

代役として、常務理事の近藤太郎が司会をつとめます。

テーマは「認知症における先進的研究の進歩—診断と治療の現状—」です。

認知症は世界的に大きな課題であり、超高齢化社会の日本における認知症、特にアルツハイマー病についての 2 講演が組まれました。アルツハイマー病は予防できないものなのか、診断・検査はどう進化してきているのか、そして新しい治療法の開発はどうなっているのかと多くの人びとが思っています。

講演Ⅰでは「アルツハイマー病の最新医療—現状と展望—」について慶應義塾大学医学部神経内科専任講師(2019年10月1日から准教授に就任予定)の伊東大介先生から、講演Ⅱでは「アルツハイマー病の診断・治療・予防法開発」について大分大学医学部医学科神経内科学講座教授の松原悦朗先生からそれぞれお話しいただきます。

### 講演Ⅰ

## アルツハイマー病の最新医療 —現状と展望—



伊東大介

慶應義塾大学 医学部 神経内科  
専任講師

伊東大介

内閣府の発表によると 2025 年には 65 歳以上の高齢者の約 5 人に 1 人が認知症であると推計されている。近年の研究では多くの先進国で認知症の有病率(病気になっている人の割合)が減少している中、本邦の有病率のみが上昇していることが報告されている。認知症への対応は医療、福祉に限られた問題ではなく、わが国の行政・政策の重要課題でもある。

近年の病理学、生化学的解析により神経変性疾患のほとんどは、特定のタンパク質が障害部位に異常蓄積するプロテインopathy (異常タンパク蓄積症) として理解されるようになった。この異常タンパク質は、自己増殖しシナプスを介して脳内に伝播、病状を進展させる。異常タンパク質の蓄積は、まさに新規の病原体であり、病態メカニズムの理解だけでなく診断、治療においても重要なターゲットである。

認知症の 6 割以上を占めるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease (以下 AD)) では、ベータターア

ミロイドとタウタンパク質の蓄積を特徴とし、病理学的指標となっている。分子遺伝学の発展により、ADの病態過程でベータアミロイドの蓄積が先行し、その後、タウの蓄積が進み認知障害が顕著となると考えられている(図1)。このセオリーは、アミロイドカスケード仮説(Hardy, J. & Selkoe, D. J. 2002)として広く支持されて来た。

ADの診断技術の革新

それまで構造画像と機能画像に頼られていた神経変性疾患のイメージング技術は、2004年にピッツバー

グ大学の Klunk W.E. らにより開発されたアミロイドイメージングの登場からプロテオノパチーイメージングの時代となった(Klunk, W. E. et al. 2004)。さらに、丸山らの報告(Maruyama, M. et al. 2013)を皮切りに、我が国を含めた技術開発によりタウ病変の画像化も可能となった。すなわち、これまで確定診断には(剖検)病理診断が必要であったADの生前診断が可能となるとともに、タウの画像化によるADの生物学的重症度評価が可能となることが期待される(図2)。

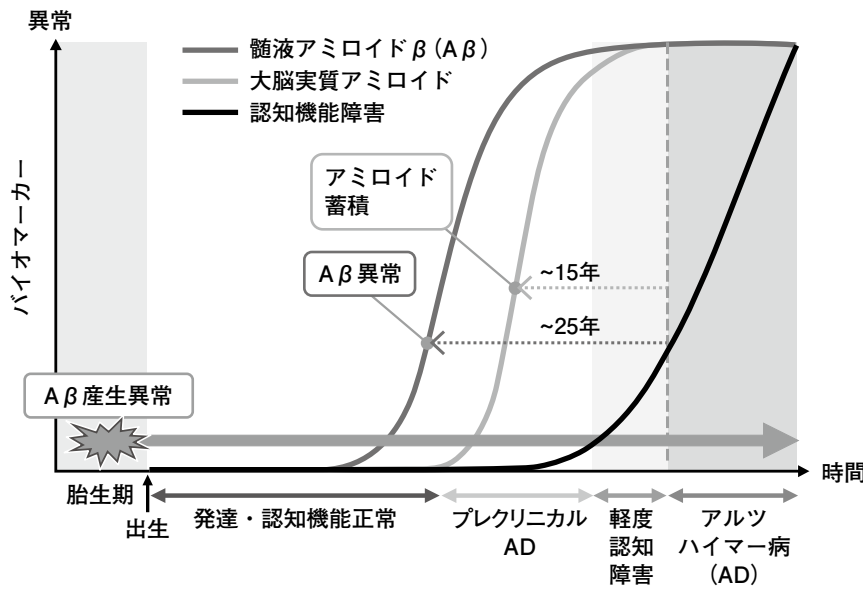


図1 アルツハイマー病(AD)のバイオマーカーの時間推移

家族性ADを対象としたバイオマーカー研究から髄液アミロイドβ(Aβ)の異常は、認知症発症の25年前から、Aβの蓄積は、15年前から出現していることが示されている。一方、iPS細胞研究から、家族性ADと孤発性ADの一部ではAβの産生異常は、胎生期より認められることが示唆されている。

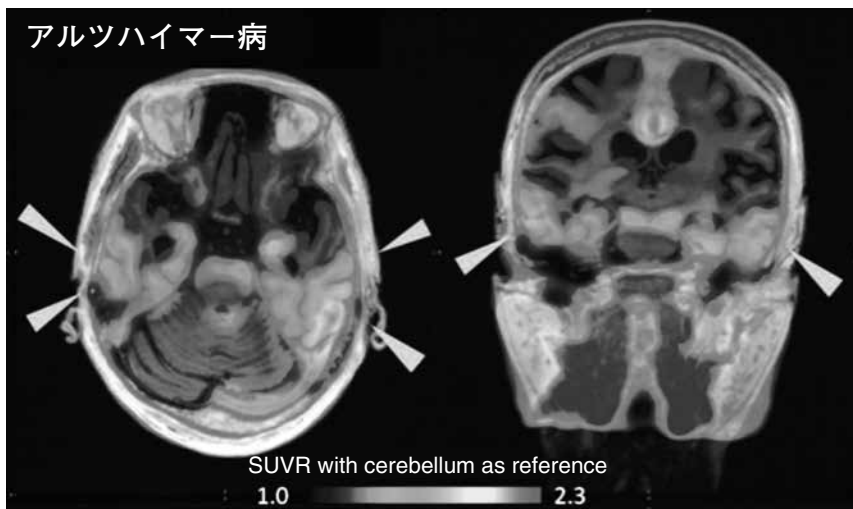


図2 アルツハイマー病(CDR1, MMSE 16)の<sup>[18F]</sup>PI2620 tau PET像

海馬～海馬傍回から側頭葉に<sup>[18F]</sup>PI2620の強い集積を認める。

## AD の疾患修飾薬の開発

AD に特異的であるベータアミロイドの対する疾患修飾薬は、1999 年の Dale B. Schenk らによる免疫療法の報告 (Schenk, D. *et al.* 1999) から本格的な開発が始まった。しかし、数多くの大規模臨床試験がなされてきたが、今だ承認には至っていない。これまでの失敗から明らかとなった知見として、進行した認知障害の進行はベータアミロイドの除去では抑制できないことである。これにより、アミロイドカスケード仮説に対する疑義が提起されたが、現在の解釈では症状を規定するタウがある程度蓄積してしまうとベータアミロイドの制御下から逸脱して、タウが脳内で自己増殖、伝播し神経変性を進行させると考えられている。したがって、現在行われている臨床試験のほとんどは、極めて初期の AD もしくは軽度認知障害を対象として、予防的側面が重要視されている。一方、ベータアミロイドに対する抗体療法は近年改良が進み、約 8 割の患者のベータアミロイド蓄積の除去が可能となり、有意差をもって認知障害の進行を抑制することが報告されている。さらに、髄液タウタンパク質の減少も確認されアミロイドカスケード仮説の科学的根拠の一つとされている。

しかし、高額である抗体療法の承認には、心理検査の点数ではなく、具体的な日常生活動作悪化の抑制が必須であり、さらなる statistical power のある試験が要求されている。

## 終わりに

上述のごとく抗アミロイド療法のターゲットは、AD の先制医療にシフトしつつある。しかしながら、頻度の高い AD 高齢者の 2-3 割が対象となり、しかも先制医療には高額な医療費が必要である。また、AD を積極的に予防することは人口学や人類生態学にも多大な影響を及ぼすことになりかねない。高齢化はこれまで以上に拍車がかかり、想定困難な介護問題が生じることが予想される。さらに、近年の高齢者の神経病理の検討から超高齢者で増加する新たな認知症疾患が次々同定されている。すなわち、AD を予防、回避しても他の認知症が相対的に増えるに至り、認知症患者の減少は限定的にとどまるとの見方もある。

医学がはたしてこの難題にどう取り組むのか、わが国がそうした苦境に耐えうる社会を構築できるのか、我々、認知症専門医に託された課題は重大かつ深刻であると痛切に感じている。

## 講演 II

# アルツハイマー病の 診断・治療・予防法開発



松原悦朗

大分大学 医学部  
医学科神経内科学講座  
教授

松原悦朗

アルツハイマー病 (AD) は認知症の代表的疾患である。アルツハイマー病 (AD) の創薬の観点から、その発症病態として想定されている「アミロイドカスケード仮説」の上流に位置して、その下流の致死性タウカスケードまでの AD 発症病態を制御しうる A $\beta$  オリゴマー分子を標的分子とした特異的な抗体での疾患修飾薬を開発した。現在までに欧州と本邦での第 I 相臨床試験を無事終了させている。積極的予防を標的とした先制医療薬開発も前臨床試験まで終了し、その開発に成功している<sup>1)</sup>。しかしながら、A $\beta$  を標的として根治治療を想定した疾患修飾薬開発は世界からの熱い期待にもかかわらず未だ実現しておらず、AD の一次予防もしくは二次予防に注力すべきではと考えられるようになってきている。さらに、最近の大規模観察研究 (FINGER Study) の成果から、認知症発症抑制の介入は可及的早期が望ましいと考えられるようになり、現在その介入法開発が喫緊の課題である。

アルツハイマー病の疾患修飾薬が未だ開発途上である現在、適切な時期に至適化された介入でその改善が望める生活習慣関連因子は認知症予防の観点から重要な標的である。我々は AMED 未来医療実現する医療機器・システム開発事業支援のもと、連続的で定量的な日常生活行動解析を実現する生体センシング機器 (リストバンド型ウェアラブルデバイス) を活用して認知症の発症危険因子や防御因子を勘案した科学的根拠に基づく「認知症発症予測・予防ツール開発」を開

始した。総勢 1,020 名の臼杵市住民登録を完了し (脱落者 42 名を除く最終総数は 855 名)、全登録症例で MMSE (Mini-Mental State Examination) と医療・問診データ (年齢、性別、教育歴、BMI、喫煙、アルコール、高血圧、糖尿病、高脂血症)、センシング機器でのデータ取得 (歩数、脈拍、会話時間、睡眠時間、昼寝時間、睡眠効率、中途覚醒数) を施行した。軽度認知障害例では画像データ (3T-MRI, FDG-PET, PiB-PET) と神経心理学的検査 (MMSE, CDR, ADAS-cog, WMS-R, IADL, MoCA-J)、血液バイオマーカー等の認知症関連データも追加し、3 年間の前向き観察を施行した。機械学習 (Random Forest) による横断的データベース解析の結果、活動量 (歩数)、睡眠 (睡眠時間)、心拍数、社会的孤立 (会話時間) が認知症発症に關与する重要な因子であり、防御因子・危険因子の観点からはすべて至適なバランスを保つことが重要であることを報告した<sup>2)</sup>。リストバンド (WB) から取得した日常生活センサデータに年齢・性別・教育歴・血管危険因子等を加味して、機械・深層学習により一般住民の中から軽度認知障害 (MCI) やアルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI due to AD) を診断<sup>3)</sup>する診断医療機器開発<sup>4)</sup>と、機械学習から導かれる認知機能低下を抑制する個別の介入方法を考案した<sup>5)</sup>。

今後、治験や介入試験で医療機器事業化実現に向けた取り組みを継続する予定であるが、本講演ではこれまで得られ成果を中心に紹介したい。

## 謝辞

本研究成果は、AMED の課題番号 18he1402003、科学技術振興機構事業研究成果最適展開支援プログラム A-STEP 及び AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムの支援を受けた。

## 参考文献

- 1) Yabuuchi K et al., (manuscript in preparation)
- 2) Kimura N et al., Modifiable life style factor and cognitive function in older people: a cross-sectional observational study. *Front Neurol*, 2019, 10, 401
- 3) Kaneko H et al. *Geriatr Gerontol Int.*, 2019 (in press)
- 4) patent application 2019-154181
- 5) Kimura N et al., (manuscript in preparation)

◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ 第2部 ◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆

# 感想

## 紹介

(公財) 日本国際医学協会 常務理事  
近藤太郎

北島先生は、AMED の研究開発事業に深く関わられていました。

感想では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 理事長の末松誠先生に「AMED のミッション: グローバルデータシェアリングによる医学・医療の課題解決」をお話しいたします。

## AMED のミッション： グローバルデータシェアリング による医学・医療の課題解決



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
理事長

末松 誠

末松 誠

データシェアリングは、グローバルな感染症対策、あるいは難病・未診断疾患の患者さんの正確な診断の提供と新しい医療研究開発の成果をいち早く届けるために必要不可欠である。難病領域では、根治療法が提供されている疾患が極めて少なく、症状の悪化を止める、あるいは患者さんの苦痛を少しでも低減しようという試みも医師個人の力ではなかなか解決策を見出せない。特に重要なのが国を超えた Data sharing である。難病という疾患領域は国際協力によって同じ疾患の患者さんの登録数を増やし、年齢、症状、責任遺伝子や病的変異のデータを常時備蓄し、かつ更新してゆくことが必要である。そのような努力は、患者さんの診断を加速するだけでなく、製薬企業が治療法を開発する上での重要な情報として活用できるようになり、

その恩恵が個々の患者さんに可及的速やかに届けられることにつながるはずである。

遺伝性希少疾患の領域では、New England Journal of Medicine (NEJM) とデータシェアリングの2つのキーワードで Pubmed を検索すると141もの論文が出てくる。その中で最も古い論文は、“Protecting the medical commons: who is responsible?” という Hiatt HH が記したものである (NEJM 1975、293 (5)、235-241)。医療資源には限りがある一方、医療への需要は拡大するばかりである。そのような医療資源や医療政策は3つに大別され、(1) 結果として、患者さん個人の裨益と社会が求める裨益との間に生じる軋轢を生み出すもの、(2) 現時点では無価値の、将来の価値に誰も気づいていないもの、(3) 疾患予防プログラムに関わる資源や政策である。ワクチンの政策決定の過ちによる国家の経済的損失の試算などがこの論文では提示されている。データシェアリングはそのような課題の克服や医療研究開発に必須の要件である。しかし40年以上前に看破されたこれらの警告に端を発して、これだけ多数のデータシェアリングに関する論文が存在するのは、何より現実問題としてデータシェアリングが実社会では困難であることを意味している。自由経済原理に基づく資源の取り合いは commons を崩壊させるとこの論文は看破している。

我が国は、明治維新の時には50歳以上の総人口に占める割合が15%で、50歳未満が85%を占めた時代が1970年代まで続いたが、国民皆保険、感染症

の克服、経済成長の結果としてこの比率は大きく遷移し、2040年代には、50歳未満が35%、50歳以上が65%という未曾有の超高齢社会を経験することになる(長谷川敏彦先生 人口遷移論より)。2019年はその「大遷移期」の終わりの3分の1まで到達している状況であり、医薬品・医療機器の開発にかかる時間を考えると我々に残された時間はこれから10数年しかないと言える。

グローバルデータシェアリングが必要とされる医

学・医療の領域は難病に限らず実に多種多様である。ジカ熱の診断治療に関わる技術開発、認知症の画像診断プログラム、古くはヒトゲノム計画などが好例である。講演では、医療資源の限界が近づく中で、データシェアリング、あるいは広域連携・分散統合(ブロックチェーン)の実現、希少難病におけるグローバルな患者登録制度の確立に向けたAMEDの取り組み、この取り組みが他の医療分野の研究開発にも大きな変革をもたらすことにも触れたい。

### 第3部

## 北島政樹先生を偲ぶ会



### 司会のことば

(公財)日本国際医学協会 常務理事  
伊藤公一

本例会にて5月21日に永眠された北島政樹理事の追悼会を執り行ないたく存じます。

北島先生の急逝に触れ、皆様、大変に驚かれたものと思いますが、先生は最期まで国際医療福祉大学副理事長・名誉学長を中心に様々な要職に就かれる現役医師でございました。

先生は、昭和16年、横浜でお生まれになり、地元の小・中学校より慶應義塾高校に進まれ、医師になった後は、母校外科学教室に在籍。杏林大学教授も経て、慶應義塾大学外科学教室教授、病院長、医学部長を歴任され、その後は新設された国際医療福祉大学の発展に寄与されました。

その間の輝かしい御活躍ぶりは、医療人であれば、誰もが知ることではありますが、特に外科医師にとっては、まさに神様のような存在でした。

現在では当たり前前の外科手技となった内視鏡手術の浸透に尽力されたことも有名ですが、心優しき指導者として慶應義塾大学で働く多くの後輩医師を、全国各地のリーダーに育て上げた業績も圧巻と言えます。

そして母校や消化器外科の世界に留まらず、小生のような他領域、他校・他教室出身の者にも、常に温かい眼差しで御指導を下さいました。

そして御多忙にも拘わらず、当理事会には必ず御出席いただき、協会の運営・発展に御尽力を承りました。

本当にありがとうございました。関係者を代表して御礼を申し上げます。

先生、どうぞ安らかに眠りください。合掌。

## 弔辞

(公財) 日本国際医学協会 会長  
都築正和

北島正樹先生は令和元年(2019)5月21日、大変残念なことでしたが急逝されました。既に、ご親族による家族葬、国際医療福祉大学合同お別れ会が開催されました。

本日は公益財団法人日本国際医学協会による「北島正樹先生を偲ぶ会」を第441回国際治療談話会例会、第3部として本協会関係者の中で行うこととさせて頂きたく存じます。

先生は多くの内外・学協会役員を兼務されておられましたが、日本国際医学協会には平成14年(2002)1月、鴨下重彦理事のご紹介によりご入会になり、平成16年(2004)評議員、次いで平成17年(2005)理事にご就任になりました。その後、多くの学協会役員をご兼務になる中で十余年にわたって当協会の会務にもご精励いただきました。中でも国際治療談話会のテーマ・内容については年1回の主担当回のみならず、先生の医学・医療に関する幅広いご見識のもと実面的確なご指摘を毎回のように頂戴することが出来

ました。協会員のみならず全ての参加者に深い感銘を与えることが出来たと衷心より御礼申し上げる次第でございます。

先生はご専門の外科学の中でも、消化器外科学、低侵襲手術をご専攻になられました。

王貞治さんに内視鏡手術による胃全摘を我国で始めて成功させたことで斯界に名を馳せることとなりました。私も外科医で医工学関係に興味を持っておりましたので、日本コンピュータ外科学会で先生と歴代の理事長としてご一緒させて頂けたことは大きな喜びで御座いました。

本協会は初代石橋長英理事長の時代以来ドイツ医学と種々の関係が深いものがあります。不肖、私もドイツに2年留学しておりましたが、北島先生は日独医学の学術研究協力推進にも絶大なご努力を傾けられました。この点でも先生のご見識が今後も発揮されるとの期待を寄せておりました。

先生の余りにも早過ぎるご逝去に際しご冥福を心よりお祈り申し上げますとともに、本協会の目的達成のために協会員、関係者一同の力を合わせて今後とも尚一層の努力を傾注することをお誓い申し上げます。

発行人	石橋健一
編集委員	伊藤公一、近藤太郎、市橋 光、村上貴久 永井良三、谷口郁夫、山崎 力
編集事務	石橋長孝、長崎孝枝、八田七恵
発行所	公益財団法人日本国際医学協会 〒154-0011 東京都世田谷区上馬 1-15-3 MK 三軒茶屋ビル 3F TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599 E-mail : admin@imsj.or.jp URL : http://www.imsj.or.jp/
印刷所	有限会社 祐光
発行日	2019年11月30日





# INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

## International Medical Society of Japan

### Since 1925

November 30, 2019



Published by International Medical Society of Japan,  
Chairman, Board of Directors: Kenichi Ishibashi, MD, PhD  
Editors: K. Ito, MD, PhD, T. Kondo, MD, PhD,  
K. Ichihashi, MD, PhD, T. Murakami, PhD, R. Nagai, MD, PhD,  
I. Taniguchi, MD, PhD, and T. Yamazaki, MD, PhD

3F MK Sangenjaya Building, 1-15-3 Kamiyama, Setagaya-ku, Tokyo154-0011, Japan.  
TEL03(5486)0601 FAX03(5486)0599 E-mail:admin@imsj.or.jp <http://www.imsj.or.jp/>

---

## The 441st International Symposium on Therapy

The 441st International Symposium on Therapy was held at the Gakushi Kaikan in Tokyo on September 19, 2019. Dr. Taro Kondo, Managing Director of the International Medical Society of Japan (IMSJ), presided over the meeting.

### **The Progress of Advanced Study in Dementia - Present State of Diagnosis and Treatment -**

#### **Introductory Message from the Chair**

Taro Kondo, MD, PhD  
Managing Director, IMSJ

Today, we would like to introduce the program originally planned by the late Dr. Masaki Kitajima, a former director of IMSJ. As his substitute, I Taro Kondo of managing director of IMSJ will be moderating the meeting for him today.

Today's theme is "The Progress of Advanced

Study in Dementia - Present State of Diagnosis and Treatment". Since dementia becomes a major issue worldwide, we have two lectures today on dementia for a super-aging society in Japan, particularly focusing on Alzheimer's disease. Many people may be wondering whether Alzheimer's disease can be prevented, how the diagnosis and examination have been developed, or how a development of new treatment method has been progressed so far.

In Lecture I, Dr. Daisuke Ito of a full-time lecturer (plans to become an Associate professor on October 1, 2019) from Department of Neurology/Memory Center, Keio University School of Medicine will give a lecture on "Alzheimer's Disease: Current Status and Future perspectives", then in Lecture II, Professor Etsuro Matsubara from Department of Neurology, Oita University Faculty of Medicine will give a lecture on "Intervention for Alzheimer's disease: Diagnosis, Therapeutics, and Prevention".

## Lecture I

### Alzheimer's Disease: Current Status and Future perspectives

Daisuke Ito MD, PhD  
Associate Professor  
Department of Neurology/Memory Center  
Keio University School of Medicine

According to an announcement made by the Cabinet Office, it is estimated that about 1 in 5 people over the age of 65 will have dementia in 2025. Recent studies have reported that in many developed countries, the prevalence of dementia has decreased; however, it has increased in only Japan. Dealing with dementia is not limited to medical and welfare issues; it is also an important issue for the Japanese government and its policy leaders.

Based on the findings of recent pathological and biochemical studies, most neurodegenerative diseases have been defined as proteinopathies, conditions with abnormal accumulation of specific proteins at the site of degeneration. These abnormal proteins self-proliferate and propagate through the synapses into the brain and instigate the disease. Accumulated abnormal proteins are novel pathogens and are important targets not only for defining the pathological mechanism but also for establishing the diagnosis and treatment.

Alzheimer's disease (AD), which causes more than 60% of the dementia cases, is characterized by the abnormally accumulation of  $\beta$ -amyloid and tau protein as a pathological index. Molecular genetic studies have revealed that the accumulation of the  $\beta$ -amyloid is followed by the accumulation of tau, which is associated with the symptoms and severity of the disease (Figure 1). This theory has been widely supported and is known as the amyloid cascade hypothesis (Hardy, J. & Selkoe, D. J. 2002).

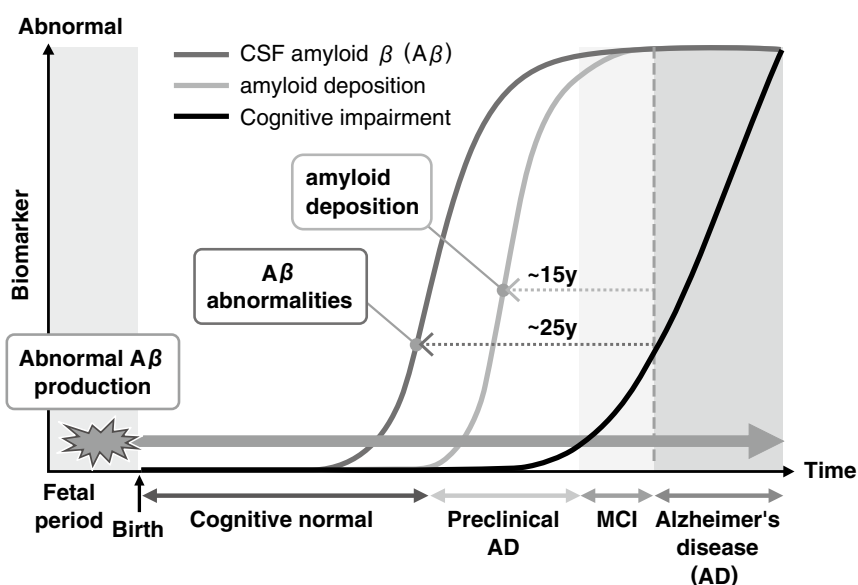
### Innovation in AD diagnostic technology

The advent of amyloid imaging, developed by Klunk et al. at the University of Pittsburgh in 2004, has started a new era of proteinopathy imaging for neurodegenerative diseases (Klunk, WE et al. 2004). Furthermore, with Maruyama et al.'s study (Maruyama, M. et al. 2013), the visualization of tau lesions by PET imaging has become possible through advanced technological development. Japan has significantly contributed to this development (Figure 2). These advancements are expected to enable definitive in vivo diagnosis and assessment of the biological severity of AD by tau imaging.

### Development of AD modifying drugs

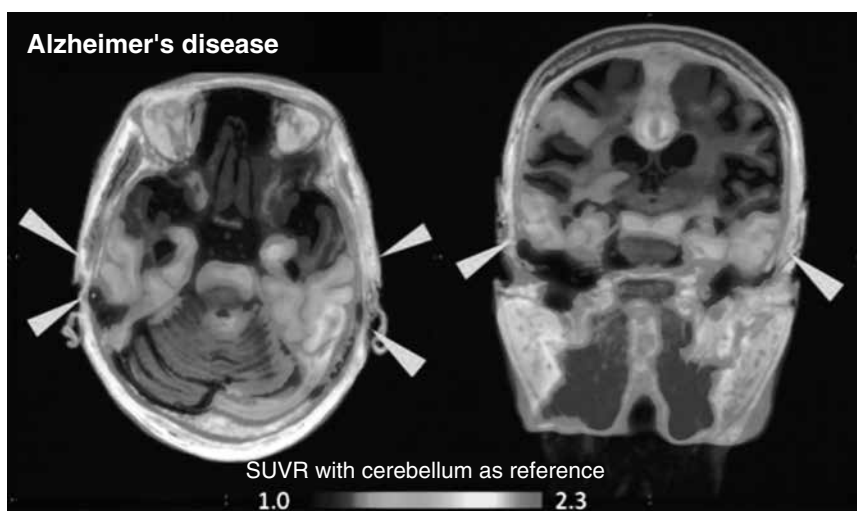
Development of disease-modifying drugs against the  $\beta$ -amyloid protein has accelerated since Schenk et al. published their immunotherapy report (Schenk, D. et al. 1999). Numerous large-scale clinical trials have been conducted but no disease-modifying drugs have yet been approved. Scientific findings have revealed that advanced cognitive impairment cannot be suppressed by removal of the  $\beta$ -amyloid deposition. This fact has raised doubts about the amyloid cascade hypothesis, but in its current interpretation, if the tau protein accumulates to a certain amount, it deviates from the controlling  $\beta$ -amyloid accumulation; the tau protein self-proliferates and extensively propagates through the brain, resulting in progression of neurodegeneration. Thus, the most current clinical trials target a very early AD or mild cognitive impairment. Recent clinical trial using novel anti- $\beta$ -amyloid antibody have shown that the accumulation of  $\beta$ -amyloid in about 80% of patients can be eliminated, resulting in suppression of cognitive dysfunction to a significant extent. Furthermore, a decrease in tau protein concentration in the cerebrospinal fluid has also been confirmed, supporting the amyloid cascade hypothesis.

However, for approval of expensive antibody



**Figure 1**  
Time course of biomarkers for Alzheimer's disease (AD)

Biomarker studies in familial AD indicate that CSF amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) abnormalities have appeared 25 years before the onset of dementia, and  $A\beta$  accumulation has occurred 15 years ago. Recent iPS cell research suggests that  $A\beta$  production abnormalities are observed in the fetal period in some familial and sporadic AD.



**Figure 2**  
[18F] PI2620 tau PET image of Alzheimer's disease (CDR 1, MMSE 16)

A strong accumulation of [18F] P12620 is observed in the temporal lobe from the hippocampus to parahippocampal gyrus.

therapy, we not only need an psychological test score evaluation but also need options for mitigation of the deterioration of daily living activities. Therefore, clinical trials with further statistical data are required.

## Conclusion

Nowadays, the target for the anti-amyloid therapy is shifting to preemptive medicine for AD. About 20-30% of elderly people are targeted for preemptive medicine for common diseases, AD. The high cost of PET and antibody therapy present a growing challenge to the government health care costs and the economy. AD prevention should also exert a profound effect on demography and human ecology,

resulting that the super-aging tendency must progress even more. Furthermore, neuropathological analysis has recently identified new types of dementia-related diseases (PART and LATE) that are common in super elderly people. In other words, even if AD is prevented or avoided, the resulting decrease in total dementia will be limited in Japan owing to the relative increase in other types of dementia.

We are quite aware that dementia specialists are entrusted to confront serious challenges as to how medicine would tackle these problems and whether Japan can build a super-aging society that can withstand such difficulties.

## Lecture II

### Intervention for Alzheimer's disease: Diagnosis, Therapeutics, and Prevention.

Etsuro Matsubara, M.D., Ph.D  
Professor  
Department of neurology  
Oita University Faculty of medicine

#### Abstract

Alzheimer's disease (AD) represents the so-called "cognitive disorders". From a view point of therapeutics for AD, we developed a two-pronged weapon targeting A $\beta$ O $_2$ s, which can trigger a complex downstream cascade (e.g., primary amyloid-relating process or secondary tau-related neuronal degeneration process) leading to AD dementia. So far, Phase I trials have been completed in Europe and Japan. We also developed pre-emptive drugs targeting A $\beta$ O $_2$ s. The efficacy was confirmed in preclinical study<sup>1)</sup>. However, effective disease-modifying treatments targeting A $\beta$  are currently unavailable. Therefore, the idea of primary or secondary prevention has become a mainstream thinking in AD. Moreover, the promising outcome obtained from recent large observational study (FINGER study) revealed that therapeutic intervention for AD should be done as soon as possible, and that the development of powerful intervention tool is an urgent issue.

Disease-modifying therapy for dementia are still under development, and the modifiable lifestyle-related factors that can be improved in an appropriate time-to-date intervention are an important target from a preventive point of view. Using a wrist band sensor (Silme<sup>TM</sup>W20, TDK Corporation, Tokyo), we ran the AMED research program (18he1402003h0003) to not only understand the modifiable risk factors but also develop evidence-based interventions and tools for

delaying or preventing cognitive impairment. In MCI subjects, additional data such as imaging biomarkers (3T-MRI, FDG-PET, and PiB-PET), neurological psychological batteries (MMSE, CDR, ADAS-Cog, WMS-R, IADL, and MoCA-J), and biological blood markers, followed by the construction of prospective database. A cross-sectional analysis<sup>2)</sup> using machine learning such as RF revealed that the number of walking steps, conversation time and heart rate were categorized as protective factors, whereas total sleep time was categorized as a risk factor for cognitive function. It is important to note that lifestyle factors such as physical activity, sleep, and social activity were associated with global cognitive function among older people. Physical activity and heart rate were positively associated with cognitive function. Moreover, an appropriate balance between the durations of sleep and conversation appears to be important for cognitive function. We also have developed medical devices not only to diagnose MCI or MCI due to AD from elder individuals by means of machine or deep learning<sup>3,4)</sup> but also provide a machine learning-driven advice to whom wear a wrist band sensor (Silme<sup>TM</sup>W20, TDK Corporation, Tokyo) to predict and track an efficacy of lifestyle interventions<sup>5)</sup>.

We herein review and introduce our progress with particular focus on modifiable life style factor and cognitive function in older people as well as future medical devices.

#### Acknowledgement

This research was supported by AMED under Grant Number 18he1402003, Adaptable and Seamless Technology transfer Program through Target-driven R&D (A-STEP) from Japan Science and Technology Agency (JST), and The Translational Research Program, Strategic Promotion for Practical Application of Innovative Medical Technology from Japan Agency for Medical Research and Development, AMED.

## References

- 1) Yabuuchi K et al., (manuscript in preparation)
- 2) Kimura N et al., *Modifiable life style factor and cognitive function in older people: a cross-sectional observational study. Front Neurol*, 2019, 10, 401
- 3) Kaneko H et al., *Geriatr Gerontol Int.*, 2019 (in press)
- 4) patent application 2019-154181
- 5) Kimura N et al., (manuscript in preparation)

## Discourse

### Introduction of the speaker of discourse

Taro Kondo, MD, PhD  
Managing Director, IMSJ

The late Dr. Masaki Kitajima was deeply involved in Research and Development Projects for Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).

In discourse, Dr. Makoto Suematsu of the President of Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) will give a lecture on "Mission of AMED: Solution by global data sharing".

### Mission of AMED: Solution by global data sharing

Makoto Suematsu, MD, PhD  
President  
Japan Agency for Medical Research and  
Development

In April 2015, AMED was started to fast-track medical R&D and to improve a quality of life for people. Among a diversity of different medical researches, AMED has chosen a field of rare and undiagnosed diseases to tackle with a number of obstacles including rigid and inflexible funding systems and "Balkanization" of mindsets among

academia and researchers. We launched "Initiative for Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)" as the first leading project. It aims to spread a concept of sharing clinical data, and "microattribution" that should be recognized by all project leaders. AMED has also joined in International Rare Disease Consortium (IRDIRC) to share many experiences in rare disease researches which were accumulated over 40 years in Japan.

The Japanese population started to age rapidly presumably because the introduction of universal health coverage, eradication of major infectious diseases, and rapid economic growth had the combined effects of increasing life expectancy and reducing fertility rates inexorably. Japan has now become a super-aged society, but is still on the way: By the 2040s, unprecedented ultra-super-aging demographic drift will reach the summit with only 35% of the population being under 50 according to the prediction by Dr. Toshihiko Hasegawa. In 2019, now that this great population shift has already advanced two thirds of such a great transition phase, Japan has only two decades to find effective solutions to attain healthy longevity at the summit. To be noted, developing the drugs and medical devices needed for any such solutions takes time.

Data linkage and sharing among different health care stakeholders may provide numerous benefits for healthy longevity. Solving Balkanization among different sectors which participate in medical R&D gives a clue to fast-track implementation of outcomes among all other fields of medical researches. Furthermore, IRUD Exchange (Clinical data base providing pathogenic variant data linked with phenotype data) is now shared with Matchmaker Exchange database to facilitate global data sharing to save rare disease patients over the world. I would present an overview of our missions and introduce our novel projects including IRUD.

## **[Memorial meeting for Dr. Masaki Kitajima]**

### **Introductory Message from the Chair**

**Koichi Ito, MD, PhD  
Managing Director, IMSJ**

At this regular meeting, we would like to hold a memorial ceremony for the late Director Masaki Kitajima who passed away peacefully on May 21.

Everyone must have been extremely surprised when you found the sudden death of Director Kitajima. He was an active medical doctor who was holding various important positions, notably Vice Director and Honorary President at International University of Health and Welfare until his last breath.

Director Kitajima was born in Yokohama in 1941, and entered Keio High School after the local elementary/junior high school. Then, he became a medical doctor and started working in the surgical department at his old school. After serving as a professor at Kyorin University, he held prominent positions such as a professor for the Department of Surgery School of Medicine at Keio University, a hospital director, and a dean of the medical school, then later he contributed to the development of the newly established International University of Health and Welfare.

While anyone in the field of medicine must know of his brilliant successes throughout the entire period, he seemed to be just like God particularly for surgeons.

It is also famous that he made so much effort to spread endoscopic surgery which now becomes a regular surgical technique, and as a compassionate master, the achievement to raise many junior doctors working at Keio University to become leaders all over the country will be a magnificent accomplishment.

Furthermore, he always provided warm-hearted guidance not only to doctors in his old school and the

field of digestive surgery but also doctors from other fields, other schools, and other departments like myself.

In spite of the busy schedule, he always attended the board meeting and was committed to the management/development of the association.

Now, we sincerely would like to express our appreciation to him. On behalf of all the people concerned, Dr. Kitajima, May your soul rest in peace forever. Please join your hands in prayer.

### **Condolence**

**Masakazu Tsuzuki, MD, PhD  
President, IMSJ**

It is with the deepest regret to report that Dr. Masaki Kitajima suddenly passed away on May 21, 2019. The family funeral by his family and relatives and the memorial meeting at International University of Health and Welfare have already been held.

Today, we would like to hold "Memorial meeting for Dr. Masaki Kitajima" by the members of International Medical Society of Japan as the third part of The 441st International Symposium on Therapy.

Dr. Kitajima was a director in various domestic and international academic societies, and joined International Medical Society of Japan by the introduction of Director Shigehiko Kamoshita of IMSJ in January, 2002, then he was appointed as a councilor in 2004 and also a director in 2005. Later, he was diligently serving the work of our society for over a decade while serving other duties as a board member in a number of academic societies. In particular, he not only served the theme/contents of the International Symposium on Therapy as an annual main responsible person, but also kindly provided appropriate suggestions every time at the Symposium on the basis of his broad insights on medicine and medical care. Now we would like to express our

sincere appreciation to his great achievement as creating a deep impression to all of the society members and participants.

Dr. Kitajima was also specialized in Gastroenterological Surgery and minimally invasive surgery in the field of surgical medicine. When accomplishing the first successful total gastrectomy by endoscopic surgery in Japan for Mr. Sadaharu Oh, he surely earned the reputation in the field. Since I am also interested in medical engineering as a surgeon, I experienced a great pleasure to work with him as well as the current and past directors at Japan society of computer aided surgery.

The society has been deeply related with German

medicine in various aspects since the days of the first chairman Choei Ishibashi. Since I myself have also studied in Germany for two years, I surely understand that Dr. Kitajima has made great efforts to promote cooperation of academic research between Japanese and German medicine. In this regard, I was expecting that his insights or knowledge would have been demonstrated in future.

So I regret his premature death and sincerely pray for his soul rest in peace while we pledge that we will certainly continue to devote ceaseless effort for achieving the goals of the society through the collaboration of the members and all the parties concerned.