

# 神経疾患克服に向けた研究推進の提言

2013年8月

日本神経学会

## 目次

### 1. はじめに

### 2. 総論

- (1) 神経疾患とは
- (2) 神経疾患克服研究の現状
- (3) 神経疾患克服研究の意義・必要性
- (4) 神経疾患克服に向けた研究推進体制
- (5) 神経疾患克服へのロードマップ

### 3. 各論 I (方法論別)

- (1) 遺伝子・ゲノム医学
- (2) 疫学研究・臨床研究
- (3) トランスレーショナル医学
- (4) バイオリソース
- (5) 動物モデル
- (6) 画像研究
- (7) ニューロ・リハビリテーション
- (8) ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)
- (9) 医療と介護・福祉

### 4. 各論 II (疾患群別)

- (1) 脳血管障害
- (2) 神経系腫瘍
- (3) 神経外傷、スポーツ神経学
- (4) 認知症、高次脳機能障害
- (5) 発作性神経疾患 (てんかん、頭痛)
- (6) 神経変性疾患
- (7) 神経感染症
- (8) 非特異的炎症性神経疾患
- (9) 免疫介在性神経疾患
- (10) 末梢神経疾患、筋疾患

## 1. はじめに

神経内科では、神経疾患すなわち脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経の疾患ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋と平滑筋等をコントロールする自律神経の疾患を対象としている。したがって、正確に記載すれば、脳・脊髄・末梢神経・筋疾患ということになるが、通常これらをまとめて神経疾患と表現しており、ここでもそれに習い、必要に応じて、神経・筋疾患のようにより詳細な表現を用いることとする。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎で、それらが担う機能は人間のもつ全ての機能といっても過言ではない。したがって、それらの疾病としての神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトを人たらしめている記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、体が勝手に動いてしまうハンチントン病、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィー、脳の癌を含む脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。

このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要なかつ喫緊の課題といえる。そのためには、神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋を理解し、共有していることが必要と思われる。

日本神経学会では、「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という国家目標が提示された今、これらの神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、ここに提言としてまとめた。この提言が、今後の政策に活かされ、一日も早く神経疾患・筋疾患が克服されることを祈念する。

## 2. 総論

### (1) 神経疾患とは

神経内科が対象とする神経系は、前述のように非常に広汎であり、それらが担う機能は人間のもつ全ての機能といっても過言ではない。すなわち、目覚めていて周りが分かるという意識状態、記憶し、思い出し、考え、判断し、実行するなどの高次機能、見る、聞く、味わう、暑さ寒さを感じるなどの感覚機構、立つ、歩く、喋る、食べる、息をするなどの運動能力、呼吸・血圧・脈拍・発汗・消化・排尿など自律神経機能などの全てが神経系によ

ってコントロールされている。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその拠りどころとなっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、非常に多彩な症候がみられる。

神経疾患の分類にはいくつかの方法があるが、ここではまず、脳・神経系にユニークな疾患を提示する。代表は、認知症 (dementia) であり、ヒトを人たらしめている記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省の最近の発表では我が国で 460 万人を超える患者が本症に冒されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、外来にて薬物でコントロールできる症例も多量、手術治療を行っても難治性の症例は少なくない。神経系にしかない髄鞘が障害される多発性硬化症や多数の白質脳症も重要で、後者はまだ治療法がなく、前者は患者数が増加しているにもかかわらず、免疫治療が行われ一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、神経細胞が外からの原因によらず徐々に障害され細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらついたりうまく喋れないなどの脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症・筋ジストロフィー、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、殆ど全て難病と認定されている。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害（傍腫瘍神経症候群）などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが障害されるか、どのように障害されるかで、症候の出方が異なり非常に多彩である。例えば、脳血管障害でも普通の急激に発症する脳卒中のみならず、ジワジワと進行する血管性認知症や血管性うつ病などがあり、全てを含めると 300 万人を超える患者が想定されている。症候についても、他の臓器ではその臓器の本来の機能が失われるという欠落症候（陰性症候）のみであるが、神経系では逆に、痛み、不随意運動、けいれんなどの過大～過剰な症候（陽性症候）がしばしば見られる。さらに、体部位局在～機能局在が知られ、身体全ての部位は脳内に対応する領域を有しており、例えば腕がなくても、あたかも腕がそこに存在するかのようにその痛みを感じることもある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科、リハビリテーション科が挙げられる。脳神経外科と整形外科では、これらの疾患のうち脳腫瘍、くも膜下出血、脊椎病変、手根管症候群など外科手術を要する疾患を扱い、精神科では神経細胞死など器質的病変が見られないいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、躁病、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心

理的背景をもつ身体症状を扱う。これらの他科で扱う以外の広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患は神経内科で扱われている。リハビリテーション科はこれらの様々な診療科と協力して神経疾患からの機能回復をめざした診療を担っている。このような事実からも、神経疾患の診療や研究には関連する診療科間の連携・協力が極めて重要である。

このように、神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また ADL や QOL を障害する度合いの大きさが大きな特徴であるが、今ひとつ重要な特徴そして課題はその難治性である。主には、神経組織の再生し難さによると思われるが、現在なおほとんどの疾患では本質的治療法がなく対症療法にとどまっている。なお、本邦では行政的に稀少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「難病」と呼ぶことが多いが、神経疾患にはこの定義に該当するものが数多く含まれる。しかし、国内の患者数が 200 万人以上と思われるアルツハイマー病でも根本的治療法はなくその意味ではまさに難病であることを銘記しておく必要がある。すなわち、神経疾患には行政的な「難病」（欧米では単に「稀少疾患」と表現されている）を含め膨大な患者数を有する難病が多く存在する。

## （2）神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 460 万人の認知症や同約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢化社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。しかし、こうした治療法のエビデンスの多くは欧米での臨床研究の成果に依存するところが大きく、我が国を含むアジア人種におけるエビデンスを確立することが急務となっている。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっており、今後ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) 研究の成果をこうした研究に導入していくことが重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患は従来「治らない病気」というレッテルを貼られてきたが、原因遺伝子変異が同定され発症の分子機構が解明されて、一部では QOL や ADL を向上させる補充療法が出てきている。また、疾患研究を巡る環境は近年ダイナミックな変貌を遂げており、特に分子遺伝学など分子生物学の進歩に伴う病態解析が目覚ましいスピードで展開している。しかし、開発中の治療法の多くは動物モデルを用いた基礎研究では成果を挙げているものの、臨床試験ではほとんどが有効性を示していないのが現状である。今後、基礎研究と臨床研究を橋渡しするトランスレーショナル・リサーチを成功させるために、基礎・臨床両面からのイノベーションが必要と

考えられる。

また、現在精力的に研究が進められている再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態・治療研究が進められているが、正常な幹細胞を移植するという単純な方法論だけでは、疾患において障害された神経ネットワークを修復し、緻密な神経機能を回復させることは困難だと予想されている。近年、神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するという仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られるとの報告もあることから、神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

### (3) 脳疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など人の持つあらゆる機能を全てコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL や QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳世紀」等、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。しかし、前述の研究の現状に明らかなように、神経疾患には未だ根本的な疾患修飾治療(disease modifying therapy)が確立されていない難病がきわめて多く、満足できる状態とは全くいえない。その理由の一つは、神経細胞が既に分化し終わり、分裂を停止した状態にあって、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。

さらに、神経変性疾患など加齢依存性疾患が多いことから、国内患者数 460 万人かつ軽度認知障害を含めると 800 万人とも言われる認知症に代表されるように、近年の超高齢社会の進展に伴って、多くの神経疾患では患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など命に関わる多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多数の神経疾患に直面しているといえる。したがって、神経疾患の研究を推進し、それらを克服することは現代社会が質の高い豊かなものになるためには必須のことといえる。

また、我が国ではすでに BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの神経疾患の原因遺伝子の同定など、世界に誇る実績があり、脳は小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、神経疾患の克服研究はま

さにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医薬品・医療機器などの医療産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、我が国の脳科学研究戦略推進プログラムに大きく遅れたものの、今年4月米国のオバマ大統領が、新しいNeurotechnologyの創出を含むBRAIN Initiativeプロジェクトを公表したことから明らかである。我が国の伝統と特徴を活かした形で、神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調は進めつつ、独自の飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

#### (4) 神経疾患克服に向けた研究推進体制

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②発症機序に介入し疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を開発する、④開発された候補薬剤の効果を臨床試験・治験で確認する、⑤発症段階ですでに失われている神経細胞や神経機能への対策として、発症前自然歴の解明と予防・先制治療の開発を行う、⑥同対策として、進行抑制に留まらず、対症療法、リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候を改善する治療法を開発する、⑦現在利用可能な医学知識・技術を適切に活用し、福祉とも連携する医療・福祉システムの開発、が必要である。

各論 II (方法論) とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。

#### A. 大規模リソース収集とオミックス解析拠点の確立

発症機構を分子レベルで解明する研究においては、疾患リソースが何よりも重要となる。近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、タンパク、代謝物質、ゲノムなど、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が今後の疾患発症機構の解明において重要な役割を果たすと期待される。最先端のオミックス解析技術を最大限に生かすためには、疾患に関する臨床情報、バイオリソース [血液、細胞(iPS 細胞を含む)、ゲノム、髄液など] の効率的収集が何よりも必要である。わが国では、伝統的に研究者個人あるいは臨床教室単位での収集で対応してきているが、今後は、米国のように公的研究資金で収集したリソースは広く研究者コミュニティが活用できるようにする事で研究の一層の発展を計るべきである。特に、多施設共同で行う研究体制や国際共同研究を強力に推進する。そのために、主要な疾患毎に疾患リソースの収集・研究拠点を整備するとともに、ゲノム解析拠点をはじめとしてオミックス解析拠点を整備し、それらをネットワーク化して集中した解析を行う。

## B. 疾患研究拠点の整備

前述のように神経疾患は膨大であり、多くの神経疾患の研究を一つの教室で行うことは困難である。幸い、わが国には複数の類似疾患を扱う班研究の伝統があり、各疾患について分担研究者の施設を中心に個別の疾患研究拠点を決め重点的に整備することで、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにする。例えば、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症などで疾患研究拠点が形成されつつあり、整備方針が決定されれば、迅速な対応が可能である。

このようにして発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。すなわち、膨大な数のシーズを創薬研究につなぐ仕組みを構築する必要がある。よく「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在するが、最近は一オフアンドラッグに対する優遇制度も整備され、国際的にも稀少性疾患に対する企業の関心は高まってきている。これには稀少疾患の病態がじつは患者数の多いアルツハイマー病などのコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、後者の治療法開発のブレークスルーが得られるという期待が持てるからでもある。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきであるが、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後初期臨床研究必修化など大きな変化があり、診療や教育の負担が多くなったことによる研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文発表が先進国の中で例外的に減少している。そのためにも疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び活用することが必要である。日本神経学会では、すでに各疾患領域毎にセクションを設け学術研究や診療向上に寄与する体制を構築しており、これらのセクションが従来の研究班などと協力して司令塔の役割を果たすことが期待される。

## C. GCP 基準のもとに行う治験・臨床研究推進体制の整備

臨床試験・治験等の臨床研究の推進については、わが国でも治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善してきてはいるが、企業主導の治験の実施に比べて、医師主導の治験の場合はやはり医療現場の負担が大きすぎるのが実情であり、さらなる充実が望まれる。また、わが国の「臨床試験」はまだ GCP 基準の位置づけではなく、国際的にリードできる臨床試験を行うためには、欧米のように GCP 基準に一本化されるべきであり、法制度の改革も視野に入れる必要がある。現在、わが国の各大学はリサーチ・ユニバーシティなどそれぞれの特色を活かした発展をめざしている。基礎研究も相当行うことをめざす大学、臨床研究を中心とする大学など、それぞれの特色ある施設が協力して、全体とし



てより大きな発展をめざすことが望ましい。

#### D. 神経機能「再生」治療の実現

これまでの研究で分かったことは、例えば神経変性疾患を例にとれば、アルツハイマー病や球脊髄性筋萎縮症では、進行を抑制できる治療法を開発しても、発症してからでは、それまでに失われた神経細胞はすぐには回復せず、したがって症状も良くなるならないということである。これに対しては、①発症前に治療を開始して症状が出る前に進行を止める、あるいは②症状をよくする対症療法やリハビリテーションを併用する、③発症後に治療を開始しても、それまでに失われた神経細胞は再生医療で回復する、といった対応が必要である。①については、各種バイオマーカーの発症前のプロフィールすなわち発症前の自然歴を明らかにして、発症前に治療介入するポイントを明らかにして、そこで進行抑制治療を開始することになる。②も重要であり、例えばパーキンソン病など現在何かしらの症状改善をもたらす治療薬のある疾患はここに関係し、進行抑制治療が開発されればその組み合わせで大きな効果が期待できる。球脊髄性筋萎縮症や筋ジストロフィーなどの筋萎縮性疾患は、早期診断・早期治療に筋力増強のリハビリテーションを組み合わせることで、発症後でも進行抑制治療の効果が期待できる。③はまさにこれからの治療であり、iPS細胞を含めた今後の再生治療研究の進展が期待される。

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり一定の成果が得られている。このような特別な神経回路・ネットワークの再構築を必要としない系の治療であれば、移植用細胞の大量生産技術さえ確立すれば、近い将来の臨床応用は十分可能である。一方、これから重点的に取り組むべき研究は、特定の神経回路・ネットワークの再生まで必要とされる再生治療であり、認知症、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症など多くの神経疾患はこちらに属する。膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生は、一見不可能のようにも見えるが、微小環境の活用、あるいは試験管内での眼球、下垂体など神経組織誘導などの成功は、その可能性が十分あることを示している。前述の神経疾患研究拠点として神経疾患の再生治療研究を行う拠点を整備して、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究を進めることで、大きな発展が期待できる。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

## E. 遺伝子治療研究の推進

神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。例えば、常染色体優性遺伝性疾患の場合、変異遺伝子が毒性を獲得して発症することが多いため、原因となる変異遺伝子の発現を抑制すれば、疾患は完治～予防できることとなる。近年、snRNA あるいは ncRNA など遺伝子発現を制御する多くの RNA 分子が同定され、遺伝子発現制御機構の解明が長足の進歩を遂げている。実際、遺伝子治療研究は大きく進歩してきており、わが国ではパーキンソン病の Aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) 遺伝子を用いた臨床試験が開始され、海外では家族性アミロイド・ポリニューロパチーの siRNA 治療の臨床試験が最終段階まで来ている。また、より多数を占める孤発性～非遺伝性疾患の分子機構が明らかになることにより、発現過剰となっている標的分子が見つければ、それを抑制する遺伝子治療は十分可能である。したがって、遺伝子治療研究は神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、原因遺伝子変異の修復治療や子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2018－2023	2023－2033
孤発性・ <b>common disease</b> の克服	認知症・神経障害なき健康寿命 <b>100歳</b> を達成
Duchenne型筋ジストロフィーと福山型筋ジストロフィーの遺伝子治療法確立	Duchenne型筋ジストロフィーと福山型筋ジストロフィーの新規治療法の開発
遺伝性・孤発性神経難病の遺伝的素因を診断可能にする	孤発性神経難病の環境因子の分子機構を解明する
アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS、SCDなどの発症前バイオマーカー・発症前自然史の同定	アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS、SCDなどの先制医療の確立
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中での血管変性機序の解明	脳卒中での血管変性抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明	片頭痛の予防法の確立
てんかんの原因解明・自然歴の同定	てんかんの予防法開発
多発性硬化症・視神経脊髄炎の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎のテーラーメイド根治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
遺伝性疾患の遺伝子治療法の開発	孤発性疾患の遺伝子治療法の開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要神経疾患におけるニューロ・リハビリテーションの確立	<b>BMI</b> 活用ニューロ・リハビリテーションの開発

### 3. 各論 II (方法論)

#### (1) 遺伝子・ゲノム医学

##### A. 背景

神経疾患の克服を実現するためには、その発症機構を明らかにし、解明された発症機構に対して、効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。現在実現している神経疾患に対する治療法の多くは、アルツハイマー病に対するアセチルコリン系賦活治療のように対症療法が中心であり、認知機能の障害を改善するという点では一定の効果があるものの、神経細胞の機能障害・変性に対して病態抑止的な作用は持たず、疾患の進行を防ぐことは出来ない。神経疾患克服のためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには疾患の発症機構の解明が出発点となる。

神経変性疾患を例にとると、1980年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この大きな壁を突き破ったのは分子遺伝学の進歩で、当時実用化されたばかりの DNA marker を用いて、1983年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、球脊髄性筋萎縮症では、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われるまでに至っている。

もちろん、遺伝性神経疾患は頻度の上では稀であり、大部分は孤発性である。しかし、殆どの神経変性疾患では、臨床症候はもちろん、特異的封入体を含め神経病理学所見も孤発性のものと共通している単一遺伝子疾患が見つかっており、遺伝性疾患の原因遺伝子変異から発症に至る分子メカニズムの解明が孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) について、網羅的解析が可能となった。頻度の高い孤発性疾患の遺伝的要因を探索する上では common disease-common variants 仮説が有力であると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する SNP をゲノムワイドに解析することにより、疾患感受性遺伝子を見いだすことが期待されゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。GWASにより数多くの疾患感受性遺伝子が見いだされたが、それら疾患発症に対する影響度が一般に小さいものであることもわかり、病態機序全体の理解には至っていない。最近の研究から、発症効果の大きい遺伝子変化 (variation) の多くは低頻度のものである (rare variant)

ことが分かってきており、非常に高速な次世代シーケンサーを用いることで、効率よく検出できるのではないかという期待が高まっている。

## B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーと呼ばれる高速シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性神経疾患、孤発性神経疾患のすべてについて、その発症機構の解明が飛躍的に進展すると予測される。さらに、見いだされた分子病態から、標的分子が同定され、治療法開発に向けて数多くのシーズが提供されることにより、創薬研究が飛躍的に進展すると期待される。

### B1. 遺伝性神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。しかし、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性神経疾患は少なからず存在する。それは、これまでは解析が可能な家系内の発症者の数が限られていて、従来の Sanger シーケンシングでは病因遺伝子の同定が極めて困難であったためである。それも、次世代シーケンサーの実用化により、候補領域の絞り込みが十分にできていなくても、全ゲノム配列解析や全エクソン配列解析などにより、候補領域内の variation をすべて見いだすことが可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能になりつつあり、そのような成果が次々と報告され始めている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。例えば、最近 SCA31、SCA36、遺伝性 ALS (c9orf72) など非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされ、mRNA のプロセッシング異常が発症機序と考えられているが、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパクの異常凝集とは全く異なる病態機序として注目されている。さらに、前述のように単一遺伝子疾患の病態解明は孤発性疾患の病態解明にも大きく貢献すると期待される。

このためには、①次世代シーケンサーを駆使した解析拠点の整備、②頻度的に稀な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、が必須となる。また稀な遺伝性疾患の場合、③国際共同研究も重要となってくる。

### B2. 孤発性神経疾患のゲノム医学研究の推進

背景で述べたように、孤発性神経疾患の病因解明には、ゲノム配列を網羅的に解析し、低頻度の variation に注目して解析することが極めて有用であると考えられ、パーキンソン病における glucocerebrosidase (GDB)、多系統萎縮症における coenzyme Q2 (COQ2) の発見は

それを裏付けている。このような低頻度の variation を検出するためには、次世代シーケンサーは極めて有効である。低頻度の variation は、その数が多いこともあり、疾患との関連性を統計学的な有意性を持って証明するには、膨大な数の孤発性神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。具体的な規模は、想定される odds 比、アレル頻度に依存するが、神経変性疾患においては、1,000～10,000 名程度の解析が必要になると考えられ、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、少ないという利点がある。その理由としては、神経疾患の発生頻度が比較的少ないことや従来の臨床遺伝学的な研究からも遺伝的要因の関与が強く示されていることをあげることができ、低頻度 variation に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、神経疾患が最適であると考えられる。次世代シーケンサーによる解析は、エクソン領域に限ったとしても、その解析費用は膨大なものになり、大型研究として位置づけることが必要となる。孤発性疾患における環境要因については、疫学的研究かそれに関する動物実験などが現状であるが、やはり環境要因がもたらす影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。

このためには、①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、が必須となる。このような高額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、収集されたリソース、ゲノム情報などは、研究者コミュニティが広く活用できるようにして、研究の活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行う。

## (2) 疫学研究・臨床研究

神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とそのためのバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、介護の主要な原因とされる疾患も多い。一方、頻度は比較的低い介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。

神経疾患の臨床研究においては、MRI や PET・SPECT などの脳画像研究、遺伝子研究、診断や進行予測のためのオミックス解析を含めたバイオマーカー研究や、これらを活用した神経疾患の診断法確立のための研究が推進されている。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。

わが国でも患者数把握や有病率解明などの横断的疫学研究が進められ、これらのデータ

が蓄積されつつあるが、欧米に比較して我が国では高精度の縦断的疫学研究が少ないことも指摘されている。縦断的研究により、初めて神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的頻度の多い神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築なども行われているが、頻度の低い神経難病に関してはこれからと言える。神経難病では、患者数が限られるところからよりいっそうその必要性は大きく、全国的な研究体制の構築も必要である。わが国では難治性疾患克服研究事業による班研究が成果をあげており、疫学研究・臨床研究拠点を整備し班研究と協力して研究の発展を計る。

### (3) トランスレーショナル医学

神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法 (**disease-modifying therapy**) の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な神経疾患の分子病態が明らかとなってきたことから、病態そのものを抑止する **disease-modifying therapy** の開発と応用が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。例えば、アルツハイマー病については、アミロイドβ蛋白質の異常集積が根本的病態として確立され、アミロイドを標的とした抗体療法やワクチンなどが動物モデルにおいて認知機能を改善することが示されている。その一部は患者脳においてもアミロイドβ蛋白質の集積を抑えることが示されているにもかかわらず、現在のところ臨床的効果が確実に証明された治療法はない。同様の状況は他の神経変性疾患にも共通しており、動物モデルを用いた治療研究から臨床応用へと展開するトランスレーショナル・リサーチの方法論が見直しを迫られている。**Disease-modifying therapy** の臨床試験実施に当っては、症状の進行が評価困難であること、薬効評価方法が確立されていないこと、患者数が少ないことなど、多くのハードルがあり、このことが基礎研究と臨床試験の結果の乖離の原因となっている。

このような「死の谷」を克服し、基礎研究の成果を真の意味で患者に還元するには、今後革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来 **iPS** 細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。また、臨床的に神経脱落症状が見られる際にはすでに神経変性過程はかなり進行していると考えられることから、発症前あるいは発症後早期の治療介入開始のための優れたバイオマーカーの開発とその健康診断などへ

の導入についても検討が必要である。また、希少疾患に対する開発戦略としては、患者のレジストリー・システムを確立し、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体としてレギュラトリー・サイエンス、トランスレーショナル医学の拡充を図る必要があり、その一環として神経疾患に関わるトランスレーショナル医学研究拠点の整備を行う。日本において世界と比較して遅れているのが遺伝子治療の分野である。海外では、すでに遺伝子治療が薬剤として認可されているものもあり、臨床研究から GCP 基準の治験へと移行している。神経内科分野ではすでにパーキンソン病の遺伝子治療が行われており、今後の進展が急務である。

#### (4) バイオリソース

欧米では産学連携により国家戦略としてバイオリソースの構築が推進されている中で、本邦は体制面でも意識面でも立ち遅れており、今後、行政、研究者、産業界などがオールジャパンで体制の構築を計る必要がある。わが国では、従来、自然発生的に幾つかの臨床ならびに神経病理の教室が、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症、痙性対麻痺など一部の疾患について、臨床情報と遺伝子情報の収集を行っているが、剖検確定診断情報との結合、類縁疾患症例情報との連携などが十分なされていない。また、これらの脳バンクが有機的に統合されていないため、非常に利用しにくいのが現状である。

わが国の強みは、神経内科専門医による診察が基準であり臨床情報に信頼性があること、画像情報が充実していること、iPS 細胞樹立・供給への協力が得られやすいこと、などであるが、血液や髄液の情報も重要である。現在、わが国にも幾つかの拠点があるが、米国 NIH が主導しているように、収集する情報の項目、検体、収集方法、診断方法などを共通化することにより、保存自体は拠点毎に個別に行っても、データベースをネットワークで統合して、利用者の窓口を一本化することにより、非常に効率的に活用できるようになる。例えば、英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 7000 症例の脳組織が利用可能となっている。

前述の研究体制の項でも述べたように、脳がヒトにユニークな機能を有することから、脳研究には死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は必須であり、公的資金を投入して行うべき重点研究と言える。

#### (5) 動物モデル

疾患研究に遺伝子改変動物などの動物モデルが有用であったことはいうまでもない。しかしながら近年の遺伝子改変技術の進歩やモデル動物解析手法の技術革新により、ようや



くヒト（患者）に近い状態で、真の脳神経疾患の病態研究・治療研究が可能になろうとしている。

本邦では従来からサルなどの霊長類を用いた基礎生理学的研究の伝統があり世界トップレベルであることとあわせると、わが国の脳神経疾患研究が大きく飛躍する原動力となりうる。具体的には、日本発、世界初の技術革新としてコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる疾患・治療研究及び精神活動・高次機能の解明などが期待される分野である。そのモデル動物を解析するには、生化学・病理学的手法が従来主であったが、非侵襲的計測技術の新規技術開発、高性能化が急速に進んでいる。具体的には、行動・心理学的評価法の確立、MRIやPETといった画像解析、機能的MRI (fMRI) やオプトジェネティックな手法による神経活動の光学的解析といった機能解析などである。またウイルスベクターによる遺伝子導入技術の進歩も目覚ましく、遺伝子導入による細胞レベルの評価のみならず、神経回路機能の解析にも期待される技術である。今後これら技術を標準化し、集学的に適用し疾患研究をワンストップで貴重な高等動物の疾患動物モデルを無駄にすることなく行うため、共同研究の中心となる実験動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。また、貴重な高等動物の組織サンプルに、多くの研究者がアクセスできる組織バンク等の整備も推進されるべきである。

また、脳神経疾患では遺伝子改変動物の作出のみが、疾患研究として重要なのではない。脳神経系は、遺伝学的基盤に加え、神経回路の可塑性に代表されるように生後発達・環境により大きな影響を受けることが知られている。動物モデルを用いて環境要因などが病態に果たす役割を明らかにすることも重要である。したがって高等動物・中大型動物を適切にコントロールできる環境下で飼育できる施設の充実が緊急の課題である。ポストゲノム解析、エピゲノム修飾、メタボローム、プロテオーム解析などにより動物モデルの網羅的解析を行うこと、神経回路・活動の変化・異常を前述したような非侵襲的計測技術を用いて解析することが、ますます疾患研究において重要となりつつある。

このように、より大型で高等な動物を用いた疾患克服研究が今後推進されていくと思われるが、線虫、ショウジョウバエ、魚類、げっ歯類などを用いた研究にすべて取って代わるわけではない。生命サイクルの短さ、遺伝子改変の容易さなど様々な研究上の利点があり、これらのモデル動物の研究の推進も同時に計る必要である。今後は複数の遺伝子の改変などさらに多くの複雑な改変動物が作製されることが予想される。これらの改変動物のバンク化事業はすでに開始されているが、まだまだ研究者自身で維持しているのが現状である。作出者のプライオリティーは保障しつつ、広く研究者コミュニティが利用できるための体制整備が重要である。

## (6) 画像研究

神経領域では、画像は補助診断の一つと考えられてきたきらいがある。基礎研究を人に応用する場合、人での情報を得るバイオマーカーとして、血液サンプル以外に脳画像による評価は以前考えられていたより遥かに重要で、血液サンプルでは不可能であって、システムとしての脳を考え、どこがどのような関連を持っていて異常を呈しているかを明らかにするには、脳画像による的確な評価が必要である。また、トランスレーショナル研究で重要なポイントとなる動物のデータを人に応用する場合も、画像研究は必須であり、分子イメージングとして世界的に展開されているが、日本ではほとんど見るべきものがない。原因の一つは、画像機器やプログラムに精通した神経内科医が少ないことで、これからの研究指向を分子生物学研究だけでなく、システム神経学に向けて展開することが極めて重要である。ここでは、MRI と PET に焦点をあてて記載するが、21 世紀中には光画像法と音響画像法も極めて重要なものになると推測する。特に、集中治療室などで持続的な脳機能のモニターが可能になるなど、撮像場所を選ばないという特性は大きな利点である。

7 テスラ MRI は、通常使われている 3 テスラ機と異なり、fMRI には向いていないが、脳の構造解析や線維連絡の解析（白質構造の解析）では 3 テスラとは比べものにならない。また、MRI のオリジナルデータをもとに、大脳皮質や線維連絡を研究するには、高度な画像処理のコンピュータサイエンスが必要で、情報工学者との共同研究開発が必要である。脳をシステムとして研究するために、脳機能画像と神経線維走行を解明し、神経回路を念頭に置いた脳機能局在研究を今後、重点的に進める。神経科学的側面では、fMRI は共鳴周波数が高いので安定した画像を得るには、工夫がいるが、脳の線維構造の精密な解析は実験動物ではできないので、人脳の神経症候の理解、線維連絡やその構造のダメージが疾患とどれくらい関連があるか、7 テスラ MRI の神経内科学、神経科学への貢献は大きい。

さらに、9.4 テスラになると、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{23}\text{Na}$  など、脳内の安定同位元素を画像化することができるので、これまで PET でしかできないと考えられていた脳内物質を被爆することなく、画像化することが可能になる。9.4 テスラ機は、世界でも数台が稼働しているのみであり、日本の神経画像研究を世界最先端にするには、9.4 テスラ機を導入、あるいは、日本独自に開発する必要がある。現在、日本で稼働している 7 テスラ機は 2,3 台である。世界で 50 台以上が稼働している現状では、高価な機器ではあるが、その稼働を担当する MR 物理士、画像処理を専門とする工学者を養成する必要であり、オールジャパンでこのような分野の研究者が共同で研究できる脳画像研究拠点の整備と大型予算が早急に必要である。PET の多くが PET-CT になり、ほとんどが全身のがんの転移の検査、治療薬の治験などにかかわっていて、脳研究専用に使われているところは少ない。しかし、わが国の基礎研究レベルは高く、これまで病態や治療法が不明であった多くの神経変性疾患なども、遺伝子、エピゲノムなどの分子レベルの異常が解明されてきた。したがって、PET の良いトレーサ

一さえ開発できれば、それらの知見を応用した脳内の代謝レベルの異常を画像化できる。たとえば、現在、アルツハイマー病の原因蛋白の一つである A $\beta$ 、ミクログリアなどが画像化されているが、現在、世界はアルツハイマー病の確定診断に必要な、タウ蛋白の画像化を目標に研究が進んでいる。これらの、重要な病的蛋白が発症前から画像としてとらえられるのは PET のみで、脳研究専用（がん診断とは別）の解像度の高い PET、サイクロトロンを備え、各種のトレーサーを開発できる脳画像研究拠点を緊急に整備し画像研究を強力に推進する必要がある。

さらに、PET-MRI では脳代謝と脳形態を同時に撮像でき、9.4 テスラ以上の MRI と PET の組み合わせでは、脳内代謝を PET と MRI の両方で確認できる。磁場の影響でポジトロン の飛翔が少なく、PET の画像が精緻になる。これは、ドイツのユーリッヒ研究所で行われ始めているが、日本にこのような MRI と PET を共同して研究できる体制を早急に確立していくことで、システム神経学の基礎となる神経画像研究が推進される。その上に立って、分子病態研究と脳画像によるシステム神経学研究を統合し、世界最高精度で脳機能・神経症候・精神症候と脳部位・神経回路・神経ネットワークとの関連を解明する。

#### (7) ニューロ・リハビリテーション

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中の後遺症であり、寝たきりに近い要介護度 5 の利用者の半数を占め、それにアルツハイマー病などの認知症が次いでいる。脳卒中は、昨年死因の第 3 位から 4 位になったが、平成 16 年には 169 万人であった患者数が現在推計約 300 万人と急増している。すなわち脳卒中では死ななくなったものの、いったん発症すれば社会復帰できる患者は約 3 分の 1 に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失など QOL に与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用であることは知られているが、従来は無効と思われていた、いわゆる神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。さらに、そこに様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションでさらに効果を増強することが可能となって来ている。例えば、米国ではいまだ認可されていないボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対して、神経内科・リハビリテーション科の主導で世界で初めて安全性・有効性が証明され、我が国で世界にさきがけて下肢痙縮に対し認可された。米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。また、わが国の先端医療技術開発特区で開

発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤(A2NTX)などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、わが国の得意とするパワードスーツ（ロボットスーツ）を神経疾患のリハビリテーションに応用する技術開発などを進める。

以上、関連諸学会と協力し、①様々な神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国でのDALYを延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

#### （8）ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術であるBMIは、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALSや筋ジストロフィーなどを含めた様々な神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMIには、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型BMIのほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型BMIがあり、脳内埋込型電極を用いた動物実験では複数の自由度を持つロボットアームの操作なども可能となっている。運動制御型BMI技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立と、②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の2点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法と、脳波、fMRI、NIRSなどを用いた精度は低い非侵襲的な測定方法があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。また、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても現在検討が進められている。頭皮上脳波およびNIRSなどの脳機能画像を用いた手法によって、リハビリテーションによる脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国においてBMI研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野の技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、

神経内科医も積極的に参加してオールジャパン体制で研究推進を進める。

#### (9) 医療と介護・福祉

本提言は、神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の神経疾患を担当する診療科としては、約 8,000 名という神経内科医数、約 4,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、神経内科医の充足である。とくに、神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 16 カ所存在しており、その地域では神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。また、多彩な神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、神経疾患に関する医療供給体制等について研究を進める。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者さんの ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。従来から、神経系難病の班研究などを通じて病態解明のみならず、医療・介護・福祉の充実をめざした研究が行われているが、それらを十分に強化する。

## 4. 各論 I (疾患群別)

### (1) 脳血管障害

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」、脳内細動脈の破綻による「脳出血」、脳動脈瘤破裂等による「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第4位（悪性新生物、心疾患、肺炎に次ぐ）、要介護性疾患の第1位（寝たきり原因の約4割）を占める。総患者数は300万人以上と膨大であり、さらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙など多くの危険因子が判明しているが、その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。今後質の高いコホート研究を多数例で立ち上げ、疾患発症に関与する遺伝子多型、新規血液バイオマーカーの開発を進めていく必要がある。また脳動脈瘤、もやもや病、血管奇形、脳動脈解離などは大部分がいまだ原因不明で遺伝子解析を中心として研究を進める。

上記の危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする「生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症を予防できない。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法は未確立であり、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進する。発症後4.5時間以内の脳梗塞に対する血栓溶解療法は、効果の確実な唯一の急性期治療法である。しかし、その恩恵を被るのは脳梗塞発症例の5%に過ぎない。現在使用可能なアルテプラゼの効果は限定的であり、有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。脳血管内治療デバイスによる血行再開療法にも多くの期待が集まっているが、効果はなお不確実で、この検証も進める必要がある。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護の観点から新規薬剤の開発を進める。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにする。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であるが、磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMIの活用などを工夫することで、ニューロ・リハビリテーションのさらなる発展を目指す。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治

療・予防ストラテジーの開発を推進する。

## (2) 神経系腫瘍

脳・脊髄・末梢神経腫瘍は原発病巣によって神経系原発性か転移性かに分けられ、性質によって良性か悪性かに分類される。このうち原発性では悪性の神経膠腫が約半数と最も多く、次いで良性の髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫などとなっている。また近年の肺癌や乳癌の増加によって転移性脳腫瘍の頻度も年々増加している。このような神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当しているが、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず神経内科を受診することも多い。また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では神経内科や脳神経外科が患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法なども大きな比重を占める。特に近年の定位的放射線治療法の進歩や新たな化学療法法の進歩によって、「学際的に脳腫瘍を治療する」時代になってきているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、外科手術・放射線療法・化学療法はもちろんのこと、遺伝子治療や免疫療法、核医学的方法など、学際的分野における様々な視点を入れた診断法や治療法の開発が必要である。特に「メスによらない」領域においては神経内科も積極的に関与し、脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。

## (3) 神経外傷、スポーツ神経学

我が国では、急速な高齢化、ならびに地域スポーツの普及に伴って、若者だけに止まらず高齢者にも脳・脊髄外傷やスポーツ関連の転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通事故は減少したものの、交通外傷は厳然として頭部外傷の重要な原因である。すなわち、交通事故後やスポーツ外傷後に長くめまい症状や手足のしびれ症状が持続し、場合によっては裁判に発展するケースも少なくない。さらに、外傷が認知症や高次脳機能障害の誘因～増悪因子であることは古くから知られている。このような交通事故やスポーツ関連脳・脊髄外傷の診断と治療は、国内ではこれまで主として整形外科や脳神経外科、リハビリテーション科で診療が行われ、病態研究と治療法の開発が続けられている。一方、脳・脊髄自体の障害など、非外科的なものを含む新たな治療法の開発が求められている領域もある。欧米では急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic

encephalopathy: ATE/CTE)として神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。わが国でも、急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法開発について内科的アプローチを必要とする領域での神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

#### (4) 認知症、高次脳機能障害

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、最近、国内で462万人（65歳以上の高齢者の15%）と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、合計800万人もの認知症性患者が存在し、高齢者の約3割は認知症/軽度認知障害を有する状態にある。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レビー小体型認知症、プリオン病など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し、克服することは高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

診断法及び治療法開発のための疫学・臨床研究としては、早期アルツハイマー病のサロゲートマーカー確立のためのADNI研究がわが国を含め現在進行しているが、早期治療・先制医療のための体制整備や、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。認知症の疫学・臨床研究には、画像などの検査・研究機器ばかりでなく、神経心理検査を行う臨床心理士などを含む人的リソースの充実が不可欠である。地域コホートを構築し、ゲノムやライフスタイル関連情報等を含む共通データベースを構築し、認知症の疫学動態、危険・防御因子の解明を行うとともに、診断法と薬剤、ケア、リハビリテーションを含む治療法の臨床開発をめざす認知症疫学・臨床研究拠点を全国に配置し、それらのネットワークによって質の高い多施設臨床試験や認知症予防介入研究を常時遂行することが可能な体制を構築する必要がある。

アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトアルツハイマー病の病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS細胞などのリソースを統合的に収集し、研究を推進する必要がある。認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は加齢そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、



妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、症候も多彩な多くの精神疾患の症候と共通点が多く、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには前述の画像研究が特に重要となる。

#### (5) 発作性神経疾患（てんかん、頭痛）

発作性疾患の中で、てんかんおよび頭痛の二つの疾患は 100 万人単位で発症する頻度が多い疾患である。生命予後は悪くはないものの、QOL の良い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防・治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度で、抗てんかん薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになって来た。課題の一つは、疾患に対する医師や社会の理解不足であり、予防・治療が可能な疾患であることや、高齢者では症候性てんかんが、認知症や脳血管障害と間違えられやすいことなどを医師や国民に広く周知していく必要がある。一方、研究面では、家族性てんかんではイオンチャネルの遺伝子変異、グリア細胞の機能異常などが発見されつつあるが、これらの発症機序の解明はまだ緒に就いたばかりである。てんかん全体では画像診断で異常が認められない病因不明のてんかんが 60%前後ある。このような背景からてんかんの原因解明の研究は、今後、一段と加速することが必要である。すなわち、現在の発作を止めるだけのいわば対症療法ではなく、原因と発症機序に基づいた根本的治療を可能とする研究が求められている。このような研究は、必然的に発作をコントロールする新規薬物の開発や外科的治療法の開発など、より有効な“対症”治療法の開発にも貢献することが期待される。

頭痛は、生涯一度もそれを経験せずに過ごす人はまずいない位、ごく当たり前に存在する症候・疾患である。実際の診療では、脳腫瘍などによる 2 次性頭痛を鑑別することが大事であるが、ここでは頭痛そのものが疾患である 1 次性頭痛について述べる。一次性頭痛は、片頭痛、群発頭痛、緊張型頭痛、その他に分けられているが、その本体は未だ不明の点が多い。治療については、トリプタン製剤の登場により一步進展したものの、対症療法でありその効果は部分的である。したがって、研究面では、原因の一部としててんかん同様、イオンチャネルや神経伝達物質に関連する遺伝子変異が発見され、脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行しているが、これらを大きく推進して、より正確で早期の診断を可能とし、より効果的な治療・予防法を開発する必要がある。

#### (6) 神経変性疾患

神経変性疾患は、いわゆる神経難病の中でも特に難治性で根治療法は今のところほとんど存在しない。最も多いのは認知症で述べたアルツハイマー病であるが、その他レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症（この中に原因分子として様々なタンパク異常を伴う病型が多数知られ、歴史的に有名なピック病もここに含まれる）なども変性疾患である。次いでパーキンソン病で10万にあたり150人前後の発生率で、2030年までには世界で3000万人に達すると推定されている。パーキンソン病以外にもパーキンソン症候を呈するパーキンソン症候群は多数存在し、変性疾患としてはパーキンソン症候群優位型多系統萎縮症（線条体黒質変性症）、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、17番染色体連鎖型パーキンソン症候群を伴う前頭側頭葉型認知症（FTDP-17）などが重要である。逆に動きが過剰になる不随意運動を示す変性疾患として、ハンチントン病や多くのジストニアが挙げられる。

小脳を中心として、脳幹、脊髄、大脳が様々に変性する脊髄小脳変性症には、小脳優位型の多系統萎縮症、皮質性小脳萎縮症など孤発性のものと多くの遺伝性病型が知られている。脊髄前角細胞などの運動ニューロンが障害され、全身性の筋萎縮・筋力低下を示す変性疾患として運動ニューロン疾患があり、筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症などが含まれる。また、末梢神経の変性疾患はシャルコー・マリー・トゥース病が代表で、筋の変性疾患としてはいわゆる筋ジストロフィーや様々な原発性のミオパチーが含まれる。

変性疾患に共通する特徴の一つは、遺伝性-変性疾患（heredo-degenerative disease）と呼ばれることでも明らかなように、普通、頻度は10%程度と少ないものの、必ず遺伝性を示す病型が存在することであり、前述のごとく分子遺伝学の進歩により、原因遺伝子の同定が進んだことが、長きに亘って難攻不落と思われていた変性疾患研究を飛躍的に進展させた。すなわち、孤発性病型と同一の病理所見（蛋白異常）を呈しながら単一遺伝子の変異が同定される様になり、遺伝子変異から神経細胞変性に至る分子病態を詳細に解明することで、稀な遺伝性病型のみならず、多くの孤発性病型の分子病態の解明、そして分子標的の同定、候補薬剤のスクリーニングと治療研究の道筋が見えたことである。実際、アルツハイマー病におけるA $\beta$ を標的とした治療、球脊髄性筋萎縮症におけるアンドロジェン受容体の核内移行阻止治療などは治験が行われるに至っている。

ここまでで、判明したことは、神経症候がはっきり出現してからは、進行阻止治療が開発されても、それまでに失われた神経細胞・神経機能はすぐには回復しないということである。したがって、①発症前のバイオマーカー変化を探索して発症前の病態を解明し、発症前あるいは発症早期に治療を開始する、あるいは②進行阻止治療に対症療法を組み合わせる、さらには③リハビリテーションや再生医療を含めて失われた神経機能・神経細胞を回復する、などの対応が必要である。現状は、多くの神経変性疾患で、分子病態の解明が進展し、その成果に基づいた発症前病態解明研究や再生・機能回復研究が緒に着いたと

ころである。今後、各疾患の特徴を活かした戦略で、最終的な真に有効な治療法の開発をめざす。また、前述のように、これらの目標は一朝一夕には達成されるわけではなく、それまでは現在の対症療法とケアを中心とした対策を充実させ、広く活用できるようにする必要がある。以下に、主要な変性疾患についてそれぞれ個別の特徴を示す。

パーキンソン病は、全ての変性疾患のなかで対症療法が最も確立しており、発症後 10 年程度はかなりの症状を緩和することができる。したがって、まさに進行阻止治療法の開発が本質的な治療法の確立に結びつくことが期待されるため、それは喫緊の課題といえる。また、パーキンソン病は、障害される黒質線条体系の機能回復に、黒質ドパミンニューロンが再生されれば、必ずしも精密な神経回路の再生を必要としないと思われることから、再生治療の非常に良いモデルとなる。iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の開発が期待される。逆に、パーキンソン病では、大脳基底核-視床を中心とした神経回路障害の解明が最も進んでおり、脳深部刺激療法や局所破壊術により症候の回復が得られている。この“神経回路治療法”のメカニズムを明らかにすると共にその改良を計り、さらに他の様々な疾患や病態とくに運動が過剰となる不随意運動の治療へ応用し発展させることが重要である。また、電気刺激のみならず磁気刺激や超音波集束破壊術も治療としての研究が進んでおりその発展も重要である。

脊髄小脳変性症に関しては、難病申請件数から約 30,000 人の患者が存在すると思われる。遺伝性病型が約 30%と多いことが特徴で、原因遺伝子変異が数多く同定され、発症機序の解明が行われているのが現状である。孤発性病型については、最近、最も頻度の高い多系統萎縮症の関連分子の一つとして COQ2 が同定され、蓄積タンパクの  $\alpha$  シヌクレインに加えて大きな手がかりが得られた。治療薬としては、効果の小さい対症療法薬 2 剤のみである。特徴の一つとして、小脳は解剖学的には古くから良く研究されていて、存在するニューロンの種類、それらのネットワークとその生理学的特徴などは非常に良く研究されており、しかも我が国が世界をリードしている。研究の推進に当たっては、これらの基礎研究者の積極的な参加が必須である。

筋萎縮性硬化症(ALS)について、現状は興奮毒性拮抗薬が 1 剤あるものの効果は小さく、嚥下訓練、胃瘻造設、人工呼吸器の装着などのケアが治療の中心である。近年、多くの原因遺伝子が同定され、孤発型と同じ病理所見を呈する遺伝子変異も判明した。また、病変進行プロセスに神経細胞以外のグリア細胞や免疫系細胞の関与も分かかってきており、治療法開発の窓口が広いのも一つの特徴である。また、運動ニューロンが非常に選択性高く障害されるため、神経回路が比較的単純であり、単純な再生医療が有効である可能性がある。人工呼吸器を装着しなければ死に至るという神経難病の代名詞とも言うべき疾患であり、その克服は極めて意義深い。なお、球脊髄性筋萎縮症は、経過はゆっくりではあるが、最終的には呼吸筋麻痺にも至る致死性疾患である。そこに理論的には完全に分子病態を遮断

できる変異アンドロジェン受容体の核内移行阻止治療が可能となったことは特筆すべき事である。症候が筋萎縮・筋力低下であるため早期治療開始によりそれまでに進行した筋力低下はリハビリテーションを組み合わせることで回復させられる可能性がある。

プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトラウス・シャインカー病、家族性致死性不眠症など）は、正常プリオン蛋白が異常型に変換して中枢神経系を障害し、急速進行性認知症、小脳失調、ミオクローヌス、無動無言など特徴的な症候を呈する。わが国では、発症者は全て平均 1.5 年で死に至り、恐らく人類がこれまで経験した最も悲惨な疾患と思われる。人獣共通感染症で本症に罹患した牛からヒトに感染し変異型クロイツフェルト・ヤコブ病として世界を震撼させたことは記憶に新しい。行政的には第 5 類感染症に分類されているが、感染因子は異常プリオン蛋白そのものすなわちプリオンそのものと考えられており、近年、アルツハイマー病のアミロイドβ蛋白、パーキンソン病のαシヌクレイン蛋白も同様な自己増殖能を有することが確認されている。プリオン病ではこれまで伝達性であること、感染因子が蛋白であることの発見に対して 2 つのノーベル賞が授与されたが、正常型から異常型への変換／感染の機序、神経変性の機序はいずれもそれらに匹敵するインパクトの大きな課題である。わが国には、世界に誇るサーベイランス・システムと動物モデル開発など基礎研究の伝統があり、世界に呼びかけて病態解明と治療法開発の国際共同研究を協力に推進すべきであると思われる。

末梢神経や筋の変性疾患は遺伝性のものが殆どであり、多くの原因遺伝子とその変異が明らかにされていることから、分子病態の解明とそれに基づく、病態進行抑制治療の開発が重要である。これも筋力低下が症候のことが多く、もし治療法が確立すれば、リハビリテーションの活用で筋力回復治療ができる可能性がある。

## （7）神経感染症

神経系感染症の多くは、適切な早期治療が転帰に関連する神経救急の疾患として位置づけられており、入院後数時間で亡くなることもあり分刻みでの適切な対応が求められる。現在、日本における年間発症頻度は、髄膜炎約 3 万人、脳炎約 2 千人、脊髄炎約 650 人と推定されている。これら神経系感染症の転帰は、肺炎などの一般感染症と異なり、抗菌薬や抗ウイルス薬が進歩した現在でも、未だ満足すべき治療成績は得られていない。その理由として、脳はその特殊性として、肺などと異なり、再生力が極めて乏しく、高度に障害されると、たとえ救命し得ても高度な後遺症を残すことが挙げられる。神経感染症は医療経済学的にみても、急性期の高度集中医療から慢性期のリハビリテーションまで要するため、一人当たりの経済的負担は極めて大きい。さらに小児から成人まで発症するので、患者および家族の経済的支柱が大きく損なわれる側面を有している。

神経感染症における過去半世紀における最大の進歩はワクチンによる細菌性髄膜炎の発

症予防である。米国などインフルエンザ菌ワクチンの接種率が 8 割以上の国では、インフルエンザ菌性髄膜炎の発症が 80~90%減少したと報告され、本邦でもようやく 2008 年 12 月にヘモフィルス b 型インフルエンザ菌ワクチン、2009 年 10 月に 7 価肺炎球菌結合型ワクチンが導入され、これら髄膜炎の発症頻度は現在減少してきている。今後、神経感染症の新規ワクチン開発の推進・導入したワクチンの疫学的検証・ワクチンの副作用としての神経障害の解明と治療法の開発および補償体制の充実が重要と考える。

神経感染症は早期の適切な治療が必須であり、この点から早期診断法の開発は重要である。現在、すでに PCR 法などの病原体のゲノムを検出する方法が開発されてきているが、結果を得るまでに時間を要し、緊急性を求められる神経感染症の臨床に十分対応していない。従って、神経感染症における早期診断法の新たな開発は極めて重要である。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生ずる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も併用することの重要性が最近判明してきている。従って、治療成績を向上させるには、病原体に対する新規薬剤の開発のみならず、発症病態に基づいた統合的な新規治療戦略の構築が必要である。

現在、多くの抗体医薬が開発されその使用は飛躍的に増加しつつあるが、免疫抑制状態はいわゆる日和見感染症を併発し、しばしば重篤な結果となる。神経系でもヘルペスウイルス、JC ウイルス、トキソプラズマなど潜伏感染していた病原菌の再活性化とそれらによる脳炎・脳症は重篤な結果をもたらす。また、感染症と動脈硬化など血管変性との関連も疑われており、これらの潜在的感染症も重要な研究対象の一つである。

#### (8) 非特異的炎症性神経疾患

神経疾患には、全身的な免疫・炎症病態に伴って神経症候が出現するものがある。免疫・炎症病態の原因となる全身疾患としては、ベーチェット病、サルコイドーシスや各種の膠原病が挙げられる。神経合併症の中でも、中枢神経障害が主体となる疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス(SLE)、抗リン脂質抗体症候群などがあり、末梢神経障害が主体となる疾患には結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(チャグ・ストラウス症候群)・シェーグレン症候群などがある。その他に筋障害をきたす多発筋炎・皮膚筋炎、肥厚性硬膜炎との関連が報告されているウェゲナー肉芽腫症などもある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれの障害もきたし得る。

それぞれの疾患については、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の中で担当の研究班があり、疫学的研究、疾患感受性遺伝子の解析、バイオマーカーの検討、動物モデル研究などが行われ、病態解明を進めるとともに治療戦略の構築がなされている。ただ、全身疾患ということで、これらの研究班には神経内科医の数が極めて少ないのが現状である。神経症候は、ADL と QOL に大きく影響を与えるものであり、これらの全身疾患においても

重要な症候であることは言を待たない。また、脳には血液-脳関門があり脳・神経系には全身の病態とは別の病態が存在する可能性がある。したがって、今後これらの疾患の克服研究には神経内科医の参加と貢献が重要と思われる。

#### (9) 免疫介在性神経疾患

多発性硬化症、重症筋無力症などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化に伴い、急速に増加してきている。特定疾患登録患者数の推移でみると、最近 30 年間で約 30 倍にも増えてきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている重症筋無力症の抗アセチルコリン受容体抗体に加えて、ギラン・バレー症候群の抗ガングリオシド抗体、視神経脊髄炎の抗アクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎等の抗カリウムチャンネル抗体、封入体筋炎の cytosolic 5 の抗カリウムチャンネル抗体、封入体筋抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が考えられていなかった神経疾患においてもマーカーとなる自己抗体が発見され、免疫機序を介する神経疾患の範囲は拡大しつつある。しかし、多発性硬化症等ではいまだに診断マーカーが見出されておらず、神経学的所見や MRI 所見等に基づいた除外診断によっているのが現状である。

神経免疫疾患の治療では、近年、生物学的製剤や分子標的療法の開発が進み、たとえば多発性硬化症では、ナタリズマブなどのモノクローナル抗体、インターフェロンベータ、フィンゴリモド等の病態修飾薬により再発は減少し障害の進行も遅くなるなど、早期発見早期治療開始により予後の改善が期待できる状況になってきている。ただ、完治にはいたっておらず、これらの分子標的療法を用いても障害の進行を食い止めることはできていない。

神経免疫疾患は、ライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。これには、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に縦断的な疫学・臨床研究体制を構築する必要がある。多発性硬化症のように頻度が高いにもかかわらず特異的な診断マーカーのない疾患において、診断や予後予測のバイオマーカーを見出すことが、今後 10 年の大きな目標となる。これには、抗神経抗体の系統的・網羅的な探索、GWAS・CNV 等の遺伝的背景の網羅的解析が不可欠である。遺伝的背景の探索では、欧米の研究機関との共同研究により人種的な差異の影響を解明することが望まれる。これらの成果と高磁場 MRI、機能的 MRI によるネットワーク解析や脳磁図などの脳・神経機能解析結果を対比させていくことが必要である。加えて剖検例や生検例の詳細な分子免疫病理学的解析により、病態機序に関わる分子の同定を強力に進める必要がある。これらにより早期診断マーカーを見出し、早期に治療を開始して患者予後と QOL を改善することが期待できる。

さらに、以上の研究により神経免疫疾患の病態に関わることが明らかにされた分子を標的とした治療法を、神経免疫疾患の動物モデルで開発し、ヒトへ応用することが、これから10~20年での大きな目標となる。免疫機序を介する炎症機転の防御に加えて、損傷された髄鞘の修復など再生医療を神経免疫疾患へ活用することが強く望まれる。

#### (10) 末梢神経疾患、筋疾患

末梢神経は中枢神経系(脳・脊髄)と末梢効果器(筋肉、感覚受容器など)を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害(ニューロパチー)は筋萎縮・筋力低下、感覚障害(しびれ感、痛み、無感覚)、自律神経障害(たちくらみ、発汗障害、陰萎など)などの症候としてあらわれる。いずれも患者のADLとQOLを大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群であるが、患者の治療という観点からは、末梢神経疾患、筋疾患ともに全く不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患がコモンな疾患から稀少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、の2点に集約することができる。

末梢神経障害は神経内科外来の初診患者の約10%強を占め、わが国での患者数は約1,000万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多いコモンな疾患は糖尿病性ニューロパチー(国内推定患者数430万人)とアルコール性ニューロパチー(同220万人)の2つであり、高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。末梢神経再生を促す臨床応用可能な神経栄養因子の創薬や、同因子を血液神経関門を越えて末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。

これらの新規治療法はシャルコー・マリー・トゥース病、家族性アミロイド・ポリニューロパチーなどの稀少遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)などの炎症性末梢神経疾患など、ニューロパチー全般に対する共通の治療手技として応用可能である。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、同定できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた新規治療法開発が必要である。炎症性末梢神経疾患に関しては、日本神経学会が主導して作成した診療ガイドラインが整備されているが、標準的治療に反応しない難治・重症例への対策が急務である。個々の患者に最適な治療法の選択を目的としたバイオマーカー(自己抗体、ゲノム情報など)の確立、さらなる有効な新規治療法開発のための多施設共同臨床研究の推進も重要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。筋ジストロフィーの代表的疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、エクソンスキッピングによる治療が一部の遺伝子欠損患者について端についたばかりであるが、すべての患者に同療法が適応できるわけではない。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立などの推進が必要である。



## 提言作成メンバー

水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 教授
阿部 康二	岡山大学大学院脳神経内科学講座 教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授
梶 龍児	徳島大学大学院臨床神経科学分野 教授
亀井 聡	日本大学医学部内科学系神経内科学分野 教授
神田 隆	山口大学大学院神経内科学講座 教授
吉良 潤一	九州大学大学院脳神経病研究施設神経内科 教授
楠 進	近畿大学医学部神経内科 教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部内科（神経） 教授
祖父江 元	名古屋大学大学院神経内科学 教授
高橋 良輔	京都大学大学院臨床神経学 教授
辻 省次	東京大学大学院神経内科学 教授
中島 健二	鳥取大学医学部脳神経内科 教授
西澤 正豊	新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 教授
服部 信孝	順天堂大学大学院脳神経内科学 教授
福山 秀直	京都大学大学院高次脳機能総合研究センター 教授
峰松 一夫	国立循環器病研究センター副院長
村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所 高齢者ブレインバンク
望月 秀樹	大阪大学大学院神経内科学 教授
山田 正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学 教授