

## 第 54 回日本神経学会学術大会 (2013 年)

## 大会長講演

## 神経疾患の克服—新しい時代への挑戦—

水澤 英洋<sup>1)</sup>

(臨床神経 2013;53:893-897)

Key words : 脳神経内科, 新しい時代, 神経変性疾患, 障害の改善, 日本神経学会

## はじめに

まず、この大会長講演を恩師である東京大学名誉教授の故豊倉康夫先生、筑波大学名誉教授の故中西孝夫先生、Einstein 医科大学・Montefiore 病院 Harry M. Zimmerman 教授の平野朝雄先生にご報告し感謝申し上げる次第である。恩師の先生方から教えていただいた、“Non Sibi, Sed Omnibus, 焦らず弛まず 100 年後のために”, “研究者として私とあなたは同格です”, “徳不孤必有隣, 實相観入” など沢山のことは今も私の中に生きている。神経学の話に入る前に、わが国の特徴すなわち近～現代の日本人の特徴について触れておきたい。すなわちわれわれには改善すべきことがあり、理性的であるべき医師はその先頭に立つことができると考えるからである。第一は非論理性・非科学性である。卒前教育への批判に対してその検証をすることなく卒後教育である初期臨床研修必修化がなされ、医療事故対策では予算や人員の裏付けがない多くの新しい取り組みが提示され、医師不足対策で世界的には非医師医療者へのニーズがより大きいにもかかわらず医学部の 1.5 倍の定員増が中心となるなど事例は枚挙にいとまがない。学生の増加に対して教員はほとんど増えず、すでに限界まで過労状態の臨床系教員はさらなる負担にさらされている。第二に保守性・非革新性であり、医学教育一つをみても昭和 20 年代の体制が続いており、大学病院の勤務医は週に 90 時間を超える勤務をこなし、非常に長時間労働であるにもかかわらず診療所の医師や一般病院医師にくらべて給与は安い。東京医科歯科大学と提携しているハーバード大学医学部では健康ケアシステムの変化を常にチェックして必要なカリキュラムの見直しや検討をおこなっているが、わが国では「改革」のほとんどが米国のシステムの一部の物まねである。第三は、国際性の欠如であり、大学、研究所など高等教育機関には外国人教員はほとんどおらず、留学生も日本語で教育を受ける者が多く、世界の出来事をリアル・タイムで理解する環境にはなっていない。臨床系学会も同様で国際会

員はほとんどおらず、国際学会の運営に関しても、欧米人はもちろんインド、タイ、フィリピンなどの人たちよりも活躍している人は少数で有り存在感がない。これらの一部は日本の文化であり、良い面もあるが、医学や医療においては改善すべきであり、医師はそのリーダーとならなければいけない。

## DMRV の発見と疾患概念の確立

私は 1976 (昭和 51) 年に大学を卒業し 2 年間の内科研修に入ったが、2 年目の前半に神経内科で研修中に、四肢遠位部に筋萎縮・筋力低下のめだつ若い女性例を経験し、筋生検にて筋線維に著明な空胞変性をみとめた。その後同様な臨床病理学的特徴を有するもう 1 例が入院し、文献上の 2 例をふくめて 1978 年の本学会総会にて“筋線維に高度な空胞変性をみとめる distal myopathy の 1 型について”と題して新しい病型として提唱した。1951 年の Welander の遺伝性遅発性遠位型ミオパチー、1974 年の三好の distal myopathy とはことなり、思春期以降若年に発症、下肢遠位筋・大腿内転・屈筋群優位の筋萎縮・筋力低下、筋線維の高度の空胞変性、CK の軽度上昇、一見神経原性所見を混在する筋電図所見などを特徴としていた (Fig. 1)<sup>1)</sup>。その後、1981 年の Nonaka らの家族例<sup>2)</sup>、1984 年のわれわれの総説などをふくめ、わが国で報告が相次ぎ、国内では Distal myopathy with rimmed vacuole (DMRV) としてほぼ確立し、班研究などで取り上げてもらうなど脈々と研究が続けられていた。ただ、欧米では封入体筋炎 (inclusion body myositis; IBM) との異同を問われなかなか独立疾患とはみとめてもらえなかった。一方、1984 年の Argov らの報告に発する遺伝性封入体ミオパチー (HIBM) の解析から、1996 年に遺伝子座が第 9 染色体に決まり、2001 年に Eisenberg によって原因遺伝子 UDP-N-acetylglucosamine 2 epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) が同定された。わが国では 1997 年に DMRV の遺伝子座も同じ第 9 染色体に存在することが同定されたが、GNE の報告を受けて 2002 年にわれわれをふくめ 4 報が DMRV における GNE の変異を報

<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科認知行動医学講座脳統合機能研究センター脳神経病態学 (神経内科学) 分野

[〒 113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]

(受付日: 2013 年 5 月 30 日)

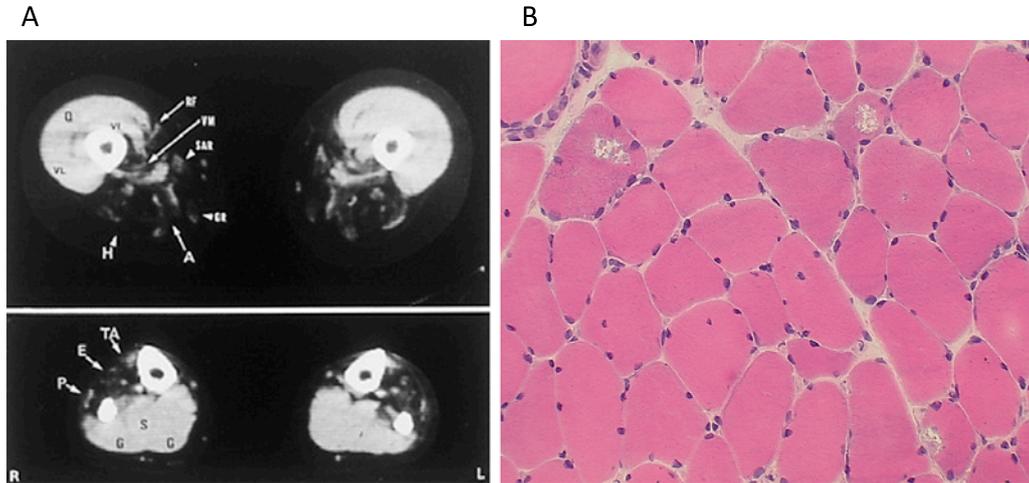


Fig. 1 DMRV の特徴的な筋障害.

A : 下腿前面の伸筋群と大腿後面の屈筋群が障害されやすい. B : 筋線維に縁取り空胞 (rimmed vacuole) を多数みとめる.

告した<sup>3)</sup>. 遺伝子同定こそ先行されたが2009年にはNishinoらのグループがマウスモデルの作製に成功しシアル酸補充療法が有効であることを報告し, PADM (遠位型ミオパチー患者会) との協力で様々な困難を乗り越えて現在わが国と米国で治験の第I相が進行中である.

DMRV の患者さんが教えてくれたことは, ・たとえ教科書に書いてなくても諦めない, ・このばあい, 担当医の研究が治療を決める, ・たとえ若くても研究のチャンスを与える, ・班研究など多くの仲間と協力し共に病氣と闘う, ・患者さんと協力して共に病氣と闘う, ・そのためには明るく楽しく前向きな態度が必要ということである. 一つの疾患の発見・記載から, 病態の解明, 治療法の開発までを経験することができたことは, 神経内科医として大変な幸せであった. この最初の患者さんはその後私の転勤先を訪ねてくれ診療を継続してきたが, 10年以上前から移動が困難になり, 今度は私の方が往診している. いつも「一日も早い治療法の開発を!」と希望を伺っており, 私の力の源であるとともに責任を感じている.

### “ALS は完全犯罪です!”

これは故豊倉先生の言葉であるが, 次に, ALS あるいは Lou Gehrig 病の研究を取り上げたい. 平野教授の下で ALS の病理の研究をおこなったが, すでに家族性 ALS には病理学的に後索型と古典型の2型あることが知られ, 私は前者の Lewy body-like hyaline inclusion (LBHI) の分子組成を研究してきた. 帰国後, 孤発性 ALS の封入体の研究も続け, その形態も分子性状も LBHI とはことなり round inclusion (RI) と名付け, ほぼ全例にみられる紐状の封入体を Leigh らの報告を参考に skein-like inclusion (SLI) と名付けその微細構造を明らかにして, RI との密接な関連を証明した<sup>4)5)</sup>. 2006 年に認知症

をとまなう ALS の封入体成分として TDP-43 の発見があり, すぐに孤発性 ALS とまったく同じ病理すなわち古典型の家族性 ALS の原因 (ALS10) と判明した. 研究を続けてきた SLI と RI の本質成分が TDP-43 と判明したことになる.

われわれはラットやカンクイザルの頸髄に AAV1 にて野生型 TDP-43 を発現させることでヒト ALS によく似た症状, 病理所見を再現することに成功し<sup>6)</sup>, 異常蛋白の伝播の機序の解明, 治療法の開発を進めている. このような病態に基づく治療法開発の他に遺伝子発現を直接制御する遺伝子治療の手法も大事である. この検討のために, われわれは SOD1-shRNA Tg マウスと ALS モデルマウス SOD1<sup>G93A</sup> の掛け合わせにより, ALS の発症と進行を著明に遅らせることに成功し, デリバリーさえできれば RNAi により遺伝子発現が抑制できることを証明した (Fig. 2)<sup>7)</sup>. その後, アンチセンス核酸 (1本鎖 DNA) が siRNA (2本鎖 RNA) より効率がよいことが

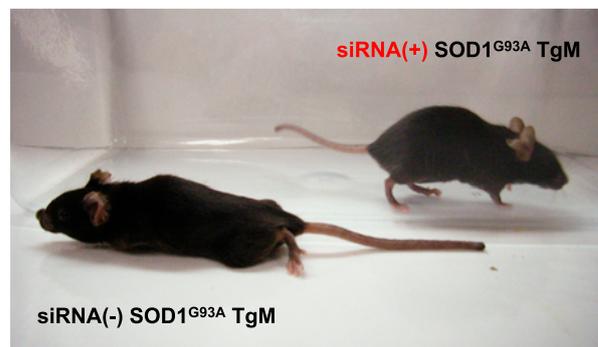


Fig. 2 siRNA による遺伝子治療の有効性. SOD1<sup>G93A</sup> に対する shRNA トランスジェニック (Tg) マウスを作製し SOD1G93ATg マウスと掛け合わせると, 後者の ALS 症状の発症と進行を共に著明に遅らせることを証明した<sup>7)</sup>.

わかり、キメラ2本鎖核酸（DNA/RNA ヘテロ2本鎖）を開発し、さらにビタミンEを相補鎖RNAに結合することにより、家族性アミロイドポリニューロパチーのV30Mモデルマウスにて世界最高の遺伝子抑制効果を達成しまさについ先日特許が取得できたところである。

### 脊髄小脳失調症6型の遺伝子座と同31型の同定

1986～1988年のニューヨーク留学中はまさに分子遺伝学の勃興期で、Huntington病の遺伝子座、原因遺伝子の同定に前後して他の変性疾患でも原因遺伝子の発見が相次いだ。当時所属していた筑波大学ではHolmes型小脳失調症と呼ばれていた純粋小脳失調症の患者さんが多数おられ、医師の使命としてその連鎖解析を開始した。ちなみに日本神経病理学会での最初の脳研究の発表もこの疾患であった。茨城県内はもとより、関東、九州、四国と家系を辿って全国で患者さんを診察し遺伝子解析をさせていただいた。まず1997年に脊髄小脳失調症6型（SCA6）の遺伝子座を同定し、2000年には残りの家系が第16染色体に連鎖することを同定した。その後厚労省の運動失調研究班のご援助で全国の多くの方々からもご協力いただき研究を進めることができた。第16番染色体に連鎖する優性遺伝性小脳失調症（16qADCA）と呼ぶ時期が長く苦しい思いをしたが、最終的には2009年に漸く原因遺伝子を同定しSCA31と命名された<sup>8)</sup>。BEANおよびTK2の2つの反対方向に転写される遺伝子のイントロンにおけるTGGAAのくりかえし配列の挿入という興味深い遺伝子変異で、筋緊張性ジストロフィーなどと同様のRNA病とされている。健康人はほとんど(TAAAA)nを有し、ごくまれにTAAAA (TAGAA)n (TAAAATAGAA)nを有する。欧米人では別の5塩基リピートがみとめられるが、今のところ病的なものは知られていない。生物学的にも興味深い構造と思われる。臨床的には平均約60歳ともっとも高齢で発症、ほぼ純粋な小脳症状とMRIでの小脳萎縮を呈し、現在のところ日本人にのみみとめられている。SCA31の病理所見はきわめて特異で、HE染色でPrukinje細胞の胞体を暈(halo)のように取り巻く構造をはじめて発見しsomatic sproutとシナプス終末から成ることを明らかにした<sup>9)</sup>。SCA31はこの所見のおかげでHE染色のみで診断が可能である。現在、ショウジョウバエなどのモデル動物を作製して病態解明を進めているが、発症を抑制できる分子Xを発見した。今後、その作用機序を解明してヒトでの分子治療法の開発をめざしている。

### 神経変性疾患—発症機序が解明され治療できる時代へ—

現在、すべての疾患は遺伝性内因と環境性外因が様々な程度に寄与して発症すると考えられている。神経変性疾患も封入体や孤発型と相同の遺伝性病型での原因遺伝子の解析から発症にいたる分子カスケードが想定され、その解明で必ず治療の分子標的が見つかるかと期待できる。私自身がおこなってきた研究を三つほど紹介したが、この分子病態の全容解明を

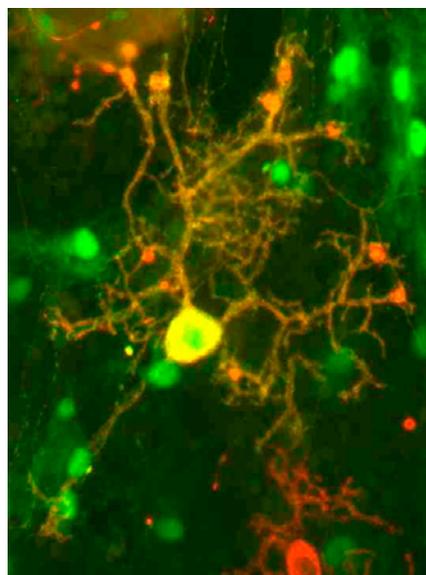


Fig. 3 マウス ES 細胞から分化誘導した小脳 Prukinje 細胞。形態的に特徴的な神経突起の発達がみられる。

経なくても良い方法としては前述の遺伝子治療とともに再生医療があげられる。私は1996年に現在の職場に着任と同時に、変性疾患への活用を見据えて、脳梗塞での神経幹細胞治療の研究を開始した。その後、内在性幹細胞の賦活、骨髄間質細胞の移植治療などの研究を進めるとともに、最近、胚性幹細胞から効率よくPrukinje細胞を分化誘導することに成功した(Fig. 3)<sup>10)</sup>。多系統萎縮症で骨髄幹細胞移植移植が有効との報告もあり、iPS細胞をもちいた研究も開始したが、脊髄小脳失調症のモデル動物での治療研究を推進したい。

2004年発刊の神経内科の教科書の一つに「変性疾患とは原因不明で治療法がない・・・」という記載がある。しかし、今述べてきたように遺伝子変異をふくめ多くの疾患で関連分子が同定され、それらのカスケードの解析が着々と進んでいる。すなわち、全容がわからないだけで相当な部分は解明されている。また、治療法もゼロではない。これは今述べた私の経験のみならず球脊髄性筋萎縮症（川原病、Kennedy-Alter-Sung病）やAlzheimer病で病態に基づく治療法が開発され臨床研究が進んでいることを考えれば容易に納得できる。その意味で、特発性(idiopathic)や本態性(essential)という言葉は20世紀の遺産ともいふべきものであり、せめて原発性あるいは1次性(primary)とすることが望ましい。変性疾患のみならず、脳卒中、てんかん、頭痛なども発作を止めるだけでなく、その原因が解明され治すことのできる時代に成りつつある。

このことは臨床スタイルの変化をももたらしている。よく耳にする会話であるが、患者の「先生、この病気は治りますか?」という問いに対して、医師はしばしば「原因不明で、治療法はありません」と答えてしまう。これでは患者さんは絶望してしまう。正しくは、「原因は、かなりわかっています。

ただ、まだまだ十分ではありません。」「治療薬もあります。ただ、まだその効果は不十分です。」と答えるべきであろうと思うし、それには日々進歩する疾患研究をきちんと理解しておくことが必要である。

診療においてももう一つ強調したいのは“原因療法に固執しない”ことである。神経内科医は原因にかかわる薬物治療が好きだと思われるが、疾患そのものはまだ根治できなくても、それによる障害 (disability) を軽くし ADL と QOL を上げることはできる。たとえば尖足では歩行不能であるが、Achilles 腱切断術で足関節を曲がるようにするだけで歩行可能とできることがある。痙縮に対するバクロフェン髄注、ボツリヌム・トキシン注射なども積極的に活用して機能回復をめざすべきである。

### 終わりに

幸い現在所属する東京医科歯科大学では神経科学の伝統があり、着任後の大学院重点化の中で神経内科・脳外科・精神科・麻酔科からなる脳神経精神診療科を作り毎月の合同カンファランスを始め、次いで基礎研究者、学生もふくめたお茶の水神経科学協会 (ONSA) を設立して神経・精神疾患の克服をめざして活動していたところ、21 世紀 COE で“脳の機能統合とその失調”が採択され、その中で脳統合機能研究センターの設立へと発展し現在にいたっている。今、文部科学省の脳科学研究戦略推進プログラム課題 E “生涯健康脳”を担当しているが、「発生から老化まで」という人の一生にわたって、脳の健康を脅かす外的要因である環境因子 (胎内環境・養育環境・摂食・睡眠・社会的ストレスなど) と内的要因である脳の健康維持の分子基盤、ならびにそれらの相互作用を体系的に解明し、生涯にわたる脳の健康維持への戦略を探る研究を続けている。この時間軸の視点は、Alzheimer 病研究で明らかになってきた先制治療の必要性を思い出すとその重要性が理解できる。折しも米国ではオバマ大統領が BRAIN initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies Initiative) を大々的に打ち上げ、脳とその疾患の研究は世界的に活性化されると期待される。

近年、日本は少し元気がないという論調がみられるが、2010 年 8 月 23/30 日号のニューズウィーク誌の The best country in the world では、人口の多い国の中で米国や西欧先進国を抜いて日本が世界第一位にランクされている。すなわち実は世界はわれわれを非常に高く評価しているのである。われわれは自信を持って前進すべきである。最後に、若き神経内科医へのメッセージとしてお伝えしたい。すなわち、前例がなくても怯まない、現在は発症機序がわからず、治療法は無くても、将来必ず解明される、できれば自ら取り組んでほしい、病態を表すバイオマーカーの技術が進み診断能力がさらに進歩する、何を測定すれば良いかということが重要で、臨床医である神経内科医の重要性がさらに大きくなる、科学的 (論理的) に考え、行動してほしい、現状に満足せず、諦めず、最善をめざしてほしい (革新性!)、世界の

医師・研究者、患者さんと協力して、世界の状況をリアルタイムで理解してガラパゴス化に陥らない (国際性!)、原点を忘れず、迷ったときには立ち戻ってほしい、と思っている。

日本神経学会もこの新しい時代への挑戦を続けていきたい。今まさに専門医制度の変革が進行しており、わが国における脳神経内科学 (Neurology) を再確認し啓発することで、さらなる飛躍をめざすべきである。頭痛・脳卒中・認知症・てんかんなどコモンな疾患でありながら、必ずしも神経内科で診療していることが知られていない疾患について周知と啓発をめざす。また、わが国では伝統的に、腫瘍、外傷 (スポーツ) は外科系診療科のみで扱われてきたが、手術が必要な症例ばかりではなく内科的な治療や研究も重要と思われる。実際、欧米では神経内科でも扱われており、今後、これらの新しい分野の発展が期待される。一方、認知症、変性疾患の克服には、“生涯健康脳”や“先制医療”のコンセプトが重要で神経細胞変性が進行する前の病態抑止が必要である。また、変性過程の制御は、最終的には老化と寿命の制御にも繋がることと期待される。このインパクトは非常に大きく、これらの研究成果の管理と活用、それらをおこなう新しい倫理、Neuroethics を超えた Life-ethics の構築が必要と思われる。その意味で、この大きく発展しつつある脳科学研究の中でとくに重要なのは、患者さんの心のわかる神経内科医の存在が必須であることであり、われわれの積極的な参加が求められている。日本神経学会は、神経学と神経内科診療の発展を通じて国民の幸福と世界に貢献するというミッションのもと、新しい時代に向けてさらなる飛躍をめざしたい。

謝辞：これらの研究は、現在の東京医科歯科大学脳神経病態学教室の横田隆徳特別研究教授、石川欽也講師、三條伸夫講師、石橋哲助教、大久保卓哉助教、石原正一郎助教をはじめとして、特任教員、大学院生、研究生、医員、レジデント、研究・事務補佐員の皆さん、さらにはかつて在籍した東京大学、国立療養所下志津病院、国立精神神経センター、浜松医科大学、浴風会病院、筑波大学、Montefiore 病院などでお世話になった皆様、そして患者さんとそのご家族の皆様のご協力によりなされたものであり、ここに心より感謝申し上げます。

なお、学術大回での講演の後、日本神経学会では神経疾患克服に向けた研究に関する提言をまとめており学会の HP から閲覧可能である。是非ご一読いただきたい。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) 水澤英洋, 中野今治, 井上聖啓ら. 筋線維に高度な空胞変性を伴った distal myopathy の 1 病型. 神経内科 1980;12:40-47.
- 2) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al. Familial distalmyopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J Neurol Sci 1981;51:141-145.
- 3) Tomimitsu H, Ishikawa K, Shimizu J, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles: novel mutations in the GNE gene. Neurology 2002;59:451-454.

- 4) Mizusawa H, Nakamura H, Wakayama I, et al. Skein-like inclusions in the anterior horn cells in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1991;105:14-21.
- 5) Mizusawa H, Nakamura H, Wakayama I, et al. Skein-like and hyaline inclusions in anterior horn cells in motor neuron disease. In: FC. Rose editor. *ALS—from Charcot to the present and into the future*. London: Smith-Gordon; 1994. p.143-151.
- 6) Uchida A, Sasaguri H, Kimura N, et al. Non-human primate model of ALS with cytoplasmic mislocalization of TDP-43. *Brain* 2012;135:833-846.
- 7) Saito Y, Yokota T, Mitani T, et al. Transgenic small interfering RNA halts amyotrophic lateral sclerosis in a mouse model. *J Biol Chem* 2005;280:42826-42830.
- 8) Sato N, Amino T, Kobayashi K, et al. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with “inserted” penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)*n*. *Am J Hum Genetics* 2009;85:1-14.
- 9) Owada K, Ishikawa K, Toru S, et al. A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* 2005;65:629-632.
- 10) Tao O, Shimazaki T, Okada Y, et al. Efficient generation of mature cerebellar Purkinje cells from mouse embryonic stem cells. *J Neurosci Res* 2010;88:234-247.

### Abstract

## Overcoming neurological diseases—breakthrough for new era—

Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University

Neurological diseases have long been thought to be difficult or intractable to be cured. Recent progress in researches on etiologies and pathogenesises of many neurological diseases, however, has made it become possible to treat some diseases such as bulbo-spinal muscular atrophy and Alzheimer’s disease not only symptomatically but also in the sense of disease modification. We may be at the entrance of a new era where many neurological diseases would become treatable and overcome. My individual experiences studying 3 diseases, namely, distal myopathy with rimmed vacuoles, amyotrophic lateral sclerosis and spinocerebellar ataxia were presented and through them the following messages were conveyed to young neurologists of the Japanese Society of Neurology (JSN); To tackle the case even there is no similar case in the literature because you are the only one who could help the patient and some clues must be found, To cooperate with other colleagues and patients because you are not alone, To be reasonable, logical or scientific, To always be innovative or seek better situations, and To be global or international sharing real time information with other peoples in the world. JSN will make great leaps to the goals under the mission to contribute happiness of peoples in Japan and other countries through neurology including neurological practice, education and research.

(*Clin Neurol* 2013;53:893-897)

**Key words:** Neurology, New era, Neurodegenerative disease, disability improvement, Japanese Society of Neurology

---