

# 神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2018

2018年5月

日本神経学会

### (1) 神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 超高齢社会とともに、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの神経疾患の有病率が増大し、最近 20 年間でほぼ倍増となっている。
- 神経疾患による様々な機能障害により人間らしい生活が脅かされるが、多くは難治性で、いまだ治療法が見出されていない疾患が数多く存在する。
- 認知症をはじめとする難病の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修饰療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のための BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）や再生医療の開発が必要である。

### (2) 我が国における神経疾患研究：最近の成果

- 運動ニューロンを障害する神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）と球脊髄性筋萎縮症に対する DMT が、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて、世界に先駆けて薬事承認された。
- BMI 技術を基盤として我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- iPS 細胞を用いた病態解明と、パーキンソン病を始めとする神経難病への治療応用が進んでいる。
- アンチセンス核酸やモルフォリノを用いた、筋ジストロフィーなどの難病に対する遺伝子治療の開発が進んでいる。
- パーキンソン病や多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発例を含めた遺伝的要因を同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。

### (3) 今後の研究推進に向けて

- AI 等を活用したバイオインフォマティクス解析技術を用いて、オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する人材の育成。
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすためのレジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制の強化。
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた産官学連携体制の整備。
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発等を促進するための多施設共同研究体制の整備と国際共同研究の推進。

## 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リサーチ
- (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

脳神経内科では、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、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋等をコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。従って、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統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、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、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。

注目すべきは、長寿社会を迎え、神経疾患の有病率が増大していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成8年は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の1.6%、推計入院患者数の4.5%であったが、平成26年には推計外来患者数の2.4%、推計入院患者数の9.3%に増加している。脳血管疾患を加えると平成26年の推計外来患者数の3.7%、推計入院患者数の21.4%を占める。さらに平成28年国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の46.6%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての神経疾患・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器官が担う機能は人間らしさを保つ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、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背景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。症候は、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、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、身体の全ての部位は脳内に対応する領域を有している。これにより、腕がなくても、腕の痛みを感じることもある

神経疾患の代表は、認知症であり、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侵されている。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、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。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ある。前者は急性期の免疫治療や疾患修飾療法（disease-modifying therapy: DMT）が一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。後者はまだ治療法がない。神経変性疾患は、徐々に神経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、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、多くが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、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがあり、300 万人を超える患者数が想定されている。

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、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手

術、血管内治療を要する脳卒中（クモ膜下出血を含む）、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、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。神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、運動疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療も担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

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特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、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を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、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「指定難病」と認定して対策を講じているが、神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「稀少疾患」と表現されている）として多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

## （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 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、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増しており、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。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行なうべきかを明らかにすること（プレジジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきた。プレジジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。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、後遺症状を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、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いる。さらには、脳と外界とを人工的な回路等によって接続し、失われた機能を補綴するブレイン・マシン・インターフェース (BMI) 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

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、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。特に、筋萎縮性

側索硬化症（ALS）や球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する DMT が、我が国で行なわれた治験成績に基づいて世界に先駆けて薬事承認されたことは画期的である。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者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必要がある。

また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。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プリオン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。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、日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（quality of life : 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「脳の世紀」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治療や DMT が確立されていない疾病がきわめて多く、満足できる状態では全くない。その理由の一つは、神経細胞が、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、加齢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、超高齢社会の進展に伴って、神経疾患の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、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くの神経疾患に直面している。したがって、これら神経疾患の研究を推進し、克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

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、医療・薬品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、米国のオバマ前大統領が、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。我が国ではすでに BMI の開発、マーマ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、脳疾患発症における時間軸の解明を目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績がある。この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・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す病態修飾療法と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善を目的とする対症療法を開発する。さらに、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前自然歴の解明・先制治療戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為には、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が喫緊の課題である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、神経疾患に精通した情報工学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成が急務である。また、昨年公布された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。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. オミックス解析拠点の確立

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進んでおり、これは、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。この解析は、大規模機器を

必要とし、また技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析にはAIをはじめとするバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成が急務である。

## B. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞(iPS 細胞を含む)、ゲノム、髄液などのバイオリソースの収集が必要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。この点についてCIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、稀少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。

## C 疾患研究拠点の整備

神経疾患は膨大であり、多くの神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、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、新専門医制度の導入など大きな変化があり、診療・教育の負担の増大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。

この状況下で研究力の復活のためには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、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ことが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されると考えられる。

日本神経学会では、すでに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いる。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の研究組

織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、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コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点を形成に向けた迅速な対応が可能である。

#### D. GCP 基準のもとに行う治験・臨床研究推進体制の整備

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、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。神経疾患には稀少疾患が多いが、最近では稀少疾患に対する治療薬開発に対する優遇制度も整備され、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コモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、稀少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。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。

しかし「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。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。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 ARO (academic research organization) など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。しかし、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、神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、従来わが国の「臨床試験」の多くは GCP 基準の位置づけではなく実施されてきた。しかし、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に加え「臨床研究法」が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とも連携して整備していく必要がある。また、現在、我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。基礎研究を中心とする大学と臨床研究を中心とする大学や施設が協力し、全体としての発展をめざすことが望ましい。

次に治療面から推進すべき事項をあげる。

#### A. 神経機能「再生」治療の実現

神経変性疾患、例えばアルツハイマー病や球脊髄性筋萎縮症のこれまでの基礎研究からは、発症後の進行抑制治療介入では、それまでに失われた神経細胞の補完はされず、症状

は回復しない。そのため、失われた神経細胞を補完する、すなわち再生医療による治療介入の開発、iPS細胞を用いた臨床研究を含めた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おり、ある年齢以下の軽・中等度症例を対象として臨床研究もしくは治験が開始されるものと考えられ、将来の臨床応用は十分可能である。また、栄養因子・抗炎症作用を有するグリア細胞移植等のアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞など多くの神経疾患がその対象になる。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、下垂体など自己組織化技術を用いた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。

## F. 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。変異遺伝子が毒性を獲得することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に抑制できれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用したRNA制御治療(RNA-modulating Therapeutics)は、多くの神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸(ASO)、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際に脊髄性筋萎縮症(SMA)に対するASOは日米欧の規制当局で承認され使用されている。家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNA/ASO治療の臨床試験も最終段階まで来ている。さらに、Duchenne型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病などでも、ASOやモルフォリノなどの人工核酸を用いた臨床治験が開始されている。また、ウイルスベクターもアデノ随伴ウイルスを中心に実用化の段階に入った。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、筋萎縮性側

索硬化症や遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性～非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性もある。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、CRISPR/Cas9 システムを用いた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100歳を達成
筋ジストロフィー症の遺伝子治療法確立	筋ジストロフィー症の新規治療法の開発
遺伝性・孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の環境因子の解明
認知症、運動異常症、ALSなどの治療薬開発の推進、発症前バイオマーカーの同定、発症前自然史の解明	認知症、運動異常症、ALSなどの治療薬の実用化、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
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
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・治療法開発	片頭痛のプレジジョン・メディシンの確立
てんかんの原因解明・自然歴の同定	てんかんのプレジジョン・メディシンの確立
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本治療・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
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	BMI活用ニューロリハビリテーションの開発
神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした神経疾患の新規治療法開発

### 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、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、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。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。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。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の神経疾患は、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、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかし、実際、GWASにより見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に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、孤発性神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ前大統領が2015年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾

患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

## 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。遺伝性神経疾患は、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神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、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。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。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、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。しかし次世代シーケンサーの実用化により、全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、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、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ている。我が国では稀少疾患の集積が可能であり、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②稀少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、③国際共同研究が重要となってくる。

## B2. 孤発性神経疾患のゲノム医学研究の推進

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。孤発性疾患の病因解明には、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、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、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。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては、神経疾患の発生頻度が比較的少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、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、神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における **glucocerebrosidase**、多系統萎縮症における **coenzyme Q2** の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その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。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は膨大であり、大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。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、③国際共同研究が必須となる。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、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。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が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患克服研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。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。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。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行なわれている。遺伝性疾患の発症前（保因者）を研究で扱うには、遺伝子診断やカウンセリングなど倫理的に配慮すべき点が多く、我が国は遅れている。しかし、今後の治療法開発にとっては必要不可欠な分野であり、産官学による体制の整備が急務である。

### (3) トランスレーショナルリサーチ

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の開発である。従来の神経変性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り、それをターゲットとした治療薬の開発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。

しかし、現在の所、動物モデルでは成功しても、臨床治験で成功した事例はなく、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。例えば、アルツハイマー病については、異常集積するアミロイドβ蛋白質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た。実際、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た。しかし、臨床的効果を示すことが出来なかった。同様の状況は他の神経変性疾患にも共通している。この原因としては、症状の定量的評価、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。

これを乗り越えるには、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、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リサーチ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リサーチ研究拠点の整備を行う。発症前の先制医療を開発するという観点から、我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

### (4) バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した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不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、

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。一方、わが国では、従来、幾つかの神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われてきた。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS 細胞樹立可能である等の国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が、各組織において統一化されておらず、さらに情報が統合されていない。今後、統一された基準で収集されたバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進する。これにより、貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率が低下している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものではないため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

#### (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 やポジトロン断層法 (positron emission tomography : 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や CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集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

の技術を標準化し、集学的に適用し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、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、齧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がある。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が、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ものの、い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

ヒトのゲノムの解析が終了し、次に、人の脳をシステムとして理解し、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とするために、ヒトの脳の詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その中で、組織的、機能的な神経回路網を同定する研究、コネクトーム研究が推進されている。このためには、脳画像による解析が不可欠である。実際、安静時 fMRI によるデフォルトモードネットワークの疾患への応用や、精神疾患に対する、心理物理学的手法、脳イメージング、計算論的神経科学を融合し、脳の状態を望ましい方向に導くことを可能とする「デコードドニューロフィードバック」法が我が国で提唱され、その医療応用も提唱されている。

また、組織学的な脳の構造や線維連絡の解析には、通常使われている 3 テスラ MRI 機を遙かにしのぐ解像度を発揮する 7 テスラ MRI 機の応用が期待されている。現在、世界では 50 台以上の 7 テスラ機が稼働しているが、日本で稼働している 7 テスラ機は数台である。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。

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重点的に進める必要がある。コネクトームは疾患の進行の理解や、新たな治療方法の開発の為の指針ともいえる基盤研究であり、国際的にも関心が高い。しかし、この分野は、海外に比して遅れている。原因の一つは、本研究には、高度な情報工学者、MR 物理士の養成が必要であるが、そのような人材が少ないことがあげられる。本邦でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備と大型予算が早急に必要である。また画像情報は、AI との相性がいいと考えられ、臨床情報とリンクさせた解剖、機能画像情報により、神経疾患の診断法、評価法に大きな変革が期待される。その面からも、情報工学に精通した神経研究者、神経内科医の養成が急務である。この点で、我が国は大きく遅れている。

また PET は脳内蓄積物質を生前に同定しうる唯一の方法であり、多くの神経変性疾患の発症前診断、病理診断によらない確定診断を可能とする可能性を示している。実際、アルツハイマー病の原因蛋白の一つである A $\beta$  の PET による診断は、治療研究において必須の項目となりつつある。また、タウ蛋白の画像化がヒトでも可能となりつつあり、本邦はこの分野をリードしているが、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現状では PET のみであり、神経変性疾患の診断、治療研究、治療には、PET は不可欠なツールになると推定される。さらに、活性化ミクログリアの画像化も可能であり、神経疾患に対する炎症性変化を非侵襲的に検討できる利点は計り知れない。しかし、本邦では、神経疾患に対する PET の保険適用がなされておらず、また PET の多くが全身のがんの転移の検索に利用されており、脳研究への応用には限界がある。脳研究には、がん診断とは異なるレベルでの解像度の高い PET が必要となると考えられ、サイクロトロンを備え、各種のレーザ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が期待される。

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。この脳をシステムとして見たヒトを対象とした神経疾患研究を精力的に進める必要がある。

さらに、ここでは、MRI と PET に焦点をあてて記載したが、21 世紀中には光画像法と音響画像法が極めて重要なものになると推測する。これらは、撮像場所を選ばず、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応用範囲が広く、このような先駆的な研究を発展させる環境整備も必要である。

#### (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と認知症である。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。脳卒中は、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。また近年では、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。この点から、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を行うことで、効果を増強することが可能となって来ている。例えば、神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、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。また、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。さらに、我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、我が国の得意とする HAL® (Hybrid-Assisted Limbs)などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。この先行している利点を生かし、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 のうち障害生存年数における疾患負担を軽減するための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検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法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神経内科医と、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、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、MR ガイド下集束超音波療法など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 5,000 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 14 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、脳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「クモ膜下出血」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、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、慢性腎臓病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。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であることから、Embolic Strokes of Undetermined Sources という新しい概念も提唱されている。

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、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進する。

急性期治療に関しては、発症後8時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、さらに2018年、一部の症例に対しては発症後24時間まで、その有効性があることが示され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性 適応拡大等に積極的に貢献することが期待される。また、発症後4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の5%に過ぎず、その効果は限定的である。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。また起床時発症など正確な発症時刻が不明の脳梗塞に対してアルテプラゼの適応拡大を図る臨床研究の遂行も重要である。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、クモ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。

さらに、近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソンニズムや、アルツハイマー病等の変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や NIH では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要がある。

## （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。しかし、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訪れるのは神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。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が脳神経外科や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の内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといつて過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。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、海外と同様に神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医 (neuro-oncologist)

が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする神経内科医を育成していく必要がある。

### (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、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりでなく、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。我が国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Planにもあるように、スポーツに関係した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症とADLに及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、脳震盪、脳出血ばかりでなく、外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、職業性ジストニア（イップス）など幅広い。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関係した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症など）を対象として、診断、病態生理、治療について検討するとともに、神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、ポリオなど）のスポーツ参加への安全性や向上について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

### (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疾患を有する患者が存在し、高齢者の約3割は認知症ないし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、前頭側頭型認知症、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・研究機器に加えて、神経心理検査を行う臨床心理士やコーディネータなど人的リソースの充実が不可欠である。早期段階 AD を中心に、治験や臨床研究に適格な被験者を多数擁する疾患コホート(Trial Ready Cohort; TRC)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、米国 ACTC (Alzheimer's Clinical Trial Consortium)のような認知症疫学・臨床研究中核拠点を整備し、全国の拠点と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。またこのような TRC を構築し、医師主導臨床研究や企業治験が円滑に進行するために、多数の被験者候補を登録・スクリーン可能な疾患レジストリを構築・運営することも急務である。

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。特に、脳における変性病態をよく反映し、情報量が多いにもかかわらず、いまだ諸外国に比して本邦で採取にバリアのある脳脊髄液は、神経内科領域を中心にその重要性を喚起し、収集を進めるべきである。

またアルツハイマー病においては、アミロイド PET イメージングや脳脊髄液 A $\beta$  (1-42) などのバイオマーカーによる MCI 以前の未発症期（プレクリニカル AD）の診断が可能となり、欧米では超早期大規模薬剤介入試験（A4, DIAN など）が本格化している。本邦でも認知症の根本的予防法を確立するため、プレクリニカル AD 研究の推進が必須である。海外ではハンチントン病などの発症前研究（TRACK-HD など）も進んでおり、今後、他の神経変性疾患についても同様の研究体制を整備していく必要がある。

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老化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。

これらの治療研究に加えて、認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、神経内科の重要な使命と考える。

#### (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歩進展したものの、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、より効果的な個別化治療・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、大脳皮質基底核変性症、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のように、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、筋萎縮性側索硬化症に対する抗酸化ストレス治療、球脊髄性筋萎縮症におけるアンドロゲン受容体の集積阻止治療などは薬事承認を経て保険診療へと導入された。

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・神経機能は困難であるということである。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②DMT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、真に有効な治療法の開発をめざす。また、一方で、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。遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子として発見された  $\alpha$  シヌクレインがレビー小体の構成成分であり、孤発性疾患においてもその遺伝子多型がリスクとなることから、 $\alpha$  シヌクレインを標的分子とした研究が行われている。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。GDNF を中心とした蛋白補充療法による DMT も海外では臨床研究が開始している。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 MR ガイド下集束超音波療法なども新規治療法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、約 30,000 人の患者が存在する。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、CAG リピートの異常伸長とそれに基づく異常ポリグルタミン蛋白質の蓄積など発症機序の解明が行われている。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。治療薬の効果は全く不十分である。小脳は、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、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をはかり、根本的な解決方法が望まれる。

筋萎縮性硬化症(ALS)について、本邦での臨床治験によりフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンが認可されたのは特筆すべき事であり、本薬剤は FDA でも認可された。しかし、その効果は小さく、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ことには変わらない。本症の多くは孤発性であるが、そのほぼすべてで、核タンパク質である TDP-43 の細胞質での凝集・蓄積が認められる。また、近年、多くの原因遺伝子が同定され分子病態機序が解明されつつある。さらに、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ってきており、複数の経路から治療法開発が

試みられている。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。

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HALなどによる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、種の壁を越える経口伝達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、DMT 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 Neurological Emergency 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。その理由は、脳の特異性として、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・インフルエンザ菌b型ワクチン、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ので、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

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スイート病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を首

座とする高安病、巨細胞動脈炎、中血管を首座とする結節性多発動脈炎、小血管を首座とする ANCA 関連血管炎（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）がある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）等がある。近年この分野ではモノクローナル抗体などのバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がっており、適切な診断により良好な転帰が期待できる症例もある。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

### （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見ると、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・バレー症候群の抗グングリオシド抗体、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、壊死性ミオパチーの抗 SRP 抗体や抗 HMGR 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、免疫介在性の神経筋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、病態学的 heterogeneity が存在するためとも考えられている。

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、グラチラマーアセテート、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル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、個々の病態を反映した抗神経抗体の系統的・網羅的な探索、そして宿主側の因子として 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、早期に患者の病態に即した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の慢性化機転の防御に加えて、損傷された髄鞘や軸索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 common disease 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 common disease 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、診断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。家族性アミロイドポリニューロパチーについては、TTR の 4 量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタファミジスメグルミンが承認され新規治療薬として期待されるが、有効性は十分ではなく、アンチセンス核酸医薬や siRNA による変異 TTR mRNA 抑制の遺伝子治療の治験が進行している。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、アンチセンス核酸医薬によるエクソンスキッピングによる治療が一部の遺伝子欠失の患者について始まっているが、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。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進する。

## 提言作成メンバー

水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長
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再生医療学講座 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	湘南慶育病院 病院長
祖父江 元	名古屋大学大学院 特任教授
高橋 良輔	京都大学大学院臨床神経学 教授
辻 省次	国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科 教授
	東京大学医学部附属病院分子神経学特任教授
中島 健二	国立病院機構松江医療センター 病院長
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
	新潟大学脳研究所フェロー
	同統合脳機能研究センター産学連携コーディネーター（特任教員）
服部 信孝	順天堂大学医学部神経学講座 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病院長
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

将来構想委員会メンバー

高橋 良輔	京都大学大学院臨床神経学 教授
望月 秀樹	大阪大学大学院神経内科学 教授
水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長
青木 正志	東北大学大学院神経内科学分野 教授
赤松 直樹	国際医療福祉大学神経内科学 教授
井上 治久	京都大学大学院幹細胞医学 教授
岩坪 威	東京大学大学院神経病理学分野 教授
小野寺 理	新潟大学大学院神経内科学 教授
勝野 雅央	名古屋大学大学院神経内科学 教授
北川 一夫	東京女子医科大学大学院神経内科学分野 教授
齊藤 祐子	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 医長
三井 純	東京大学医学部附属病院神経内科 特任助教
横田 隆徳	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 教授