

# 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2020

2020年11月

日本神経学会  
日本神経治療学会  
日本神経感染症学会  
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会  
日本末梢神経学会  
日本自律神経学会  
日本筋学会

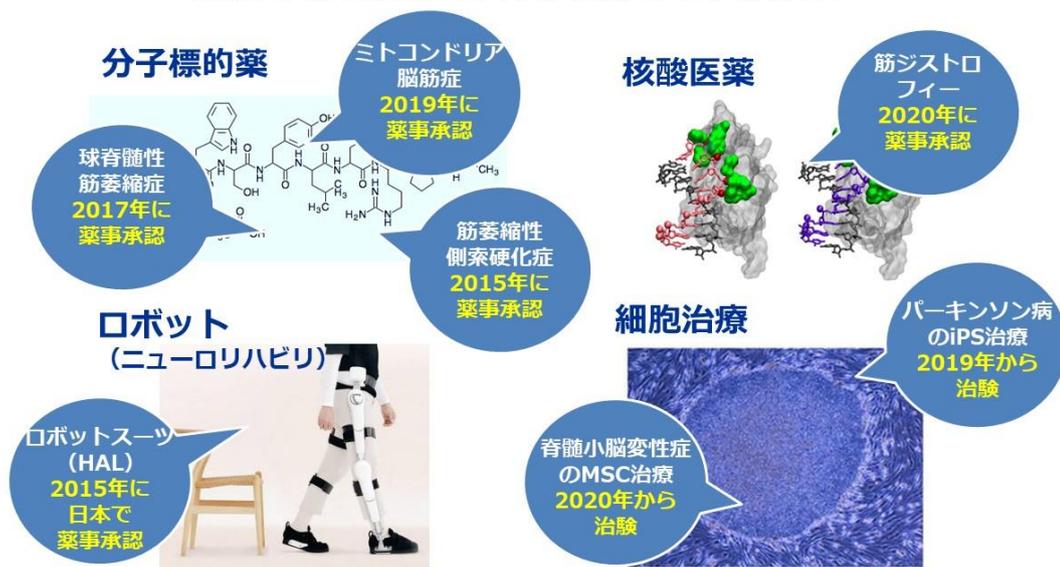
## (1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 超高齢社会とともに、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳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。
- 脳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、多くは難治性のものが多く、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飾療法 (DMT) の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要が高まっている。
- 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、プレジジョン・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) 我が国における脳神経疾患研究：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 ALS (筋萎縮性側索硬化症) と球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対する疾患修飾療法 (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。
- モルフォリノを用いた、筋ジストロフィーに対する核酸治療が実用化された。
- 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・創薬研究開発と、パーキンソン病への細胞移植治療応用が進んでいる。
- アンチセンス核酸を用いた神経難病の治療法開発が進んでいる。
- 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。

## 我が国における神経研究の実用化

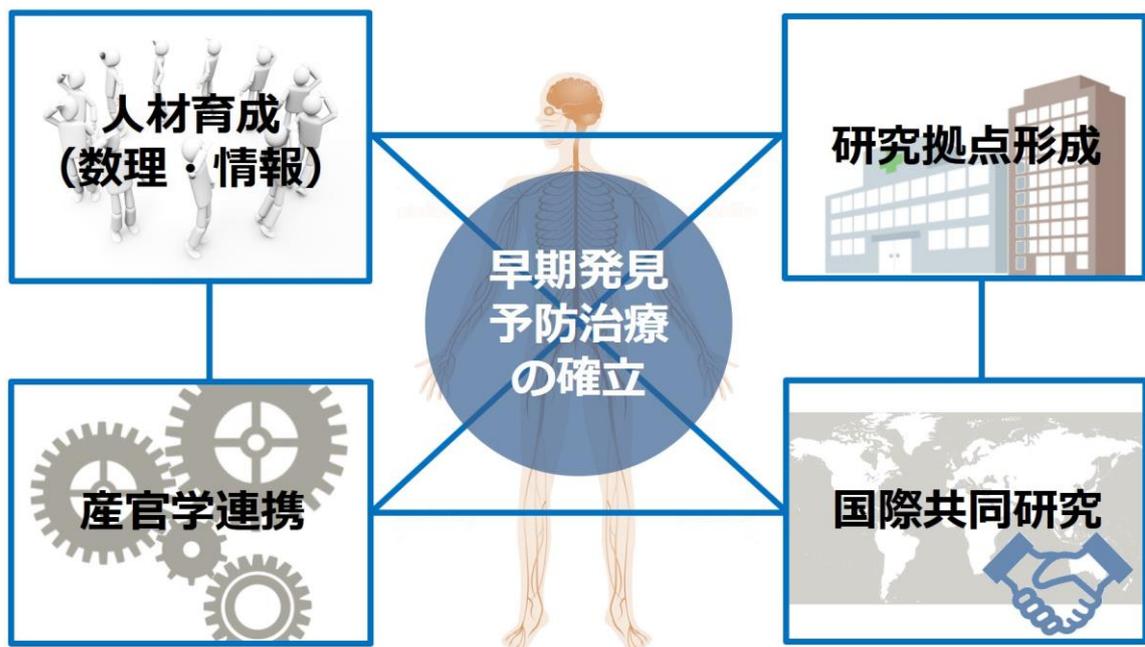


### (3) 今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における**脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するために**、下記の体制整備が必要と考えます。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層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**数理学・計算科学人材の育成**
- 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**
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 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**
- 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による、診療・教育の負担の増大による研究力の低下に対する**疾患研究の拠点化推進**

## 脳神経疾患の研究推進に向けて



## 目次

1. はじめに .....	6
2. 総論 .....	8
(1) 脳神経疾患とは .....	8
(2) 脳神経疾患克服研究の現状 .....	9
(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性 .....	10
(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化 .....	11
(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ .....	18
3. 各論I (方法論別) .....	18
(1) 遺伝子・ゲノム医学 .....	18
(2) 疫学研究・臨床研究 .....	21
(3) トランスレーショナルリサーチ .....	21
(4) バイオリソース .....	22
(5) 動物モデル .....	23
(6) 核酸医薬／モダリティ .....	24
(7) iPS 細胞研究と細胞治療 .....	25
(8) AI・数理モデル .....	26
(9) 根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー .....	27
(10) バイオマーカー .....	28
(11) 神経病理 .....	30
(12) 画像研究 .....	30
(13) ニューロ・リハビリテーション .....	32
(14) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) .....	33
(15) 医療と介護・福祉 .....	34
(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス .....	35
4. 各論II (疾患群別) .....	36
(1) 脳血管障害 .....	36
(2) 神経系腫瘍 .....	38
(3) 神経外傷、スポーツ神経学 .....	39
(4) 認知症、高次脳機能障害 .....	40
(5) 発作性神経疾患 (てんかん、頭痛) .....	42
(6) 神経変性疾患 .....	44
(7) 神経感染症 .....	47
(8) 全身性の免疫性疾患に伴う神経障害 .....	48
(9) 免疫介在性神経疾患 .....	49
(10) 末梢神経疾患、筋疾患 .....	51

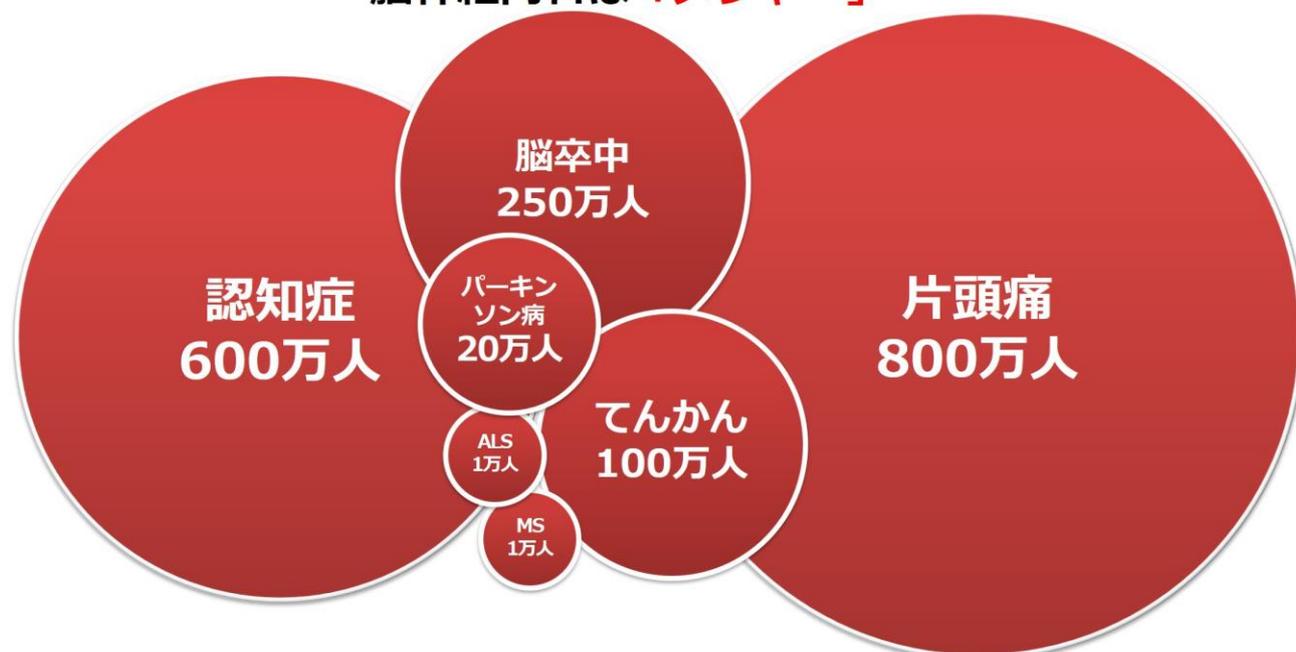
【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルスベクター	
AD	アルツハイマー病	
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
ALS	筋萎縮性側索硬化症	
ASO	アンチセンス核酸	
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
fMRI	機能的 MRI	
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	
GBS	ギラン・バレー症候群	
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	
NIID	神経核内封入体病	
NIRS	光トポグラフィ技術	
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	
TTR	トランスサイレチン	
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
QOL	生活の質	Quality of life

## 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。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脳神経疾患、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 ALS（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、これらの脳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、これらの脳神経疾患・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、脳神経疾患・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、脳神経疾患・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。

### 脳神経内科は「メジャー」



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳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 28 年には推計外来患者数の 2.3%、推計入院患者数の 9.6%に増加している。脳血管疾患を加えると平成 28 年の推計外来患者数の 3.5%、推計入院患者数の 20.7%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、脳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、全ての脳神経疾患・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、一日も早く脳神経疾患・筋疾患が克服されることを祈念する。

## 2. 総論

### (1) 脳神経疾患とは

脳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。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脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は、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（AD）、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 500 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には急性期の免疫治療や疾患修飾療法（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。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、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 ALS（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脳神経内科、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。脳神経内科は、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、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（ADL）や生活の質（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、脳神経疾患は、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) 脳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脳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。

### 主要疾患の治療・診断の進歩（2010-2020）

 脳梗塞	<ul style="list-style-type: none"><li>・脳血管内治療の開発と普及</li><li>・脳卒中センターの設立</li></ul>
 てんかん	<ul style="list-style-type: none"><li>・新規機序の抗てんかん薬の登場</li><li>・てんかん診療拠点病院の設立</li></ul>
 神経免疫疾患 (多発性硬化症など)	<ul style="list-style-type: none"><li>・免疫調整治療の充実化</li><li>・視神経脊髄炎の治療法開発～実用化</li></ul>
 パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none"><li>・新規治療薬の登場</li><li>・デバイス治療の充実化</li></ul>

脳神経疾患のうち、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 BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）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、ALS（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疾患修飾療法（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、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 のない多くの脳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。

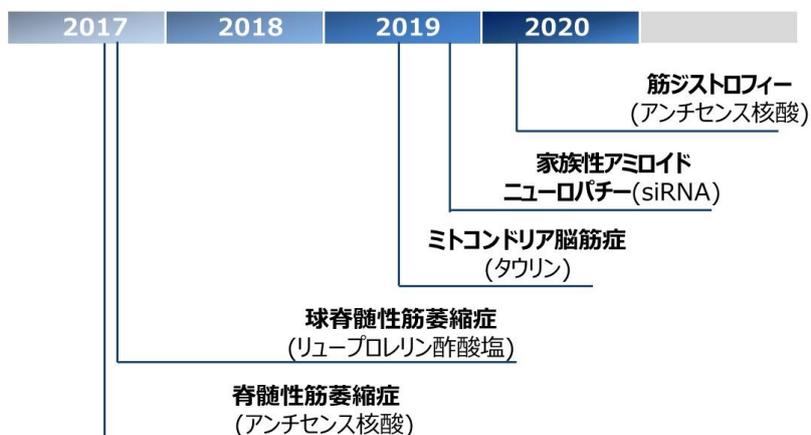
また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

### (3) 脳神経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）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。とくに 2017 年以降、これまで治療法が全く存在しなかった脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、1 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着の必要な重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。

### 治らない疾患から「治せる疾患」に



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や疾患修飾療法 (DMT) が確立されていない疾病も多く、決して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 600 万人かつ軽度認知障害を含めると 1,000 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、脳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脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、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、脳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も明らかである。我が国ではすでに BMI (ブレイン・マシン・インターフェース) の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳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、脳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) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

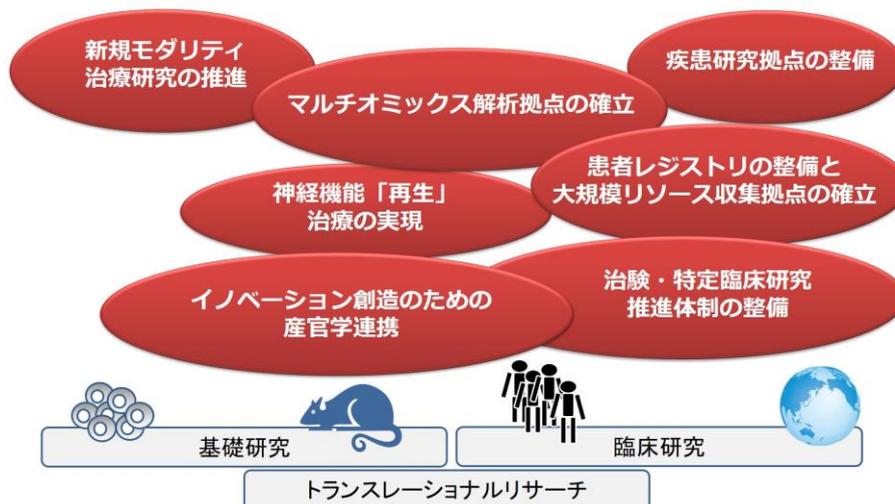
脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す病態修飾療法と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善を目的とする対症療法を開発する。さらに、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前自然歴の解明・先制治療戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為に、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急務である。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、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、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、2019 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、これを生かした脳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。

## 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化



### A. 多階層オミックス解析拠点の確立

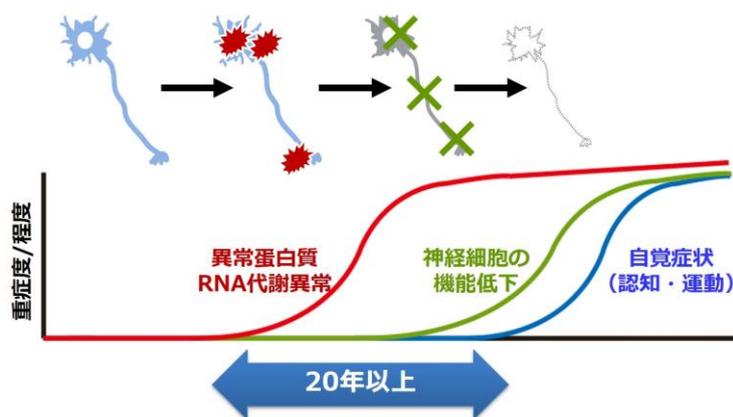
近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、タンパク、RNA、代謝物質、ゲノムなど、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる人材が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。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ゲノム解析を行うバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

### B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。とくにアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常蛋白質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する疾患修飾療法（DMT）のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、治療法として確立されたものは現在のところ極めて乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となっ

てきている。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が始まっている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進んでいるアルツハイマー病では、病因蛋白質であるアミロイドβやタウを PET や血液で検出することが可能となっており、こうした技術は今後他の脳神経疾患にも拡大・普及していくと予想される。こうした研究を支えるためには、画像、PET に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要であり、また fMRI など画像研究に関するプロトコルの統一なども重要である。

### 神経変性疾患に対する発症前アプローチの必要性



### C. 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。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS（筋萎縮性側索硬化症）のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も 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。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database (NDB) としての利活用が望まれる。

#### D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳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、ALS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、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

#### E. 治験・特定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。脳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共通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、脳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、2019年4月から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。

## F. 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（SBMA）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、様々な脳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、ALS、脳梗塞など多くの脳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。前述の脳神経疾患研究拠点として脳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。

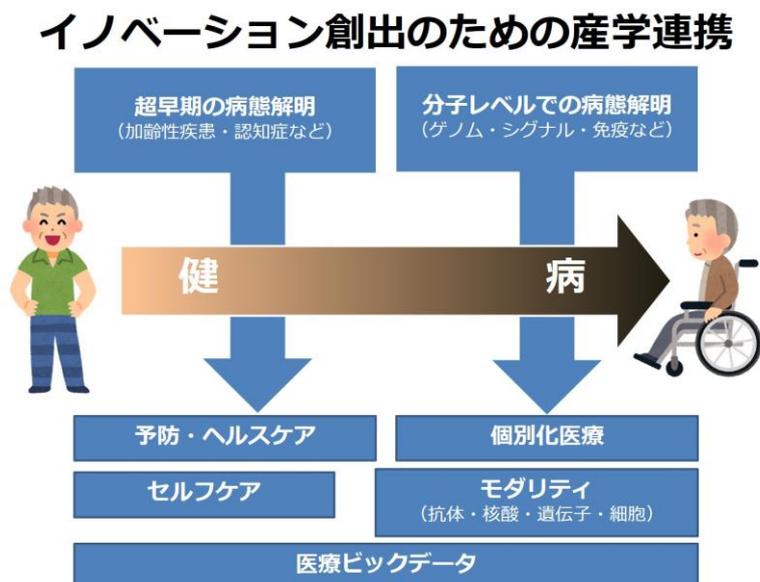
## G. 新規モダリティ治療研究の推進

脳神経疾患には、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、多くの脳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、特に小児例では劇的な効果を挙げている。Duchenne 型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーの siRNA も実用され、臨床で使用されるようになった。とくに後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されており、“game changer”となっている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症な

どに対しても、ASOなどの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルスベクター（AAV）などを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでにSMA小児例に対するAAVを用いた遺伝子治療が米国および日本で承認されており、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、ALS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はある。遺伝子治療研究は脳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。

## H. イノベーション創造のための産官学連携

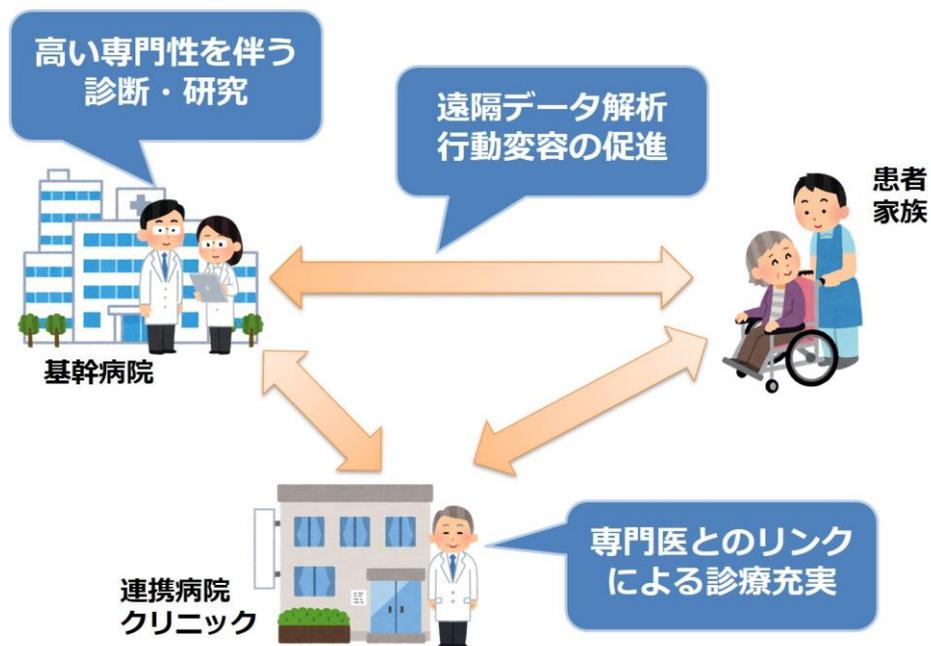
1980年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の20年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年AMEDをはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



## I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。とくに感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に基づくスマートシティ構想あるいは第5次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5Gの整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざるインフラであり、Society 5.0構想にもあるように医療情報とAIとの連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマート医療の社会実装が必要である。

### 分散社会における遠隔医療の発展



(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020-2030	2030-2040
孤発性・common disease の克服	認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成
遺伝性神経難病の遺伝子治療法開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の開発
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
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	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
脳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脳神経疾患の新規治療法開発

### 3. 各論 I (方法論別)

#### (1) 遺伝子・ゲノム医学

##### A. 背景

脳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 (SBMA) 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、孤発性の脳神経疾患は、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、脳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、脳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依然として高く、長期間に継続が可能な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

脳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。脳神経疾患には、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脳神経疾患について、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脳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、初めて脳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。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。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。自己抗体や遺伝子検査など、多くの診断に有用な検査が保険収載されていない現状についても、改善を図る必要がある。

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。

## (3) トランスレーショナルリサーチ

脳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。近年様々な脳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、治験で成功した事例はほとんどなく、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

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いる。この原因としては、治療の開始タイミングが遅いこと、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脳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、その一環として脳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。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20~30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病の保因者コホートやビー小体病のハイリスクコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。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。我が国においても、日本ブレインバンクネット (JBBN : Japan Brain Bank Net) が平成28年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要8ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2020年6月現在2000例以上の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳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いるのが実情である。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、情報が統合されて

いない。さらに、個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の終了や研究代表者の異動などの理由で、個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され、継続的に利活用可能な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。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。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

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り、解析する必要がある。

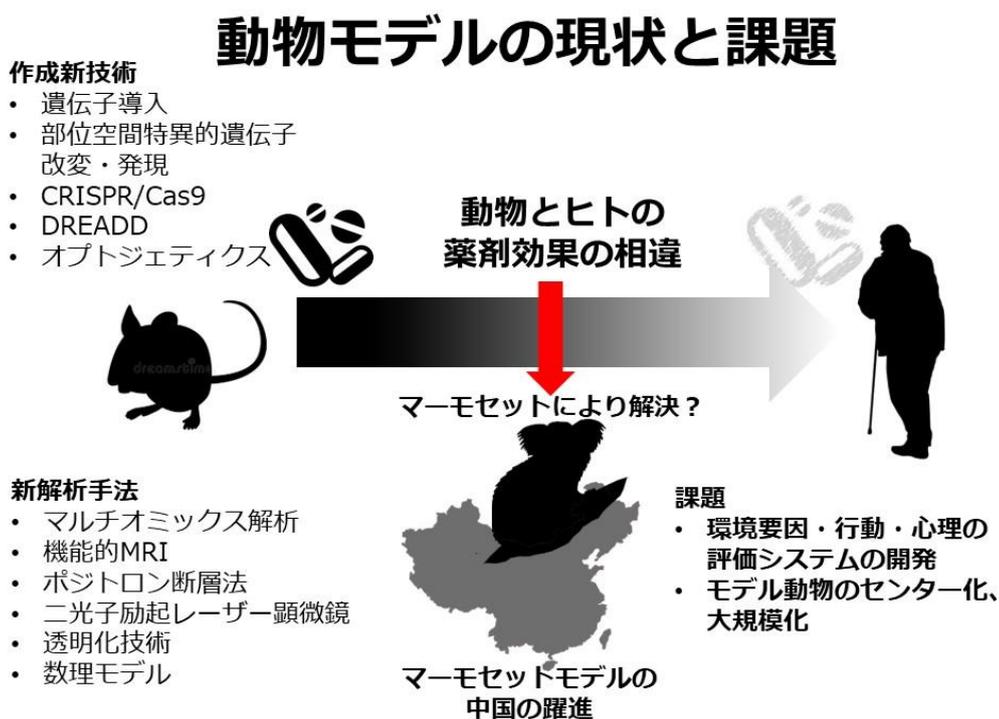
これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究は重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進されてきた。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。本邦でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかにするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づ

くモデル形成が進み、本邦も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI (fMRI) やポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



### (6) 「核酸医薬／モダリティ」

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構が解明に伴って、RNA 制御治療 (RNA-modulating Therapeutics) として核酸医薬は多くの神経筋疾患で革新的な治療法として開発が急ピッチで進んでいる。神経変性疾患の最初の疾患修飾療法(DMT)開発が、2017年に脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対するアンチセンス核酸 (ヌシネルセン) によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。引き続いて、2019年に世界初の siRNA 薬 (パティシラン) がトランスサイレンチン型家族性アミロイドポリニューロパチーを対象に日本でも承認された。さらに Duchenne 型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸 (ビルトラルセン) が 2020 年に薬事承認を受け、初めての日本発の核酸医薬は誕生した。アンチセンス核酸および siRNA が現在の核酸医薬開発の主流であるが、そのほ

かにもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴなど新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患だけでなく神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍疾患を含めて多様な神経筋疾患が対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は分子設計から開発品の選定まで他のモダリティに比べて速やかに進めることが可能である特徴を有する。最近注目を浴びているのが、Batten 病の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸(milasen)が開発され、2018 年に FDA に承認された。究極のカスタムメイド治療薬である”N-of-1 customized therapy”である点に加え、遺伝子変異同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本でも未診断疾患イニシアチブ (IRUD) を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイドの創薬にはモダリティとして核酸医薬は適していると言える。

また、核酸医薬創薬には新規の人工核酸や化学修飾の開発がその医薬品としての能力を大きく左右するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップの実績を達成してきており、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後日本が核酸医薬創薬開発で世界のリーディングになるために、医薬工学の分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学の創薬基盤の社会的な整備が求められている。

## (7) 「iPS 細胞研究と細胞治療」

2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は 2 つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。

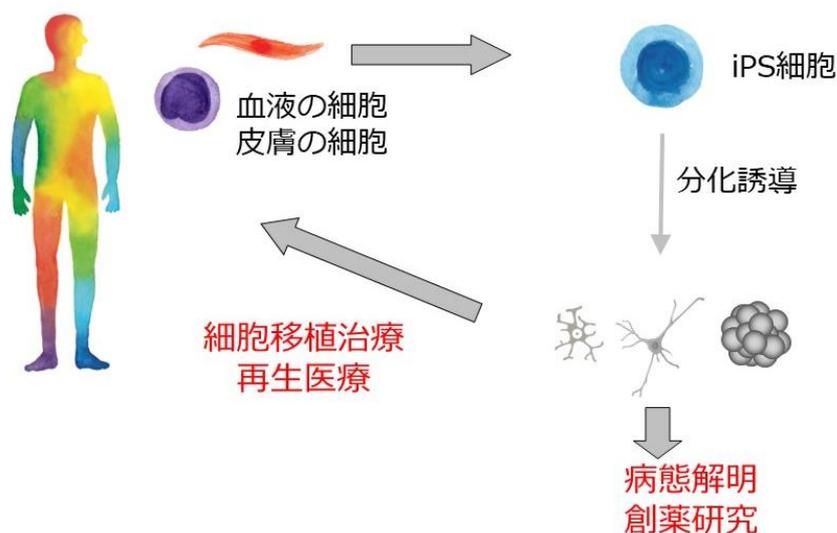
脳神経内科領域における iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施中である。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの探索や評価に利用されると考えられる。神経変性疾患以外では、海外において、ジカウイルス感染症の病態解明に、ヒト iPS 細胞から作製した 3D 脳オルガノイドが利用され、小頭症の生じるメカニズムが明らかにされた。今後、iPS 細胞から作製した 3D オルガノイドの病態解明・創薬研究における利用も進められると考えられる。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者さんに対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。5 年間た

った時点での腫瘍化などは認められていない状況である。脳神経内科領域においては、2018年に、パーキンソン病患者さんに対して、iPS細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2019年には、亜急性期脊髄損傷患者さんにiPS細胞由来神経前駆細胞を移植する計画が承認されている。iPS細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特認認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、今後、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められると考えられる。

## iPS細胞の医療への応用



### (8) 「AI・数理モデル」

人工知能 (AI) は1956年に提唱された。AIの概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて1) 人間のような意識や思考を持つAIを研究する流れと、2) 特定の目的に特化したAI (画像認識、音声認識、囲碁、将棋など) を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000年代に入り、コンピューターやGPU (画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ) の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、特にAIを用いた画像認識技術は革新的な進歩をとげた。近年、FDAも複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CTを用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでのAIのように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない稀少疾患への対

応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデータに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

一方、脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的情報など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に広がっている。このようなビッグデータは人間の解析能力を超えており、仮説を立てて検証するプロセスも容易ではないため、AI が積極的に導入されつつある。

しかしながら、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、脳神経疾患では、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題 (新 NP 問題) をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

## (9) 「根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー」

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占めるなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった稀少遺伝性疾患においてむしろ疾患修飾薬 (DMT) の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきている。また、アカデミアや企業の開発研究も、不可逆な病変が少なく、より有効性が高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象とした、いわゆる先制治療を目指し、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うのための体制を検討する研究を、遺伝性神経・筋疾患を多く扱う神経学会においても積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、諸外国に比べわが国の体制は大学病院をはじめとする高度医療機関においても非常に遅れている。また、これまでのモデルは、「治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究

の一部として行うものや、治療法確立した後の発症前診断や保因者診断など、新しい時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制などについて、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政を交え検討することが求められている。

多因子遺伝とされる孤発性神経疾患についてもゲノム研究の進捗により、メンデル遺伝の疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における APOE、パーキンソン病における glucocerebrosidase、多系統萎縮症における coenzyme Q2 などのバリエーションが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果は Precision Medicine 推進につながることを期待されるいっぽうで、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。頻度の比較的高い疾患であるためその対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。

## (10) 「バイオマーカー」

脳神経疾患の診断および治療法の確立は喫緊の課題であり、本提言ではバイオマーカーのさらなる開発の研究推進について述べる。脳神経疾患の頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は神経学的所見の評価に基づく割合が高く、熟練した脳神経内科医以外では診断さえ困難である事がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[<https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf>, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。

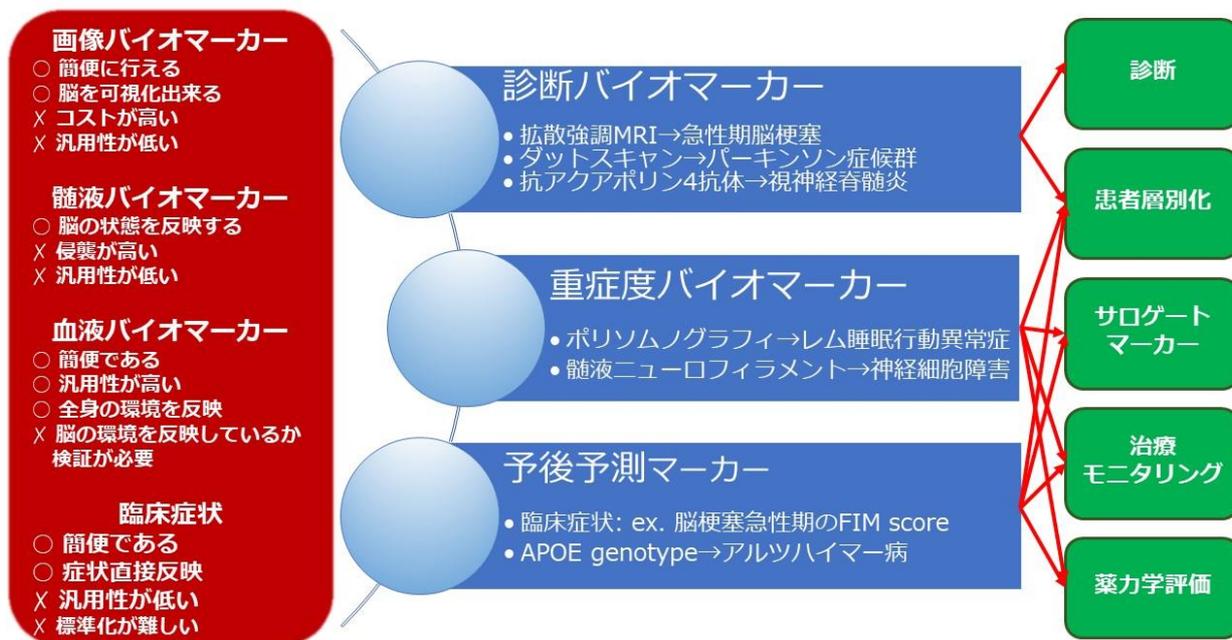
現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体の発見、抗 MOG 抗体の発見は多発性硬化症、抗アクアポリン 4 抗体関連疾患、抗 MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見

は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイドPET、タウPETの開発における認知症疾患の診断、髄液タウ蛋白や髄液シヌクレイン蛋白の定量による認知症疾患の鑑別などが可能となっている。上記の通り、優れたバイオマーカーの発見により脳神経領域の診療は格段に向上しているが、その多くは診断に関連したものである。一方で病態の進展予測、治療効果の判定などについてのバイオマーカーは未だに不十分であり、その充実が必要である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーはいずれも渴望されているが、現状では不十分である。さらに、今後、数理モデル、AIの発展による未来型診療では診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが重要になることが予測される。

また、高齢化社会を迎えて、マススクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーが必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしていく必要がある。

## 簡便で治療介入に有用なバイオマーカーの開発が必要である



## (11) 「神経病理」

日本神経学会は、疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、生活の質（QOL）を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたバイオリソースと剖検で得られたブレインバンクリソースにより、根治療法の開発を目指すことを理念としてきた。生検、剖検における病理組織診断は、疾患克服への熱意を持つ脳神経内科医の関与が本邦においては極めて大きい。欧米においてはブレインバンク診断が研究業務に振られ、理学博士が診断でなく所見として記載する結果、質の低下が問題となっている。

ブレインバンク維持継承のための、神経病理を担う次世代若手育成のため、神経病理学会認定医制度に病理学会と共同して協力し、全国に神経病理教育拠点を構築し、本学会専門医に認定医登録を推進したが、これを維持・発展する必要がある。

また、ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、稀少疾患を含む難治性神経疾患の剖検例の獲得、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの確保を推進することで、疾患の病因解明への国際競争力基盤を構築する必要がある。生前献脳同意登録者は、疾患の自然歴調査、治療のみならず早期診断治験への参入のリクルートだけでなく、最終診断による確認が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトン運動は、医師・患者・研究者の希望である。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。形態・機能画像、機能MRIとの関連を迫及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待される。

久山町に代表される、バイアスのかからない多数例の病理学的検索に基づく疫学研究は、疫学神経病理と呼ばれる。コホート研究と病理を組みあせるためには、コホート住民の理解と、全国レベルでの協力関係の樹立が不可欠である。米国NIHはブレインバンク拠点を全国に構築し、データベースによる統計研究を推進している。本邦においても同様の取り組みが推奨される。

蛋白・遺伝子異常と形態病理を結びつける手法を分子病理と総括している。これらは蛋白科学者、分子遺伝学者、脳神経内科医と、神経病理専門家が緊密に協力することで達成出来る。この体制を、国立大学機構、ナショナルセンター、地方自治体医療組織の枠組みを統合するかたちで推進することが重要である。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経内科医と（成人）脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、本邦においてこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。

## (12) 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、ヒトの脳のより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、解剖学的、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、専任研究者の参入の基づくビッグデータ解析が不可欠である。実際、安静時 fMRI におけるデフォルトモードネットワークをはじめとした大規模ネットワークの疾患の診断や病態把握に対する応用や、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めざす「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 機を遥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 (神経回路の地図) は疾患の発症前の状態や進行の解釈、新機軸の病態理解、さらには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、神経回路は、従来の画像解析とは桁の異なる大容量データや、顕著な多様性を有するという特性があるため、これを高い信頼性のある結論へと高速に導くためには、高度な情報工学者や MR 物理士などの参入が重要であるが、そのような人材が少なく、また医学教育でも十分に取り上げられてい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、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、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、脳神経疾患の診断法、評価法に大きな変革が期待される。情報工学は、従来の基礎研究と臨床研究の間に存在するミッシングリンクを解消することが期待されており、AI や数理に精通した神経研究者、脳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、多くの神経変性疾患の診断・治療上の標的分子である脳内異常蓄積たんぱくを生前に可視化する唯一の方法であり、発症前を含めた生前における確定診断の実現可能性を示している。実際、アルツハイマー病の原因たんぱくの一つであるアミロイド  $\beta$  の PET による評価をもとにした診断は、同疾患を対象とした疾患修飾薬開発研究において必須の項目となりつつある。また、タウたんぱく病変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。これらの重要な病的たんぱくを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、治療研究の推進はもとより、近い将来に実現が期待される疾患修飾療法を推進する上でも、PET は不可欠な基盤的技術となると推定される。

さらに病原たんぱく以外にも、中枢領域における炎症の主たる担い手である活性化ミクログリアなどの可視化技術も開発が進んでいる。脳神経疾患における多様な脳内環境変容を、非侵襲的に評価するこ

とで享受できる恩恵は計り知れない。しかし、本邦では脳神経疾患に対する PET の保険適用がなされていないこともあり、臨床施設で用いられる PET の多くは全身のがん転移検索に用いられており、脳研究への活用は限定的である。さらに脳研究においては、可視化標的に応じて設計・合成されるさまざまなリガンドの開発と、がん診断とは異なるレベルで高い解像度を有する PET 装置が必要であるが、十分な技術と設備を有する研究施設は数えるほどしか存在していない。今後、本邦において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応の拡大、②現存する臨床施設における PET の脳研究分野への活用、さらに③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、各種リガンド開発に求められる技術を有する脳画像研究拠点の緊急整備、などが求められる。

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は飛翔が少なく、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。この脳をシステムとして見たヒトを対象とした脳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領域が広く、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。

### (13) 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生活の質（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、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した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、脳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も成功している。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても、我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。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(A2NXTX)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、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳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。

#### (14) 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脳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、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンド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脳神経内科医と、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や人工知能に関する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。

### (15) 医療と介護・福祉

本提言は、脳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 (ブレイン・マシン・インターフェース) 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、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実が患者の生活の質 (QOL) 向上には不可欠である。

脳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脳神経疾患を担当する診療科としては、約 8,000 名という脳神経内科医数、約 5,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。とくに、脳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 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・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、脳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、多彩な脳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、脳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日常生活活動度 (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。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、病院での感染を恐れ、従来どおりの受診ができなくなり、きめ細かなケアが困難になっており、遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。ポストコロナ後の医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

## (16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、メタゲノム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム“として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に観察することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ包括的な研究をマルチオミクスと呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきたGWASは近年、エピゲノム、トランスクリプトームの統合により大きく解釈性が向上した。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を1細胞レベルの粒度で観察することに成功した。手のひらサイズまでの小型化に成功した第3世代シーケンサーと呼ばれる技術の登場により、診療所までシーケンスが一般化するかもしれない。一方で、その解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。良い論文には優秀なバイオインフォマティシヤンの参画が不可欠となった今でさえ、脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であると言え、その人材育成が急がれる。くわえて、計測技術、解析技術の進歩とともに、ライフサイエンスはビッグサイエンスへと変化してきた。複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、ブレインバンクをはじめとするバイオリソースをデータ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組みが必要である。

## 4. 各論Ⅱ（疾患群別）

### （1）脳血管障害

#### トピックス

- 脳梗塞急性期の血栓回収療法の適応時間が 24 時間まで延長された。
- 発症時刻不明の脳梗塞症例に対して、脳画像診断を駆使することによりアルテプラゼを投与することが可能となった。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療法の開発がすすんでいる
- 脳卒中再発予防に厳格な血圧管理が有用であることが証明された。

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ことが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。

急性期治療に関しては、発症後 24 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、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、脳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。海外で開発中のテネクテプラゼはアルテプラゼを上回る血栓溶解効果が報

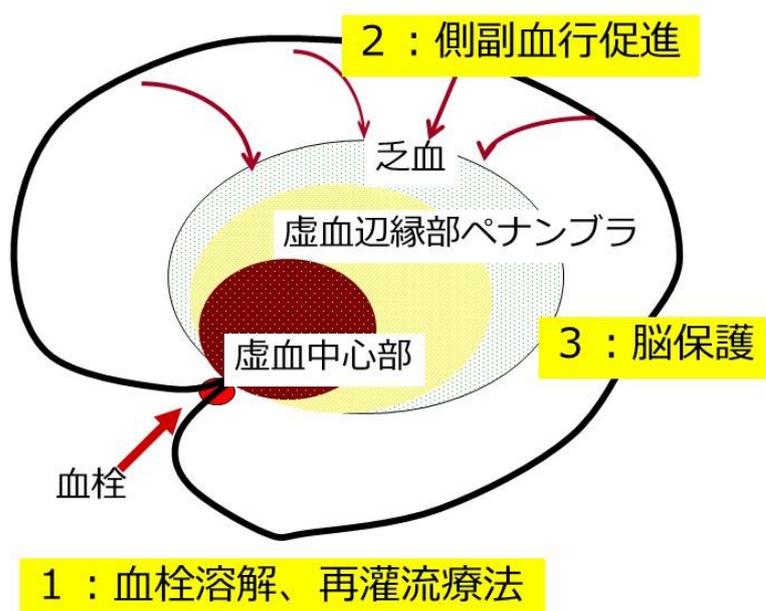
告されているが、わが国への導入を検討するのが今後の課題である。また起床時発症など正確な発症時刻が不明の脳梗塞に対しても脳 MRI 検査を駆使して病態評価を正確に行えばアルテプラゼの適応が可能となってきた。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法を開発を進める。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、クモ膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。

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 (ブレイン・マシン・インターフェース) 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病や、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、アミロイドアングリオパチーや、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。

## 脳梗塞急性期治療の標的候補



## (2) 神経系腫瘍

### トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システム
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている

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脳神経内科であり、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、海外では脳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脳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、脳腫瘍にもプレジジョン・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、海外と同様に脳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脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には遺伝子診断と診断後のカウンセリング、患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

### (3) 神経外傷、スポーツ神経学

#### トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症 (acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE)の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

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はない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記銘力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では急性／慢性外傷性脳症 (acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE)として脳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。最近ではPETによるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。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脳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、脳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日常生活活動度（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、脳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、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

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、運動障害など）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、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、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

トピックス

- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬で部分的に有望な結果が出てきている
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2012年には国内で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、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と推計される。原因の過半数はアルツハイマー病（AD）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。

2000年代後半から行われてきたADバイオマーカーの確立を目指したADNI研究などの多施設共同研究の結実として、2012年にNIA-AAによりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期AD（プレクリニカルAD）の診断が可能となり、さらに2018年にはバイオマーカーを用いたADの生物学的な診断基準（いわゆるAT(N)システム）が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイドβ、タウ、神経変性の3種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でもJ-ADNIなどが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、AD以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられ、いかに強固な研究体制構築を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められているが、脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高く、脳神経内科領域を中心に対象者に脳脊髄液採取の重要性を喚起し、収集を進めるべきである。

ADは神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きである。その中で、昨今、複数の抗アミロイドβ抗体薬が第2/3相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。この流れに即応できるような、診療連携システムの準備が必要である。薬剤の

有効性を最大化するため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010年代前半から行われている A4 study や DIAN-TU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカル AD や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート (Trial Ready Cohort; TRC) の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

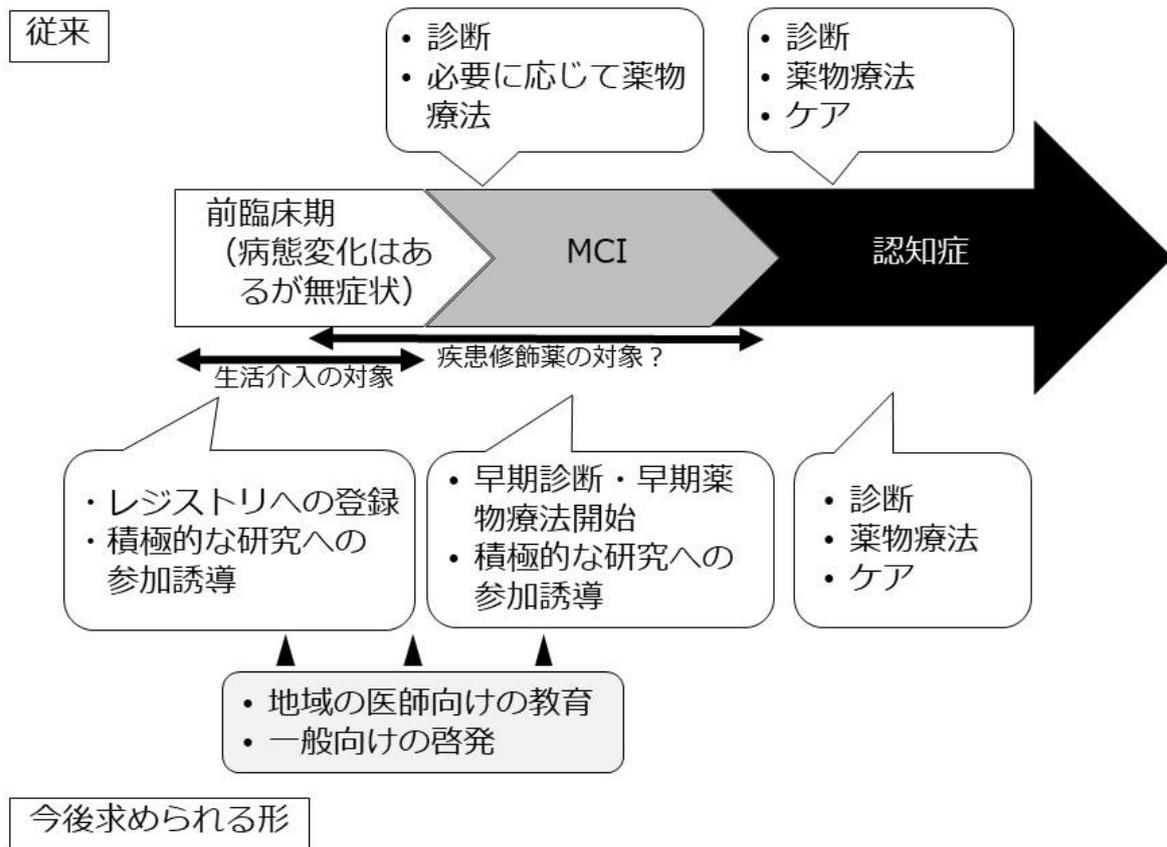
AD は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

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脳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。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで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、脳神経内科の重要な使命と考える。

## 認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト



### (5) 発作性神経疾患 (てんかん、頭痛)

#### トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイス治療の開発が望まれる
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である
- 国際頭痛分類第3版が公開され、日本語版も出版された
- 欧米では抗 CGRP 抗体、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療が成果をあげ、わが国でも開発が進んでいる

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誰にでも起こりうる疾患であり、生活の質 (QOL) の高い健康・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 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、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きた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約 3 割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん原性薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん診療拠点病院や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。神経生理・数理モデル研究からは、ミクロでは三者間シナプスを形成するグリア細胞のてんかん原性獲得における積極的関与が、そしてマクロではネットワーク病態が示唆されている。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガネラや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携で診断における AI の活用、ビッグデータからの個別化治療の推進、ネットワーク病態を考慮したデバイス治療の開発も期待される。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は日常生活の支障が大きく、高頻度かつ **burden** が最も大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により一歩進展したものの、対症療法に留まっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした薬剤の開発が進行しつつあり、多くの頭痛患者がその恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、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との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行しており、これらを大きく推進し、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

### トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシーケンシングの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリー整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SAM）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が、初めて、その予後を目に見える形で変えた事例である。また Duchenne 型筋ジストロフィー症、家族性アミロイドポリニューロパチーに対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞踏病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、倫理的、社会制度的な問題点を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液-液相分離という物理特性があることが判明した。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 によるシヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分で

はなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、ヒトで、初めて、臨床的に有効性を示す結果が示された。同様に、タウ、 $\alpha$ シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。さらに、質量分析法を用い、血清から、アルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が、我が国で開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。この分野でも、応用数学者の参画が重要である。さらに、超早期診断に伴う、倫理的、経済的問題についても、議論を進める必要がある。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリーが重要である。我が国では、難病法等により、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリーの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症のレジストリーが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリーの整備が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、本邦に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

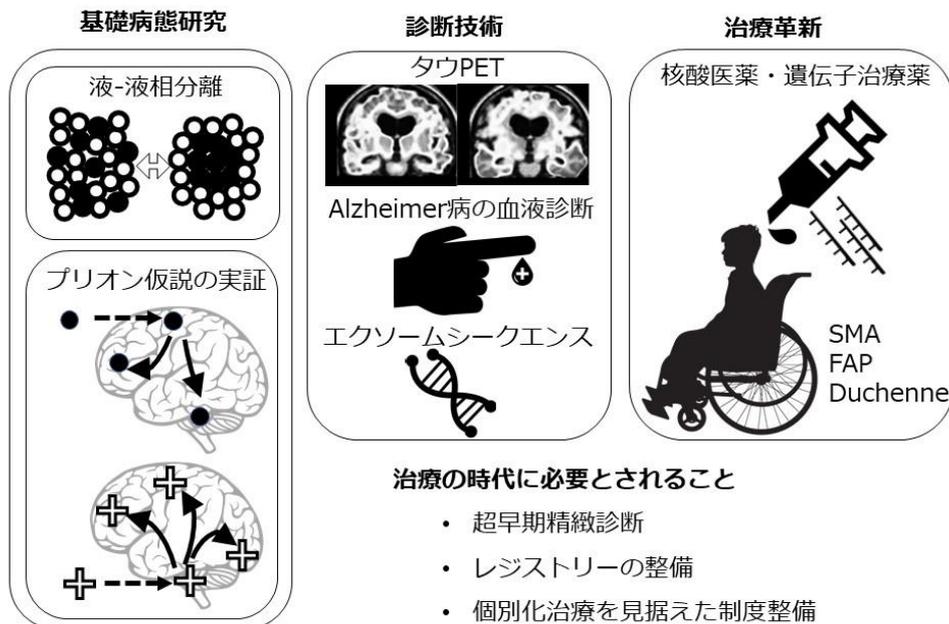
ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様

な情報の集約化が必須である。

一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去10年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、従来より、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在のAMEDを中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。またMRガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

## 神経変性疾患への治療の扉が開く



## (7) 神経感染症

### トピックス

- マルチプレックス PCR による神経感染症の臨床診断の実用化が進められている
- 自己免疫性に関わる種々の神経細胞表面抗原が明らかになり、診断のための網羅的解析も進められている
- 神経感染症と自己免疫性脳炎の網羅的解析による早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が必要である

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死性的転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。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。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時もあり、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。

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確立が重要である。すでに PCR 法など病原体のゲノムを検出する方法が臨床現場で実用可能であるが、対象が単純ヘルペスウイルスなど一部の病原体に限られることや結果を得るまでに時間を要することなどから、緊急性を求められる神経感染症の臨床への対応は不十分といえる。これらの課題に対応するため、短時間に、ウイルス、細菌、真菌を網羅的に検出できる脳炎・髄膜炎を対象としたマルチプレックス PCR の開発も進められ、臨床診断への実用化が準備されている。

急性脳炎の原因では、感染性脳炎が約 40%、代表的疾患である単純ヘルペスウイルスは全体の約 20% を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されているが、一方で原因不明例は約半数に上る。近年、従来原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群 (神経細胞表面抗体群) が関与する自己免疫性脳炎があることが報告され、さらに急性脳炎の 20~30% を占める実態も明らかになり、これらの自己免疫性脳炎は急性脳炎における重要な鑑別疾患といえる。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムは不明な点も多いが、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下されることが見いだされている。また、自己免疫性脳炎も免疫療法が遅れが重症化や転帰不良につながるため、早期に副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、重症例にはリツキシマブやシクロホスファミドの強力な免疫抑制薬を行うことが推奨されている。

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。さらに単純へ

ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳として脳炎が再発することがあることも判明している。髄膜炎・脳炎の診療においては、神経感染症と自己免疫性脳炎をあわせた網羅的解析による早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が必要であり、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発のみならず、感染・免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた統合的な新規治療戦略の策定が必要である。

細菌性髄膜炎の発症予防として、日本では 2007 年にインフルエンザ菌 b 型ワクチン、2009 年に 7 価肺炎球菌結合型ワクチンが認可され、2013 年から定期接種プログラムに含まれたことにより、細菌性髄膜炎の患者数は減少傾向にあり、小児におけるインフルエンザ菌 b 型髄膜炎をほぼ抑制できるようになった。一方、単純ヘルペス脳炎を含めた脳炎の発症数はここ 20 年間に変動は生じていないと推定される。また、ワクチンが有効と考えられていた肺炎球菌髄膜炎について、近年、ワクチンに含まれない血清型による髄膜炎の増加が指摘されている。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、ワクチンの副作用による健康被害が生じた場合の原因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。

## (8) 全身性の免疫性疾患に伴う神経障害

### トピックス

- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった
- 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

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動脈炎、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（顕微鏡的多発血管炎、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。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクローナル抗体を含む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、一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

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、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、日常生活活動度（ADL）と生活の質（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、より多くの脳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

### トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬剤の開発が進められている
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実
- とリバーズ・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である

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などに伴い、急速に増加してきている。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や抗 MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群の抗ガングリオンド抗体、視神経脊髄炎関連疾患の抗アクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎等の抗 NMDA 受容体抗体や抗 LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の抗 cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの抗 SRP 抗体や抗 HMGR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の抗 gAChR 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脳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、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは抗 MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における抗 PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増えている。

神経免疫疾患の治療では、近年、分子標的薬の開発が進み、たとえば多発性硬化症では  $\alpha 4$  インテグリンを標的とするナタリズマブ、重症筋無力症や視神経脊髄炎関連疾患では補体を標的とするエクリズマブが上市され、さらに B 細胞などの特定のリンパ球や IL-6 などのサイトカインを標的とする薬剤の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、短期的に留まらない病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントを求められるようになってきている。

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。同時に長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、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、喫緊に患者レジストリを構築する必要がある。我が国の患者データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、患者レジストリと連動した、自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析が不可欠である。これら包括的な患者レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同を解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを対比させていくことが重要である。また患者レジストリに紐づけて、バイオサンプルを集積し、新たな診断学や治療学の礎とすることが、翻って神経免疫疾患患者の生活の質（QOL）や予後を改善させる術となる。

これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、既存治療の最適化と、**unmet medical needs** の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが、向こう 10 年間の大きな目標となる。

## (10) 末梢神経疾患、筋疾患

### トピックス

- 家族性アミロイドニューロパチーに対する国内初の siRNA 治療薬が承認された
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の免疫グロブリンの皮下注投与製剤が承認され、在宅治療が可能となった
- CIDP の一部の病型、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる
- 炎症性末梢神経疾患の治療開発が今後盛んになることが予想される。開発を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリ等の整備が必要である
- 本邦で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3 塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった
- 今後、さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった
- さらに筋ジストロフィーに対するウイルスベクターやゲノム編集薬を用いた遺伝子治療の開発が進んでいる
- ビルトラルセン製造販売後の安全性・有効性評価に加えて、新しい遺伝子治療開発のための治験実施体制整備が必要である

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。いずれも患者の日常生活活動度(ADL)と生活の質(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脳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。

末梢神経障害は脳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 つである。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。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、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遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群 (GBS) 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がある。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疾患修飾薬の開発が必要である。家族性アミロイドポリニューロパチーについては、主要な原因となっているトランスサイレチン (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アミジスメグルミンが承認され新規治療薬として実用化されているが、臨床症状の十分な改善は得られなかった。変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が新たに承認され、有効性が期待されている。その他の siRNA 治療薬やアンチセンス核酸医薬による遺伝子治療の治験が進行しており、今後の発展が期待される。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・改訂され、標準治療が確立されている。CIDP においては、維持治療の選択肢として免疫グロブリンの皮下注治療が承認され、在宅治療が可能となり、患者の QOL の向上に貢献した。一方、難治・重症例に対する新規治療開発が急務である。CIDP の一部の難治病型、GBS に対する生物的製剤の開発が進みつつある。炎症性末梢神経疾患は治療薬の発展が最も期待される分野の一つである。今後の開発を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリの整備など多施設共同臨床研究の推進が重要である。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を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。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。

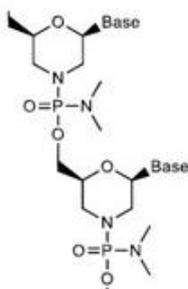
## デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった

ビルトラルセン (NS-065/NCNP-01, VILTEPSO®) の製造販売承認  
 国産初の核酸医薬品、国産初の筋ジストロフィー治療薬  
 エクソン・スキップ (薬理) 作用を有し筋ジストロフィーの進行を抑制し得る  
 審査報告書で、本剤の運動機能に対する有効性について、一定の評価を得た

デュシェンヌ型  
筋ジストロフィー患者



出典：埜中征哉  
臨床のための筋病理 第4版



ビルトラルセン

- ・モルフォリノ化合物
- ・エクソン53スキップを誘導
- ・80 mg/kgの用量で1回/週  
経静脈点滴投与

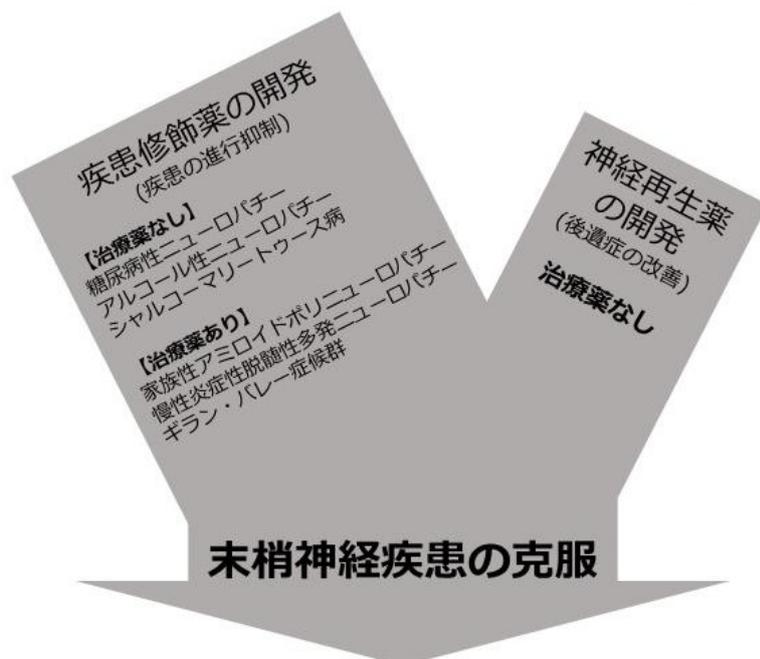
UMIN: 000010964

ClinicalTrials.gov: NCT02081625  
 Science Translational Medicine,  
 2018

ビルトラルセンは以下の対象品目

- 2019年8月 希少疾病用医薬品の指定制度
- 2019年11月 条件付き早期承認制度
- 2020年2月 米FDAが新薬承認申請を承認

## 末梢神経疾患の治療の現状と今後の方向性



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、欠失変異を有する患者を対象にエクソン・スキップによる治療応用が始まり、本邦ではエクソン 53 スキップ薬であるビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として製造販売承認されたが、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

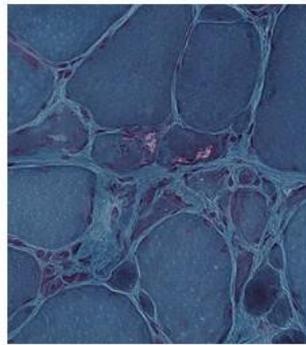
1977年に本邦で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチーについて、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) という、従来別個の疾患と考えられつつも、詳細な臨床的分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づいたことを端緒に、それぞれ別の遺伝子に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が原因であることが発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきていることを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患 (common disease) にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。

## 眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM)



Satoyoshi & Kinoshita  
*Arch Neurol* 1977

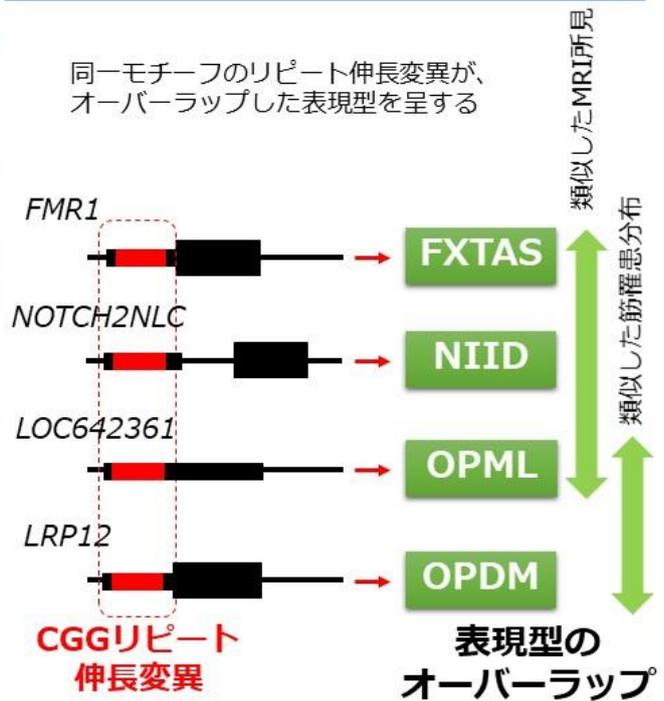


縁取り空胞

- 1977年に本邦で疾患概念が確立
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 眼瞼下垂、眼球運動制限、顔面・咽頭・四肢遠位優位の筋力低下
- 筋生検で、筋原性変化に加えて縁取り空胞を呈することが特徴的

## リピートモチーフ・表現型関連

同一モチーフのリピート伸長変異が、オーバーラップした表現型を呈する



FXTAS, 脆弱X関連振戦・失調症候群  
 NIID, 神経核内封入体病  
 OPML, 白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー  
 OPDM, 眼咽頭遠位型ミオパチー

**提言初版作成メンバー**

(50音順)

(日本神経学会会員)

阿部 康二、宇川 義一、梶 龍兒、亀井 聡、神田 隆、吉良 潤一、楠 進、  
鈴木 則宏、祖父江 元、高橋 良輔、辻 省次、中島 健二、西澤 正豊、服部 信孝、  
福山 秀直、水澤 英洋、峰松 一夫、村山 繁雄、望月 秀樹、山田 正仁

**提言 2020 作成メンバー**

(50音順)

(日本神経学会会員)

<将来構想委員会>

青木 正志、池中 健介、井上 治久、岩坪 威、宇川 義一、岡澤 均、小野 賢二郎、  
小野寺 理、勝野 雅央、北川 一夫、齊藤 祐子、下畑 享良、高橋 良輔、戸田 達史、  
中原 仁、松本 理器、水澤 英洋、三井 純、村山 繁雄、望月 秀樹

<協力者>

青木 吉嗣、石浦 浩之、和泉 唯信、小池 春樹、島田 斉、高橋 祐二、徳田 隆彦、  
中嶋 秀人、波田野 琢、三澤 園子、渡辺 宏久