

特集 「神経変性疾患のトピックス」

巻 頭 言

京都府立医科大学大学院医学研究科

脳神経内科学

水 野 敏 樹



神経変性疾患の診療は現在大きな変革の時期を迎えている。1906年にAlois Alzheimerが認知症の症状とともに老人斑、神経原線維性変化、神経細胞脱落の病理学的所見を記載し、アルツハイマー病の疾患概念が確立した。パーキンソン病は1817年にJames Parkinsonが振戦麻痺として臨床症状を報告し、その後1913年レビーにより細胞内封入体の存在が報告された。1900年代後半の分子病理学的解析からアルツハイマー病、パーキンソン病で認められるコア蛋白が、老人斑はアミロイド β 、神経原線維性変化はリン酸化タウ、レビー小体は α シヌクレインであることが同定された。続いて遺伝学的にこれらの蛋白質をコードする遺伝子に点変異が生じる、または重複変異が起きることで遺伝性アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病が起きることが判明した。これらの遺伝的変異を導入したモデル動物が作成され、その病態に関する多くの知見が集積した。いずれも遺伝子の過剰発現、変異によって、凝集体形成が進行しやすくなり、その結果病理学的に老人斑、神経原線維性変化、レビー小体と呼ばれる凝集物が細胞内または細胞外に沈着する機序が理解されるようになった。そして現在これらの凝集体に対する抗体療法が大きく進歩してきている。しかしアルツハイマー病に対する免疫療法の臨床治験から、細胞内・細胞外に固まっている凝集物を治療のターゲットにしても症状が改善し

ないということもわかってきた。この反省から治療のターゲットにすべきなのは凝集している不溶性産物ではなく、その前段階である可溶性のオリゴマーと呼ばれる重合体ではないかと現在考えられ、各種疾患において薬剤開発が進められている。

また遺伝性神経変性疾患とは異なり、高齢者において発症する孤発性神経変性疾患では原因蛋白の過剰状態が問題ではなく、その分解系において大きな役割を果たすユビキチン・プロテアソーム系、オートファジー系の機能低下、分解された蛋白断片が凝集のシースとなり脳内へ広がっていく過程、蛋白断片の脳外排出に関わるミクログリアの活性化も疾患発症に重要であることわかってきた。これらは各疾患で原因蛋白は異なるものの、共通の問題として現在考えられており、一つの疾患に対する臨床治験での成功事例、失敗事例が他疾患の治療を考える上で重要な情報を与えてくれている。本特集においては神経変性疾患の代表的な疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症について上記の観点からどのようなアプローチがなされているかを概説して頂いた。これまで根本的治療が困難と考えられていた神経変性疾患に対しての治療法開発が現実化してきており、今後これらに対する臨床応用が目の前まで来ていることを実感している。

