

特集

序文
神経難病治療の最前線

道 勇 学*

難病とは原因不明の希少疾患であり、効率的な治療法が未確立で生活面への長期にわたる支障を余儀なくされるものと定義されている。難病に対する政策事業は、1964 (昭和 39) 年の SMON 調査研究に端を発し、1972 (昭和 47) 年に難病対策要綱が策定されて、当初は SMON、ベーチェット病、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス、再生不良性貧血、多発性硬化症、そして難治性肝炎の 8 疾病を対象としてスタートした。その後は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や脊髄小脳変性症など数多くの神経変性疾患が加えられ、さらに 2015 (平成 27) 年の難病法施行を機に大きく対象疾患が拡大されて、五十三年を経た現在は 348 疾患を数える。神経難病の克服研究のトレンドにおいては、遺伝子発現プロファイリング技術やゲノムワイド関連解析 (GWAS) の導入、RNA 編集技術、iPS 細胞 (iPSC) の登場による神経変性病態の再現・モデル化と効率的創薬を目指した Drug repositioning/repurposing、さらには疾患特異的バイオマーカーの開発など、目覚ましく進歩する分子遺伝学、遺伝子工学的手法の導入が、数々の神経難病の病因究明および分子病態機序解明に大きく貢献した。この間、それまでは機序が全く不明であった神経難病の病態が次々と明らかにされ、2010 年代

からはこれらの治療標的分子に対する実験的アプローチが盛んに行われることとなって、特に Precision medicine, 病態修飾・抑止治療 (DMT) のことばの下、2015 年頃からの治療法開発の躍進には目を見張るものがある。

本特集では「神経難病治療の最前線」と題し、愛知県下 4 大学 8 人の神経難病エキスパートに最新かつ先進の治療動向についての寄稿をお願いした。先ずは、定石の治療薬となっているリルゾール、エダラボンに引き続き、孤発性の病態機序に基づく進行抑止が大きく期待される治療薬開発および家族性・遺伝性における原因遺伝子発現抑止薬トフェルセンの認可など、その進歩が目覚ましい ALS については、我が国のレジストリ研究 JaCALS を牽引する愛知医科大学神経内科の熱田直樹教授に寄稿をお願いした。また、リユープロレリンによる異常アンドロゲン受容体機能抑止治療が確立したポリグルタミン病である球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) については、2007 年の JASMIT 研究立ち上げから十年をかけて医師主導治験を完遂した立役者である名古屋大学神経内科の勝野雅央教授に、そして発症前早期治療への道標となった脊髄性筋萎縮症 (SMA) については、本症 RNA 制御治療開発者の一人である名古屋大学神経内科の佐橋健太郎准教授にお願いした。神経難病の中で患者数が最も多い、Parkinson 病 (PD) の病態抑止治療および患者の QOL を大きく改善する先端治療については、日本における PD 医療の第一人者である愛知医科大

— Key words —
神経難病, 病態修飾治療

* Manabu Doyu: 愛知医科大学神経内科 特命教授

学病院パーキンソン病総合治療センターの斎木英資教授に、孤発性神経変性疾患の低頻度 variation に焦点を当てた GWAS 解析からコエンザイム Q10 の臨床治験へとその治療開発が一步前進した多系統萎縮症(MSA)については、本疾患の国際的オピニオンリーダーである藤田医科大学脳神経内科の渡辺宏久教授に最近の進捗についての解説をお願いした。さらに、超高齢社会における喫緊の克服課題であり今や進行抑止の治療が定着しつつあるアルツハイマー病(AD)については、長年に亘る認知症疾患研究および豊富な臨床経験を持つ名古屋市立大学神経内科の松川則之教授に寄稿を依頼した。加えて、近年における抗体薬治療の進歩が著しい多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害(MS・NMOSD)、ならびに異常トランスサイレチンの siRNA 治療により予後が大きく改善されつつある遺伝性 ATTR アミロイドーシス(FAP)については、それぞれ神経内科領域の第一線で活躍する藤田医科大学ばんだね病院脳神経内科の伊藤瑞規教授と名古屋市立大学医学部附属西部医療センター脳神経内科の大喜多賢治准教授にお願

いした。

今回の特集に組んだ神経疾患以外にも、ミトコンドリア病に対するタウリン、クロウ・深瀬症候群(POEMS)に対するサリドマイド、Duchenne 型筋ジストロフィーに対するアンチセンス核酸治療など、種々の病態抑止治療が着々と進められている。また、病態基盤研究の分野では iPSC を応用した 3D オルガノイド技術が確立しており¹⁾、今後の神経系難病克服への道は、脳オルガノイドを融合させたアセンブロイドによる神経ネットワーク機能解析という新たな研究視点に基づいた画期的難病治療法の開発へと向かうことが予想され、近い将来、その成功が大いに期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Lancaster MA, et. al: Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Science. 2014 ; 345 : 1247125.