

## 脳・神経・筋疾患克服に向けた研究推進の課題と方策(レジメ)

京都大学医学研究科臨床神経学・高橋良輔

### 現状：

1. 遺伝性疾患の主要遺伝子ほぼ同定、孤発性疾患のリスク遺伝子(common & rare variant)同定が加速度的に進行中
2. 細胞動物モデルで病態解明も大きく進展
3. 病態理解に基づく disease modifying therapy、再生医療の実現化が進行中

### すなわち、病態解明から治療法開発を一気通貫で行う時代に突入した

### 課題と方策 (slide 2)：

1. 共通に必要な研究リソース、高度技術の拠点形成で多施設共同研究を支援
2. 多施設連携による疾患研究拠点の形成による研究の集中・効率・加速化
3. トップダウン型で基礎から病態解明・治療法開発まで世界を先導する研究の展開
4. アカデミアの体力をつけ、企業との連携でサイエンスを創薬に生かす

重点項目 1. 先制医療と神経機能「再生」治療の実現

重点項目 2. 遺伝子治療の推進

### 以上の方策で、今後 20 年のロードマップ実行をめざす (slide 3)

1. 共通に必要な研究リソース、高度技術の拠点形成で多施設共同研究を支援

発症機構を分子レベルで解明する研究においては、**疾患リソース**がきわめて重要となる。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。最先端のオミックス解析技術を最大限に生かすためには、疾患に関する臨床情報、**バイオリソース** [脳・筋肉などの組織、血液、細胞 (**疾患特異的 iPS 細胞含む**)、ゲノム、髄液など] の効率的収集が何よりも必要である。また患者の**画像解析データの蓄積**も疾患の自然史把握に不可欠である。わが国では、伝統的に研究者個人あるいは臨床教室単位での収集で対応してきたが、今後は、米国のように公的研究資金で収集したリソースは広く研究者コミュニティが活用できるようにする事で研究の一層の発展を計るべきである。特に、多施設共同で行う研究体制や国際共同研究を強力に推進する。そのために、**疾患リソースの収集・研究拠点を整備するとともに、ゲノム解析拠点、オミックス解析拠点、画像解析拠点を整備し、それらをネットワーク化して集中した解析を行う。**

2. 多施設連携による疾患研究拠点の形成による研究の集中・効率・加速化

**疾患特異的 iPS 細胞、TALEN、CRISPR** などモデル動物の革新的な遺伝子改変技術、さらにヒトに近い神経回路を持つ**マーマセットモデル**の導入等で神経疾患の発症機構の

研究は飛躍的に進歩しつつある。しかしこれらすべてを一研究室で行うことは不可能であり、多数の大学・研究機関が連携して**疾患研究拠点**を形成し、効率的に研究を推進する必要がある。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は我が国の伝統である厚労科研研究班を中心に疾患研究拠点が形成されつつあり、整備方針が決定されれば、迅速な対応が可能である。

### 3. トップダウン型で基礎から病態解明・治療法開発まで世界を先導する研究の展開

現代神経科学のブレークスルーは神経細胞がどのように神経回路を形成し、どのように情報処理を行うことによって高次脳機能を実現しているかを理解することであり、この理解は疾患研究も飛躍的に発展させる。神経回路解明を目指し、欧米ではトップダウンプロジェクトが進行中である。有望な方向性のひとつとして、我が国の独自性を生かし、**遺伝子操作技術で我が国が世界をリードするマームセットで、革新的計測技術と計算論を駆使し、主要な神経回路を解明する**。一方で神経疾患マームセットモデルを作製し、認知症・脳卒中などの高次脳機能障害の解明を行う。さらに**ヒト疾患の大規模コホート観察研究と密接に連携**させることにより、ヒトとマームセットの疾患ステージを対応させ、**革新的な治療法開発**に結び付くことが期待される。

### 4. アカデミアの体力をつけ、企業との連携でサイエンスを創薬に生かす

このようにして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、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。すなわち、**膨大な数のシーズを創薬研究につなぐ仕組みを構築**する必要がある。よく「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が、最近ではオーファンドラッグに対する優遇制度も整備され、国際的にも稀少性疾患に対する企業の関心は高まってきている。これは**稀少疾患の病態が実は患者数の多いアルツハイマー病などのコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、後者の治療法開発のブレークスルーが得られる**という期待が持てるからでもある。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**すべきであるが、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など大きな変化があり、診療や教育の負担が多くなったこと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。そのためにも**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活用することが必要**である。

#### 重点項目 1. 先制医療と神経機能「再生」治療の実現

これまでの研究でわかったことは、例えば神経変性疾患を例にとれば、アルツハイマー病や球脊髄性筋萎縮症では、進行を抑制できる治療法を開発しても、発症してからで

は、それまでに失われた神経細胞は回復せず、したがって症状も良くならないということである (slide 4)。これに対しては、**1) 発症前に治療を開始して症状が出る前に進行を止める「先制医療」、あるいは 2) 症状をよくする対症療法やリハビリテーションを併用する、3) 発症後に治療を開始しても、それまでに失われた神経細胞は再生医療で回復させる**、といった対応が必要である。

各種幹細胞、iPS 細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は短期的にはパーキンソン病や脊髄損傷の細胞移植が期待されるが、**中長期的に重点的に取り組むべき研究は、特定の神経回路・ネットワークの再生まで必要とされる再生治療**であり、認知症、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症など多くの神経疾患はこちらに属する。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。

## 重点項目 2. 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。例えば、常染色体優性遺伝性疾患の場合、**変異遺伝子が毒性を獲得して発症することが多いため、原因となる変異遺伝子の発現を抑制すれば、疾患は完治～予防できる**こととなる。近年、snRNA あるいは ncRNA など遺伝子発現を制御する多くの RNA 分子が同定され、遺伝子発現制御機構の解明が長足の進歩を遂げている。実際、遺伝子治療研究は大きく進歩してきており、海外では家族性アミロイド・ポリニューロパチーの siRNA 治療の臨床試験が最終段階まで来ている。また、より多数を占めるパーキンソン病のような孤発性～非遺伝性疾患も遺伝子治療の対象となりうる。従って、遺伝子治療研究は多くの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。一方で、**遺伝子治療は倫理面の課題を意識し、社会と対話しつつコンセンサスを得て進める**ことが重要である。