

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費  
平成21年度神経疾患班市民公開講座

ここまで進んだ

# 神経疾患の 病態解明と治療

—患者さんのご協力とともに—

国立精神・神経センターでは厚生労働省からの委託を受け、わが国の精神・神経疾患に関する医療・研究を推進しています。神経疾患、精神疾患、筋疾患、発達障害の4分野に分かれていますが、本講座は、このうちの神経疾患班の研究成果による公開講座です。神経研究は近年めざましく進歩し、神経疾患班の病態や治療に関する新たな発見が連日のように報道されています。それらの研究の発展や、さらにその成果を実際に目の前の患者さんに安全に使えるようになるまでには、多くの医師、研究者の努力はもちろんのこと、患者さんをはじめ、皆様一人ひとりのご協力が不可欠です。

本日はそのような皆様のご協力で開発されてきた治療法や、現在進めている研究の一端にふれていただきます。本講座が皆様に神経疾患やその研究にますますのご理解、ご協力をいただけるきっかけになりますと幸いです。

国立精神・神経センター 村田美穂  
厚生労働省精神・神経疾患委託費  
平成21年度神経疾患班市民公開講座担当

平成22年2月6日(土)

新宿住友ホール

東京都新宿区西新宿2-6-1 新宿住友ビル B1F

## 【お問い合わせ】

市民公開講座事務局 (株)クバプロ内  
〒102-0072 千代田区飯田橋3-11-15 UEDAビル6階  
TEL : 03-3238-1689 FAX : 03-3238-1837  
E-mail : symposium@kuba.jp

主催：平成21年度神経疾患班市民公開講座 事務局

シンポジウム専用ホームページ：<http://www.kuba.co.jp/ncnp09/>

# 神経疾患の解明に欠かせぬ リソースバンク

日本学術会議会長、国立精神・神経センター名誉総長  
**金澤 一郎**

13:00  
}  
13:10

## 挨拶

高坂 新一 (国立精神・神経センター神経研究所所長)

13:10  
}  
14:00

## 基調講演

### 神経疾患の解明に欠かせぬリソースバンク ... 3

金澤 一郎 (日本学術会議会長、国立精神・神経センター名誉総長)

14:00  
}  
14:40

## 神経疾患研究の新しい展開

### ～ iPS細胞技術がもたらす可能性～ ..... 4

荒木 敏之 (国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第5部長)

14:40  
}  
15:20

## シャルコー=マリー=トウス病の

### 病態解明と治療法の開発

### ～ CMT友の会とともに～ ..... 5

中川 正法 (京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学教授)

15:20  
}  
15:40

## 休憩

15:40  
}  
16:20

## 新しい抗てんかん薬

### ..... 6

井上 有史 (静岡てんかん・神経医療センター院長)

16:20  
}  
17:00

## パーキンソン病の症状と新たな治療戦略 ..... 7

村田 美穂 (国立精神・神経センター病院神経内科部長)

最近、医療過誤に関連して、死亡時に病理解剖をする代わりにCTやMRIを撮影して情報を得ようとする動きが活発になっている。極端な言い方をすると、私はその方向性は間違いであり、まず勧めるべきことは病理解剖であると考えている。そこで、その理由をいくつか述べた。特に診断と病理の乖離が問題となるので、「診断」と「病理」の両者を個別に考えるところから始めたい。

#### ① 病気の診断には2種類ある一部位診断と性質診断一

病気には部位診断と性質診断という2種類の診断があることをまず理解して欲しい。例えば胃という部位にがんという性質の病変が出来たものを「胃がん」というようなものである。神経系でいえば、小脳という部位に出血という性質の病変が生じると「小脳出血」と診断される。

#### ② 画像で分かることと分からないこと一見えるものには限界がある一

当然ながら、脳内の出血や腫瘍などは画像でよく検出できる。また、遺伝性変性疾患であるハンチントン病では両側線条体の萎縮に伴って側脳室の著しい拡大が肉眼でも分かる程度に認められる。しかしながら、出血巣の周辺付近で神経細胞がギリギリ生きている様子や、ハンチントン病の萎縮した線条体で本当に小細胞が特異的に脱落していて、大細胞が残存しているのか、などについては病理解剖(または稀には生検によって)で得られた脳の顕微鏡的観察でなければ知ることが出来ない。このことは脳の老化についても、アルツハイマー病についても、他の遺伝性変性疾患についても、多発性硬化症についても、同じことが言える。結局は

病理解剖がなければ正確なことは分からないのである。最近も臨床的には外傷性の高次脳機能障害があるにも関わらず、画像では異常を見出せない例が10%以上あるという研究結果が報告されている。

#### ③ 臨床診断と病理診断の乖離一パーキンソン病を例として一

パーキンソン病は、特徴ある四大症状が有名であり、臨床的にパーキンソン病と診断することはそれほど困難ではないように思える。けれども、臨床的に診断された100例のパーキンソン病患者の病理学的診断を調べた研究、しかもそれを1992年と2000年の2度にわたって別のグループの患者について調べた研究がある。それによると、1992年には正しい診断はわずか75%であったが、2000年には90%に上昇したという。それでも10%は誤診しているのであって、決して満足すべき状態ではない。病理解剖は正確な診断のためには絶対に欠かすことが出来ない極めて重要なものなのである。

#### ④ 脳バンクの意義一将来解決できることもある一

研究は日進月歩である。常に新しいことがどこかで発見されている。現時点で分からないことも、10年後に突如として解決されることもある。その日のために、二度と得ることが出来ない、患者さんから病理解剖によって提供を受けた「脳」は、永久に保存し、解決されるまで維持する必要がある。これが脳バンクである。死後に撮影した脳の画像だけで、満足してはいけないのである。亡くなった時に、まず勧めるべきことは病理解剖であり、それは正確な診断のためであると共に、脳の保存のためであることをご理解頂きたい。

#### ● かなざわ いちろう ●

日本学術会議会長、国立精神・神経センター名誉総長。

1967年東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部附属病院神経内科助手、ケンブリッジ大学薬理学教室客員研究員、筑波大学臨床医学系神経内科講師、同助教授、同教授などを経て、91年東京大学医学部脳研神経内科教授に。97年東京大学大学院医学系研究科神経内科学教授を経て、02年東京大学を退官、東京大学名誉教授となり、国立精神・神経センター所長に就任後、03年から国立精神・神経センター総長。06年から日本学術会議会長。07年から皇室医務主管、国際医療福祉大学大学院教授、国立精神・神経センター名誉総長。

研究領域は脳基底核・小脳疾患の臨床、中枢神経の神経活性物質の探索、神経疾患の分子遺伝学。

# 神経疾患研究の新しい展開 ～ iPS細胞技術がもたらす可能性～

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第5部長  
荒木 敏之

近年、多くの神経疾患について、疾患の発症・進行のメカニズムの解明が進みつつあります。この背景には、原因となる遺伝子の発見や画像診断技術の進歩などがありますが、その一方で、そうした疾患に対する根本的な治療法の開発には未だ至っていません。

神経疾患に対する治療アプローチを考える上での最も大きな障害となっているのは、神経細胞・神経突起の再生能力が極めて限られている、という問題です。特に、脳・脊髄からなる中枢神経においては、病気などによって一度傷つき失われた神経をもとどおりに修復させる手段は今のところ無く、これは例えば皮膚の切り傷などがしばらくすると完全に元通りに治るのと大きく違う点です。

この問題を克服する手段として、幹細胞を用いたいわゆる「再生医療」が最近非常に注目を集めています。幹細胞というのは、体の全ての臓器・組織に分化する能力を備えた細胞で、幹細胞に適切な刺激を与えることによって神経系の細胞に分化させ、病気などのため

に神経が失われた部位に移植することで、神経細胞・神経突起の再生をはかることができる可能性があります。このような目的に使うことができる幹細胞は、従来、発生初期の組織からしか得られないものと考えられていましたが、最近、いろいろな刺激を組み合わせれば皮膚などに存在する細胞からも幹細胞を得ることができることが明らかになりました(iPS細胞とはこのような方法で得られた幹細胞のことです)。このような研究成果が発表されて以来、幹細胞を用いた再生医療が今後一気に実現に向けて進むことが社会的にも強く期待されていますが、その一方で、治療応用の実現までには実際には非常に多くの課題が残されています。

本講演では、特に難治性神経疾患の代表例の一つである筋萎縮性側索硬化症(ALS)を例に挙げながら、これまで私たちが行ってきた研究、iPS細胞技術を用いて可能になる研究、そしてiPS細胞技術がもつ将来への可能性と問題点についてお話したいとおもいます。

## ●あらかしゆき●

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第5部長。医学博士。  
1994年大阪大学大学院医学研究科修了。1996年大阪大学医学部助手。  
1998年米国ワシントン大学医学部助教授。2005年2月国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第5部長、早稲田大学先進理工学部客員教授。  
専門は神経科学。共著に「神経変性疾患のサイエンス」(南山堂、2007)ほか。

# シャルコー＝マリー＝トゥース病の 病態解明と治療法の開発 ～ CMT友の会とともに～

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学教授  
中川 正法

シャルコー＝マリー＝トゥース病(Charcot-Marie-Tooth disease、以下CMT)は、末梢神経が障害される遺伝性疾患の総称です。CMTの症状の特徴は、手足の遠位部の筋肉がゆっくりと進行性にやせて、痛みや冷たさに対する手足の感覚が少し鈍くなることです。患者さんの多くは、青年期から中年期にかけて、足・足趾の変形や足の筋力低下、特徴的な歩き方(鶏歩)で気づかれます。CMTは致命的な疾患ではなく、また寿命に直接的な影響を与える疾患でもありません。CMT患者さんの多くは仕事を続けることは可能です。最近、「CMT友の会」(<http://j-cmt.org/>)が発足し患者さんの交流が広がっています。

CMTは遺伝子の異常によって生じる疾患です。CMTでは、タンパク質の設計図である遺伝子に異常が生じており、正常な機能をしないうタンパク質が作り出され、正常な末梢神経機能を果たせなくなるわけです。遺伝様式には、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝などがあります。遺伝性疾患としてのCMTの特徴のひとつは、「遺伝的多様性」と言われています。「遺伝的多様性」とは、異なる遺伝子の異常によって同じ症状が出現するということです。現在、30個以上のCMT原因遺伝子が知られています。その中で、もっとも多いのがPMP22タンパク質をコードしている遺伝子の異常です。CMT患者さんの約半数は、この遺伝子の異常であると言われてます(CMT1Aと言います)。

現時点ではCMTに特異的な治療はありません。CMTモデル動物では、オナプリストンという抗ホルモン剤や、ビタミンB12、クルクミンなどの治療効果が報告されていますが、これらの薬剤のヒトでの安全性や臨床効果については十分検討されていません。最近、CMT1Aに対するアスコルビン酸投与試験が欧米で行われました。アスコルビン酸はCMT1Aモデル動物に対して有効性が見られたので期待されましたが、いずれの試験でもCMT1Aに対するアスコルビン酸の有効性は証明されませんでした。わが国のアスコルビン酸投与試験は、「CMT友の会」の協力を得て行うことが出来ました。握力の若干の改善がみられましたが、主要評価項目では投与群と非投与群で有意差がありませんでした。しかし、あきらめることなく今後も「CMT友の会」とも協力しながら新しい治療法を検討して行きたいと思っています。

CMTに対して何も対応方法がないわけではありません。靴や下肢装具など適切なフットケアを行うことで機能的な改善が期待できます。また理学療法や適度の運動は、筋力と筋の耐性を維持する上で推奨されます。手術療法が機能改善や機能維持に役立つ場合もあります。最近のロボット技術の応用も期待されます。

原因遺伝子がつぎつぎに明らかになり、CMT発症のメカニズムについての研究成果も相次いでいます。今回の公開講座では、CMTの病態・治療法の最近の知見や「CMT友の会」についてお話したいと思います。

## ●なかがわ まさのり●

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学教授。医学博士。  
専門は神経内科学、臨床遺伝学。京都府立医科大学遺伝相談室室長兼務。  
1978年3月鹿児島大学医学部卒業。1982年1月コロンビア大学医学部神経学教員、1987年3月鹿児島大学医学部第三内科助手、2002年10月京都府立医科大学神経内科教授。日本末梢神経学会理事。文部科学省科学研究費(海外学術調査)「わが国で発見された遺伝性運動感覚ニューロパチーの海外学術調査とその病態解明」(代表研究者)、厚生労働科学研究費「シャルコー＝マリー＝トゥース病の診断・治療・ケアに関する研究」(代表研究者)。

# 新しい抗てんかん薬

静岡てんかん・神経医療センター院長  
井上 有史

日本の多数の患者さんの長期間にわたる治験への協力により、3つの新抗てんかん薬が最近認可され、使用できるようになりました。これらの新薬の効果と副作用、どのようなタイプの発作に有効で、これまでの薬とどのように使い分けると適切かという点についてお話しします。

ガバペンチンは眠気などの副作用はあるものの比較的軽度で、部分てんかんの発作に効果があり、また精神安定などの副次効果もあります。トピラマートは部分てんかんにも全般てんかんにも有効で、さらに小児てんかんにも効果があります。ただ、食欲減退や認知面での副作用が問題になる場合があるようです。ラモトリギンも部分てんかんおよび全般てんかんにも有効で、気分安定作用があり、副作用は比較的少ないものの、希に薬疹がみられる場合があります。これらの新薬は高齢者や妊娠の可能性のある女性にも使用できます。

これまで、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸などのとても良い薬がありましたが、これらの薬に匹敵する効果をもつ新薬は、これらの薬が合わなかった患者さん、効果が充分でなかった患者さん、副作用が心配な患者さんにも使用できます。

今後さらにレベチラセタムという新薬が発売予定であり、また別の新薬、さらにはある特定のてんかん症候群に効果のある薬（希少疾病薬）の治験も予定されています。患者さんには治療の選択肢が広がります。ただ、医師は使い分けを習熟していかなければなりません。

古くからあるケトン食という食事療法も最近見直されています。また、薬ではありませんが、迷走神経を刺激する装置を装着することで発作を減らす方法も、近いうちに導入される予定ですので、これについても少しお話しします。

## ●いのうえ ゆうし●

国立病院機構静岡てんかん神経医療センター院長。医学博士。  
1978年京都大学医学部卒業。1989年京都大学医学部精神科講師。1996年国立療養所静岡東病院臨床研究部長、2003年副院長、2009年より院長。  
専攻は精神医学、特に臨床てんかん学。編著に「Event-related potentials in patients with epilepsy: from current states to future prospects」(John Libbey, Montrouge, 2008) など。監訳書に「てんかん症候群：乳児期・小児・青年期のてんかん学」(中山書店、東京、2007年) など。

# パーキンソン病の症状と 新たな治療戦略

国立精神・神経センター病院神経内科部長  
村田 美穂

パーキンソン病は手足が震えたり、動作がゆっくりになったり、歩行がしにくくなったりする病気です。加齢に伴い患者さんは多くなり、70歳以上では100人に1人ぐらいいらっしゃいます。脳の黒質という部分のドーパミンを持つ神経細胞が変性することが原因であることが、1960年に明らかになって以来、様々な形でドーパミンを補充する治療法が開発されてきました。レボドパをはじめ、ドーパミン受容体刺激薬その他、パーキンソン病の薬は10種類以上あり、わが国で開発された日本発の薬もあります。その結果、手の振るえや歩行障害などはかなり改善し、経過が長くなっても良好な運動機能を維持できている方が多くなってきました。昔は不足するドーパミンを補充するのみの治療であるので、あまり早く治療をしないほうが良いという考え方もありましたが、最近ではむしろ早めに治療を開始し、より正常な状態に早く戻すことがよりよい機能を維持

しやすいこと、お薬のみならず運動、リハビリテーションが非常に有効であることなどが明らかになってきました。一方で、運動症状が良くなってきたためもありますが、血圧や排尿などの自律神経系や睡眠、不安などところの変化も生じ得ることなどの非運動症状も注目されるようになって来ました。不安や抑うつはパーキンソン病の運動症状を実際以上に悪く見えるようにしてしまうことがあります。また、パーキンソン病のお薬が多くなりすぎて、不随意運動などの運動過剰症状のほか、気分的にもやや高揚したり、幻覚などが出てしまうこともあることなども、問題になってきました。

ここでは、新しい薬物治療、リハビリテーションの紹介のほかに、不安や抑うつ、幻覚などドーパミンが関連する精神症状についての治療法も検討していますので、これについてもお話ししたいと思います。

## ●むらた みほ●

国立精神・神経センター病院第2病棟部長（神経内科）。医学博士。  
1992年3月筑波大学大学院医学系研究科修了。1996年4月東京大学医学部神経内科助手。2004年1月国立精神・神経センター武蔵病院神経内科医長、2006年3月国立精神・神経センター病院第2病棟部長（神経内科科長併任）。  
専門は神経内科学、特にパーキンソン病の薬物治療。臨床薬理学。臨床遺伝学。  
2009年日本神経学会楳林賞受賞「新しい抗パーキンソン病薬ゾニサミドの発見」  
編著「やさしいパーキンソン病の自己管理」(医薬ジャーナル社、東京2009) など。