

Annual Review Neurology 2024

Annual Review 神経 2024

[編集]

湘南慶育病院院長 鈴木則宏
慶應義塾大学名誉教授
よみうりランド慶友病院院長 荒木信夫
埼玉医科大学名誉教授
福島県立医科大学教授 宇川義一
千葉大学教授 桑原 聡
富士脳障害研究所附属病院院長 塩川芳昭
杏林大学名誉教授

中外医学社

序

新型コロナウイルス感染症は2023年5月に5類移行の扱いとなり、この4年にわたる人類と感染症との闘いはワクチンや治療薬の開発を経て新たな局面に入っている。巷間のマスク着用者も医療・介護関係者が多いように邪推されるが、学会などの学術活動も次第にpandemic前に戻りつつある昨今である。一方、国際的な紛争は果てしなく続いており、また天変地異も繰り返し発生している混乱の中ではあるが、神経科学・臨床神経学は着実に進歩しており、当該領域の古典的概念の見直しや革新的な治療開発などは枚挙にいとまがない。

本書Annual Review神経がBasic Neuroscience、本年の動向、各種疾患の三つの章から構成されるスタイルは発刊時から一貫している。この2024年版でも「感覚視床の発達」、「DNA損傷の修復と神経変性」、「拡散MRI調和法」(Basic Neuroscience)、「中枢神経系とメカノバイオロジー」、「がんと脳卒中の併発」(本年の動向)、「疾患感受性遺伝子*RNF213*」、「スモンの現状」、「COVID-19の病態」(各種疾患)など、日常臨床に役立つ最新情報や病態生理から治療にいたるまでの様々な話題が、神経内科・脳神経外科の関わる幅広い領域から取り上げられている。

科学論文のレビューは神経科学に限らず学術活動の基本であることは論を俟たないが、最近驚異的な進歩を遂げている人工知能AIがこの作業にも参画する見通しはいかがであろうか。ために「神経科学、レビュー、2024年」でChatGPTに質問してみると、「残念ながら、私の訓練データには2022年までの情報しか含まれておらず、2024年の特定の神経学の総説については直接提供することができません。(中略)2024年の神経学に関する最新の情報や総説について知りたい場合は、最新の医学書、学術論文、専門誌、または信頼性のあるウェブサイトで情報を入手することをお勧めします。大学や研究機関のウェブサイト、PubMed、または専門の医学出版社などが良い情報源となります。(後略)」との返事であった。すなわち現時点でこのAnnual Review神経が発出している情報は、まだしばらくはAIの能力が及ばない知見の選択・集約能力と即時性から作り出されたものであるとも言えるかもしれないのである。

本誌の編集方針が、脳神経を専門とする研究者・臨床医に支持されて必読の伝統書籍との高評価を頂いていることは編集者一同の喜びとするところであり、また引き続き本書の理念を実践すべくきめ細かい編集企画を継続する責任を感じ、身の引き締まる思いでもある。終わりにあたり、ご多忙の中ご執筆いただいた先生方に深甚なる謝意を述べて巻頭の序としたい。

2024年3月

編集者一同

1 マイクロワイヤブラシアレイ電極による 長期間多点神経活動記録の基礎と実際

Section on Cognitive Neurophysiology and Imaging, ■ 小谷野賢治
National Institute of Mental Health/National Institute of Health

key words:

longitudinal recording, multi-channel recording, MRI compatible probe

要旨

abstract:

マイクロワイヤブラシアレイ (MBA) 電極は微小なワイヤをブラシ状に束ねた *in vivo* 神経細胞活動記録用の電極であり、同一の神経細胞の活動を数週間～数カ月にわたって持続的に記録することができるという特徴を持つ。近年、主に霊長類を対象とした高次認知機能の研究において使用されるようになり、学習前後における個々の神経細胞の活動変化や知覚表象の安定性など、従来の手法では評価できなかった神経系の動態が次々に明らかにされるようになった。また、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) との同時計測が可能のため、全脳と個々の神経活動の関連の研究も可能である。さらに、電極の留置後は数年にわたって安定した記録が可能なることから、使用个体数が制限されがちな霊長類を用いた研究との相性がよく、同一個体に留置された電極を、異なる主題の複数の研究にわたって使うことが可能となった。

メカニズムにはまだ不明な点が多い。この一因として、長期にわたる学習過程において個々の神経細胞の反応変化を持続的に記録し続けることができなかった、という方法論的な限界をあげることができる。マイクロワイヤブラシアレイ (microwire brush array: MBA) 電極は微小ワイヤを束ねて先端をブラシ状とした電極で、霊長類の脳から個々の神経活動を長期間にわたって記録する目的で、ドイツのマックスプランク研究所において開発された¹⁾。現在は、アメリカ Micro-probes 社で製品化されており、一般に購入することが可能である。多点神経細胞活動記録が可能という点では Plexon 社の V-probe や、近年開発されたより高密度の Neuropixels²⁾ と同様であるが、数週間～数カ月という長期間にわたって同一の神経細胞から活動を記録できるという点が MBA の特徴である³⁾。その特性を活かし、知覚表象の長期間の安定性⁴⁾ や、学習に伴う神経細胞活動の変化⁵⁾ など新しい形の研究成果がもたらされてきた。MBA 留置システムの改良と利用は、アメリカ国立精神衛生研究所のグループを中心に進められてきたが、最近ではその他の研究機関においても使用され広がりを見せている⁶⁻⁸⁾。今後、MBA の長所と短所を十分に理解し、その特性を最大限に活用することで、さらなる革新的な研究

動向

可塑性は脳神経の基本的機能の1つであり、学習により過去の経験を記憶することで私達は行動を適切に変化させることができる。しかしながら、神経細胞レベルにおける高次認知機能の学習

が期待される。

A. MBAの特徴と使用の基礎

MBAに使用される微小ワイヤーには直径12.5 μm のニッケルクロミウム、もしくはプラチナイリジウムが用いられる。この微小ワイヤーを16~64本束ねてコネクタへ接合し、先端5 mmほどを残して石英ガラス製のチューブで保護したものがMBAである(図1A)。全長は作成時に調節可能で、霊長類脳の深部まで到達させるだけの十分な長さを確保できる。記録標的部への挿入は、手術によって無菌的に行われ、通常はマイクロドライブとともに留置される。電極先端は柔らかく硬膜を貫通できないので、記録標的部の近傍までは先に刺入したガイドチューブを通して到達させる。ガイドチューブから先にMBAを進めるとブラシ先端部のワイヤーが広がり、脳組織に食い込む形となって安定する。標的部に達するとすぐに電気生理学的記録を開始できるが、MBAの位置を進めた直後は記録可能な神経細胞集団が安定しないため、長期記録を行う場合は数

日~1週間程度待つてから記録を開始すると、日を跨いでも同一細胞集団からの記録ができるようになる。標的部位の特性にもよるが、大脳皮質の場合、64チャンネルのMBAにより同時に記録可能な神経細胞の数は30~60程度であり、そのうち25~50程度の神経細胞は数週間~数か月以上にわたって記録し続けることが可能である⁵⁾。時として、同一の神経細胞の活動が1年以上にわたって記録されることもある。一度留置された電極は安定性が高く、同一個体・同一脳領域から数年以上にわたって記録し続けることができるが、定期的なMRI検査などのケアが感染対処の面から重要である⁹⁾。

MBA電極の留置にあたっては、電極位置を固定することもできるが、標的部内での細かな位置を調整可能なマイクロドライブとともに留置することで(図1B)、より柔軟な運用が可能になる^{1,3)}。最近の典型的な留置法では、精度の向上を目的として、留置手術を2段階に分けて行っている。最初の手術では記録用チェンバーのみを設置する。最初の手術後にチェンバーにグリッドを装着した状態でMRI・CTを撮像し、算出した標的

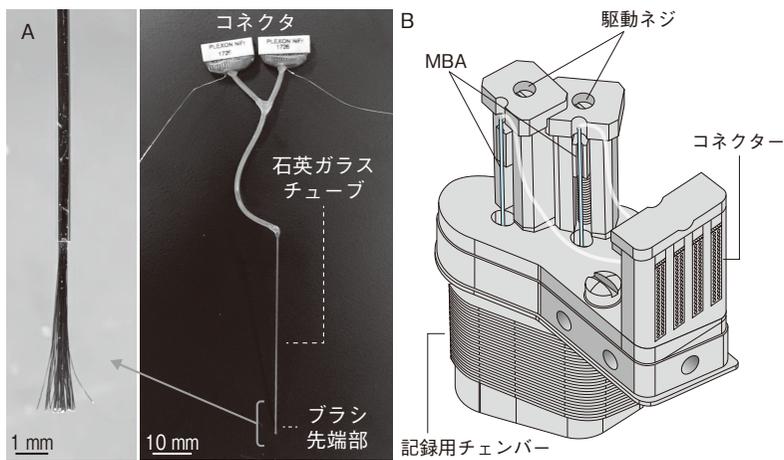


図1 ■ MBA電極と留置用マイクロドライブ

A: MBA電極全体像(右)およびブラシ先端部(左)。

B: 留置用マイクロドライブの構成。駆動ネジの回転によりMBAが進む。

1 自己免疫性自律神経障害の全国調査、診断基準策定、国際的な総意形成

富山大学脳神経内科 准教授 ■ 中根俊成

富山大学脳神経内科 ■ 廣澤宏昭

富山大学脳神経内科 教授 ■ 中辻裕司

key words:

autoimmune autonomic ganglionopathy, acute autonomic sensory neuropathy, autoimmune gastrointestinal dysmotility, nationwide study, diagnostic criteria

要旨

abstract:

令和4(2022)年度より厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)を受けて「自己免疫性自律神経障害の全国調査、診断基準策定、国際的な総意形成」研究班がスタートした。免疫異常が介在する自律神経障害として自己免疫性自律神経節障害、急性自律性感覚性ニューロパチー、自己免疫性消化管運動障害の3疾患を調査対象とし、3つのミッションが課されている。

まずは全国調査である。3疾患の患者数、発症年齢、性差など疫学についてわかっていないことが今回の調査の契機となった。一次調査、二次調査の順で行われ、一次調査では各疾患の組入基準を作成する。二次調査では一次調査組入基準を基に臨床像を明らかにする。続いて診断基準を策定する。3疾患の全国調査結果を踏まえてこの作業に取りかかる。最後に国際的総意形成である。新たな抗体測定法樹立も報告され、自律神経機能に関わる受容体に対する新規自己抗体への関心も高まっている。本領域の臨

床と研究の進展を目指して国際協力は必要不可欠である。

動向

2020年に始まった新型コロナウイルス感染症パンデミックではその後遺症で自律神経障害をきたす症例の存在が明らかとなり、免疫異常による自律神経障害への関心が高まっている。筆者らが取り組む自己免疫性自律神経節障害の臨床・基礎研究では

- 1) 新しい自律神経節アセチルコリン受容体抗体測定法
- 2) 免疫治療の有用性
- 3) 新規動物モデル
- 4) 新型コロナウイルス感染症とそのワクチン接種と自律神経障害の関連
- 5) がん治療における免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連副作用としての自律神経障害
- 6) 自律神経機能に関わる受容体に対する新規自己抗体の存在

が重要なトピックである。このような研究背景の中、「自己免疫性自律神経障害の全国調査、診断基

準策定, 国際的な総意形成」研究班はスタートした。当調査研究班での「全国調査」と「診断基準策定」には上記6つは直接的に影響しない。しかし今後活動を拡張・発展させていく場合, (今回の調査では対象に含まれていないが) 4) と5) は考慮すべき事項である。「国際的な総意形成」では1), 2), 6) は議論されており, その動向が注目される。

A. 全国調査

1. 自己免疫性自律神経障害の3疾患

令和4(2022)年度より厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)を受けて, 「自己免疫性自律神経障害の全国調査, 診断基準策定, 国際的な総意形成」研究班(以下, 本稿では「厚労科研班」と記す)が著者を班長としてスタートした。最初のステップである全国調査では

- ・自己免疫性自律神経節障害(autoimmune autonomic ganglionopathy: AAG)
- ・自己免疫性消化管運動障害(autoimmune gastrointestinal dysmotility: AGID)
- ・急性自律性感覚性ニューロパチー(acute autonomic and sensory neuropathy: AASN)

という自律神経系が免疫異常の標的となる3疾患を対象としている。まずはこれらの疾患の臨床像について概説する。

AAGは広範かつ多様なパターンの自律神経障害を呈し, 患者血清において自律神経節アセチルコリン受容体(gAChR)に対する自己抗体が検出される¹⁻³⁾。好発年齢, 性差, 有病率あるいは罹患率など疫学はいまだ不明である。急性・亜急性から慢性までさまざまな発症様式・経過を辿る。自律神経症状としては起立性低血圧・起立不耐, 下部消化管症状(主に便秘)の頻度が高く, 排尿障害, 発汗障害, 乾燥症状がその後続く^{4,5)}。また

自律神経外症状として中枢神経症状(主に脳症状), (自覚的)感覚障害, 内分泌障害, 併存疾患として免疫疾患と腫瘍を念頭に置く必要があることは, これまでに我々も報告してきた事項である⁶⁾。

AGIDはAAGの限局型(limited form)として米国Mayo Clinicグループが提唱する概念である⁷⁻⁹⁾。AGIDのすべてがgAChR抗体によって発症するわけではなく他の自己抗体の関与も示唆されることから, 現時点ではAGIDはAAGに完全に包含される概念とはいえないと著者らは考える。しかしながら一方で, AGIDでは一部のAAG症例が診断される重度の消化管運動障害(上部消化管運動障害ではアカラシア, びまん性食道痙攣やgastroparesis, 下部消化管運動障害では麻痺性イレウスあるいは偽性腸閉塞)のみを自律神経症状として呈し, 神経系に対する自己抗体陽性の症例である¹⁰⁾。このAGIDについてもAAG同様, 好発年齢, 性差, 有病率あるいは罹患率など疫学はいまだ不明である。

AASNは急性あるいは亜急性に自律神経障害と感覚障害が出現し症状が完成するが, 筋力低下など運動障害が明らかでないニューロパチーである^{11,12)}。約2/3の症例で発症前に上気道炎や消化管感染など先行感染を示唆する病歴を有する。本症も交感および副交感神経にわたる広範な自律神経障害をきたし, 併せて出現する客観的な感覚障害も特徴的である。発症初期にはしびれや痛みなどの表在覚障害が目立つが, 経過とともに深部覚障害が高度になる傾向がある。深部覚障害では感覚性運動失調となるために症状の程度は重度となることが多く, また難治性疼痛によってQOL低下につながることもある¹³⁾。AASNでも精神症状, 内分泌障害や睡眠時無呼吸などの併発が報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

表1 ■ 自己免疫性自律神経障害3疾患の一次調査組入基準

| 一次調査組入基準: 自己免疫性自律神経節障害 | |
|---|--|
| <p>A. 症状</p> <ul style="list-style-type: none"> 起立性低血圧 起立不耐（立ちくらみ、動悸など） ※体位性起立性頻脈症候群を含む 下部消化管運動障害（便秘、下痢、イレウスなど） 瞳孔異常、対光反射異常 乾燥症状 発作性咳嗽 発汗障害 上部消化管運動障害（早期満腹感、胃もたれなど） ※アカラシア、食道痙攣を含む 排尿障害 性機能障害 | <p>B. 病原性自己抗体 自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性</p> <p>C. 検査所見</p> <ul style="list-style-type: none"> 起立試験もしくはヘッドアップティルト試験における起立性低血圧、体位性起立性頻脈症候群 心血管系の検査異常: CVRR, MIBG心筋シンチグラフィ 腹部画像検査における消化管運動障害 薬物点眼試験における異常 ガム試験, シルマー試験における異常 発汗試験における異常 尿流動態検査における異常 血漿ノルアドレナリン低値 <p>D. 判定（組入基準）</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Definite: A 1つ以上+B を認め、他の疾患を区別できる ▶ Probable: A 1つ以上+C のいずれかを認め、他の疾患を区別できる |
| 一次調査組入基準: 急性自律性感覚性ニューロパチー | |
| <p>臨床経過 1カ月程度で自律神経障害と感覚障害が極期に達し、運動障害を認めない</p> <p>A. 自律神経障害</p> <ul style="list-style-type: none"> 起立性低血圧 起立不耐（立ちくらみ、動悸など） 消化管運動障害（便秘、イレウスなど） 瞳孔異常、対光反射異常 乾燥症状 発作性咳嗽 発汗障害 排尿障害 性機能障害 <p>B. 他覚的な感覚障害</p> <ul style="list-style-type: none"> 表在感覚障害（しびれ、痛み） 深部感覚障害 | <p>C. 検査所見</p> <ul style="list-style-type: none"> 起立試験もしくはヘッドアップティルト試験における起立性低血圧 心血管系の検査異常: CVRR, MIBG心筋シンチグラフィ 腹部画像検査における消化管運動障害 薬物点眼試験における異常 ガム試験, シルマー試験における異常 発汗試験における異常 尿流動態検査における異常 末梢神経伝導検査: 感覚神経に局限した軸索障害型ニューロパチー 神経生検: 軸索障害による神経線維の脱落 脊髄MRI: 脊髄後索のT2強調画像における高信号 血漿ノルアドレナリン低値 <p>D. 判定（組入基準） A 1つ以上+B 1つ以上+C のいずれかを認め、他の疾患を区別できる</p> |
| 一次調査組入基準: 自己免疫性消化管運動障害 | |
| <p>A. 症状</p> <ul style="list-style-type: none"> 嚥下困難 胃もたれ 腹部膨満 便秘 下痢 イレウス 排便困難 <p>B. 検査所見</p> <ul style="list-style-type: none"> 画像検査・消化管生理機能検査にて消化管運動障害 画像検査における器質的な閉塞機転なし | <p>C. 病原性自己抗体 自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性</p> <p>D. 判定（組入基準）</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Definite: A 1つ以上+B 2ついずれも+C を認め、他の疾患を区別できる ▶ Probable: A 1つ以上+B 2ついずれも、を認め、他の疾患を区別できる |

1

パーキンソン病と腸内細菌

中部大学生命健康科学部作業療法学科 教授 ■ 平山正昭
 (元 名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻
 オミックス医療科学分野生体分子情報科学講座)

key words:

Lewy body disease, gut microbiota, short chain fatty acids produced bacteria, polyamine, vitamin, ursodeoxycholate

要旨

便秘は通常レビー小体病 (Lewy body disease: LBD) に共通して症状に先行し、疾患の進行に伴って悪化する。便秘が腸内細菌叢の変化、粘膜透過性の亢進、炎症の原因となっている可能性がある。一方、LBDでは、自律神経系の異常を生じることで便秘を誘発する。両者の相乗効果がLBDの病態機序に関与している。LBDの中でパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、運動症状の発現前に便秘、レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD)、うつ病が出現することから、腸管から脳幹、黒質への α -シヌクレインの上行が病態に関与している可能性が考えられている。一方、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) は、PDに比して細菌が産生する抗酸化代謝物が腸内で増加している可能性があり、それが神経炎症を抑制しているかもしれない。LBDの発症に腸内細菌が関与する可能性には①迷走神経を介した α -シヌクレインのプリオン様伝播、②免疫学的変化による慢性神経炎症、③腸内細菌の産生する代謝物によるホメオスタシスの破綻が関与している。

abstract:



動向

PD発症の10年以上前から便秘から生じ、その後RBDや傾眠を生じるという臨床経過と、Braakらによる α -シヌクレインが迷走神経から黒質に伝播すると仮定したdual-hit仮説が提示されたことから、腸管の異常がPDの病態に関連する仮説が提唱された。腸管のなかでも大腸は水分吸収だけでなく便の発酵を促し、多くの代謝産物や有害産物が腸管からの人体への影響をもたらす。そのため、PDをはじめとしたLBDで2014年から腸内細菌叢の報告が多くなされているが、その特徴が国ごとに大きく異なるため共通の因子が特定できなかった。我々も、腸内細菌研究のパイオニアとして2015年以降、腸内細菌の解析だけでなく、測定法、解析法を報告してきた¹⁻¹²⁾。そのなかで、腸内細菌の共通因子として短鎖脂肪酸 (short chain fatty acids: SCFAs) 産生菌の低下と *Akkermansia* 属の増加が共通しており、さらにSCFAs産生菌の低下が病態進行に関わることが明らかになっている。また、DLBでは、細菌の代謝産物が黒質の変性を抑制することが示唆されている。さらに、ある腸内細菌は別の細菌の代謝産物を使用するという共生関係にあるため、PDのSCFAs産生菌の減少は他の腸内細菌の代謝産物に依存していることで起こっている可能性