

Annual Review

神經

2026

編集

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野教授 **下畑享良**

北海道大学大学院神経病態学分野神経内科学教室教授 **矢部一郎**

奈良県立医科大学脳神経内科学教授 **杉江和馬**

東北医科薬科大学医学部脳神経内科学教授 **中島一郎**

広島大学大学院医系科学研究科脳神経外科教授 **堀江信貴**

中外医学社

序

『Annual Review 神経』は1985年の創刊以来、神経学分野におけるその年の重要な進歩を、第一線で活躍する研究者・臨床医の先生方による総説として収集し、神経学の発展を体系的に記録してまいりました。本シリーズは、基礎研究から臨床医学まで幅広い領域の最新知見を俯瞰し、神経学に携わる研究者および臨床医の皆様にも有用な情報を提供することを目指して編集するように心がけています。近年、神経科学および神経学は、分子生物学、免疫学、画像医学、情報科学など多様な分野との融合によって急速に発展しており、その研究領域はますます広がりを見せています。本書は、このような神経学のダイナミックな進歩を概観し、現在の到達点を整理することを意識して編纂いたしました。

本書は昨年に引き続き、「Basic Neuroscience」「本年の動向」「Clinical Topics」の三部構成としております。「Basic Neuroscience」では、神経生理、神経病理、分子生物学、画像診断など、神経疾患の理解を支える基盤的研究の最新の進展を取り上げています。Brain mappingの進歩や痛覚システムに関する新しい知見、AIを活用した脳波解析、プリオン病のバイオマーカー、アルツハイマー病や多系統萎縮症などの神経変性疾患の病理および分子機構の研究など、神経科学の基礎領域における重要なトピックを紹介しています。

「本年の動向」では、近年の神経学研究を特徴づける新しい潮流を取り上げました。疾患修飾療法時代における発症前診断や着床前診断、神経変性疾患の新しいバイオマーカー技術、患者レジストリ研究の発展に加え、AIを活用した脳科学研究やリハビリテーション医療、グリーンパティックシステムの画像研究など、神経学の将来を見据えた重要なテーマを取り上げています。

「Clinical Topics」では、感染症・炎症疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷、神経変性疾患、免疫性疾患、末梢神経障害、神経筋疾患など、臨床神経学の主要領域における最新の知見を幅広く収載いたしました。新規治療法や診断技術の進歩、遺伝学的研究の深化、患者レジストリの整備など、近年の臨床神経学の発展を多角的に概説しています。

本書が、神経学の現在の到達点を理解し、今後の研究および医療の発展を考えるうえの一助となれば幸いです。ご多忙のなか執筆をご快諾いただきました先生方や編集、出版に関わった皆様にも心より感謝しつつ、本書が神経学に携わる多くの読者の皆様のお役に立つことを願っています。

2026年5月

編集者一同

1 Brain mappingの最近の動向

神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学
Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford School of Medicine
京都大学大学院医学研究科臨床神経学 教授

十河正弥
松本理器



KEYWORD

causality, lesion network mapping, imaging, electrical cortical stimulation

ABSTRACT

Brain mappingは脳の解剖構造、機能、結合関係を明らかにする手法であり、臨床では腫瘍や難治性てんかんの外科治療における機能評価に用いられる。近年のヒトbrain mappingのトピックとしては、従来のイメージングでは評価が困難であった因果性 (causality) の検討と、単一領域では説明できない高次機能に対するネットワーク的手法の導入があげられる。因果性の評価には皮質電気刺激や経頭蓋磁気刺激 (TMS) が有用で、ニューロモジュレーション理解の基盤となる。ネットワーク研究では、脳損傷と症状の関連を確率的に解析する手法から発展し、lesion network mappingが提案され、同手法で同定されたネットワークを標的とした精神症状やてんかん治療にも応用が進む。さらに、運動や言語機能の脳信号を用いたデコーディング研究では歩行や言語機能の補完などの臨床応用が報告されている。今後因果性とネットワークに基づくbrain mappingは他の技術と融合し、精神神経疾患治療に直結することが期待される。

⇒ 動向

Brain mappingは脳における解剖学的構造や各部位の機能、さらには他部位との結合関係を調べることを指す。特にヒトのbrain mappingは臨床においては脳腫瘍や薬剤抵抗性てんかんに対する脳外科的手術で、切除が検討されている脳領域の機能評価に用いられる。また同時にヒト脳における解剖と機能の関連を明らかにするという科学的意義ももつ。Brain mappingの手法には、ヒトで主に用いられるイメージングや皮質電気刺激のほか、動物実験で用いられるオプトジェネティクス、分子細胞生物学、幹細胞研究など多岐にわたる技術が含まれるが、本稿では主にヒトのbrain mappingに関して概説する。

近年のヒトbrain mappingにおけるトピックとして、イメージング手法のみでは十分に示すことが困難である因果性 (causality) を重視する考え方が出てきたことがある。因果性は近年注目されているニューロモジュレーションを理解するうえでも重要な概念である。また従来は脳“領域”とその機能について主に検討されてきたが、高次脳機能においては単一の脳領域で説明することが難しく、ネットワークを考慮したbrain mappingの手

る。本稿では、疾患修飾療法時代を迎えることを念頭に、発症前検査とPGT-Mの現状と今後の展望について概説する。

A 遺伝性神経・筋疾患を取り巻く背景

1 疾患修飾薬の登場

神経・筋疾患における疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) の開発が目覚ましい。本邦では、2017年に脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) に対するアンチセンス核酸であるヌシネルセンが、米国・欧米に続き製造販売承認を得た³⁾。その後、核酸医薬では、遺伝性ATTRアミロイドーシス (hereditary transthyretin amyloidosis: ATTRv) に対するパチシラン (2019年 ※パチシランは、2026年3月で販売中止)³⁾、ブトリシラン (2022年)³⁾、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) に対するビルトラルセン (2020年)³⁾、SOD1遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) に対するトフェルセン (2024年)³⁾が相次ぎ登場した。SMAに対しては、RNA標的の低分子医薬であるリスジプラム (2021年)⁴⁾、AAV9ベクターを用いた遺伝子治療薬であるオナセムノゲン アベパルボベクが2020年に国内販売承認を得た⁵⁾。2025年には同じく遺伝子治療薬であるDMDに対するデランジストロゲンモキセパルボベクが登場している⁵⁾。さらに、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) では、アミロイドβ抗体薬であるアデュカヌマブが米国で迅速承認された (その後明らかな有効性が示されず、2024年に販売中止となっている)⁶⁾。現在、レカネマブ (2023年) とドナネマブ (2024年) が販売承認されている⁷⁾。

2 発症前コホート・レジストリ研究

治療薬の開発には、発症前段階からの病態の解

明と自然歴の研究が不可欠であり、プレクリニカル段階の患者を対象とした自然歴研究やレジストリの構築が国際的に進められている。常染色体顕性遺伝性AD (dominantly inherited Alzheimer's disease: DIAD) では、2008年から国際共同観察研究であるDominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) 研究が開始され、発症前段階からの臨床症状の経過やバイオマーカーの変化が明らかにされてきた。DIAN-TUでは、発症前を含むDIAD患者を対象にした臨床試験が進行しており、最近では、試験参加者に対する満足度調査も実施され、試験の信頼性向上のための研究デザインの改善に寄与する知見が得られている⁸⁾。常染色体顕性遺伝性の脊髄小脳変性症 (spinocerebellar ataxia: SCA) では、米国のREADISCA/CRC-SCAや欧州のEUROSCA/RISCAなどが代表される。CRC-SCAでは2024年までに未発症者を含めた1,000例以上の登録があり、臨床アウトカム指標やバイオマーカーの開発に貢献している⁹⁾。EUROSCA/RISCAに登録された677例を対象とした研究では、SCA1, SCA2, SCA3, SCA6について、発症20年前から発症25年後の継続的な経過を観察し、病型による進行速度の違いが示されている¹⁰⁾。本邦ではJ-CATが2016年から登録を開始しており、本邦において疾患頻度が高いSCA6, SCA31の自然歴収集のためのレジストリ研究 (J-CAT PRIME) では、2024年時点で1,000例以上の遺伝学的診断がついている症例が登録されている¹¹⁾。ハンチントン病 (Huntington's disease: HD) では、Enroll-HDに登録された発症前の病的バリエント保有者2,626名を対象とした研究で、高い教育水準や低～中程度のアルコール摂取、禁煙、BMIコントロールが、症状の進行を遅らせる可能性が示されている¹²⁾。

3 発症前段階を対象とした治験の現状

疾患修飾薬の開発が進む中、発症前からの介入

7 新たな神経疾患の危険因子としての マイクロ・ナノプラスチック

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野 教授 下畑享良



KEYWORD

micro- and nano-plastics, cerebrovascular disease, dementia, risk factors, plastamination, POCD

ABSTRACT

マイクロ・ナノプラスチック (MNPs) は直径5 mm未満の微細なプラスチック粒子の総称である。飲料水・食品・大気などを介して体内に取り込まれ、腸管や肺上皮、皮膚を越えて血流に侵入し多臓器に蓄積する。また血液脳関門を通過し、脳に高濃度で蓄積する。また嗅上皮から嗅球へ移行し、中枢神経に到達する可能性がある。頸動脈プラークやヒト血栓での高頻度検出と心筋梗塞・脳卒中イベントの増加、剖検脳や脳脊髄液での高濃度検出と認知機能低下との量反応関係が報告され、脳梗塞・認知症への関与が示唆される。さらにレビー小体病や、外科領域で注目されている術後の認知機能低下 (POCD) に関与する可能性がある。本稿ではMNPsの基礎知識と、さまざまな神経疾患への影響について提示し、問題提起を行いたい。

⇒ 動向

マイクロ・ナノプラスチック (micro- and nano-plastics: MNPs) は、環境中で生じる直径5 mm未満のプラスチック粒子であり、マイクロプラス

チックは1 μ m以上、ナノプラスチックは1 μ m未満と定義される。プラスチックポリマーに加えて、化学物質 (発がん性物質, 神経毒性物質, 内分泌かく乱物質を含む) が添加されている。これまで主に海洋汚染への影響が議論されてきたが、近年、人体への影響が注目されるようになった。

MNPsはサイズが小さいほど体内に吸収されやすい。飲料水, 食品, 大気, 合成繊維や工業排水などを介してヒト体内に取り込まれ, 腸管・肺上皮・皮膚バリアを通過して血中に侵入し, 多臓器に到達し蓄積される。特に飲料水由来の曝露は無視できず, ペットボトル1本あたり約 $2.4 \pm 1.3 \times 10^5$ 粒子が含まれ, 約9割がナノプラスチックであったと報告されている¹⁾。さらに, 吸入粒子が嗅上皮から嗅球へ移行する嗅神経経路も剖検で確認されている²⁾。つまり, 体内への取り込み経路としては, 吸入・経口・皮膚に加え, 経鼻, 経静脈でも取り込まれるものと考えられている (図1)。特にサイズの小さなナノプラスチックは体内に吸収されやすく, 全身臓器に蓄積するが³⁾, 2025年2月に米国ニューメキシコ大学などによって行われたヒトの剖検研究では, 脳内MNPs濃度が肝臓・腎臓より7~30倍と著しく高く, その9

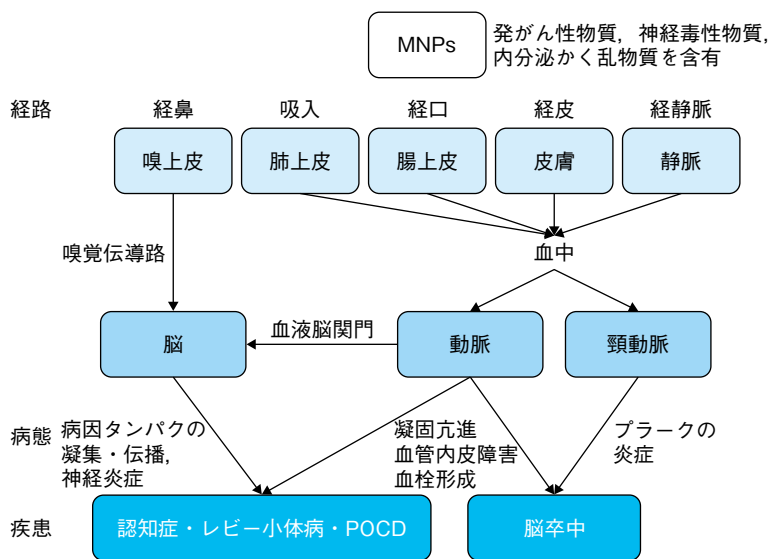


図1 ▶ 神経疾患におけるマイクロ・ナノプラスチックの関与

割はナノプラスチックであることが判明している⁴⁾。

本稿ではヒトを対象とした研究、および動物ないし *in vitro* 研究の見解を統合し、MNP'sの脳梗塞および認知症への影響を概説する。またパーキンソン病などのレビー小体病や、術後の認知機能低下 (postoperative cognitive dysfunction: POCD) についても議論したい。なお用語に関して、MNP'sはナノプラスチックを含む場合に、マイクロプラスチックは含まない場合に使用した。

A MNP'sと脳梗塞

2024年3月、MNP'sのヒトへの直接の健康被害を明らかにする衝撃的な論文が報告された。N Engl J Med誌に掲載されたイタリアからの前方視的研究で、頸動脈の動脈硬化病変 (プラーク) を切除する頸動脈内膜切除術を受けた312人のうち、検討を完了した257人中150例 (58%) のプラークでポリエチレン (polyethylene: PE), 31例 (12.1%) でポリ塩化ビニル (polyvinyl chloride: PVC) が検出され、プラーク1 mgあたりのPE量

は $21.7 \pm 24.5 \mu\text{g}$ であった⁵⁾。電子顕微鏡でマクロファージ内にギザギザしたMNP'sが確認され、X線分析で一部粒子に塩素の局在が示され、PVCなど塩素を含むプラスチックであることが確認された。34カ月の追跡で、MNP's陽性群は陰性群に比べ心筋梗塞・脳卒中・全死亡の複合イベントが有意に多く、ハザード比4.53を示した。さらにTNF- α , IL-6, IL-18, IL-1 β , CD3, CD68やコラーゲン含量の上昇など、プラーク炎症・リモデリングの活性化が認められた。これはMNP'sがさまざまな化学物質を含み、炎症反応を引き起こすためと考えられ、MNP'sは心血管系疾患の新たな危険因子と考えられた。

2024年5月に報告された中国からの研究では、脳梗塞・心筋梗塞・深部静脈血栓症の30例の血栓を解析し、24例 (80%) からマイクロプラスチックを検出した⁶⁾。血栓中の濃度の中央値は、脳動脈 $61.75 \mu\text{g/g}$, 冠動脈 $141.80 \mu\text{g/g}$, 下肢静脈 $69.62 \mu\text{g/g}$ であった。多様なポリマーを認めるもののPEが優勢で、全体の53.6%を占め、直径は $35.6 \mu\text{m}$ であった。マイクロプラスチック検出群はD-ダイマーが未検出群より有意に高値であり、脳梗

1 『多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン2025』 ミニマムエッセンス

奈良県立医科大学脳神経内科学講座 教授 杉江和馬



KEYWORD

polymyositis, dermatomyositis, immune-mediated necrotizing myopathy, anti-synthetase syndrome, muscle biopsy, myositis-specific autoantibody

ABSTRACT

2025年に新たな『多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン2025』が登場した。1975年に定義された「多発性筋炎 (PM)・皮膚筋炎 (DM)」は、筋病理学の進歩と多数の筋炎特異的自己抗体の発見により、現在は、PM, DM, 免疫介在性壊死性ミオパチー、抗合成酵素症候群に細分類されている。診断には、筋症状と皮膚病変、合併症の評価とともに、血清クレアチンキナーゼ値、骨格筋画像、筋電図、筋病理の正確な評価が重要である。

PM/DMの第一選択薬として副腎皮質ステロイドが投与され、各種免疫抑制薬や大量免疫グロブリン静注療法、血漿交換が適宜使用される。難治例に対する治療戦略は十分確立していないが、現在、数多くの生物学的製剤が開発中である。

PM/DMでは対応する診療科ごとに異なる視点を有する。本ガイドラインの普及により、共通した疾患概念の確立とともに、病態に応じた治療戦略の構築が必要である。各臨床病型が均一化されることで、精度の高い臨床治験が実施されて治療薬開発の進展が大いに期待される。

⇒ 動向

2025年に新たな『多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン2025』が上梓された¹⁾。本ガイドラインは、厚生労働省「自己免疫疾患に関する調査研究」班の「多発性筋炎・皮膚筋炎」分科会（会長：大阪大学皮膚科 藤本学先生）を基盤とする診療ガイドライン作成委員会で製作した。多発性筋炎 (polymyositis: PM)・皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) は、脳神経内科のみならず多くの診療科で対応することから、委員会には脳神経内科、膠原病内科、皮膚科、小児科、公衆衛生学からの23名の専門家からなる。筆者も脳神経内科の委員として参画した。日本神経学会、日本皮膚科学会、日本小児リウマチ学会から承認を得ている。

2015年、2020年に続いて製作されたが、これまでは治療ガイドラインであった。今回は、診断項目が多く盛り込まれ、「診療ガイドライン」となった。実際、23個のクリニカルクエスション (CQ) から42個へと大幅に増加し、実に24個のCQが診断に関する項目である。さらに小児～成人までを対象とした統一的なガイドラインとして、診断と治療を包括的にカバーする内容となっている。

1975年のBohanとPeterのPM/DM診断基準の

表1 ▶ 多発性筋炎・皮膚筋炎の新たな分類

皮膚筋炎（無症候性・若年性含む）
多発性筋炎
抗合成酵素症候群
免疫介在性壊死性ミオパチー
封入体筋炎
非特異的筋炎
その他

提唱から50年を経て、疾患概念は大きく変貌を遂げている²⁾。筋病理解析の進展と多数の筋炎特異的自己抗体の発見から病態機序が解明され、PM, DMのほか、免疫介在性壊死性ミオパチーや抗合成酵素症候群、封入体筋炎を含めた各臨床病型が細分化されてきた（表1）。また、生物学的製剤をはじめとする新規免疫治療法の開発が進んでいる。各病態をふまえた治療戦略が重要であり、共通の疾患概念の確立が喫緊の課題である。

本稿では、PM/DMの新たな診療ガイドラインについて解説する。読者の先生方には、診療において飛躍的に進化しつつある「PM/DMの新時代」を実感していただきたい。なお、polymyositis (PM) は multiple ではなく poly-であることから、神経学用語集では多発筋炎とされるが、本ガイドライン名および指定難病の病名に従い、本稿では多発筋炎ではなく多発性筋炎と記載する。

A 本ガイドラインの概要（表2）

本診療ガイドラインの42個のCQは、診断に関する24個のCQと治療に関する18のCQから成り立つ¹⁾。さらに4つのシステマティックレビュー（SR）で寛解導入療法について言及されている。ここでは各項目の概要を示し、後の章で各項目について解説する（表3, 4）。

表2 ▶ 『多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン2025』の主な構成

1. 診断に関するCQ
 - 1) 多発性筋炎・皮膚筋炎の分類
 - 2) 臨床症状
 - ・筋症状
 - ・筋外症状（皮膚症状、悪性腫瘍、肺疾患）
 - ・若年性皮膚筋炎
 - 3) 臨床検査所見
 - ・血液検査
 - ・筋炎特異的自己抗体
 - ・筋電図
 - ・筋病理
 - ・骨格筋MRI所見
2. 治療に関するCQ
3. 寛解導入療法に関するSR

CQ: クリニカルクエスション, SR: システマティックレビュー。

1 | 診断に関するCQ

CQ 1ではPM/DMの分類について言及している。多発性筋炎（PM）、皮膚筋炎（DM）、無筋性皮膚筋炎、免疫介在性壊死性ミオパチー（immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM）、抗ARS抗体症候群・抗合成酵素症候群（anti-synthetase syndrome: ASyS）、に細分類することを推奨度1としている。

臨床症状のうち、筋力評価や特徴的な筋力低下についてCQ 2とCQ 3で述べている。皮膚症状や肺疾患、悪性腫瘍などの筋外症状とともに、機能予後や生命予後についても、その後の複数のCQで詳述している。さらに今回は若年性皮膚筋炎についても新たなCQを立てて、成人期での合併症とともに説明を追記している。

臨床検査項目については今回大幅に記載が追記された。CQ 5では骨格筋MRI検査、CQ 6とCQ 7では筋電図検査、CQ 8とCQ 9では筋病理検査について詳述されている。筋病理所見は現在のPM/DMの臨床病型の分類に関わる重要な項目であ