

# 序

2021年6月、アメリカ食品医薬品局は世界初のアルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）の根本治療薬として抗アミロイド抗体であるアデユカヌマブを条件付きで承認した。同年末に本邦での承認は見送られたが、2022年12月にレカネマブの第3相臨床試験で主要評価項目の達成が報告されるなど認知症、特に最も多い認知症疾患であるADの疾患修飾療法（disease-modifying therapy, DMT）登場という、神経変性疾患領域で最も大きなブレークスルーが起こる予感が高まっている。

タウオパチー、パーキンソン病やレビー小体型認知症などのレビー小体病（Lewy body diseases, LBD）、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）といったAD以外の“misfolding病”においてもタウ、 $\alpha$ シヌクレインやTDP-43といった病態タンパク質の凝集機序、細胞内局在や液-液相分離、構造と毒性・伝播相関、さらにはタンパク質排泄システム的一端が明らかになり病因解明やDMT開発の糸口が少しずつ見えだしている。それぞれの疾患は、特定の特徴的なタンパク質の凝集体の蓄積を示すが、複数の病的タンパク質凝集体の混在を示す場合も多く、神経変性に関与するさまざまな病理学的タンパク質間の相互作用が明らかになっており、2023年度より村上、中山、小野ら（いずれも本増刊号執筆者）が中心となり、日本学術振興会の学術変革領域研究（B）「メタアグリゲートの超分子挙動と動的キャプチャー（略称：メタアグリゲート）」もスタートした。さらには炎症性グリア細胞の活性化などが生じて病態の進行速度や臨床表現型に影響をおよぼしうることも示されている。それらの成果をもとに、抗体医薬や核酸医薬を中心にDMTの臨床試験が行われているだけでなく、将来のDMT登場に備えた生体試料マーカーや画像診断の開発も進んできている。

しかしながら、現在も、ADやLBDなどの抗体を用いた臨床試験での失敗のニュースが相次いでいるのも現実であり、まだまだドミノ倒しのようにはいかない。また抗体投与に伴うアミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities, ARIA）は看過できない所見で、ARIAを中心とした血管病態の解明も必須の研究と思われる。また、DMTはすべての病期の患者の症状を十分改善させる効果は見込まれず、より有効な予防・治療法の開発が求められている。認知症などの神経変性疾患は多因子疾患であり、欧州では多因子複合介入による予防法が開発されており、わが国のコホート研究でも、生活習慣および生活習慣病と認知症発症リスクとの関連が明らかとなっている。

このたび、「いま新薬で加速する神経変性疾患研究」と題した実験医学増刊号を企画し、タンパク質構造と疾患のトピックに関して包括的に理解を深めていくために全国的に第一線で活動されている先生に執筆をお願いさせていただくことにした。

本増刊号が、生命科学・医学の基礎研究者のみならず、製薬企業研究者、脳神経内科医や精神科医をはじめとする医療従事者など広い読者層にお届けできて、皆様の知的好奇心が大いにくすぐられ、それが明日からの研究や診療に少しでも繋がれば、编者としてはこのうえない喜びである。

2023年6月

小野賢二郎