

The challenge of neurodegenerative diseases in an aging population (仮訳)

人口高齢化における神経変性疾患の課題

人口及び社会・経済シナリオ

世界の人口成長は、高齢者数の連続的な増加を伴っている。政府支援による医学研究や科学的な発見に加えて教育や生活環境の改善が、感染症の蔓延の機会を大幅に減少させた。先進国においては、平均寿命は延びており、今や80歳を優に超えている。高齢者における主たる死因は未だ心血管疾患と悪性新生物であるが、加齢との強い関係が知られているアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、及びその他の神経変性疾患が死につながり、治療や病気の進行の顕著な抑制が不可能な病気の十傑を占めている。

障害が高頻度で起きる、現時点では難治性とされる神経変性疾患の増加は、発症率の低下や進行抑制のための有効な手立てが見つからなければ、個人、家族、そして社会に破壊的な負荷をもたらすと思われる。アルツハイマー病だけでも85歳以上の三分の一から半分に影響を及ぼしている。このため、2015年には世界中で4000万人と推定されるアルツハイマー病の影響を受ける人々の数は2050年には1億3500万人に増加すると予測されている（例えば、文献1、2）。先進国において平均寿命が上昇することに伴い、これら障害のある患者を支援する個人、社会、そして財政の負担が確実に増加するとされている。2050年には、経済的損失は、米国だけでも年あたり約1兆米ドルに上ると予測されている（例えば、文献1）。中低所得国においても、入手可能な医療サービスと治療が利用可能にならない限り、平均寿命の改善に伴って、経済への深刻な負の影響と共に、神経変性疾患を病む人の数は増加すると見込まれる。

現在は、これらの疾患は根本治療が難しいとされ、症状緩和が主体となっている。これら疾患に特異的で有効な治療法が緊急に求められている。神経変性疾患の個人や経済への重い影響ゆえ、また、製薬会社が問題を解決するために必要な基礎研究等への投資を十分に行わないと見込まれることから、公的資金の大幅な拡大が、これら増大する脳疾患の負担に対処する世界的な努力を支えるために不可欠である。最近の地球規模の努力の進展は、効果的に問題に取り組むための現実的な可能性を示している。歯止めのかかない人口高齢化が次世代の憂鬱な将来の予兆となるのであれば、今こそ政治的取組が求められている時である。

科学的展望

神経変性疾患は、進行性運動制御障害から気分障害、そして最終的には完全な認知症に至る認知障害までの症状を有し、多様である。認知機能の問題が初めて出現し、日常活動を行うための当事者能力が著しく損なわれるほど厳しい状態となる以前は、脳病変は軽度認知障害という高頻度で認知症に進行するかもしれない状態である。時間と共に、障害は通常の自律した生活を阻害し、これらの患者は最終的に全面的な介護を要するに至る。

今日、第一の目標は、これらの障害性疾患の病因、作用機序、及び病状進行の解明にある。臨床症状の明確な差異にもかかわらず、神経変性疾患には幾つかの基本的な共通点がある。病理学的研究は、脳、脊髄、あるいは末梢神経組織が、個々の臨床疾患における違いとなっている、多

数の損傷を受けた蛋白質の集合体を含む異常な神経細胞を蓄積していることを明らかにしている。

血管障害や炎症反応は多くの神経変性疾患の進行に寄与する。しかしながら、蛋白質の損傷が、多様な神経変性疾患に共通する統一的な分子機構と見込まれるとの発見は重要な第一歩である。賢明な戦略は、こうした損傷を受けた蛋白質の生成や蓄積を予防もしくは阻止する方法や医薬品を発見することである。こうした疾患の根底にある分子あるいは細胞的な原理の解明を目的とする更なる研究は、未来に希望をもたらすだろう。

課題と戦略

研究に関する重要な先導的取組が進行しているが（例えば、文献3）、有効かつ特定の治療方法が現在利用可能でないことから、この問題の大きさは、より広範な努力を求めている。病める患者とその家族への医療ケアと社会的な支援が最も重要であり、ケアと生活の質の改善に関しては、こうしたサービスは往々にして過剰な負担にはなっていないもの、幾つかの成功を収めている。さらに、教育、食事、運動、認知活性化、そして糖尿病、高血圧、肥満への対応が認知の状態の改善に役立つ可能性がある。しかし、これらの効果は小さく（例えば、文献4）、適切に管理され、大規模で、そしてランダムな臨床試験を必要とするような検証が必要である。

新しい治療介入のための分子標的を特定する上では、神経変性疾患につながる生理及び分子機構を、革新的な基礎研究によって明らかにする必要がある。これら神経変性疾患の問題に取り組むための合理的戦略は、(i) 変性疾患の発症機序を深く研究するために、有能で積極的に関わってくれる研究者を糾合すること、(ii) 適切に設計され、そして実行される臨床研究を加速することで危機の最小化に向けて取り組むこと、を目指す積極的で国際的な先導的取組を求めている。従前成功を収めた癌や AIDS と闘う先導的取組の例に基づき、政策立案者は、迫り来る神経変性疾患による惨事と闘い、それを最小化するために、協同によるプログラムを支持し、奨励することを、これまでと同様強く約束すると宣言すべきである。

認知症発症のわずか5年の遅延が、アルツハイマー病の負担を半減させる。このような限定的な遅延は、患者の自律性の改善をもたらし、また家族と公衆衛生費用にかかる責務を軽減することから、有益である。

この神経変性疾患の課題に対する世界中の努力を、産業界との連携の下、持続していくため、基礎研究のための大規模な公的資金が緊急に求められている。人口の高齢化が急速に進行し、それと共に神経変性疾患の増加が予測されている今こそ、政治決断の時である。

考慮すべき高い優先度の取組：

- 神経変性疾患の異なる区分の明確化、神経変性を予測する新規マーカーの同定、及びこうした疾患を予防もしくは治療する新しい治療法の開発のための新たな達成目標の模索という目的に向けた新しい研究の方向性を支援し奨励すること。
- 神経変性疾患における、分子、遺伝子、及び細胞に関する共通性を解明すること、並びに異なる疾患に特異的な新しくかつ有効な細胞及び動物モデルを開発すること。
- 早期診断を著しく進歩させ、かつより多くの人々を予防と治療の双方に取り込むために、臨床試験と認知機能検査を改善すること、及びそれらにより参加しやすくすること。
- ケアを行う人の課題を考慮に入れながら、医療ケアを社会的なそして技術的なサービスと統合するより良いプログラムを設計し、かつ実施すること。

アカデミーは、この分野における相互評価による科学の重要性を奨励し、予測及び予防活動を発展させ、科学の進歩に関する継続的な議論の場を提供し、そして政府、省庁、及び学術機関へ学際的な助言を提供することによって、上記全ての提言の支援において重要な役割を果たすことができるだろう。

1. Alzheimer's Association (2015), *Alzheimer's disease facts and figures*, Alzheimers dement. 11, 332-384.
2. Dobson, C. M. (2017), *The amyloid phenomenon and its links with human disease*, Cold Spring Harbor ab Press, 1-14.
3. <http://www.neurodegenerationresearch.eu>
4. Ngandu, T. et al. (2015), *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk, monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial*, *Lancet* 385, 2255-2263.