

## 特集の意図

胎児黒質ドパミンニューロン移植療法を受けたパーキンソン病 (PD) 患者において  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$ S) 沈着がドナー細胞に認められたことから、神経変性疾患における異常蛋白の細胞間伝播の概念が提唱された。これに端を発し、細胞間に放出された  $\alpha$ S をキャプチャーする免疫療法が実際に疾患の進行を抑制するかに注目が集まっている。本特集では免疫療法・伝播抑制療法が成立するかという観点から、PD、多系統萎縮症の早期診断、バイオマーカー、関連疾患について  $\alpha$  シヌクレイノパチーの新たな展開を紹介する。

## 特集の構成

- 1. 【鼎談】治療標的としての  $\alpha$  シヌクレイン (長谷川隆文 × 下畑享良 × 桑原 聡)**  $\alpha$  シヌクレイノパチーを代表するパーキンソン病と多系統萎縮症の2疾患について、病態の差異や鑑別診断のポイント、さらには今後期待される治療展望と多角的に議論する。
- 2. レム睡眠行動異常症と  $\alpha$  シヌクレイノパチー (宮本智之, 他)** レム睡眠行動異常症 (RBD) は  $\alpha$  シヌクレイノパチーの診断にあたり重要な前駆症状であることが知られており、さらにその前段階の病態が既に  $\alpha$  シヌクレイノパチーの早期徴候である可能性が指摘されている。これらについて触れたうえで RBD の診断方法を詳述する。
- 3.  $\alpha$  シヌクレインと家族性パーキンソン病 — 未来への展望 (西岡健弥, 服部信孝)** 現在までに同定されている家族性パーキンソン病の原因遺伝子は PARK 分類により整理されている。本論では、 $\alpha$  シヌクレインの形成に直接関係する *SNCA* 遺伝子をはじめとした各遺伝子による病型を解説したのち、PARK 分類以外に PD の原因となり得る遺伝子についても解説する。
- 4. 疾患修飾療法の成功を目指した多系統萎縮症の診断 (下畑享良)** 多系統萎縮症 (MSA) は非常に多様な臨床病型を呈し、鑑別すべき疾患が多岐にわたる。本論では、異型症候群や MSA mimics の病態を整理したうえで、臨床試験を成功に導くための鍵を握る早期診断について、今後期待されるバイオマーカーや診断基準の改訂の状況などを概説する。
- 5. 診断バイオマーカーとしての  $\alpha$  シヌクレイン (小野賢二郎)** 脳脊髄液中の  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$ S) オリゴマーと総  $\alpha$ S の比をとることでパーキンソン病群と対照群を高い弁別能力をもって鑑別できたことが報告されている。そのほか、 $\alpha$ S の脳脊髄液レベルと認知機能の関連が示唆されており、著者らの研究結果も合わせて現況を述べる。
- 6.  $\alpha$  シヌクレインを標的としたパーキンソン病の疾患修飾薬開発戦略 (長谷川隆文, 他)**  $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha$ S) を標的とした疾患修飾療法の戦略は大きく分けて、①  $\alpha$ S 発現抑制、②  $\alpha$ S 凝集阻害、③凝集  $\alpha$ S のクリアランス促進、④凝集  $\alpha$ S 毒性の下流を抑制、⑤  $\alpha$ S 細胞間伝播阻止の5つに分類される。 $\alpha$ S の細胞毒性や細胞間伝播のメカニズムを解説したのち、上記5戦略におけるそれぞれの新規治療の考え方と現在進行中の臨床試験の概要をまとめる。