

## 第13回都医学研シンポジウム

From bench-to-bed sideの  
新たな展開

～ALS診療ガイドライン2023を踏まえて～

2023年  
10月28日(土)  
13:00～17:30会場 オンライン開催  
および東京都医学総合研究所 2階講堂  
定員 オンライン(Zoomウェビナー) 先着160名  
都医学研講堂 先着40名

## 演題・演者・所属

『孤発性ALSの病態研究の最前線』

東京都医学総合研究所 長谷川 成人

『家族性ALSの病態研究の最前線』

東北大学 青木 正志

『ALSにおける免疫療法の展望』

滋賀医科大学 漆谷 真

『ALSにおけるレジストリ研究の展望』

愛知医科大学 熱田 直樹

『ALS治療・治験の現状と展望』

徳島大学 和泉 唯信

『多職種連携による

ALSクリニックの成果と展望』

東邦大学 狩野 修

『ALSにおける栄養・代謝障害と展望』

東京都立神経病院 清水 俊夫

『ALSの看護・ケアからわかった新たな知見』

東京都医学総合研究所 中山 優季

※都医学研シンポジウムは研究者や医療従事者等を対象としており、講演は専門的な内容になります。

【申込締切日】2023年10月20日(金)

事前申込制

<https://www.igakuken.or.jp/public/sympo/sympo13.html>本イベントではウェブ会議システム「Zoom」を使用します。  
シンポジウムの詳細、注意事項等は当研究所公式ウェブ  
サイトをご確認ください。

問合せ先

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6 (公財) 東京都医学総合研究所 都医学研シンポジウム事務局  
TEL: 03-5316-3109(平日9:00~17:00)

# 次 第

- 13:00 **開会挨拶**  
正井 久雄（東京都医学総合研究所 所長）
- 13:05 **孤発性 ALS の病態研究の最前線**  
長谷川 成人（東京都医学総合研究所 分野長）
- 13:35 **家族性 ALS の病態研究の最前線**  
青木 正志（東北大学 教授）
- 14:05 **ALS における免疫療法の展望**  
漆谷 真（滋賀医科大学 教授）
- 14:35 **ALS におけるレジストリ研究の展望**  
熱田 直樹（愛知医科大学 准教授）
- 15:05 **休憩(20 分間)**
- 15:25 **ALS 治療・治験の現状と展望**  
和泉 唯信（徳島大学 教授）
- 15:55 **多職種連携による ALS クリニックの成果と展望**  
狩野 修（東邦大学 教授）
- 16:25 **ALS における栄養・代謝障害と展望**  
清水 俊夫（東京都立神経病院 副院長）
- 16:55 **ALS の看護・ケアからわかった新たな知見**  
中山 優季（東京都医学総合研究所 ユニットリーダー）
- 17:25 **閉会挨拶**  
中山 優季（東京都医学総合研究所 ユニットリーダー）

## 孤発性 ALS の病態研究の最前線

長谷川 成人

東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト

孤発性筋萎縮性側索硬化症(ALS)や前頭側頭葉変性症(FTLD)の患者脳や脊髄には、ALS を特徴づけるユビキチン陽性タウ陰性封入体の出現が確認され、2006 年にその構成成分として核タンパク質の一種である TDP-43 が同定された。また、2008 年には家族性、及び孤発性 ALS の患者に TDP-43 の遺伝子変異が多数発見され、TDP-43 が ALS の原因遺伝子 ALS10 として分類された。TDP-43 の異常病変は孤発性 ALS の 90%以上に認められ、その分布や広がりや病状の進行に密接な関係がみられる。生化学解析により、患者脳に蓄積する TDP-43 は C 末端側の複数の残基がリン酸化されていることや、その一部がユビキチン化や断片化され、細胞質内に凝集体を形成し、本来の核への局在が消失していることが観察される。TDP-43 蓄積を伴う ALS/FTLD は、その蓄積形態の違いなどから、Type A～D の少なくとも 4 つに分類されていることが報告されている。また、電子顕微鏡観察により、いずれの疾患においても TDP-43 は直径 10～15nm の線維を形成して蓄積していることが示されている。我々は、愛知医大、MRC との共同研究により、ALS 患者脳に蓄積する TDP-43 線維のクライオ電顕解析を実施し、その原子構造を解くことに成功した。ALS 患者に蓄積する TDP-43 線維(Type B)は、282 番目のグリシンから 360 番目のグルタミンがダブルスパイラル状に折りたたまれ、同じ構造が積み重なるように一本の線維を形成していた。また最近、家族性及び孤発性 FTLD の Type A 病理を示す患者脳から TDP-43 線維を調製し、その構造解析にも成功した。Type A の TDP-43 線維は 272 番目のアルギニンから 360 番目のグルタミンがシェブロンバジ様折りたたまれて積み重なり、一本の線維を形成していることが明らかとなった。TDP-43 の異なる折りたたみ構造の違いによって異なる病態の疾患が発症することが示唆される。

## 家族性 ALS の病態研究の最前線

青木 正志

東北大学 神経内科学分野

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の病態には様々な仮説がある。その代表的なものは酸化ストレス、グルタミン酸毒性、軸索障害、神経炎症などであるが、いずれも決定的なものではなく、あくまでも病態仮説に留まっている。2023 年 5 月に約 10 年ぶりに『筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診療ガイドライン』が改訂された。その中に記載されている予後を改善するエビデンスが確立した治療法 (疾患修飾療法) はリルゾール (グルタミン酸拮抗薬) およびエダラボン (フリーラジカル消去剤) のみであり、いずれを用いてもその進行を止めることはできない。したがって早期に病因の解明とその成果に基づく治療法の開発が求められている。最近、我が国では高用量メチルコバラミンの第3相試験が成功した。米国においては SOD1 遺伝子変異に伴う家族性 ALS に対するトフェルセンが迅速承認され、米国およびカナダにおいてフェニル酪酸ナトリウム-タウルウルソジオールが承認されている。いずれも国内での承認あるいは治験の検討がされる見込みである。

ALS 発症者の約 5% は家族性で発症がみられ、家族性 ALS とよばれる。1993 年に家族性 ALS においてその一部の原因遺伝子が SOD1 であることが明らかになった。その後、常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとる家族性 ALS の原因遺伝子として、TAR DNA-binding protein (TDP-43), optineurin および FUS 遺伝子などが報告された。TDP-43 と FUS はいずれも DNA および RNA 代謝に関わり、構造・機能共に相同性が高く、ALS 病態における共通したメカニズムが想定されている。私たちは慶應義塾大学生理学教室と共同で TDP-43 あるいは FUS 遺伝子変異に伴う家族性 ALS 患者から iPS 細胞を樹立し、運動ニューロンへ分化させることにより、特に軸索に特異的な変化に注目した病態解析を行っている。さらには患者 iPS 由来の細胞モデルによる治療薬スクリーニングを行い、一部は治験に進んでいる。



## 筋萎縮性側索硬化症に対する免疫療法の展望

漆谷 真

滋賀医科大学 内科学講座脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は全身の筋萎縮と筋力低下を主徴とする進行性の神経変性疾患で有り、呼吸筋麻痺が予後を規定する。我が国で約 1 万人の患者が存在するが、そのうち 10%が家族歴を有し、現在およそ 60%で原因遺伝子が判明している。一方 90%の患者は孤発性と呼ばれ、その殆どの脳・脊髄病巣に TAR DNA-binding protein 43kDa (TDP-43)という。TDP-43 は 2つの RNA 結合モチーフ(RRM1、RRM2)を有する RNA 結合型の核タンパク質であるが、ALS のニューロンやオリゴデンドロサイトにおいて核内消失と細胞質への異所性局在と特徴的な封入体を形成する。近年多くの RNA 結合蛋白質と RNA が集合する際に液滴という非膜性の構造物を作る液液相分離(LLPS)を起こすこと、ALS において液滴から固形フィブリルの形成が病的封入体形成と深く関連することが報告され、疾患原性凝集体の形成過程の理解と共にクライオ顕微鏡による超微細構造も明らかとなり、TDP-43プロテノパチーのさらなる分子標的化に期待が膨らむ。我々は、TDP-43 の立体構造維持における RRM1 内のジスルフィド結合と、結晶解析手法による先行研究で明らかとなった RRM2ドメインの生理的二量体形成の対面配列に着目し、TDP-43 の凝集体易形成性病的モデルと、さらにミスフォールド TDP-43 を特異的に認識するモノクローナル抗体(3B12A)の作製に成功した。これらを用いて、まず TDP-43 プロテノパチーの表現型における異所性局在と凝集体形成の意義について核移行シグナル変異を有する TDP-43 (Cyto-TDP)、核移行シグナルと凝集体易形成性 TDP-43 (Cyto-Agg TDP)を低レベルで発現するトランスジェニックマウスを作製し、表現型を解析した。その結果、凝集体はグリオーシスを主体とする病理所見の悪化に貢献するものの、症状としての表現型は異所性局在の遷延が一義であること、さらにその症状は運動麻痺よりも精神症状が主体となることを観察した。一方、我々は 3B12A 抗体のハイブリドーマから VL, VH の cDNA をクローニングし、VH-VL の一本鎖抗体(scFv)の発現遺伝子を構築し、さらにシャペロン介在性オートファジー (CMA)シグナルを付与した自己分解型細胞内抗体を作製した。HEK293A 培養細胞や、子宮内電気穿孔法を用いた胎仔マウス脳において Cyto-Agg TDP-43 を著明に減少させた。現在安全性や有効性についてさらなる検証を進めている。TDP-43 を標的とする治療抗体は我々が用いたエピトープ以外にも RRM1 やプリオン様ドメインなどでも有効性が報告されており、今後の進展が期待される。

## ALS におけるレジストリ研究の展望

熱田 直樹

愛知医科大学 医学部 内科学講座 (神経内科)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は代表的な神経難病であり、長年にわたり治療法の無い疾患と認識されてきた。現在、進行抑制薬は2種類承認されているが、その有効性は限られている。しかし近年、分子生物学的研究、ゲノム研究などの進展、治療介入技術の進歩により、治療開発のチャンスが広がってきており、現在では神経変性疾患領域の中で、病態抑止治療開発研究が盛んな疾患の一つとなっている。

我が国においては多施設共同 ALS 患者レジストリとして JaCALS が構築運営されており、2006 年から患者登録が行われている。現在全国 41 施設が参加し、2300 人以上の ALS 患者が登録されている。登録患者の前向き経過情報と予後、患者 DNA と不死化リンパ球が保管され、フォローアップ率を上げるために、登録施設での医師による調査票記載に加えて、電話による身体機能評価スケールの経過と予後の調査が行われている。事務局は愛知医科大学に設置され、代表を祖父江元 (愛知医科大学学長) が務めている。

ALS 患者レジストリを用いた ALS 研究開発として、我が国の ALS 患者の臨床像、遺伝子的背景、経過、予後とそれらに影響する因子の解析がある。JaCALS においては、多数例で ALS 患者の身体機能低下の経過および予後を明らかにし、それぞれに影響する臨床的因子を解析した。その結果、治験で世界標準的に使用される身体機能評価スケール ALSFRS-R の低下と生命予後に共通する因子として発症年齢が重要であることが示された。さらに発症年齢と病型との関連、部位ごとの機能障害出現への影響も解析された。頸部屈筋力低下が、呼吸不全などの出現が切迫していることを示す重要な指標であることも示された。ALS 患者の大部分は孤発性であるが、5-10%は家族性であり、単一遺伝子の変異が原因になっていると想定されている。この原因遺伝子は 20 種類以上同定されてきているが、それぞれの遺伝子変異を有する患者の頻度は国や民族ごとに異なる。我が国での頻度を明らかにする解析が行われた。さらに孤発性 ALS のゲノム背景を探索するゲノムワイド関連解析、ALS の進行や予後など表現型と関連するゲノム因子を探索する解析が行われ、成果を挙げている。また、リアルワールドエビデンスとして、レジストリの経時的データを活用して気管切開を伴う人工換気療法が ALS 患者の生存期間にどのような影響を与えているかといった解析がなされている。さらに近年、ALS 患者 iPS 細胞から誘導された運動ニューロンが、表現型を示すことが明らかとなり、これを用いた創薬の試みが始まっている。

このような状況を踏まえて ALS に対する研究開発を進めるにあたり、ALS 患者レジストリの果たしうる役割と展望を提示する。

## ALS 治療・治験の現状と展望

和泉 唯信

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診療ガイドライン 2023 が刊行された。本ガイドラインでは 2 つの Clinical Question (CQ)、10 項目の Question and Answer (Q and A) が設けられた。

2 つの CQ はリルゾールとエダラボンの 2 剤を取り上げている。現在まで日本ではこの 2 剤が保険承認薬であるが、ALS 患者において、リルゾール内服とエダラボン点滴それぞれの治療を行うことを「条件付きで推奨する」となった。ともに推奨の強さ 2「条件付き推奨」、エビデンスの確信性 B「中」である。エダラボンは本年からは経口懸濁液も用いられるようになった。米国では Sodium Phenylbutyrate-Tauroursodeoxycholic Acid と SOD1-ALS に対するトフェルセンが承認されている。これら 2 剤の国内承認が期待される。

治験は毎年のように新しいものが開始されているが、その情報については、国立保健医療科学院の臨床研究情報ポータルサイト (<https://rctportal.niph.go.jp/>) において網羅的に検索できる。多くの薬剤の疾患修飾効果が国内外で検証されている。我々は発症早期の ALS 患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性と安全性を報告した。また iPS 細胞を用いた検証からボスチニブとロピニロールの ALS 患者への有効性が期待され治験も行われている。遺伝子治療 (核酸医薬) も SOD1 変異による ALS に対してはトフェルセン以外のものや、FUS や C9orf72 などの遺伝子異常による ALS に対するものも開発されつつある。また、流涎など非運動症状に対する治験も行われるようになった。ただし、これら開発中で未承認の薬剤は、有効性に加えて安全性も未確認であり、臨床試験・治験以外で用いることは推奨されない。

ALS 治験はこれまで薬剤介入の前に 3 か月程度の観察期間を設けて適切な対照群を絞り込み、二重盲検試験を行うことが主流であった。今後はこの観察期間と二重盲検に関して工夫を加え、患者負担をより減らすよう治験の方法を変えていく傾向にある。

## 多職種連携による ALS クリニックの成果と展望

狩野 修

東邦大学

ALS クリニックとは、“ALS の患者が多職種の専門家による診療をうけられる外来”をさしている。本邦ではまだ馴染みが薄いですが、その歴史は古く、1970 年代後半の米国に遡る。今以上に不治の病とされ、なすすべのない状況下で亡くなられていく姿をみた脳神経内科医達が、専門の外来で治験や臨床研究を活発化させ、病態解明、治療薬開発を目指そうとしたのがその発端であった。現在では全米 100 ヶ所以上に存在し、さらに 2000 年代からヨーロッパ各地にも拡がり、欧米諸国における標準的な診療形態になっている。

東邦大学脳神経内科では、米国 ALS 協会における ALS クリニック基準委員会・認定委員会の初代主任であったコロンビア大三本博教授の御指導を賜りながら 2017 年 2 月に ALS クリニックを開設した。多職種といいながら、当初は脳神経内科医、リハビリテーション医、外来看護師の 3 名から始め、少しずつ周囲の理解と協力を得ながら、現在では、リハビリテーション療法士、呼吸ケア看護師、栄養士、ケアマネージャー、治験コーディネーター、遺伝カウンセラー、チャイルドライフスペシャリストなど多くの職種の専門家が同じ時間帯で対応できるようになっている。そして月に 1 回のカンファレンスも開催し、ALS 患者や家族・介護者が抱える様々な問題を、一度の診療でできるだけ多く解決することを目指している。

ALS クリニックの重要な役目の一つに、治験が挙げられる。米国では ALS クリニックの中にもランク付けがあり、運営面などが優れていると“Certified treatment center of excellence”と認定される。このような施設は全米で約 70 ヶ所あり、治験はこのようなハイレベルのクリニックでしか実施されない。一方、2015 年頃から、ALS クリニックのコンソーシアムである北米 ALS コンソーシアム (Northeast ALS Consortium; NEALS) において、多くの治験を効率よく行うためにプラットフォーム治験が採用され始めた。効率のよい治験を北米中心で実施されると、本邦のドラッグラグやロスに繋がることを懸念し、我々は NEALS への加盟申請をし、2020 年 12 月にアジアオセアニア地区初の公式 ALS クリニックとして承認された。

本講演では、ALS クリニックのこれまでの成果、そして ALS クリニックというプラットフォームを通じた治験や ALS 患者会 (通称:ALS Café) なども紹介する。



## ALS における栄養・代謝障害とその展望

清水 俊夫

東京都立神経病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においては、病初期から体重減少を認めることは広く知られている。1999 年、初診時の体格指数 (BMI) が  $18.5 \text{ kg/m}^2$  未満の患者は極めて生命予後が悪いということが報告されたのを皮切りに、その後、体重減少やその速度と生命予後との関連について数多くの報告がされてきた。ALS の体重減少の原因は多要因であると言われている。骨格筋量の減少、嚥下障害による食事量の低下は言うまでもないが、生命予後と関連していることから疾患特有の病態生理があると考えられている。最近の研究で明らかになってきた重要な 2 つの要因のうちの一つは、エネルギー代謝の亢進である。間接カロリメーターで測定した基礎代謝量の増大や二重標識水法で測定した総消費エネルギー量の増大が報告されており、代謝量が大きいほど生命予後が不良であると言われている。もう一つは、視床下部病変である。ALS は多系統変性疾患であることは確立されつつあるが、視床下部にも早期から TDP-43 の蓄積と萎縮が認められ、食思不振や体重減少と関連すると報告された。

近年のもう一つのトピックスは、ALS における栄養介入の報告である。SOD1 変異マウスでの高脂肪食療法の有効性の報告のうち、ALS 患者における高エネルギー食の生命予後改善効果に関する第 2 相、第 3 相試験の結果が報告された。とくに  $400 \text{ kcal/日}$  のアドオン高脂肪食が、急速進行性の ALS の生命予後を改善し、リン酸化ニューロフィラメントの増加も抑制したとの報告がなされ、疾患修飾治療としての栄養療法に注目が集まっている。また診断後の BMI の増加は生命予後の改善と関連するという報告もなされ、診断時からの栄養介入の重要性が示唆されている。

日本人の病初期 ALS 患者の至適摂取エネルギー量の算出のための計算式が 2 つ報告されている。どちらも Harris-Benedict 式から算出した基礎代謝量を元に、ALS の重症度スコア (ALSFRS-R) や一回換気量を用いて算出するものである。どちらの式も Harris-Benedict 式から求めた量よりもかなり多い量を算出する式となっており、臨床的応用とその効果が期待されている。

栄養に関する他の治療法としては、グレリンもしくはその作動薬やケトン食などが可能性として論じられており、今後の治験に期待したい。

## ALS の看護ケアからわかった新たな知見

中山 優季

東京都医学総合研究所 難病ケア看護ユニット

今回、第 13 回医学研シンポジウムを企画して、基礎と臨床をつなぐ(包括的に結ぶ)ことも、「看護」でできることの一つかもしれないと思った。

看護は、患者の一番身近な存在として、ALS 療養者の経過に伴走できる立場にあるといえる。

一人として「同じ」経過を辿る方はおらず、個別性の高いケアの必要性に、日々試行錯誤の連続である。一方、病型や進行様式の類似性により、「似た」経過を辿ることは、しばしばみられ、難病看護では、一事例ごとのフィールドワーク、事例の蓄積により、ケアを築き上げてきたともいえる。

ひとつひとつの事例を重ねていくことで、みえてくるものは何か、我々が 2005 年より実施している気管切開式人工呼吸 (TIV) 者における追跡調査からわかった 4 つの知見について紹介したい。

1 つは、意思伝達維持のための集学的取り組みにより、明らかとなった「意思伝達障害進行予測因子」(Nakayama Y, Shimizu T, Mochizuki Y et al. ALSFTLD. 2015) である。

2 つ目は、ALS における非運動症状(随伴症状・合併症)の出現傾向(Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C et al, Muscle Nerve. 2018) である。

3 つ目は、進行期の体重減少とその後の進行についてであり、TIV までの体重減少が大きいほどその後の進行も早いことを示した(Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C et al, Scientific Reports. 2019)。

4 つ目は、TIV 後の代謝異常としての体重増加について、ステージ進行群ほど、TIV までの体重減少が大きく、TIV 後には体重増加することを報告した (Nakayama Y, Shimizu T, Matsuda C et al, Metabolites 2022)。

これらの知見は、ALS 診療ガイドライン 2023 では、コミュニケーション、栄養、呼吸、において、引用していただくこととなった。

これらは、基礎研究や医学研究では常識になりつつあった「ALS は、もはや運動神経だけの病気ではない」ということについて、看護やケアの場からの根拠を提供し、ケア現場への普及・啓発に繋がったものともいえる。

今後は、病気の拡がりに私たちが対峙し、ケアできることは何かの追究、そして、TIV 以降だけでなく、発症からの経過を追うことで、見えてくることをさらに見据えていくために、全経過追跡による蓄積を目指していきたい。

## 第 13 回都医学研シンポジウム 抄録

---

編集・発行 公益財団法人 東京都医学総合研究所  
事務局 研究推進課 普及広報係  
都医学研シンポジウム事務局  
〒156-8506  
東京都世田谷区上北沢 2-1-6  
電話:03-5316-3109  
<https://www.igakuken.or.jp>