

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第53回会合

# 「筋萎縮性側索硬化症(ALS) および 希少筋疾患に対する治療法の開発」

**講師** 青木 正志 (あおき まさし)

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 教授

**日時** 2023年2月9日(木) 18:00~19:15

**開催場所** 千里ライフサイエンスセンタービル 6階 千里ルームA  
(WEB配信併用)

**参加費** 無料

**定員** 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方(申込締切り2月6日)のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「[参加申込・受付フォーム](#)」からお申込み下さい。

<https://www.senri-life.or.jp>

## コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: [dsp-2021@senri-life.or.jp](mailto:dsp-2021@senri-life.or.jp) Tel: 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

## 【要旨】

### 筋萎縮性側索硬化症(ALS) および希少筋疾患に対する治療法の開発

東北大学大学院医学系研究科神経内科学  
青木 正志

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は主に中年期以降に発症し、上位および下位運動ニューロンに選択的かつ系統的な障害をきたす神経変性疾患である。人工呼吸器による呼吸管理を行わないと、発症後 2-5 年で呼吸不全のために死亡にいたることが多く、ALS は神経疾患のなかで最も過酷な疾患とされる。

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、一部は臨床試験に進んでいる。

縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) は、10 歳代後半から 30 歳代にかけて発症し、緩徐に進行する有効な治療法のない希少筋疾患であり、我が国の患者数は 300-400 名程度と推定されている。原因遺伝子がシアル酸代謝に関わること、非臨床試験でシアル酸補充療法の有効性が示されたことを受け、東北大学病院は世界に先駆けてアセノイラミン酸 (代表的なシアル酸) の医師主導第 I 相試験を実施した。その後は海外企業が先行して実施した第 II 相試験において有効性が示唆され、海外第 III 相試験の試験計画と同様な計画にて国内 5 施設でアセノイラミン酸徐放錠の第 II/III 相試験を実施した。さらに承認に向けた国内での追加試験も終了しており、医薬品申請を進めている。

## 【文献】

1. Suzuki N, Nishiyama A, Warita H, Aoki M. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: seeking therapeutic targets in the era of gene therapy. **J Hum Genet.** 2023. in press
2. Mitsuzawa S, Suzuki N, Akiyama T, Ishikawa M, Sone T, Kawada J, Funayama R, Shirota M, Mitsuhashi H, Morimoto S, Ikeda K, Shijo T, Ohno A, Nakamura N, Ono H, Ono R, Osana S, Nakagawa T, Nishiyama A, Izumi R, Kaneda S, Ikeuchi Y, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M. Reduced PHOX2B stability causes axonal growth impairment in motor neurons with TARDBP mutations. **Stem Cell Reports.** 2021; 16:1527-1541.
3. Akiyama T, Suzuki N, Ishikawa M, Fujimori K, Sone T, Kawada J, Funayama R, Fujishima F, Mitsuzawa S, Ikeda K, Ono H, Shijo T, Osana S, Shirota M, Nakagawa T, Kitajima Y, Nishiyama A, Izumi R, Morimoto S, Okada Y, Kamei T, Nishida M, Nogami M, Kaneda S, Ikeuchi Y, Mitsuhashi H, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H, Aoki M. Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons. **EBioMedicine.** 2019; 45:362-378.
4. Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. **Nat Med.** 2018; 24:1579-1589.
5. Suzuki N, Kato M, Warita H, Izumi R, Tateyama M, Kuroda H, Asada R, Suzuki A, Yamaguchi T, Nishino I, Aoki M. Phase I Clinical Trial Results of Aceneuramic Acid for GNE Myopathy in Japan, **Transl Med Commun.** 2018; 3:7

## 【略歴】

- |         |  |
|---------|--|
| 平成2年3月  | 東北大学医学部卒業  |
| 同 4月    | 東北大学医学部神経内科へ入局   |
| 平成6年3月  | 東北大学大学院医学研究科卒業   |
| 平成8年4月  | 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科<br>(Prof. Robert Brown) へ留学 |
| 平成10年9月 | 東北大学医学部附属病院神経内科助手  |
| 平成19年6月 | 東北大学病院講師   |
| 平成23年2月 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授  |
| 平成24年4月 | 東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長                                    |

