

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 3 疾患について

主任研究者；葛原 茂樹

疾 患 名；筋萎縮性側索硬化症（ALS）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	1993 年度 柳澤信夫	紀伊半島 ALS 多発地区の ALS 患者のアンモン角神経細胞を X 線エミッションスペクトメトリーで調べ、アルミニウム蓄積を確認した	別添 (最終頁) 1
2	2003 年度 葛原茂樹	紀伊半島 ALS 多発地区は消滅することなく残存していたこと、パーキンソン痴呆を含め家族性で発症するタウ異常症であることを明らかにした	別添 (最終頁) 2
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	2001 年度 田代邦雄	ALS 脊髄にはユビキチンリガーゼ作用をもつ蛋白ドルフィンが増加していることを発見	別添 (最終頁) 3
2	2003 年度 葛原茂樹	わが国に多い長期人工呼吸器装着 ALS の病態(total locked-in)を明らかにした	別添 (最終頁) 4
3	2004 年度 葛原茂樹	孤発性 ALS では運動ニューロンに細胞選択的、疾患特異的な GluR2Q/R 部位の RNA 編集が低下していることを明らかにし、興奮性神経細胞死仮説を裏づけた	別添 (最終頁) 5

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	1998 年度 田代邦雄	ALS 患者にメチルコバラミンを大量投与し,生存期間 あるいは人工呼吸器装着までの期間が有意に延長し た	別添 (最終頁) 6
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	2002 年度 葛原茂樹	ユビキチンリガーゼ・ドルフィンは, SOD1 トランス ジェニックマウスの神経細胞死を予防することを見 出した	別添 (最終頁) 7
2	2003 年度 葛原茂樹	GDNF 遺伝子搭載アデノ随伴ウイルスベクターを SOD1 トランスジェニックマウス四肢筋に注入し, 発 症の遅延と延命効果を認めた	別添 (最終頁) 8
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1993年	常染色体優性遺伝家族性 ALS の原因遺伝子(SOD1)を発見	別添 (最終頁) 9
2	2001年	常染色体劣性遺伝家族性 ALS (チュニジア家系) の原因遺伝子(Alsin)を発見	別添 (最終頁) 10
3	2003年	グアムの ALS 多発の原因として, ソテツの実の神経毒(BMAA)はシアノバクテリアにより生成されるとする仮説提唱	別添 (最終頁) 11
4	2006年	前頭側頭型痴呆と ALS に出現するユビキチン陽性封入体は異常リン酸化 TDP-43 である	別添 (最終頁) 12, 13

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	2007年	TDP43 は SOD1 変異 FALS では発現せず, 非 SOD1 FALS には発現する	別添 (最終頁) 14
2			
3			

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1994年	リルゾールが ALS の症状改善と延命に効果があることを臨床例で確認した	別添 (最終頁) 15
2	1993年	IGF (インスリン様成長因子) が ALS の症状改善と延命に効果があることを確認した	別添 (最終頁) 16
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	家族性 ALS の非 SOD1 型についての原因遺伝子解明	大	研究グループを作り活動開始
2	孤発性 ALS 発症のリスクとなる遺伝子多型の解明	大	中村祐輔研究班に協力
3			

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	SOD1 遺伝子の作用の解析(トランスジェニックマウスを用いて)	大	研究中
2			
3			

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	SOD1 トランスジェニックマウスを用いた治療薬の検討	大	進行中
2	アデノ随伴ウイルスベクターを用いた各種栄養因子の導入	大	動物モデル作製中
3			

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	人工呼吸器装着後の患者のQOL向上	大		QOL班，アウトカム班と共同作業進行中
2	人工呼吸器の装着と離脱に関する患者の自己決定権	困難	患者や家族の意見がまとまっていない	社会的にオープンな論議が必要
3				
4				
5				

【別添】 [ALS]

- ALS- 1 . Kihira T, Yoshida S, Mitani K, Yasui M, Yase Y; ALS in the Kii peninsula of Japan, with special reference to neurofibrillary tangles and aluminum. *Neuropathol.* 13:125-136, 1993.
- ALS- 2 . Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T; Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol.* 49:501-511, 2001.
- ALS- 3 . Niwa J, Ishigaki S, Doyu M, Suzuki T, Tanaka K, Sobue G; A novel centrosomal ring-finger protein, dorfin, mediates ubiquitin ligase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 281:706-713, 2001.
- ALS- 4 . Hayashi H, Oppenheimer EA; ALS patients on TPPV. Totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology.* 61:135-137, 2003.
- ALS- 5 . Kawahara Y, Ito K, Sun H, Aizawa H, Kanazawa I, Kwak S; RNA editing and death of motor neurons. *Nature.* 427:801, 2004.
- ALS- 6 . Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T, Kohara N, Ishizu M, Inui K, Kimura J; Effect of ultra high-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve.* 21:1775-1778, 1998.
- ALS- 7 . Niwa J, Ishigaki S, Hishikawa N, Yamamoto M, Doyu M, Murata S, Tanaka K, Taniguchi N, Sobue G; Dorfin ubiquitylates mutant SOD1 and prevents mutant SOD1-mediated neurotoxicity. *J Biol Chem.* 277:36793-36798, 2002.
- ALS- 8 . Lu YY, Wang LJ, Muramatsu S, Ikeguchi K, Fujimoto K, Okada T, Mizukami H, Matsushita T, Hanazono Y, Kume A, Nagatsu T, Ozawa K, Nakano I; Intramuscular injection of AAV-GDNF results in sustained expression of transgenic GDNF, and its delivery to spinal motoneurons by retrograde transport. *Neurosci Res.* 45:33-40, 2003.
- ALS- 9 . Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, et al; Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 362:59-62, 1993.
- ALS- 10 . Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, Miyamoto N,

Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz DA, Kwiatkowski T, Hosler BA, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown RH Jr, Scherer SW, Rouleau GA, Hayden MR, Ikeda JE; A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet.* 29:166-173, 2001.

ALS- 1 1 . Cox PA, Banack SA, Murch SJ; Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100:13380-13383, 2003.

ALS- 1 2 . Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314:130-3, 2006

ALS- 1 3 . Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351:602-11, 2006

ALS- 1 4 . Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol.* 113: 535-42, 2007

ALS- 1 5 . Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V; A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 330:585-91,1994.

ALS- 1 6 . Lewis ME, Neff NT, Contreras PC, Stong DB, Oppenheim RW, Grebow PE, Vaught JL; Insulin-like growth factor-I: potential for treatment of motor neuronal disorders. *Exp Neurol.* 124:73-88, 1993.