



令和 4 年 5 月 18 日

国立大学法人広島大学
国立大学法人徳島大学
国立病院機構呉医療センター

記者説明会(5月23日13時・広島大学霞キャンパス)のご案内
<Zoom参加可能>

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 診断の新規バイオマーカーの発見

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では、脳・脊髄の運動ニューロンへの TDP-43 の異常蓄積などの病理学的所見が知られていますが、がんのように生前に病理診断をする方法がありません。そのため、問診・視診・触診・筋電図検査・MRI などの画像検査を組み合わせで診断していますが、現時点で ALS を早期診断する確実な方法はありません。
- 筋力低下が ALS の重要な症状であることから、私たちは脊髄の運動ニューロンの突起である筋内神経やそれと接合する骨格筋にも ALS 特有の異常があると考え、剖検・生検症例の骨格筋を解析しました。その結果、ALS 患者では病初期から骨格筋内の筋内神経束に TDP-43 が蓄積することを見いだしました。
- 今回の研究は、ALS 患者さんにとって極めて重要な早期診断を可能とする新規バイオマーカーを発見しただけでなく、骨格筋や末梢神経の異常をターゲットとした新たな治療法の開発に繋がる可能性があります。

本成果につきまして、下記のとおり記者説明会を開催し、ご説明いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

日時：令和 4 年 5 月 23 日(月)13 時～14 時(12 時 30 分から受付)

場所：広島大学霞キャンパス 基礎・社会医学棟 2 階

セミナー室 1(広島市南区霞 1-2-3)

出席者：広島大学大学院脳神経内科学

丸山 博文 教授

国立病院機構呉医療センター脳神経内科

倉重 毅志 医師

(広島大学原爆放射線医科学研究所 客員准教授)

徳島大学大学院遺伝情報医学分野

森野 豊之 教授

徳島大学大学院臨床神経科学分野

和泉 唯信 教授

※ 徳島大学 森野教授、和泉教授はオンライン (Zoom) で出席します。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科の丸山博文教授、国立病院機構呉医療センター脳神経内科（広島大学原爆放射線医科学研究所）の倉重毅志医師、徳島大学大学院医歯薬学研究部の森野豊之教授（2021年5月まで広島大学在籍）、和泉唯信教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症（ALS、注1）患者の骨格筋での異常に関する研究を行い、ALS患者ではALS診断基準を満たす以前から、骨格筋内にある筋内神経束にALSの病態において非常に重要なタンパク質であるTDP-43（注2）が異常蓄積することを明らかにしました。

ALSは、運動ニューロン（注3）が変性して筋萎縮と筋力低下を来す進行性の病気で、個人差はあるものの、人工呼吸器を使用しなかった場合には発症後2~5年で死に至ります。これまでに治療薬としてリルゾール（経口薬）、エダラボン（点滴注射薬）が保険収載されていますが効果は限定的であり、初発症状を見逃さずにいかに早く治療・ケアを開始するかが重要となります。

一方で、ALSは手足の筋力低下、しゃべりにくさ、飲み込みにくさなどで初発します。ALSを診断するためのバイオマーカー（注4）は確立されておらず、同じような症状の病気はALS以外にもあることから、ALSの診断のためには他の病気が無いことを確認する必要があります。また、ALSは腰椎症、すべり症、腰部脊椎管狭窄症、頸椎椎間板ヘルニア、靭帯骨化症などを合併していることが多いことから、脳神経内科以外の診療科を受診する患者が多いという現状があります。そのため、ALSの診断までに時間を要することが珍しくなく、ALSの進行が速いことも相まって、診療上の大きな問題となっています。

今回の研究では、まず、病理解剖症例（ALS症例10例、非ALS症例12例）の骨格筋組織で、ALSに関連していることが知られているタンパク質の発現を病理学的に評価しました。さらに、その結果を基に、過去に筋生検（注5）を実施した症例のうち、筋疾患と診断されなかった114症例について、タンパク質の発現と生検前後の経過を解析しました。

まず、病理解剖症例での検討では、ALS症例の骨格筋内にある筋内神経束にTDP-43が蓄積しており、非ALS症例ではTDP-43は認めませんでした（図1）。また、TDP-43以外のALSに関連したタンパク質の蓄積はALS・非ALSともありませんでした。筋生検症例（図2）では、筋内神経束を含んでいた71例のうち、TDP-43を筋内神経束に認めた33例は全例が最終的にALSと診断されていました。筋内神経束にTDP-43が無かった38例は全例がALSを発症していませんでした。生検筋内に筋内神経束を認めなかった43例では3例のみがALSと診断されていました（図3）。筋生検時の症状をゴールドコーストALS診断基準（注6）で分類したところ、ALSの診断基準を満たさない症例であってもTDP-43陽性の筋内神経束を認める症例は最終的にALSと診断されていました（図4）。

本研究の結果から、TDP-43陽性の筋内神経束はALSに極めて特異的に認められ、これまで知られていなかったALSの重要な病理学的特徴と考えられます。今後さらに症例数を増やして確認する必要がありますが、臨床的に強く求められていたALS早期診断のための有用な診断バイオマーカーであると考えています。また、末梢神経の一部である筋内神経束の異常が明らかになったことから、末梢神経でのTDP-43凝集による障害を阻害するALSの新しい治療法開発につながる可能性があります。

本研究成果は、令和4年5月24日午前0時（米国東部標準時5月23日午前11時）に「JAMA Neurology」オンライン版に掲載されます。本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」、大樹生命厚生財団、武田科学振興財団、土谷記念医学振興基金の支援を受けて実施したものです。

【発表論文】

【掲載誌】 JAMA Neurology

【タイトル】 TDP-43 Accumulations within Intramuscular Nerve Bundles of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis

【著者】 Takashi Kurashige※, Hiroyuki Morino, Tomomi Murao, Yuishin Izumi, Tomohito Sugiura, Kazuya Kuraoka, Hideshi Kawakami, Tsuyoshi Torii, Hirofumi Maruyama ※責任著者

【DOI 番号】 <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1113>

【参考資料】

図 1 病理解剖症例での TDP-43 の発現

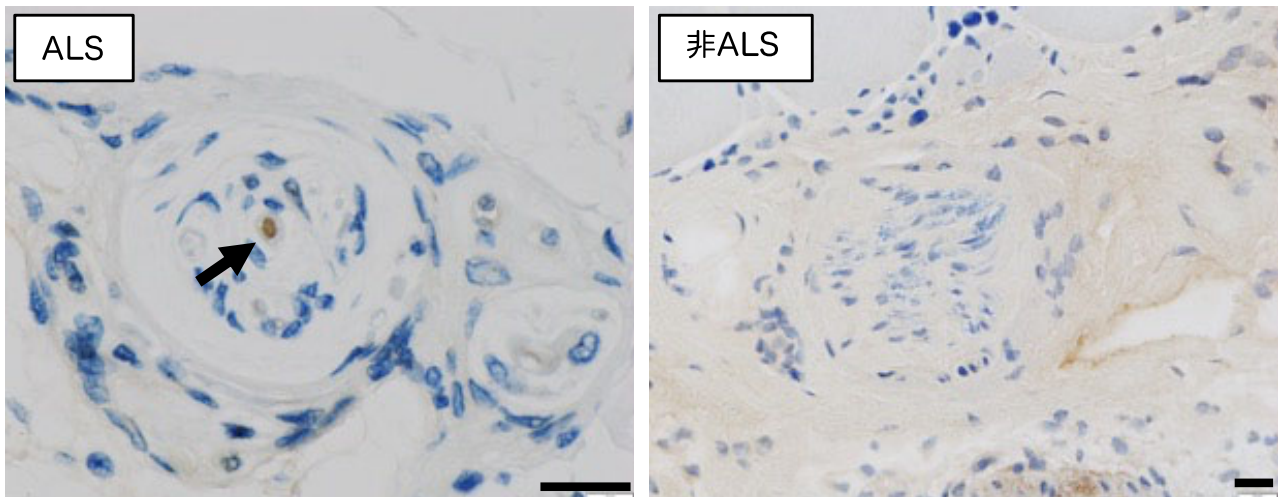


図 2 筋生検症例での TDP-43 の発現

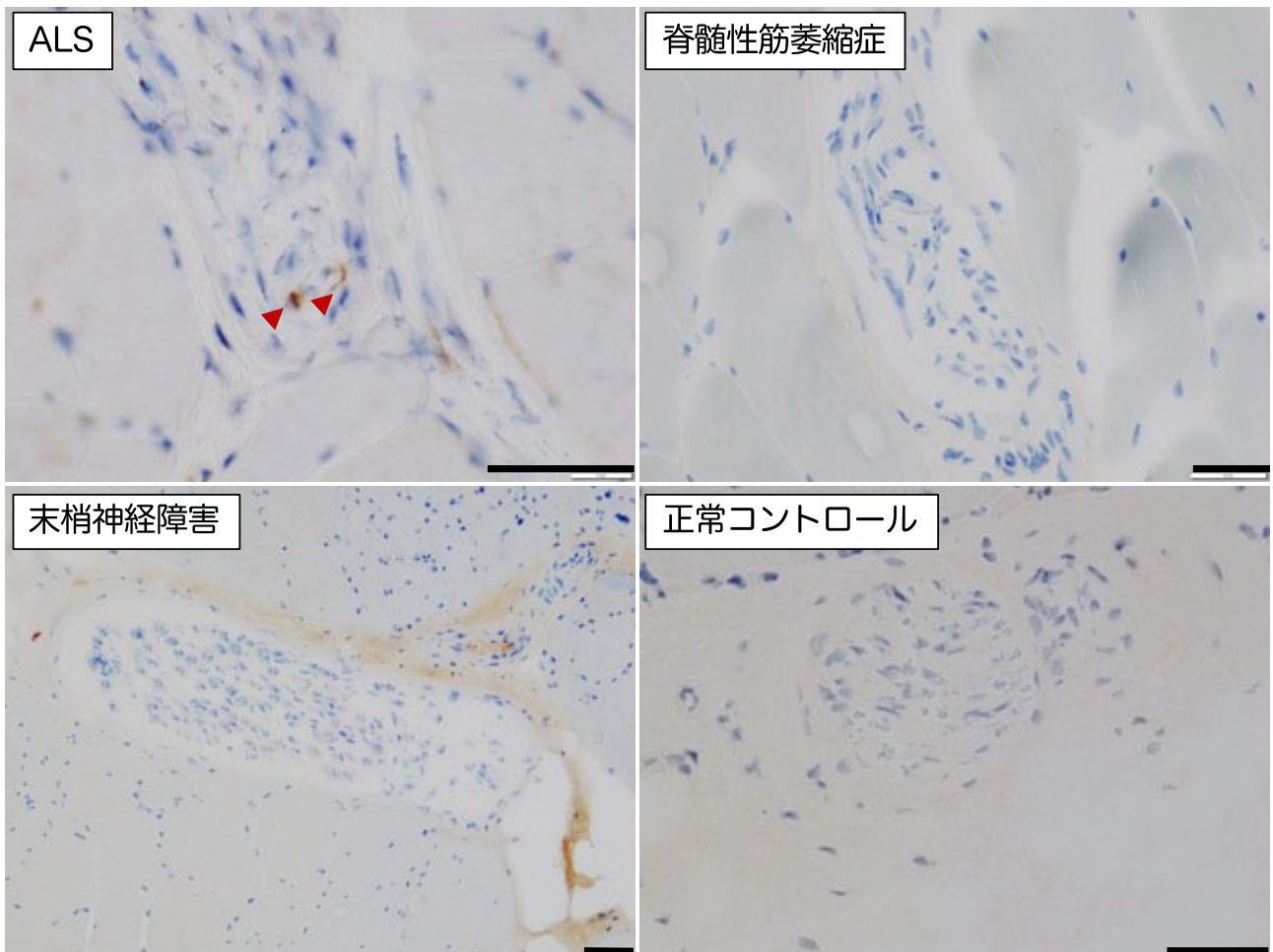


図3 筋生検症例のうち、最終的に ALS と診断された割合

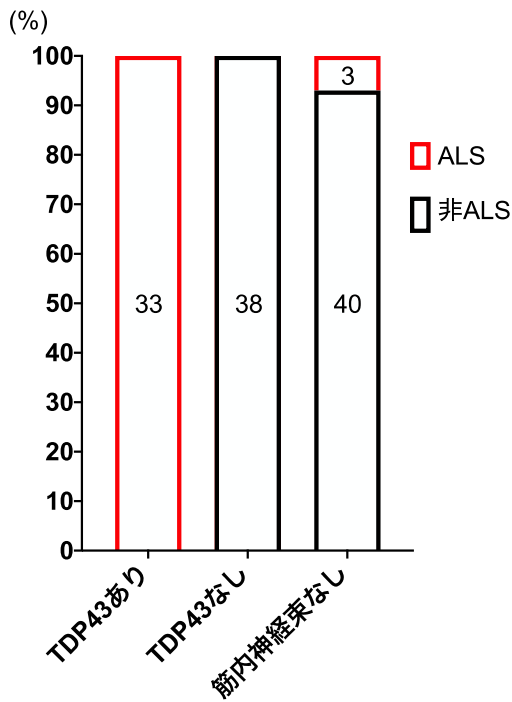
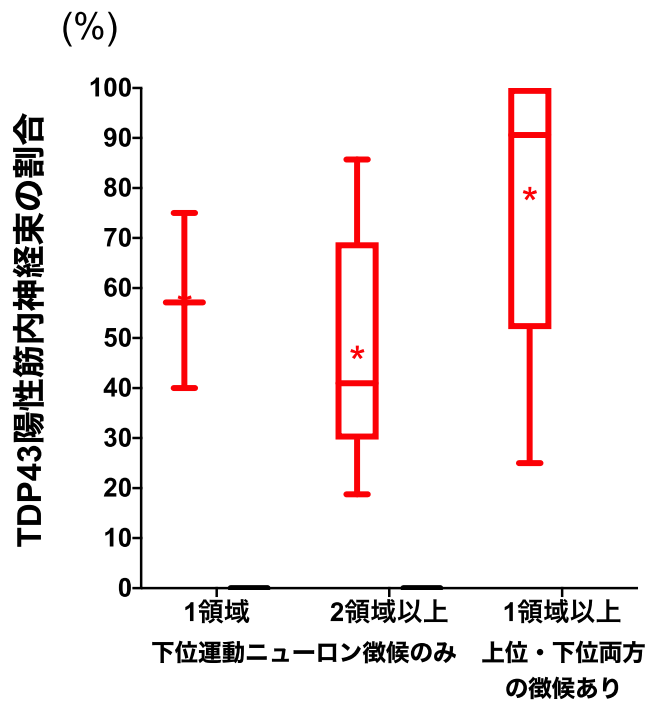


図4 ゴールドコースト ALS 診断基準で分類した筋生検時の下位運動ニューロン徴候（筋力低下など）と上位運動ニューロン徴候（痙性など）の分布



ALS	n = 3	n = 6	n = 24
非ALS	n = 16	n = 22	n = 0

【用語解説】

注1 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

運動神経細胞の機能低下による筋萎縮と筋力低下を特徴とする神経変性疾患です。症状は急速に進行し、人工呼吸器装着を行わない場合は発症から死亡までの平均期間はおおよそ3.5年です。

注2 TDP-43 (TAR DNA-binding protein of 43kDa)

家族性 ALS の原因遺伝子として知られていますが、孤発性 ALS の病態においても重要な役割を果たしています。本来は細胞の核内に存在するタンパク質で、TDP-43 が運動ニューロンの核から消失して細胞質で異常な凝集体を形成し、さらにこの凝集体によって神経細胞死に至る様々な有害事象が起こることで ALS を発症すると考えられています。

注3 運動ニューロン

脳や脊髄に存在し、神経突起を筋肉に延ばし、脳や脊髄からの指令を筋肉に伝える神経細胞です。

注4 バイオマーカー

タンパク質や遺伝子などの生体内の物質で、病状の変化や治療の効果の指標となるものをバイオマーカーといいます。その中でも疾患を特定するために有用なものを診断バイオマーカーと呼びます。

注5 筋生検

筋肉の一部を切り取り、骨格筋の形態的な異常や筋肉の酵素活性などを調べる検査です。

注6 ゴールドコースト ALS 診断基準

2020 年に改訂された新しい診断基準で、進行性の運動機能低下があった場合、それを ALS とするものです。具体的には患者さんの症状が、

a) 上位および下位運動ニューロンの症状が 1 身体領域以上にある

b) 下位運動ニューロンの症状が 2 身体領域以上にある

のどちらかを満たしている必要があります。また、ALS 以外の病気が検査によって除外される必要があります。

【お問い合わせ先】

<本研究に関すること>

広島大学大学院医系科学研究科 脳神経内科学 教授 丸山博文

Tel : 082-257-5201 FAX : 082-505-0490

E-mail : naika3@hiroshima-u.ac.jp

徳島大学大学院医歯薬学研究部 遺伝情報医学分野 教授 森野豊之

Tel : 088-633-9004 FAX : 088-633-9008

E-mail : genetics@tokushima-u.ac.jp

<報道に関すること>

広島大学広報室

Tel : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

国立病院機構呉医療センター 臨床研究部

Tel : 0823-22-3111 FAX : 0823-21-0478

E-mail : shitakubo.yoshimi.mn@mail.hosp.go.jp

徳島大学総務部未来創造課広報係

Tel : 088-656-7021

E-mail : kohokakari@tokushima-u.ac.jp