

特集  
の  
意  
図

シャルコーによって最初の報告が行われてからちょうど150年。筋萎縮性側索硬化症(ALS)は依然として難病である。しかし、分子病態や原因遺伝子が明らかにされ、“治せる病気”へと一歩ずつ着実に進んでいる。複数の治験が現在進行中であり、2019年におけるALSを取り巻く現状、そして今後の展望について多方面から論じる。

**1. ALSの疫学と発症リスク(成田有吾)** 有病率や発症率などALSの疫学を概説し、最近の報告から、性差、加齢、人種差などの発症リスクをまとめる。スポーツによる外傷や喫煙が発症リスクということが示唆される一方で、高い知的活動や軽度の身体活動はリスク抑制的であることが報告されている。

**2. 診断基準と電気診断の変遷(野寺裕之)** El Escorial診断基準、Awaji電気診断基準など、これまでALSを適切に診断するための基準が提唱されてきた。他疾患との合併など診断に苦慮する場合は適切に鑑別診断を行う必要がある。著者の私見も盛り込みながら、診断基準の変遷、そして運用について述べる。

**3. Split Hand — ALSに特徴的な神経徴候(澁谷和幹)** Split handをはじめ、split elbow, split leg, 手指伸展障害などALSに特徴的な神経徴候について、電気生理学的側面から筋力低下や筋萎縮の分布を概説する。特にsplit handはALSに特異的に認められ、ALSの鑑別診断において有用な所見となる。

**4. ALSの病理(吉田眞理)** 孤発性ALSの多くで認められるTDP-43プロテインオパチーを豊富な病理写真をもとに解説する。また、ALS病変の進展に関し、蛋白凝集体が細胞間を伝播するプリオン病様仮説についても触れる。

**5. 家族性ALS(鈴木直輝, 他)** 家族性ALSについて、20以上の病因遺伝子が解析によって明らかになった。それらのうち代表的な*SOD1*, *FUS*, *TARDBP* 遺伝子変異によるALSの臨床的特徴を自験例をもとに考察する。

**6. TDP-43封入体から解くALSの分子病態(坪口晋太郎, 他)** ALSでは運動神経細胞にTDP-43陽性封入体が認められることが多い。この封入体の形成のメカニズムや封入体による神経細胞死の機序を解説する。

**7. C9orf72 — 日本のALS/FTDにおけるインパクト(富山弘幸)** ALS, FTDの原因として*C9orf72* 遺伝子の伸長変異が報告された。この*C9orf72* 変異について同定や解析の経緯を概説し、患者の臨床像や発症のメカニズムを解説する。

**8. プリオノイド仮説の現状(野中 隆)** 神経変性疾患の患者脳に出現する蛋白凝集体 — ALSではTDP-43 — が、プリオン病における異常プリオン蛋白質と同様な性質を有し、細胞間を伝播するという「プリオノイド仮説」が注目されている。そのメカニズムについて解説する。

## 特集の構成

#### 9. ALS における患者レジストリの役割 — JaCALS など (熱田直樹, 他)

ALS 患者への標準的な診療, ケアの提供や治療開発において大規模な患者レジストリの果たす役割は大きい。本邦で運営されている JaCALS をもとにした患者の自然経過や予後因子, 創薬の取組みを解説する。

**10. ALS と FTD (渡辺保裕)** ALS と FTD はしばしば合併する。FTD の疾患概念と診断基準を踏まえ, ALS/FTD で認められる遂行機能, 語流暢性, 言語機能の障害やアパシー, 脱抑制といった行動障害などの認知機能障害, 精神症状の特徴を解説する。さらに FTD の評価, 治療についてまとめる。

**11. 紀伊 ALS/PDC の現状 2019 (小久保康昌)** 紀伊半島南部は ALS の多発地域として知られており, 同地域に多発する PDC との関連が認められる。近年明らかになった知見をまとめるとともに, 現時点における病因を考察する。

**12. エダラボンを用いた新規 ALS 治療 (山下 徹, 阿部康二)** 2015 年, エダラボンは新規 ALS 治療薬として認可された。それまで急性期脳梗塞治療薬として使用されていたエダラボンをどのように応用して開発を進めたか, 著者らの取り組んできた研究の成果をとおして解説する。

**13. HGF による治療法開発 (青木正志, 他)** 著者らによる肝細胞増殖因子 (HGF) を用いた新規治療法の開発について解説する。HGF は神経栄養因子としての作用を持ち, ALS ラットの病態の進行を遅らせる効果が示されている。その後 HGF 製剤を開発し, 2016 年より第 II 相試験が行われている。

**14. メコバラミン (和泉唯信, 他)** 末梢神経障害とビタミン B12 欠乏による巨赤芽球性貧血に対して用いられているメコバラミンを ALS 治療へと応用する研究を概説する。現在, 第 III 相試験 (JETALS) が行われており, その進捗を紹介する。

**15. 孤発性 ALS に対するペランパネル (相澤仁志, 郭 伸)** 抗てんかん薬として認可されているペランパネルを孤発性 ALS の新規治療薬として応用する研究が進んでいる。孤発性 ALS の特異的な病態を阻止し得るとして, その期待される効果などを現在第 II 相まで進んだ臨床試験の経過とともに紹介する。

**16. ロピニロール塩酸塩 — iPS 細胞創薬 (高橋慎一, 他)** iPS 細胞を用いた病態解析と, ドラッグ・リポジショニングによるスクリーニングを組み合わせることで, 創薬に大きな恩恵をもたらすことが期待される。ALS とその治療薬候補としてのロピニロール塩酸塩について, 2018 年より開始された第 I/IIa 相試験の現状をもとに解説する。

**17. ALS における免疫療法開発の現状と展望 (漆谷 真, 他)** ワクチンや抗体分子を用いた免疫療法は, 特定の構造のみを標的とすることができるため, 有力な分子標的療法とされる。神経変性疾患に対する免疫療法を概説し, ALS において進んでいる SOD1, TDP-43 の 2 つの蛋白質に対する免疫療法開発の現状を紹介する。