

総説 (教授就任記念講演)

筋萎縮性側索硬化症の病態解明・治療法開発への試み

和 泉 唯 信

徳島大学大学院臨床神経科学分野 (脳神経内科) 教授

(令和4年3月17日受付) (令和4年3月30日受理)

著者は1995年に徳島大学を卒業し広島大学、住友病院などで研修を行った。2000年に徳島大学の脳神経内科初代教授として梶龍児先生が赴任された。2001年に著者は広島大学大学院を修了し、母校に戻り梶先生の教室に合流した。

徳島大学では筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の研究として自然歴, 神経生理, MRI, 超音波, 液性バイオマーカー, 遺伝子, 神経病理, iPS細胞などの研究を行い治療法開発につとめている (Tokushima ALS Research)。

われわれは新規治療候補薬としてメチルコバラミンのALSに対する効果を検証してきた。2017年から発症1年未満のALS患者を対象に高用量メチルコバラミンの有効性を検討することを目的として「高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験-」を実施した。その結果, 高用量メチルコバラミン群はプラセボ群と比較して有害事象の発生に差はなく, 主要評価項目であるALS機能評価スケール改訂版の合計点数の低下を有意に抑制し, ALSに対する高用量メチルコバラミンの安全性と有効性が示された。

今後, ALSの病態解明, より強力な治療法の開発, 非運動症状の対応に取り組む予定である。

はじめに

著者は1995年に徳島大学を卒業し広島大学、住友病院などで研修を行った後, 2001年に広島大学大学院を修了した。その頃取り組んでいたのは脊髄小脳変性症やパーキンソン病の遺伝子研究であった。

2000年, 徳島大学の脳神経内科初代教授として梶龍児先生が赴任された折, 卒業生である著者にも声をかけていただき母校に戻るご縁をいただいた。着任時に梶先生

から筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の研究に誘われたことが本疾患との関わりの始まりである。

Tokushima ALS Research

ALSは上位および下位運動ニューロンの変性により全身の筋萎縮・筋力低下をきたし, 舌や喉頭筋の障害による球麻痺 (構音障害, 嚥下障害), 呼吸筋麻痺による呼吸障害を生じる。発症から人工呼吸器装着あるいは死亡までの期間は20-48ヵ月とされる¹⁾。ALSの病因は解明されていないため, 徳島大学ではTokushima ALS Researchとして自然歴, 神経生理, MRI, 超音波, 液性バイオマーカー, 遺伝子, 神経病理, iPS細胞などの研究を行い治療法開発につとめている。

遺伝子研究では, 広島大学との共同研究により常染色体劣性遺伝の可能性のあるALS家系にホモ接合体マッピングを実施し原因遺伝子 *optineurin* を同定した²⁾。*Optineurin*は開放隅角緑内障の原因遺伝子として知られていたが変異によってはALSの原因になることを明らかにした。ALSと類似の症状をきたす遺伝性の疾患にhereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvementがあるが, 東京大学との共同研究によりその原因遺伝子 *TRK-fused gene* を同定した³⁾。さらに研修医時代のサンプルを解析し常染色体劣性遺伝による脊髄小脳変性症の原因遺伝子のひとつである *SYNE 1* が変異によってはALSと同様の上位および下位運動ニューロン障害をきたすことを報告した⁴⁾。

家族性ALSの原因遺伝子のいくつかには核酸医薬が実用化されつつあるため遺伝子研究の重要性は今後益々高まることが予想される。

ALS の新規治療法開発～高用量メチルコバラミン

ALS の保険適用薬としてリルゾールとエダラボンがある。リルゾールは生存期間を2-3ヵ月改善するが経過中の症状改善を認めない⁵⁾。エダラボンは経過中のALS機能評価スケール改訂版 (ALS Functional Rating Scale Revised: ALSFRS-R) の改善を認めるが⁶⁾、生存期間への影響は不明であり現在市販後調査によって検証中である。このようにその有効性が十分でないため世界中で新規治療薬の開発が進められている。

われわれは長年メチルコバラミン (活性型ビタミンB₁₂) のALSに対する効果を検証してきた。メチルコバラミンは「末梢性神経障害」と「ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血」に対して既に保険適用がある。ALSは中枢神経が障害される神経変性疾患であるが、恩師故亀山正邦先生 (京都大学脳神経内科初代教授) が「通常より多いメチルコバラミンを投与することによりALSの重要な所見である線維束性収縮 (fasciculation) が減少する」ことを見出しその有効性を示唆したことからALS治療候補薬としての研究がスタートした。

KajiらはALS患者24例にメチルコバラミン0.5又は25mgを14日間連続で筋肉注射し、4週後 (投与終了2週間後) の複合筋活動電位を比較したところ、投与前値と比較して、25mg群では有意に増大した⁷⁾。2000年11月に梶先生が徳島大学に赴任し2001年4月に著者も徳島大学に着任した (図1)。梶先生のすすめでALS研究を始めることにし、まず高用量メチルコバラミンの長期投与の効果オープン非ランダム化対照試験で検証した。そ



図1：2001年4月徳島大学脳神経内科発足時
右端が梶龍児教授。左から2番目が著者。

の結果、メチルコバラミン50mgを週に2回投与した群は非投与群に比べて死亡または人工呼吸器装着までの期間が有意に延長することを示した⁷⁾。

以上の結果を踏まえてエーザイ社は2006年12月から2014年3月まで全国51施設で高用量メチルコバラミン (25mgまたは50mg) のALS患者に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験 (E0302-J081-761) を実施した⁹⁾。対象はEl Escorial改訂Airlie House診断基準でdefinite, probable, laboratory supported probableのいずれかで発症から3年までを対象とした。結果として有効性の主要評価項目 (イベント (非侵襲的呼吸補助装置の終日装着, 侵襲的呼吸補助装置の装着または死亡), 観察期終了時からのALSFRS-R合計点数の変化量) の解析において、メチルコバラミン25mg群および50mg群ではプラセボ群を上回る傾向は認められたものの、優越性を示すことができなかった。しかしながら、ALS発症から治験開始日までの期間が12ヵ月以下の部分集団では、イベント発生までの期間とALSFRS-R合計点数の低下の抑制に用量反応性に有効性が認められた。部分集団解析の結果ではあるものの、早期に診断されて治験に登録されたALS患者で高い有効性が示されたことは臨床的に意義あるものと考えられた。

高用量メチルコバラミンの医師主導治験

高用量メチルコバラミンなど治療候補薬の有効性を確認するためにはALSの早期診断、早期治療が重要である。しかし現実には必ずしもALSは早期診断されていない。その要因として初診する診療科と診断基準の問題がある。Kanoらは、日本では四肢の障害で始まるALS患者が受診する診療科は一般内科と整形外科がともに35.5%で最も多く、脳神経内科 (25.8%) はそれに次々と報告した¹⁰⁾。加えてALSにおいては脊椎病変の合併が非常に多いと報告されている¹¹⁾。これらの結果からは、四肢の筋力低下で発症したALS患者は整形外科や一般内科に受診し、検査の結果として整形外科疾患である脊椎病変を認めるため脳神経内科を受診することがさらに遅れる可能性がある。そのため後述する医師主導治験の開始にあたり西良浩一教授に依頼して整形外科教室と症例検討会を定期的に開催するとともに、整形外科医を対象に講演会を実施してALSの啓発活動にもつとめた。

早期診断には脳神経内科を早く受診することに加えて、より優れた診断基準が求められる。ALSの診断基準と

してはEl Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が広く受け入れられ¹²⁾、E0302-J081-761を始めとして多くの治験において診断基準として採用されているが、診断感度の低さが問題となっていた^{13,14)}。梶先生はALSの早期診断を実現するために2006年に兵庫県淡路島で国際会議を開催し(図2)、新しい電気生理学的診断基準(Awaji 電気診断基準)を作成した¹⁵⁾。われわれの研究ではAwaji 電気診断基準ではEl Escorial 改訂 Airlie House 電気診断基準より約6ヵ月早く診断できることを確認した¹⁶⁾。現在はAwaji電気診断基準とEl Escorial 改訂Airlie House 診断基準を齟齬なく組み合わせるためのアルゴリズムとしてupdated Awaji 診断基準が用いられるようになって¹⁷⁾。



図2：2006年11月 ALS を早期診断できる新しい診断基準を作成するために淡路島で国際会議を開催した。

われわれは2017年から日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)の助成により、発症1年未満のALS患者を対象に高用量メチルコバラミンの有効性を検討することを目的として「高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験-(Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS: JETALS)」を実施した¹⁸⁾。診断基準に治験としては世界で初めてupdate Awaji 基準を用いた。本治験は前向き、多施設共同、プラセボ対象、二重盲検、ランダム化比較第Ⅲ相試験であり、国内25施設が参加した(図3)。発症後1年以内で、updated Awaji 基準のdefinite, probable, probable-laboratory supportedに該当する孤発性又は家族性ALSを対象とした。観察期間(12週間)中にALSFRS-



図3：高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験の参加施設 全国25施設で実施した。

Rが1-2点低下した患者が治療期に進み、16週間にわたりメチルコバラミン50mgもしくはプラセボを週2回筋肉注射する。主要評価項目は割付日から16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量であり、安全性評価項目は有害事象、臨床検査所見、バイタルサインである。治療期終了後は同意が得られた被験者に対して、継続投与期として2024年3月までのメチルコバラミン50mgの投与を行う。継続投与期には、訪問看護師による在宅訪問注射、および本人または家族による自己投与も可能とした。観察期登録された203例のうち130例が治療期に進み予定期間内に登録を終了した。治療期登録後にALSでないことが判明した1例を除いた129例を対象として解析を実施した結果、高用量メチルコバラミン群はプラセボ群と比較し16週間の治療期間でALSFRS-Rの低下を約43%抑制させた¹⁹⁾。有害事象および副作用の発生率はメチルコバラミン群で62%、8%、プラセボ群で66%、2%であり、両群に差はなく、メチルコバラミンの高い安全性が示された¹⁹⁾。現在ALSの第3の薬剤として承認申請の準備が進められている。

今後の取り組み

最後に教授在任中に取り組む、ALSの病態解明、より強力な治療法の開発、非運動症状への対応、を取り上げたい。

高用量メチルコバラミンの有効性は確認できたが、根治薬にはならない。より強力な治療法を開発するためには未解明のALS病態を明らかにしたい。Tokushima

ALS Researchとしてさまざまな角度からアプローチしているが、新たな方法として治療薬に対するバイオマーカーの変動を確認することに取り組んでいる。住友ファーマはALSに対する新たな治療薬として抗酸化薬EPI-589を開発し治験を実施予定である。薬剤投与によってALSのバイオマーカーがどのように変動するのかを確認できれば、薬剤の未確認の作用機序やALSの病態解明の一助になる可能性がある。しかしながら、通常の治験においてはコスト面や参加者の負担を考慮して幅広くバイオマーカーを測定することは困難である。そのため住友ファーマとの共同研究で少人数のALS患者を対象にEPI-589の安全性および有効性を確認する医師主導治験を企画し、評価項目として血液、脳脊髄液、MRIによる幅広いバイオマーカーも測定することにして（EPI-589 Early Phase 2 Investigator-initiated Clinical Trial for ALS: EPIC-ALS）²⁰⁾、2021年9月から全国3カ所の参加施設で実施している。

より強力な治療法を開発するためには新しい技術も用いたい。住友病院研修中の指導医であった井上治久先生（京都大学iPS細胞研究所教授）とも新規治療薬開発に取り組んでいる。iPS細胞を用いた薬物スクリーニングにより2017年に慢性骨髄性白血病の治療薬であるボスチニブをALS治療候補薬として発表し²¹⁾、2018～2021年まで徳島大学など全国4施設で第I相医師主導治験を行った²²⁾。2022年4月からは第II相医師主導治験を予定している。

ALSは全身の筋力低下・筋萎縮をきたす疾患であり、他覚的感覚障害、眼球運動障害、直腸膀胱障害、褥瘡は生じにくく陰性徴候と称される。しかし実際には直腸膀胱障害は少なからず認めるし、臥床状態が長ければ褥瘡をきたすこともある。さらに、痛み、認知症、情動調節障害、流涎といった運動障害以外の非運動症状とも呼ぶべき症状をきたすこともある²³⁾。これらはALSの治療ターゲットとしては重要視されていないが患者の主訴になっている場合もある。2021年からテイジン社はボツリヌス毒素の唾液過多症に対する治験を開始した。対象疾患にALSも含まれており、ようやく運動障害以外のALSの症状も治療対象として扱われるようになった。2022年から徳島大学病院もこの治験に参加予定である。

むすび

これまでALSの新規治療開発に取り組む高用量メチ

ルコバラミンの有効性を確認することができた¹⁹⁾。2021年から2年間徳島大学産業院産業課題・地域課題解決型プロジェクトとして「筋萎縮性側索硬化症（ALS）新規治療薬開発及び治療薬開発拠点の設立」が採択された。期待される成果・効果は図4の通りであるが、ALSの運動症状のみならず非運動症状についても取り組んでいく所存である。

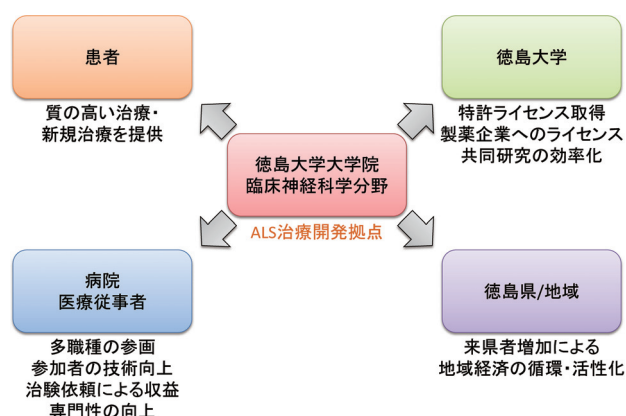


図4：徳島大学産業院産業課題・地域課題解決型プロジェクト「筋萎縮性側索硬化症（ALS）新規治療薬開発及び治療薬開発拠点の設立」の期待される成果・効果

本研究はAMEDの課題番号19ek0109252h0003, JP191K0201083, 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」（研究代表者 中島健二）、徳島大学産業院産業課題・地域課題解決型プロジェクトの支援を受けた。

文 献

- 1) Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swinger, R., *et al.*: Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.*, 10 : 310-323, 2009
- 2) Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., *et al.*: Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.*, 465 : 223-226, 2010
- 3) Ishiura, H., Sako, W., Yoshida, M., Kawarai, T., *et al.*: The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.*, 91 : 320-329, 2012

- 4) Izumi, Y., Miyamoto, R., Morino, H., Yoshizawa, A., *et al.*: Cerebellar ataxia with *SYNE 1* mutation accompanying motor neuron disease. *Neurology.*, **80** : 600-601, 2013
- 5) Miller, R., Mitchell, J., Moore, D.: Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.*, **2012(3)** : CD001447, 2012
- 6) Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group: Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, **16** : 505-512, 2017
- 7) Kaji, R., Kodama, M., Imamura, A., Hashida, T., *et al.*: Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve.*, **21** : 1775-1778, 1998
- 8) 和泉唯信, 梶龍兒: 筋萎縮性側索硬化症に対するメチルコバラミン大量療法. *神経内科*, **61** : 341-344, 2004
- 9) Kaji, R., Imai, T., Iwasaki, Y., Okamoto, K., *et al.*: Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, **90** : 451-457, 2019
- 10) Kano, O., Iwamoto, K., Ito, H., Kawase, Y., *et al.*: Limb-onset amyotrophic lateral sclerosis patients visiting orthopedist show a longer time-to-diagnosis since symptom onset. *BMC Neurol.*, **13** : 19, 2013
- 11) Haverkamp, L. J., Appel, V., Appel, S. H.: Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain.*, **118** : 707-719, 1995
- 12) Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., Munsat, T. L.: World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*, **1** : 293-299, 2000
- 13) 野寺裕之, 梶龍兒: ALSの電気生理学的検査. すべてがわかるALS・運動ニューロン疾患. (祖父江元 責任編集, 辻 省次 総編集), 初版, 中山書店, 東京, pp.31-41, 2013
- 14) Costa, J., Swash, M., de Carvalho, M.: Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.*, **69** : 1410-1416, 2012
- 15) de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J. D., *et al.*: Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.*, **119** : 497-503, 2008
- 16) Okita, T., Nodera, H., Shibuta, Y., Nodera, A., *et al.*: Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci.*, **302** : 29-32, 2011
- 17) Geevasinga, N., Loy, C. T., Menon, P., de Carvalho, M., *et al.*: Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. *Clin Neurophysiol.*, **127** : 2684-2691, 2016
- 18) Oki, R., Izumi, Y., Nodera, H., Sato, Y., *et al.*: The Japanese Early-Stage Trial of High-Dose Methylcobalamin for Amyotrophic Lateral Sclerosis (JETALS): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.*, **7** : e12046, 2018
- 19) Oki, R., Izumi, Y., Fujita, H., Miyamoto, R., *et al.*: Efficacy and Safety of Ultra-High Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* in print.
- 20) Haji, S., Fujita, K., Oki, R., Osaki, Y., *et al.*: The protocol of EPI-589 early Phase 2 Investigator-initiated Clinical trial for ALS (EPIC-ALS): A multi-center, open-labelled, 24-week, single-group, exploratory study to evaluate the efficacy, safety, and biomarkers of EPI-586 in amyotrophic lateral sclerosis. in preparation
- 21) Imamura, K., Izumi, Y., Watanabe, A., Tsukita, K., *et al.*: The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med.*, **9** : eaaf3962, 2017
- 22) Imamura, K., Izumi, Y., Banno, H., Uozumi, R., *et al.*: Induced Pluripotent Stem Cell-Based Drug Repurposing for Amyotrophic Lateral Sclerosis Medicine (iDReAM) Study: Protocol for a Phase I Dose Escalation Study of Bosutinib for Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *BMJ Open.*, **9** : e033131, 2019

- 23) 和泉唯信, 藤田浩司: 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 5-9, 2021
治療の現状と目指すべきもの. 難病と在宅ケア, 27:

To elucidate the pathophysiology and develop new treatments of amyotrophic lateral sclerosis

Yuishin Izumi

Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SUMMARY

I graduated from Tokushima University in 1995 and trained at Hiroshima University and Sumitomo Hospital. In 2000, Professor Ryuji Kaji was appointed as the first professor of the Department of Neurology, Tokushima University. In 2001, I graduated from Hiroshima University Graduate School and returned to Tokushima University. At the Department of Neurology, Tokushima University, we have been investigating natural history, neurophysiology including neuromuscular sonology, MRI, liquid biomarkers, genes, neuropathology, iPS cells, and new treatments as research on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Tokushima ALS Research). We have examined the effect of methylcobalamin on ALS as a new therapeutic candidate. A phase III study, Japanese Early-stage Trial of ultra-high dose methylcobalamin for ALS (JETALS), was carried out. Patients with ALS diagnosed within 1 year of onset by the updated Awaji criteria were initially enrolled. Of those, patients fulfilling the following criteria after 12-week observation were eligible for randomization: 1- or 2-point decrease in ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRRS-R) total score, a percent forced vital capacity over 60%, no history of noninvasive respiratory support and tracheostomy, and being ambulant. Methylcobalamin 50 mg or placebo was intramuscularly injected twice weekly for 16 weeks. The primary endpoint was change in ALSFRRS-R total score from baseline to week 16. As a result, the least-squares mean difference in ALSFRRS-R total score at week 16 of the randomized period was 1.97 points greater with methylcobalamin than placebo. The incidence of adverse events was similar between the two groups.

In the future, we plan to work on elucidating the pathophysiology of ALS, developing more powerful treatments for ALS, and dealing with non-motor symptoms of ALS.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, methylcobalamin