

# 難病 ALS(筋萎縮性側索硬化症)の新薬開発を目指して —世界初！蛋白質の異常凝集を抑制—

国立病院機構山形病院 ALS 治療研究センター長  
山形大学名誉教授 加藤丈夫

## はじめに

米国では、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: 以下、ALS) をルー・ゲーリック病と呼ぶことがあります。ルー・ゲーリックはプロ野球チーム ニューヨーク・ヤンキースの名選手です。ベーブ・ルース選手が3番打者、ルー・ゲーリック選手が4番打者であり、かつての日本の読売巨人軍の王選手・長嶋選手のような関係です。彼は2130試合連続出場記録という偉業を達成し、これは1987年に衣笠選手が更新するまで、世界記録でした。さらに、図1に示すように多くの輝かしい業績を残しました。しかし、彼は野球選手として現役中にALSを発症し、37歳の若さで死亡しました。

**ALSに罹患した有名人**



**業績**

- 2130試合連続出場記録 (1987年 衣笠選手が更新)
- アメリカンリーグMVP: 2回
- 首位打者: 1回
- 本塁打王: 3回
- 打点王: 5回
- MLBオールスターゲーム選出: 7回
- 満塁ホームラン数: 23本 (歴代1位)

ベーブ・ルース 3番 ルー・ゲーリック 4番

**現役中に発病し、37歳の若さで死亡**

米国ではALSをルー・ゲーリック病と呼ぶこともある

ルー・ゲーリック選手 (1903-1941: 37歳没)  
(NYヤンキース: 1923-1939)

図1 ALSを罹患したルー・ゲーリック選手

その他、ALSに罹患した有名人として、理論物理学者のホーキング博士(1942—2018: 76歳没)や、日本では参議院議員の船後康彦氏があります。

## 1. ALSはどんな病気？ 症状は？


全身の筋肉が徐々に萎縮し筋力が低下(脱力)する病気であり、中高年に多い難病中の難病です。図2に示すように、四肢(上肢と下肢)や体幹の筋力が低下すると、手を使ったり、歩いたりすることができなくなり(歩行障害)、進行すると寝たきり状態(臥床状態)になります。呼吸に必要な筋肉(横隔膜や肋間筋)の筋力低下が起こると、正常に呼吸ができなくなり(呼吸不全)、人工呼吸器が必要になります。食物を食べ

**1. ALSはどんな病気？ 症状は？**

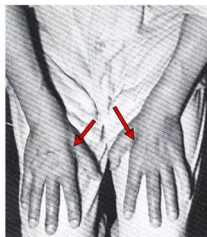
全身の筋肉が徐々に萎縮・脱力する病気。中高年に多い。

- 四肢・体幹の筋力低下 → 歩行障害など → **臥床状態**
- 呼吸筋の筋力低下 → 呼吸不全 → **人工呼吸器装着**
- 嚥下筋の筋力低下 → 嚥下障害 → **胃ろう造設**


舌筋の萎縮



骨間筋の萎縮



下肢筋の萎縮



ALS患者  
黒岩・後藤編  
「目で見えた神経疾患」新興医学出版、1986

図2 ALSの症状

たり飲みこんだりする筋肉（嚥下筋）の筋力低下が起こると、口から食べたり飲んだりすることができなくなり（嚥下障害）、腹壁から胃に直接チューブを差し込み（胃ろう）、そのチューブから胃に水分や流動食を投与します。嚥下障害があるのに口から食物を食べると、食物が気管に入り（誤嚥）、気管を塞いだり（窒息）、誤嚥性肺炎を起こしたりするリスクがあります。図3に人工呼吸器を装着し、胃ろうを造設したALS患者のイラストを示します。



図3 人工呼吸器を装着し、胃ろうを造設したALS患者のイラスト

一方、多くのALS患者では眼球運動は障害されないで、自分の意思で眼球を上下左右に動かすことができます。また、痛みを感じない、皮膚に触れても分からないなどの感覚障害も起こりません。

## 2. ALS患者はどの位いるの？

日本神経学会の資料（図4）によると、日本では人口10万人当たり1年間に1.1～2.5人の新たなALS患者が発症していると報告されています。その結果、ALS患者数（新規発症者と既罹患者）は人口10万人当たり7～11人とのことです。山形県では平成26年度末現在、ALSで医療受給者証を所持している患者は131人いますので、人口10万人当たり換算すると12.3人になります。

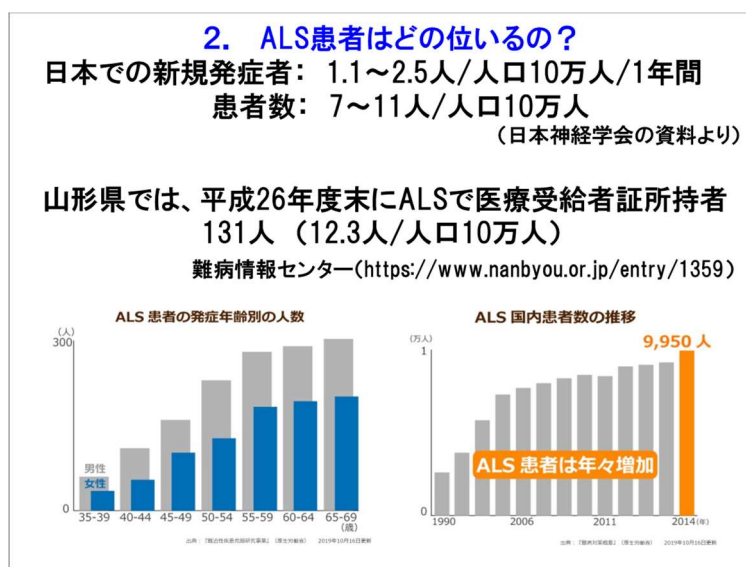


図4 ALSの患者数

図4のグラフに示すように、ALS患者は年齢が高くなるにつれて増加し（左のグラフ）、経年変化を見ると、年々、増加傾向が認められます（右のグラフ）。

## 3. 発症後、どのくらい生きられるの？

図5に示すように、世界各国の疫学データより、ALS発症から死亡あるいは人工呼吸器装

着までの期間（中央値）は 20～48 ヶ月と報告されています。人工呼吸器装着までの期間を死亡と同列に扱っている理由は、人工呼吸器を装着しなければ、その時点で遠からず死亡するからです。

図 5 のグラフは大阪医科大学の 1990～2013 年までの ALS 患者 190 例の生存率を示したものです。中央値（50%の患者が死亡し、残りの 50%の患者は生存している）で見る

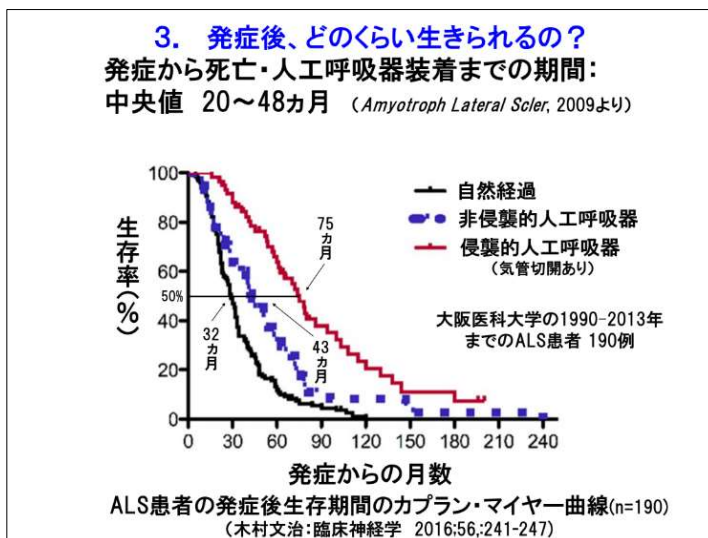


図5 ALSの生存期間

と、自然経過では生存率の中央値は 32 ヶ月でしたが、非侵襲的人工呼吸器装着例では 43 ヶ月、侵襲的人工呼吸器装着例では 75 ヶ月でした。非侵襲的人工呼吸器というのは、気管切開を行わず、鼻と口をマスクで覆い人工呼吸器に接続するものであり、一時的に使用することが多い治療法です。一方、侵襲的人工呼吸器というのは、首の前面（のど）から気管に穴を開け、気管カニューレ（管のようなもの）を気管に挿入し人工呼吸器に接続するものであり、生涯使用することがほとんどです。

#### 4. ALSの病巣はどこ？ どのような変化？

上記の「1. ALS はどんな病気？ 症状は？」に記したように、ALSの主症状は筋力低下・筋萎縮ですが、筋肉そのものの病気ではありません。主病変は脳や脊髄の運動神経細胞（＝運動ニューロン）に認められます。運動神経細胞が死滅した結果として、その2次的変化として筋力低下や筋萎縮が起こります。

それでは、ALS患者の運動神経細胞にはどのような変化が起こっているのでしょうか。

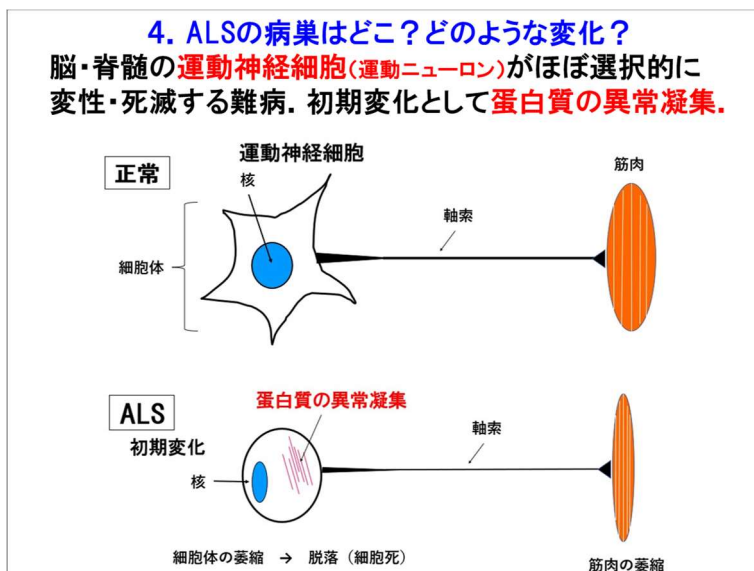


図6 ALSの病変

図 6 に示すように、ALS の運動神経細胞の初期変化として、最近注目されている病的変化

は「蛋白質の異常凝集」です。この蛋白質の異常凝集の結果として、細胞体・核・軸索は萎縮し、最終的には運動神経細胞が死滅すると考えられています。

## 6. 新薬 GT863 とは？

### ① 開発の経緯と薬理学的特徴

杉本八郎氏の研究グループはアルツハイマー病の根本的治療薬を目指して新規化合物 GT863（当時は PE859 と呼称）を開発しました[1-3]。図 7 に示すように、この化合物はクルクミンの化学構造を基にして、経口摂取で脳・脊髄に移行するように設計された新規化合物です。クルクミンは消化管から血液中に吸収されにくい上に、血液脳関門をほとんど通過できないので、脳や脊髄などの中枢神経組織にはほとんど到達できません。一方、GT863 は消化管から吸収され血液脳関門も通過できるので、脳や脊髄に達します。

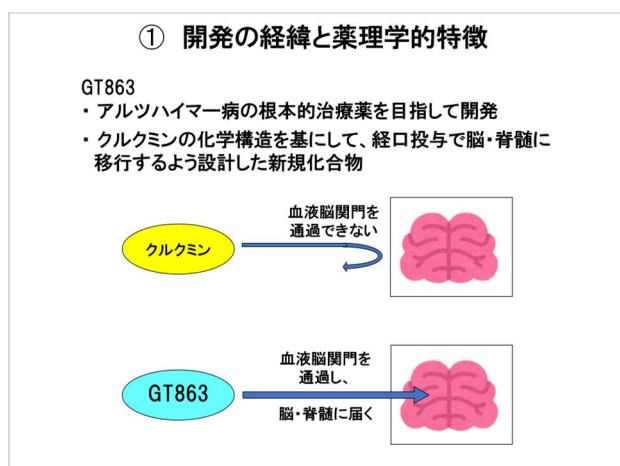


図7 GT863 は脳・脊髄に移行

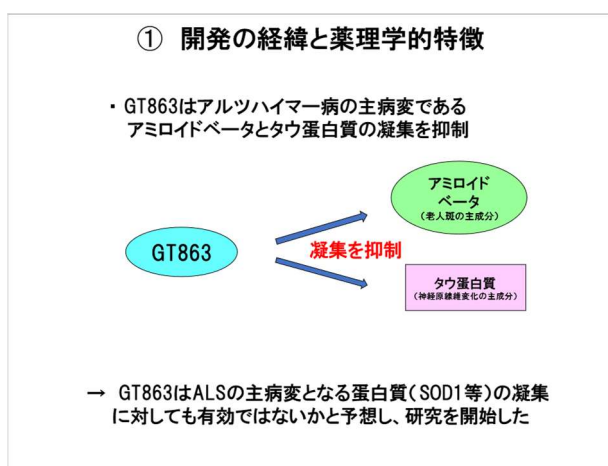


図8 GT863 は蛋白質の異常凝集を抑制

アルツハイマー病の脳内には 2 種類の蛋白質（アミロイドベータ蛋白質とタウ蛋白質）が異常凝集しています。アミロイドベータ蛋白質が異常凝集すると「老人斑」と呼ばれる異常構造物が形成され、タウ蛋白質が異常凝集すると「神経原線維変化」と呼ばれる異常構造物が形成されます。GT863 は、アミロイドベータ蛋白質の異常凝集もタウ蛋白質の異常凝集も抑制することが示されました（図 8） [2]。アミロイドベータ蛋白質とタウ蛋白質はアミノ酸配列が全く異なる別々の蛋白質であることを考えると、GT863 は特定の蛋白質に特異的に作用するのではなく、いろいろな蛋白質の異常凝集に対して作用する可能性を筆者は考えました。もし、そうであれば、別の蛋白質が異常凝集する ALS にも効果が期待できる可能性があります（図 8）。

### ② ALS モデルマウスへの効果

そこで ALS モデルマウスを用いて、GT863 がマウスの運動症状の進行を抑制させるか否か、および運動神経細胞死を抑制させるか否か、を検討しました[4]。まず最初に、用いた

ALS モデルマウスについて説明します。ALS 患者の大部分は家族歴や遺伝歴がない「孤発性 ALS」です。一方、少数ですが、遺伝子に異常 (変異) があり発症する「家族性 ALS」の患者もいます。そのような家族性 ALS の中に SOD1 遺伝子に変異があり ALS を発症する家系があります。図9に示すように、そのような患者の変異 SOD1 遺伝子をマウスに導入すると、マウスが ALS を発症します。変異遺伝子導入マウス (ALS モデルマウス) は、出生後しばらくの間は正常に発育しますが、生後 20 週頃に筋力低下が出現し、次第に筋力低下は悪化し、生後 25~28 週で死亡します。この ALS モデルマウスは東北大学医学部脳神経内科の青木正志教授のグループが作製し、私達はそのモデルマウスを用いて GT863 の効果を検討しました。

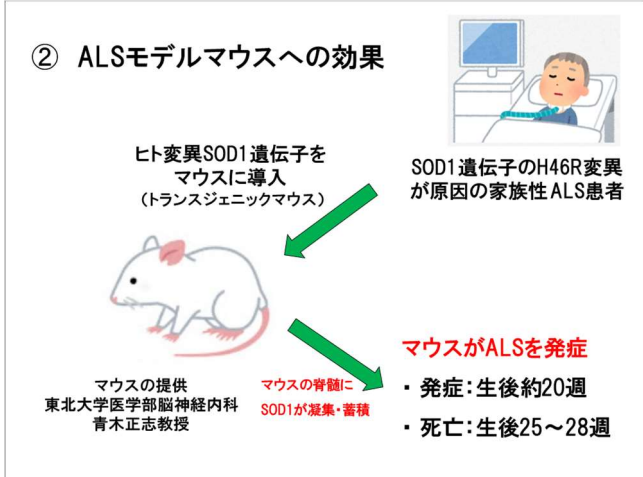


図9 研究に用いた ALS モデルマウス

**GT863 は ALS モデルマウスの運動機能低下を抑制**

ロータロッドテストというのは、マウスやラットなどの小動物の運動機能を評価する方法です。図10の左半分に示すように、マウスを回転棒に乗せて、落ちるまでの時間を計測しました。筋力低下が高度である程、短時間で回転棒から落下します。図10の右半分のグラフは生後24週のALSモデルマウスが回転棒から落ちるまでの平均時間(秒)を計測したものです。GT863を経口投与したALSモデルマウス群では、溶媒のみを投与した群に比べて、回転棒に乗っている時間が有意に伸びました。これは、GT863投与群では、非投与群に比べて、運動機能低下が有意に抑制された

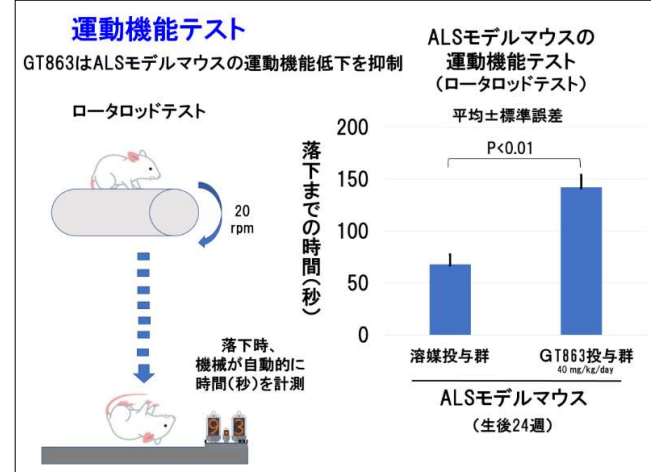


図10 GT863による運動機能低下の抑制

**GT863はALSモデルマウスの脊髄運動神経細胞死を抑制**

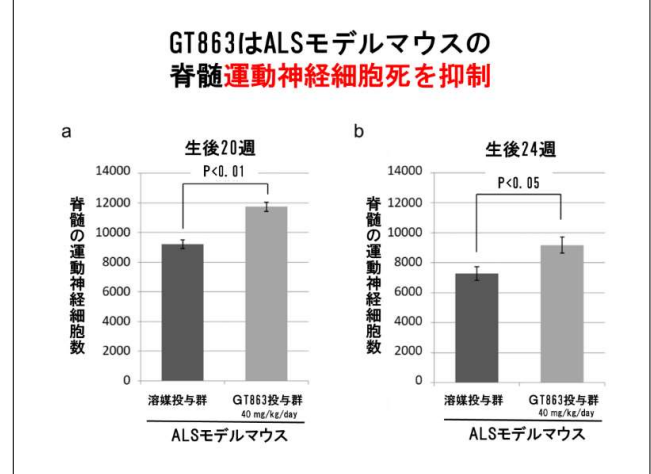


図11 GT863による運動神経細胞死の抑制

ことを示しています。

### GT863 は ALS モデルマウスの脊髄運動神経細胞死を抑制

図 11 は生後 20 週 (左のグラフ) および生後 24 週 (右のグラフ) の ALS モデルマウスの脊髄 (腰髄) の運動神経細胞数を数えた結果です。各個体の第 3 ~ 5 腰髄の 30  $\mu\text{m}$  厚の連続切片を作成し、360  $\mu\text{m}$  の間隔ごとに切片をニッスル染色し、各個体計 10 枚の切片の運動神経細胞数をカウントしました。図 11 に示すように、GT863 投与群では、非投与群に比べて、運動神経細胞数が有意に多く、これは GT863 が運動神経細胞死を抑制したことを示しています。

### GT863 は脊髄の不溶性 SOD1 形成を抑制

SOD1 遺伝子に変異のある家族性 ALS 患者の脊髄には、水に溶けにくい不溶性の SOD1 蛋白質が凝集していることが確認されています。ヒトの変異 SOD1 遺伝子を導入した ALS モデルマウスでも脊髄に不溶性 SOD1 蛋白質が凝集しています。図 12 に示すように、GT863 を投与した ALS モデルマウスでは、非投与マウスに比べて、不溶性 SOD1 の量が半減していました。この結果より、GT863 は生体内で変異 SOD1 蛋白質の異常凝集を抑制させる作用があることが明らかになりました。

次に明らかにしたいことは、この変異 SOD1 蛋白質の凝集抑制作用は、GT863 の直接作用か？間接作用か？という点です。つまり、GT863 分子が変異 SOD1 蛋白質に直接作用するのか、あるいは生体内の他の分子を介して間接的に変異 SOD1 蛋白質に作用するのか、という問題です。それを明らかにするために、図 13 に示す実験を行いました。これは試験管内の実験であり、生体分子としては SOD1 蛋白質のみ用いています。特定の条件にすると SOD1 蛋白質が凝集しますが、GT863 を加えると濃度依存的に SOD1 蛋白質の凝集が抑制されます。この結果は、GT863 が直接 SOD1 蛋白質の凝

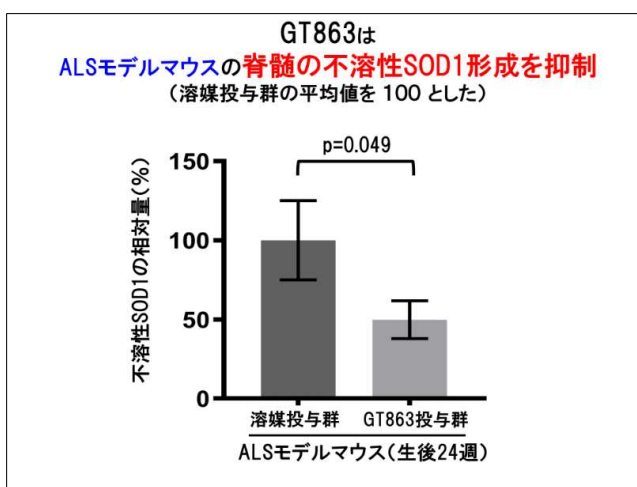


図 12 GT863 による不溶性 SOD1 形成の抑制

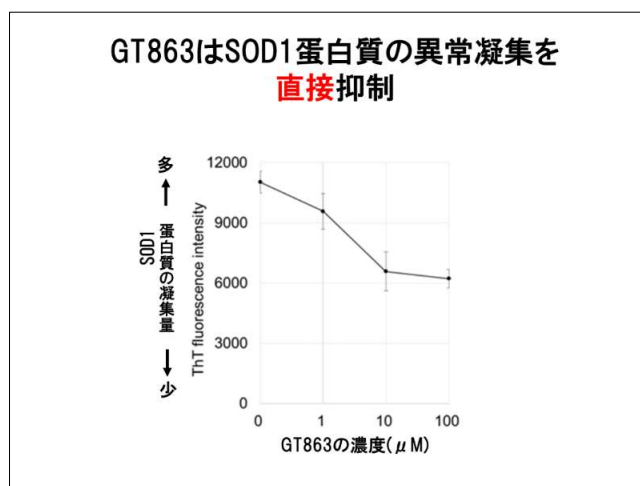


図 13 GT863 は蛋白質の異常凝集を直接抑制

集を抑制していることを示しています。

以上より、GT863の推定作用メカニズムとして、ALSの初期変化である蛋白質の異常凝集を抑制することにより、ALSの進行を抑制する可能性が考えられます。

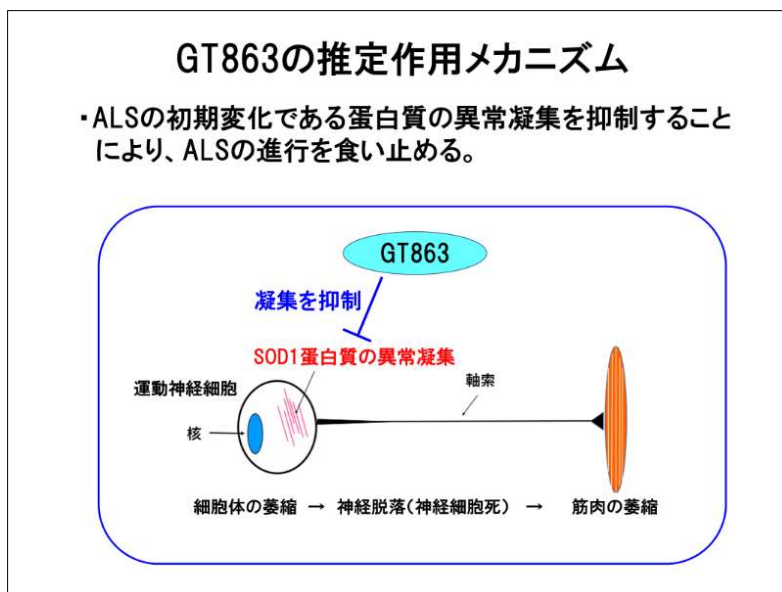


図 14 GT863 の推定作用メカニズム

## 7. 今後の計画

GT863はこれまでにない全く新しい化合物です。したがって、病気の治療薬として使用するためには、ヒトを含めた哺乳類に対して毒性がないことが必須です。図 15 に示すように、まず最初に、動物を対象とした安全性試験を行います。動物としてラットやイヌを用い GT863 を投与し、毒性の有無を確認します。これまで少数例のラットに短期間 GT863 を投与し、有害作用（毒性）は認められませんでした。

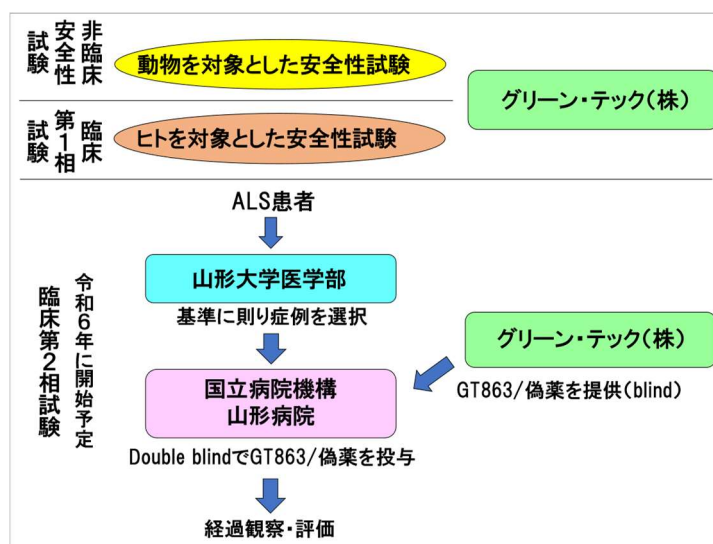


図 15 今後の計画

しかし、多数例の動物に長期間 GT863 を投与し毒性が認められないことを確認する必要があります。万が一、長期間の投与で重篤な毒性が認められれば、GT863 を治療薬として用いることはできませんので、残念ながらこの研究プロジェクトはこの時点で終了になります。有害作用が認められなければ、次に健常人を対象とした安全性試験に進みます。こ

の段階をクリアできれば、いよいよ ALS 患者を対象に GT863 の有効性について臨床試験を行います。発症後 2 年以内の山形県内の ALS 症例を、予め決められた基準に則り山形大学医学部第三内科（脳神経内科）で選択します。選択された ALS 患者は、国立病院機構山形病院で実薬（GT863）あるいは偽薬のどちらかを投与します。患者も医師も両者共、投与したのが実薬なのか、偽薬なのか、分かりません（二重盲検試験）。臨床試験終了後に、各症例が実薬を投与されたのか偽薬を投与されたのか判明します。そして、実薬投与群が偽薬投与群に比べて、統計学的に有意に改善効果があった場合に治療薬として使用できる可能性があります。尚、山形県内の症例だけでは、必要症例数を集めることはできませんので、県外の病院の協力も必須と考えています。

上記のように、ヒト ALS の治療薬として使用できるようになるためには、前途に多くの壁があります。これらの壁を一つ一つクリアしてゆくためには、地に足を着け一步一步、地道に歩んでゆく以外に方法はないと考えています。

## 8. 将来展望・・・アルツハイマー病の治療薬としての可能性

図 8 で説明したように、本来、GT863 はアルツハイマー病の根本的治療薬を目指して開発されたものです[1-3]。アルツハイマー病は高齢者の認知機能低下（認知症）の主要な原因疾患であり、認知症全体の 40～60%を占めると推計されています。そして、2040 年には世界で 8000 万人が罹患すると推測され、毎年 460 万人が新たに発症している（7 秒に 1 人の割合）と推計されています（新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センターバイオリソース研究部門 [https://www.bri.niigata-u.ac.jp/~idenshi/research/ad\\_1.html](https://www.bri.niigata-u.ac.jp/~idenshi/research/ad_1.html) より）。したがって、ALS の治療薬としての可能性だけでなく、将来、ALS よりも患者数が遥かに多いアルツハイマー病の治療薬の可能性も秘めています。

## 参考文献

1. Okuda M, et al. PE859, a novel tau aggregation inhibitor, reduces aggregated tau and prevents onset and progression of neural dysfunction in vivo. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2):e0117511.
2. Okuda M, et al. Design and synthesis of curcumin derivatives as tau and amyloid  $\beta$  dual aggregation inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016 Oct 15;26(20):5024-5028.
3. Okuda M, et al. PE859, A Novel Curcumin Derivative, Inhibits Amyloid- $\beta$  and Tau Aggregation, and Ameliorates Cognitive Dysfunction in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(1):313-328.
4. Kato H, et al. Therapeutic effect of a novel curcumin derivative GT863 on a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021 Dec 11:1-7.