

神経変性疾患の 大規模患者コホートを用いた研究の重要性

-前向き臨床情報と遺伝子・細胞リソース-

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

祖父江 元

2015年3月10日

神経変性疾患

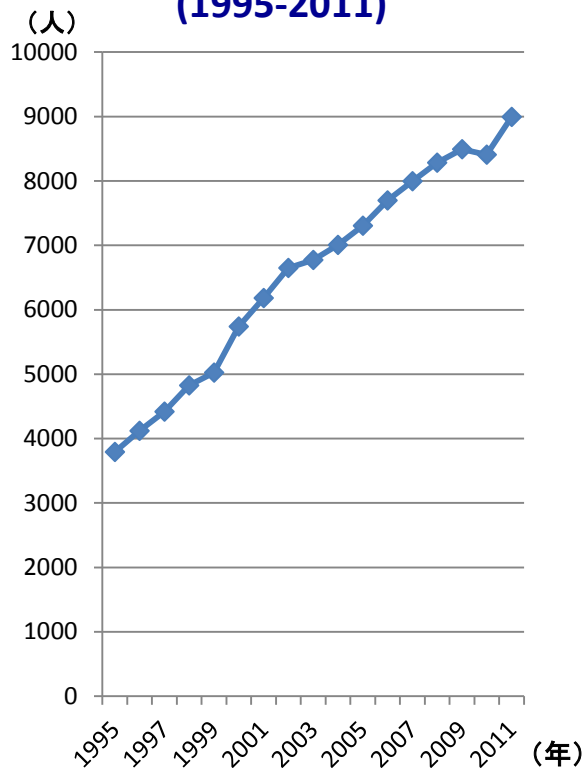
- 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
- アルツハイマー病
- パーキンソン病
- 脊髄小脳変性症 (SCD)
- 前頭側頭型認知症
- 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) など、多種類

人口の高齢化とともに増加している

高齢者人口 (65歳以上): 1990年 12.0%, 2010年 23.0%

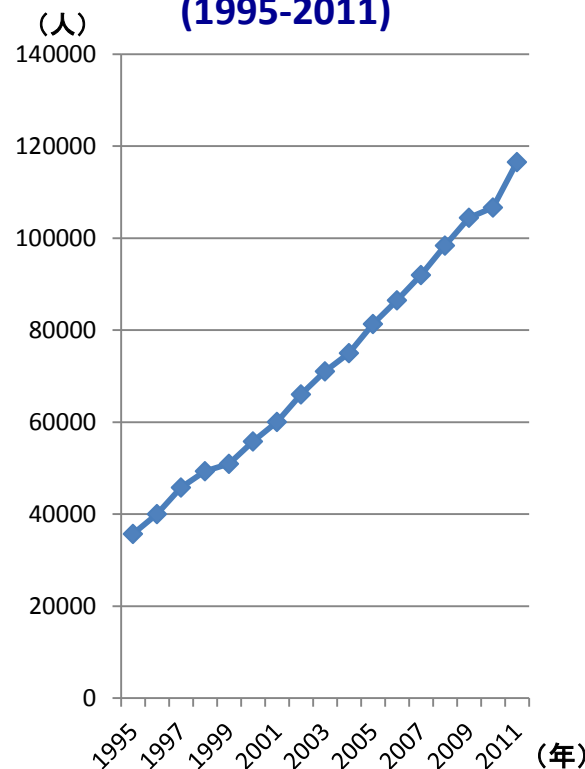
一部家族性、大部分孤発性
→ 孤発性へのアプローチが課題

ALS (1995-2011)



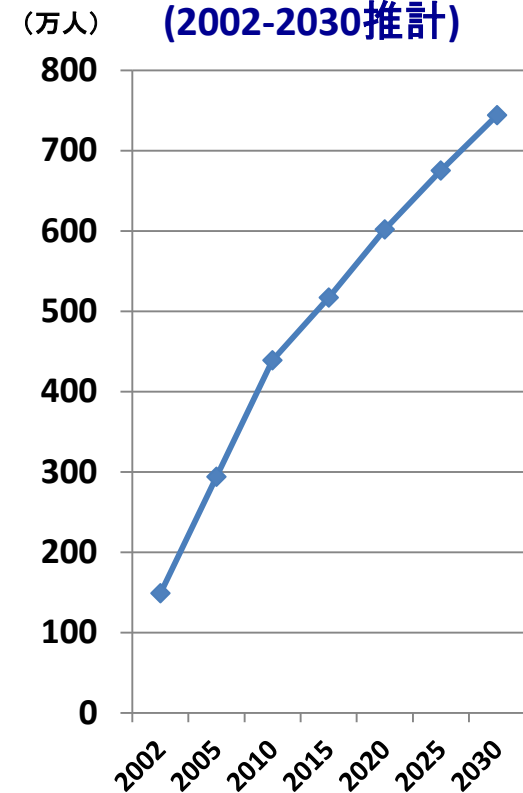
参考: 難病情報センター
特定疾患医療受給者証交付数

パーキンソン病 (1995-2011)



参考: 難病情報センター
特定疾患医療受給者証交付数

認知症 (2002-2030推計)



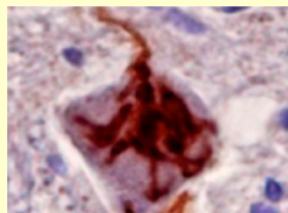
参考: 厚生労働省 新オレンジプラン 他

→ どう予防、治療、発症抑制を進めるか？ 有効な病態抑止治療がない²

神経変性疾患の共通の特徴

特徴1:
変異蛋白質の凝集・
封入体の形成

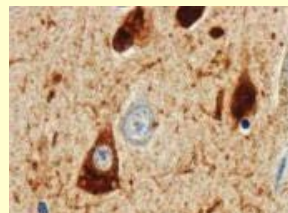
ALS



ユビキチン化封入体

TDP-43

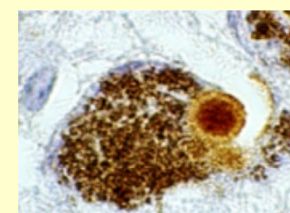
アルツハイマー病



神経原線維変化

Tau

パーキンソン病



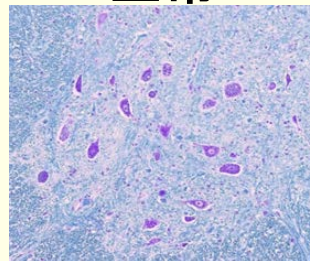
レビー小体

α -synuclein

変性部位に凝集・蓄積がみられる \longleftrightarrow 一部は構成蛋白質、変異が分かってきている \longrightarrow 治療の分子標的になる

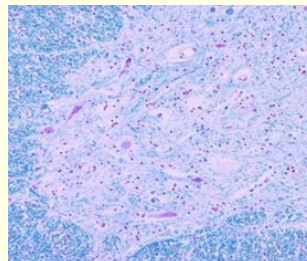
特徴2:
神経細胞の機能障害と脱落

正常



腰髄前角

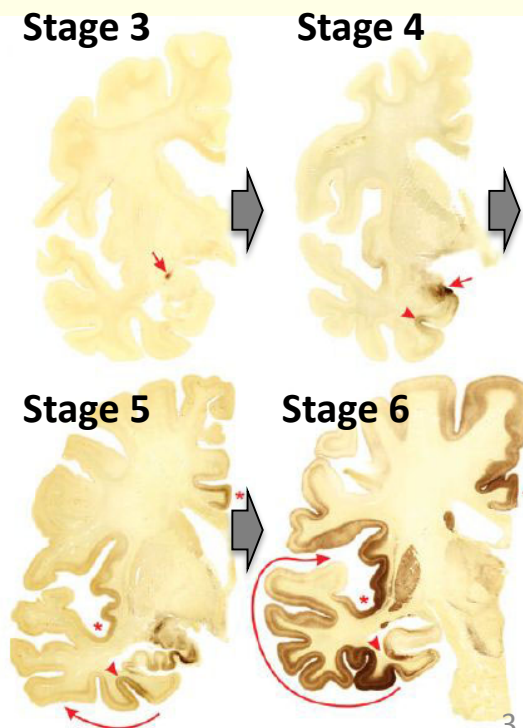
ALS



腰髄前角

特徴3:
進行性の変性

パーキンソン病の
進行様式



治療薬の候補分子はかなり見つかったているが、動物からヒトへのステップは難しい

神経変性疾患の病態抑止治療の現状(ヒトで試された発表分)

ALS

Riluzole	Tamoxifen	Lithium
Gabapentin	Xaliproden	TCH346
Topiramate	Vitamin E	Pentoxifylline
Lamotrigine	N-acetyl-L-cystein	Minocycline
Dextromethorphan	Selegiline	Sodium phenylbutyrate
Talampanel	Coenzyme Q10	Bovine gangliocide
rhCNTF	Creatine	Interferon-β
IGF-1	Branched chain AA	Celecoxib
BDNF	Nimodipine	Glutathione
TRH	Verapamil	Oxandrolone 他 多数

病理マーカー
改善

臨床症状
改善

Not
determined

No

Alzheimer disease

Bapineuzumab	Solanezumab	Vanutide cridificar
Aβ vaccination	BMS-708163	Darunetide
CAD106	Ponezumab	他 多数
Tideglusib	Semagacestat	

Yes
変異沈着
減少・消失

No

SBMA

Leuprorelin

まだヒトでの確実な成功例はない

Yes
変異沈着
減少・消失

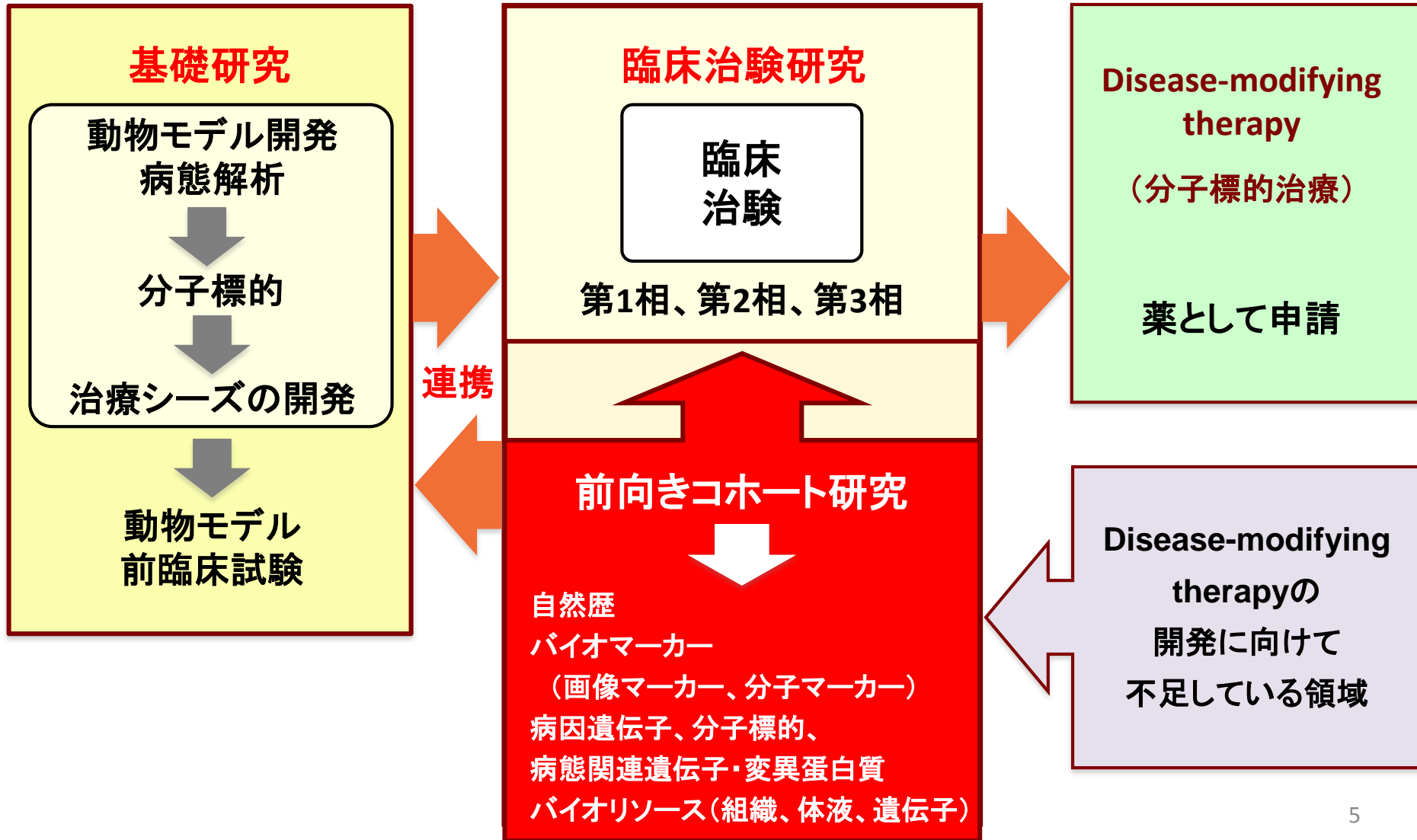
No/Yes*
*10年未満の
患者には
有効



- ①本質的な分子標的に到達していない？
- ②臨床治験のデザインの問題？

Disease-modifying therapy/prevention (病態抑止治療／予防)を成功させるのに 足りないもの: 前向きコホート研究・臨床研究の推進

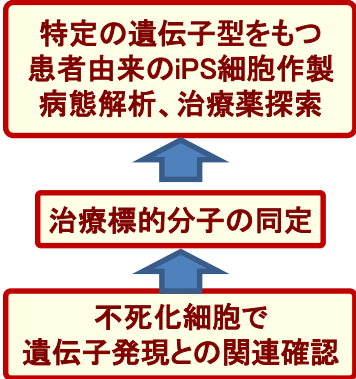
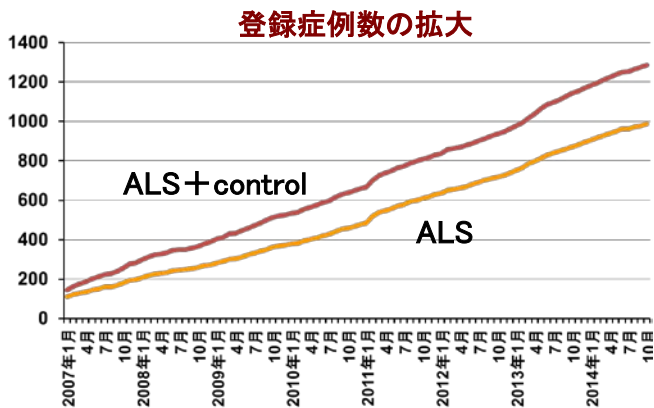
Disease-modifying therapy (分子標的治療) へのプロセス



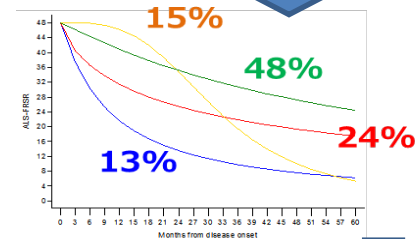
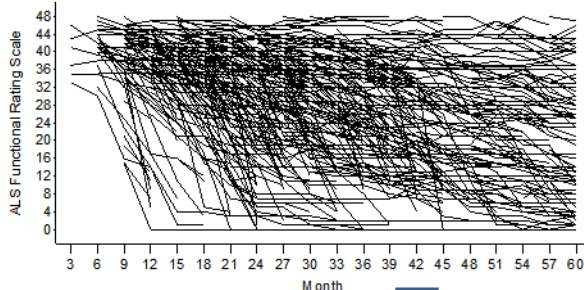
孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究

JaCALS

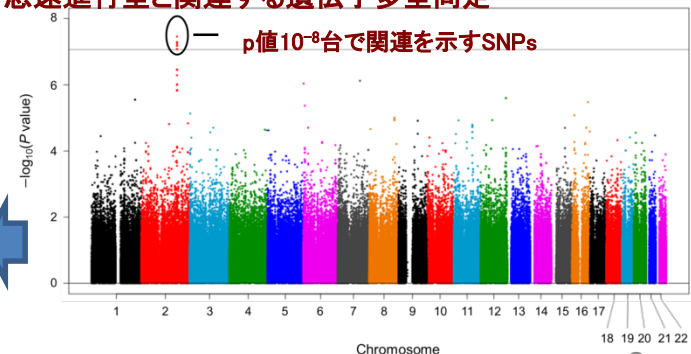
- 多施設共同ALS患者コホート
- 前向き臨床像 を3カ月おきに把握
- 遺伝子、不死化細胞 リソースを蓄積
- ALS患者1014例
コントロール309例登録
登録継続中



遺伝子多型解析の例
多彩なALSの進行様式をパターン分け



急速進行型と関連する遺伝子多型同定



神経変性疾患の大規模患者コホートを用いた研究で期待されること

