

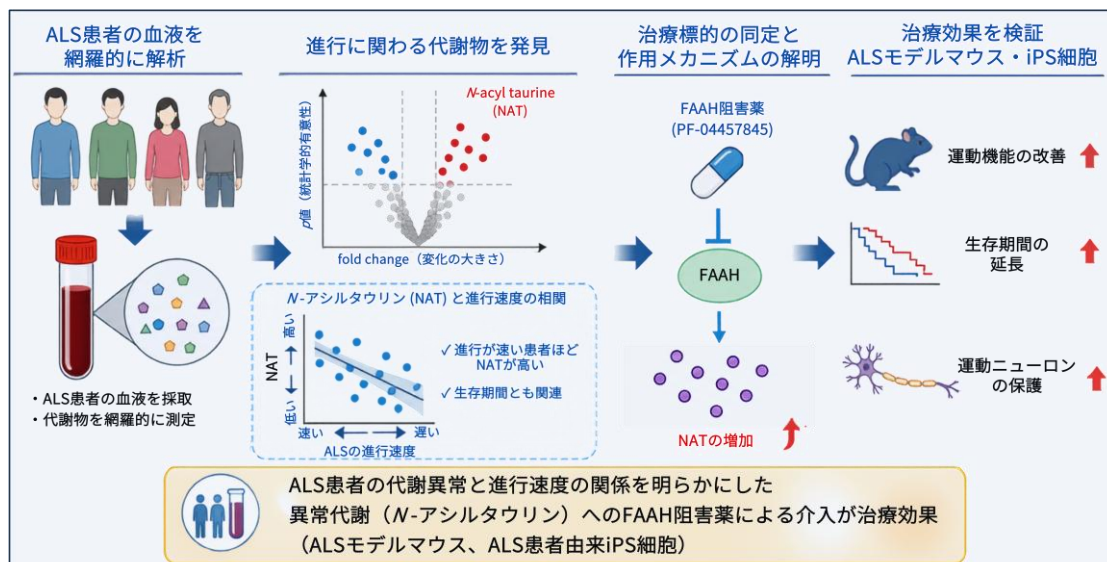
2026年8月7日

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
愛知医科大学
順天堂大学

ALS(筋萎縮性側索硬化症)の進行に関わる脂質を発見 ～新たな治療薬候補を同定～

【本研究のポイント】

- ・神経難病である ALS^{*1} 患者の血液を網羅的に解析し、*N*-アシルタウリン(NAT)^{*2} と呼ばれる脂質代謝物が病気の進行速度や生存期間と関連することを発見しました。
- ・患者データから得られた知見を基に、この脂質に関連する薬剤探索を行った結果、FAAH 阻害薬^{*3}(PF-04457845)が ALS 患者由来 iPS 細胞^{*4} および ALS モデルマウス^{*5} で神経保護効果を示すことを明らかにしました。
- ・本研究は、患者の代謝異常から治療法開発へつなげる「リバーストランスレーショナル研究^{*6}」により、ALS に対する新たな疾患修飾療法の可能性を示しました。



【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野雅央教授、臨床研究教育学の伊藤大輔特任助教(筆頭著者)らの研究グループは、愛知医科大学加齢医科学研究所神経 iPS 細胞研究部門の岡田洋平教授、順天堂大学大学院医学研究科生化学・細胞機能制御学の横溝岳彦教授、李賢哲准教授との共同研究で、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の進行に関連する新たな脂質代謝異常を発見するとともに、その代謝経路を標的とした治療薬候補を同定しました。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動ニューロン^{*7} が選択的に変性・脱落する進行性の神経難病であり、治療法は限られています。ALS 患者では体重減少や糖・脂質代謝異常など全身の代謝異常を伴うことが知られていますが、それらが病態進行とどのように関連するかは十分に解明されていませんでした。

本研究では、ALS 患者の血液を用いた網羅的なメタボローム解析^{*8} および脂質メディエーター解析^{*9} により、拡張エンドカンナビノイド系^{*10} (expanded endocannabinoid system)に属する脂質代謝物 *N*-acyl taurine(NAT)が病気の進行速度や生存期間と関連することを明らかにしました。また、ALS 患者由来 iPS 細胞から作製した運動ニューロンおよび ALS モデルマウスを用いた解析により、NAT を分解する酵素である脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)を阻害する PF-04457845 が運動ニューロン変性を抑制することを見出しました。さらに、PF-04457845 の投与により、ALS モデルマウスの運動機能が改善し、生存期間が延長することがわかりました。

これらの結果から、NAT の代謝異常が ALS の病態進行に関与すること、および FAAH 阻害による NAT 代謝の制御が ALS に対する新たな治療戦略となる可能性が示されました。

本研究成果は、2026 年 8 月 10 日付米国医学雑誌『JCI Insight』に掲載されます。

1. 背景

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、脳や脊髄の運動ニューロンが進行性に変性・脱落する神経難病であり、手足の筋力低下や筋萎縮、嚥下障害、呼吸障害などを引き起こします。日本国内には約 1 万人の患者がいると推定されており、現在承認されている治療薬は病気の進行を一部遅らせる効果にとどまるため、新たな治療法の開発が強く求められています。

ALS 患者では、神経変性だけでなく体重減少や脂質代謝異常など全身の代謝変化を伴うことが知られています。また近年、エンドカンナビノイド系が神経保護や神経炎症の制御に関与することが報告されています。しかし、ALS においてどのような代謝異常が

病態進行に関与しているのか、またそれらを標的とした治療法が有効であるかについては十分に解明されていませんでした。

そこで本研究では、ALS 患者の体内で実際に生じている代謝変化を出発点とするリバーストランスレーショナル研究を行いました。患者血液の網羅的メタボローム解析および脂質メディエーター解析を実施し、病態に関連する代謝異常を探索するとともに、ALS 患者由来 iPS 細胞および ALS モデルマウスを用いてその代謝変化の ALS の進行に対する意義を検証し、さらに代謝異常を標的とした新たな治療法の開発に取り組みました。

2. 研究成果

本研究ではまず、ALS 患者血液を用いた網羅的メタボローム解析を実施し、病気の進行速度と関連する代謝変化を探索しました。その結果、進行の速い ALS 患者群を特徴づける代謝物として、拡張エンドカンナビノイド系に属する N-acyl taurine (NAT) が同定されました(図 1)。さらに脂質メディエーター解析により結果を検証したところ、NAT 濃度は進行の速い ALS 患者で高値を示し、ALS 機能評価尺度(ALSFRS-R)^{*11} の低下速度や生存期間と有意に関連することが明らかとなりました(図 2)。

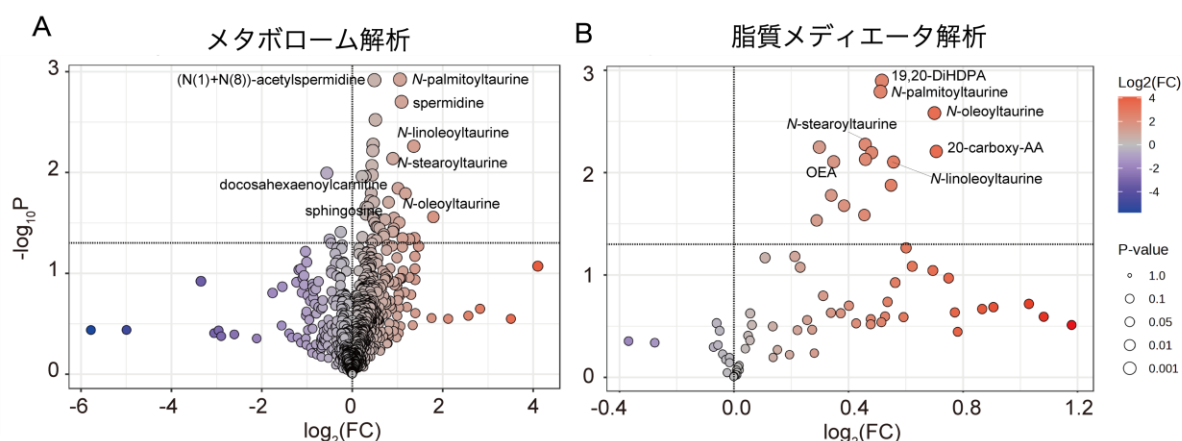


図1 ALS 患者血清の解析による進行速度と代謝物の関係の解析 A. ALS 患者血清メタボローム解析による急速進行 ALS 患者群と緩徐進行群の比較 B. ALS 患者血清脂質メディエーター解析による急速進行 ALS 患者群と緩徐進行群の比較

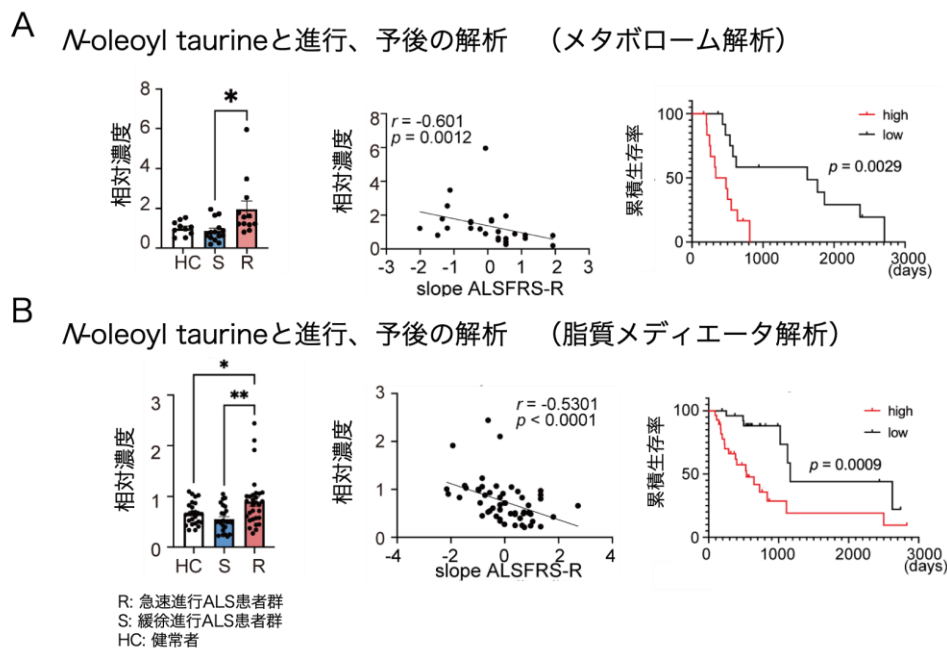


図2. N-oleoyl taurine と進行、予後の解析 A. 血清メタボローム解析を行った患者における解析 B. 血清脂質メディエータ解析を行った患者における解析健常者、緩徐進行 ALS 群、急速進行 ALS 群の比較; 進行速度との相関解析; 生存解析

次に、患者解析で見出された代謝異常を標的とした治療法の開発を目指し、ALS 患者由来 iPS 細胞から作製した運動ニューロンを用いて薬剤評価を行いました。その結果、NAT を分解する酵素である脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) を阻害する PF-04457845 が、運動ニューロンの変性を抑制し、神経突起の保持や細胞障害の軽減をもたらすことを見出しました(図 3)。

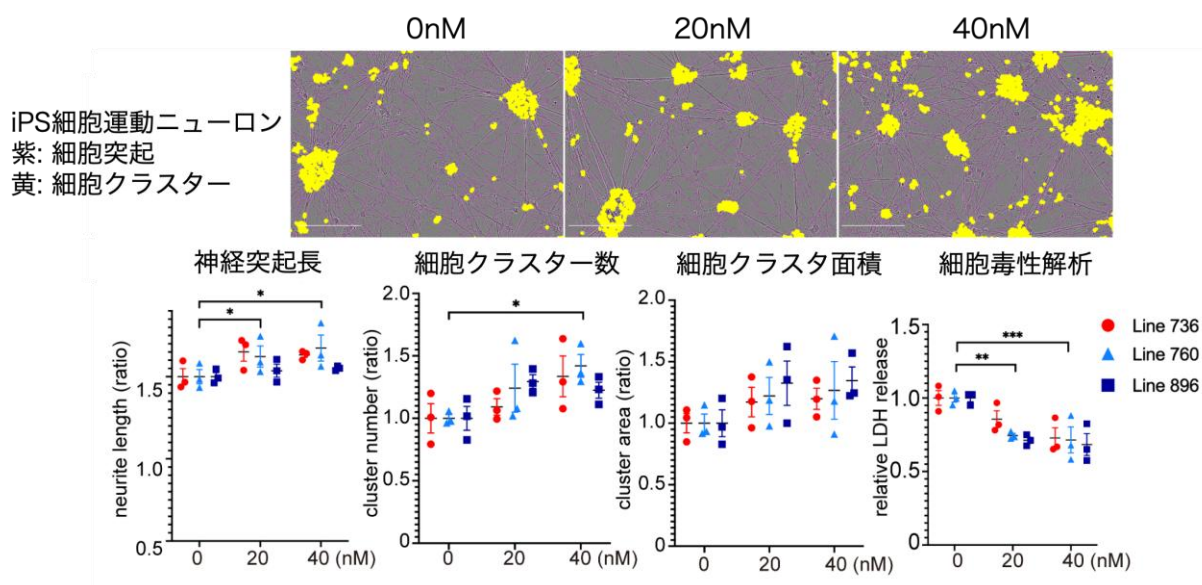


図 3. PF-04457845 投与による ALS 患者由来 iPS 運動ニューロンの保護効果
iPS 運動ニューロンの画像解析により、神経突起長、細胞クラスターを解析 および、LDH アッセイによる毒性解析

さらに ALS モデルマウスに PF-04457845 を投与したところ、生存期間の延長に加え、握力試験やロータロッド試験で評価した運動機能の進行抑制が認められました。また、脊髄組織の解析では運動ニューロンの脱落が抑制され、病理学的にも神経保護効果が確認されました(図 4)。

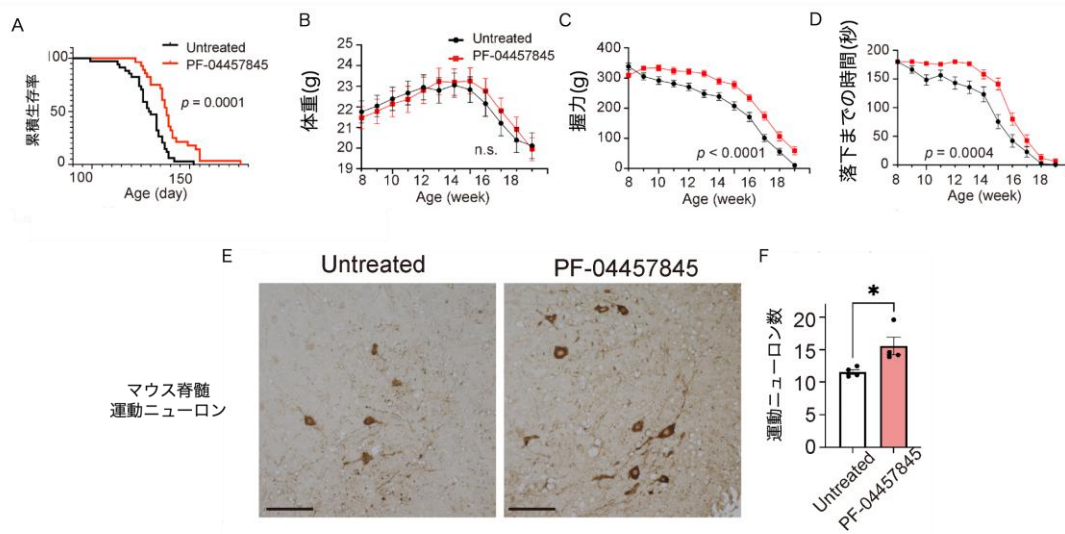


図 4. ALS モデルマウスへの PF-04457845 投与実験結果 A. 生存解析 B. 体重 C. 握力 D. ロータロッド試験 E. マウス脊髄運動ニューロン F. 運動ニューロン数の比較. ALS モデルマウス: SOD1^{G93A} 変異導入マウス

薬剤の作用機序を明らかにするため、モデルマウス脊髄のリピドミクス解析^{*12}を実施したところ、PF-04457845 投与群では NAT および関連脂質の増加が認められました(図 5)。一方、未治療の ALS モデルマウスにおいても NAT 濃度は上昇しており、ALS 患者で認められた変化と共通した代謝異常が再現されていました。これらの結果

は、NAT の上昇が病態進行に対する生体の代償・防御反応であり、FAAH 阻害によってその経路をさらに活性化することで治療効果が得られる可能性を示唆しています。

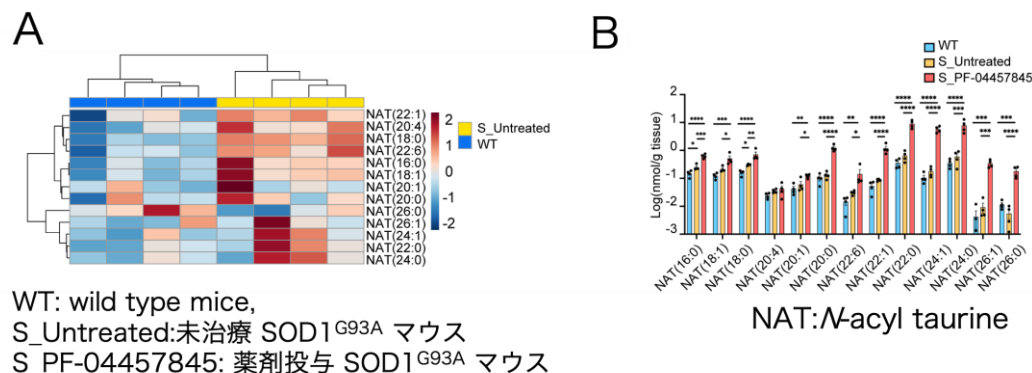


図 5. ALS モデルマウスの脊髄リポーム解析 A. 野生型マウスと ALS モデルマウスの比較 B. PF-04457845 投与による NAT の変化

さらに、脊髄組織を用いた RNA シークエンス解析^{*13} および単一核レベルの RNA シークエンス解析を行った結果、PF-04457845 投与によって神経炎症に関わるグリア細胞^{*14} の状態が変化し、神経保護的な表現型への移行が促進されることが示されました。また運動ニューロンではシナプス可塑性や神経発達に関連する遺伝子群が活性化しており、本薬剤が神経細胞とグリア細胞の双方に作用して病態改善をもたらすことが明らかとなりました。

以上の結果から、本研究は ALS 患者で認められる代謝異常を起点として病態進行に関与する新たな治療標的を同定し、その標的を制御する薬剤の有効性を患者由来 iPS 細胞および動物モデルで実証しました。患者データから治療法開発へと展開するリバーストランスレーショナル研究の有効性を示す成果であり、ALS に対する新たな疾患修飾療法の開発につながることを期待されます。

3. 今後の展開

本研究により、拡張エンドカンナビノイド系に属する脂質代謝物 *N*-アシルタウリン (NAT) が ALS の進行速度や予後と関連することが明らかとなりました。今後は、より大規模な患者集団を対象とした検証研究を進めることで、NAT を ALS の病勢評価や治療効果判定に利用できるバイオマーカーとして実用化できるかを検討していきます。

また、本研究により、*N*-アシルタウリン (NAT) を中心とした代謝経路が ALS の新たな治療標的となる可能性が示されました。今後は NAT の病態生理学的役割をさらに解明するとともに、NAT 代謝経路を標的とした新たな治療薬の開発や臨床応用に向けた研究を進めていきます。

さらに本研究は、患者で実際に生じている代謝異常の解析から治療標的を同定し、患者由来 iPS 細胞および動物モデルを用いてその有効性を検証する「リバーストランスレショナル研究」の有効性を示しました。今後も患者データに基づく病態解析を進めることで、ALS のみならず他の神経変性疾患に対する新たな治療法の開発につなげていきたいと考えています。

4. 支援・謝辞

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(KAKENHI)、日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて実施されました。また、本研究の一部は田辺三菱製薬株式会社の支援を受けて実施されました。また、研究にご協力いただいた ALS 患者さんおよびご家族の皆様に深く感謝申し上げます。

【用語説明】

1)筋萎縮性側索硬化症(ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)

脳や脊髄の運動ニューロンが進行性に変性・脱落する神経難病。筋力低下や筋萎縮、嚥下障害、呼吸障害などを生じ、多くの場合発症後数年で重篤な機能障害に至る。

2)N-アシルタウリン(N-acyl taurine: NAT)

タウリンと脂肪酸から構成される脂質代謝物。拡張エンドカンナビノイド系に属する。

3)FAAH 阻害薬

脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)の働きを抑制する薬剤。FAAH によって分解されるエンドカンナビノイド関連脂質の濃度を上昇させる。本研究では PF-04457845 を使用した。

4)ALS 患者由来 iPS 細胞

ALS 患者の血液などの細胞から作製された人工多能性幹細胞(iPS 細胞)。患者の遺伝的背景を保持しており、病態解析や創薬研究に利用される。

5)ALS モデルマウス

ALS の病態を再現するために作製された実験用マウス。病態解明や治療法開発に広く利用されている。

6)リバーストランスレショナル研究

患者で実際に観察された病態変化を出発点として、その分子機構の解明や治療法開発へ展開する研究手法。

7)運動ニューロン

脳や脊髄から筋肉へ運動指令を伝える神経細胞。ALS では主にこの細胞が障害される。

8)メタボローム解析

生体内に存在する代謝産物(アミノ酸、糖、脂質など)を網羅的に測定し、その変化を解析する手法。病態解明やバイオマーカー探索に広く利用されている。

9)脂質メディエーター解析

炎症や免疫応答、神経機能の調節に関与する脂質性生理活性物質を網羅的に解析する手法。

10) 拡張エンドカンナビノイド系(Expanded Endocannabinoid System)

エンドカンナビノイドと呼ばれる生体内で産生される脂質性シグナル分子、およびそれらが作用する受容体や代謝酵素から構成される生体調節機構。エンドカンナビノイドは神経活動、炎症応答、疼痛、食欲、エネルギー代謝などの調節に重要な役割を果たしている。拡張エンドカンナビノイド系は、従来のエンドカンナビノイドに加えて、N-アシルタウリン(NAT)などの関連脂質やその代謝酵素を含む、より広範な脂質シグナルネットワークを指す。

11) ALS 機能評価尺度(ALSFRS-R:ALS Functional Rating Scale-Revised)

ALS 患者の日常生活動作や身体機能を評価する国際的な指標。点数の低下速度は病気の進行度を反映する。

12) リピドミクス解析

生体内に存在する脂質を網羅的に測定・解析する手法。脂質代謝異常や脂質シグナルの変化を詳細に評価することができる。

13) RNA シークエンス解析(RNA-seq)

細胞や組織で発現している RNA を網羅的に解析する手法。病態に関連する遺伝子発現変化を明らかにすることができる。

14) グリア細胞

神経細胞を支持・保護する細胞群の総称。アストロサイトやミクログリアなどが含まれ、神経炎症や神経変性の制御に重要な役割を担う。

【論文情報】

雑誌名: JCI Insight

論文タイトル: Fatty acid amide hydrolase inhibition for treatment of amyotrophic lateral sclerosis

著者: Daisuke Ito^{1,2}, Madoka Iida¹, Yohei Iguchi¹, Atsushi Hashizume², Shinichiro Yamada¹, Yoshiyuki Kishimoto¹, Shota Komori¹, Kazuki Obara¹, Shuto Nishisaki³, Satoshi Yokoi^{1,3}, Teppei Shimamura⁴, Yuto Takemoto⁵, Masahiro Nakatochi⁵, Tomohiro Akashi⁴, Kunihiro Hinohara^{6,7}, Hyeon-Cheol Lee-Okada⁸, Yohei Okada⁹, Junichi Niwa¹⁰, Gen Sobue¹¹, Shinji Tanaka¹², Ken Takashina¹², Takehiko Yokomizo⁸, Masahisa Katsuno¹

1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya, Aichi, Japan.
2. Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya, Aichi, Japan.
3. Department of Pathophysiological Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya, Aichi, Japan.
4. Division of Systems Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya, Aichi, Japan.
5. Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health

- Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya, Aichi, Japan.
6. Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya, Aichi, Japan.
 7. Institute for Advanced Research, Nagoya University; Nagoya, Aichi, , Japan.
 8. Department of Biochemistry, Juntendo University Graduate School of Medicine; Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.
 9. Department of Neural iPSC Research, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University; Nagakute, Aichi, Japan.
 10. Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine; Nagakute, Aichi, Japan.
 11. Aichi Medical University School of Medicine; Nagakute, Aichi, Japan.
 12. Sohyaku, Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; Yokohama, Japan.

DOI: [10.1172/jci.insight.198842](https://doi.org/10.1172/jci.insight.198842)

【研究者連絡先】

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

教授 勝野 雅央 (かつの まさひさ)

TEL:052-744-2389 FAX:052-744-2384

E-mail: katsuno.masahisa.i1@f.mail.nagoya-u.ac.jp

愛知医科大学加齢医科学研究所神経 iPS 細胞研究部門

教授 岡田 洋平(おかだ ようへい)

TEL:0561-62-3311 FAX:0561-76-0868

E-mail: yohei@aichi-med-u.ac.jp

順天堂大学大学院医学研究科 生化学・細胞機能制御学

教授:横溝 岳彦(よこみぞ たけひこ)

TEL:03-5802-1031 FAX:03-5802-5889

E-mail: tyokomi@juntendo.ac.jp

【報道連絡先】

名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課総務係

TEL:052-744-2228 FAX:052-744-2785

E-mail: iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp

愛知医科大学 広報室広報課

TEL:0561-76-1181 FAX:0561-62-4866

E-mail: kouhou@aichi-med-u.ac.jp

順天堂大学 総務部 文書・広報課

TEL:03-5802-1006

E-mail: pr@juntendo.ac.jp



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

