2026 年 10 月 21 日

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
ルンド大学
愛知医科大学

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の多様性を読み解く新たな手がかり ～アルツハイマー病関連の変化に着目～

【本研究のポイント】

・ALS 患者の約 14％で、アルツハイマー病合併を示唆する脳脊髄液の所見が認められました。こうした変化はアルツハイマー病の症状が現れる前から検査で捉えられることが知られています。

・この所見がある ALS 患者では、神経の損傷を反映するタンパク質「ニューロフィラメント軽鎖（NfL）」の高値と、運動機能低下の速さや生存期間の短さとの関連がより強く認められました。

・また NfL にアミロイド関連の指標や筋肉の損傷を反映するマーカーなどを組み合わせることで、ALS と他の神経疾患を見分ける精度が向上しました。NfL で最初の評価を行い、中間的な値の患者に詳しい検査を追加する二段階アプローチの有用性も示唆されました。

・これらの結果は、ALS 患者さん一人ひとりの病態に応じた診断・進行予測を行う「個別化医療」や、より適切な臨床試験の設計につながると期待されます。

ALS の診断と進行予測をより精密に

神経障害マーカー **NfL** × アルツハイマー病関連マーカー **アミロイドβ**（Aβ）に着目

対象・髄液検査

名古屋

ALS	**264** 人
他の神経疾患	**164** 人

ボローニャ

ALS	**153** 人

生存期間を追加解析

髄液マーカー
NfL・Aβ・pTau

ルンド大学で解析

Aβ 病理の合併を示唆

約 14 %

進行予測

Aβ 病理による関連の違い

NfL 高値 — 関連 — **× Aβ 陽性**

速い機能低下

短い生存期間

› **Aβ 陽性例では陰性例よりこの関連が強い**

診断支援

2 段階アプローチ

● ALS
● 他疾患

→ **NfL** →

非常に低い	中間	非常に高い
ALS の可能性 低	追加評価へ	ALS の可能性 高

↓

複数マーカー × 機械学習

› **複数マーカーの統合で識別精度が向上**

期待される応用 › きめ細かな **個別化医療** | **臨床試験の設計・評価**

観察研究に基づく結果であり因果関係は未証明です

CC BY 4.0 Obara K et al. *eBioMedicine* 2026

【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（研究当時、現 医学部附属病院先端医療開発部 病院講師）、小原一輝 博士課程大学院生（筆頭著者、名古屋大学・ルンド大学国際連携総合医学専攻）らの研究グループは、アルツハイマー病に関連する脳脊髄液（*1）中のタンパク質が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）（*2）の診断や予後評価にも重要な情報をもたらす可能性を示しました。本研究はルンド大学 Clinical Memory Research Unit、ボローニャ大学、愛知医科大学内科学講座（神経内科）の中村亮一 准教授、熱田直樹 教授、ALS 治療研究開発部門の祖父江元 特命学長との共同研究として実施されました。

ALS は、筋肉を動かす運動神経が徐々に失われる病気です。早期の診断が難しく、進行の速さにも大きな個人差があるため、その後の経過を見通すことが課題となっています。神経の損傷を反映する「ニューロフィラメント軽鎖（NfL）」（*3）は、ALS の診断や進行予測に役立つことが知られていますが、患者間の違いを十分には説明できません。剖検例などの検討から、こうした ALS の多様性には、加齢に伴う他の神経変性疾患の病理（*4）の併存も関わっているのではないかという仮説があります。特にアルツハイマー病に関連する病理は、近年の検査技術の進歩により、認知症の症状が現れる前から、脳脊髄液（*1）中のタンパク質の変化を通じて高い精度で捉えられるようになりました。しかし、こうした病的変化の合併が ALS 患者の臨床像にどのように関わるかは、十分明らかになっていませんでした。

本研究では、本邦の ALS 患者 264 人と他の神経疾患の患者 164 人を対象に、脳脊髄液（*1）中の「アミロイドβ」（*5）など、アルツハイマー病と関連の深いタンパク質を中心に調べました。その結果、ALS 患者の約 14%で、アルツハイマー病に特徴的な「アミロイドβ病理」（*6）を示唆する所見が認められました。この所見がある患者では、NfL 高値と機能低下の速さ・生存期間の短さとの関連が、所見のない患者より強く認められました。イタリアの ALS 患者 153 人でも、生存期間について同様の傾向がみられました。

診断についても、アミロイドβ関連の指標を含む複数のマーカーの情報を機械学習（*7）で組み合わせることで、NfL 単独よりも、ALS と他の神経疾患を正確に見分けられるようになりました。また、まず NfL の値によって ALS の可能性が高い群と低い群を分け、中間的な値の患者には追加のマーカーを用いる、という二段階の評価も検討しました。この評価でも、NfL だけでは判断が難しい患者の診断を、アミロイドβ関連の指標を含む複数のマーカーの情報によって補助できる可能性が示されました。

これらの結果は、患者一人ひとりの病態に応じた診断・進行予測を行う「個別化医療」や、患者の特性を考慮した臨床試験の設計・評価につながると期待されます。

本研究成果は、2026 年 10 月 21 日、国際医学誌『*eBioMedicine*』（The Lancet *Discovery Science*）に掲載されました。

1. 背景

ALS（*2）は、筋肉を動かす運動神経が徐々に失われ、手足の運動、会話、飲み込み、呼吸などが難しくなる病気です。病初期には他の病気との区別が難しく、診断に時間を要する場合があります。また、進行の速さも患者によって大きく異なるため、経過の見通しを立てることや、臨床試験で治療効果を適切に評価することが課題です。

神経の損傷を反映するタンパク質「ニューロフィラメント軽鎖（NfL）」（*3）は、ALS の診断や進行予測に役立つことが知られています。しかし ALS 以外の病気でも増加するため、この値だけで ALS と診断することはできません。また、患者ごとの進行の違いも十分には説明できません。

一方、剖検例などの検討から、ALS の多様性には、加齢に伴う他の神経変性疾患の病理（*4）の併存が関わる可能性が考えられています。特にアルツハイマー病に関連する病理は、多くの高齢者で認知症症状が現れる前から存在し、他疾患に与える影響を考える上で大変重要です。近年、アルツハイマー病の病理を示唆する脳脊髄液（*1）中のアミロイドβ（Aβ）（*5）などの変化は高精度に捉えられるようになりましたが、ALS 患者においてこうした病的変化の合併が臨床像にどう関わるかは、十分明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、アルツハイマー病に関連する脳脊髄液中のタンパク質が、NfL を補う診断情報となるか、また、併存する Aβ病理が ALS の進行に関与するかを検討しました。

2. 研究成果

（1）ALS 患者の約 14%で、アミロイドβ病理を示唆する所見を確認

名古屋大学医学部附属病院を受診された ALS 患者 264 人と他の神経疾患の患者 164 人を対象に、脳脊髄液中の NfL、Aβ、リン酸化タウなどを調べました。脳内の Aβの蓄積を反映する、脳脊髄液中の Aβ42/Aβ40 比を用いて評価したところ、ALS 患者の約 14%で、Aβ病理（*6）を示唆する所見が認められました（＝Aβ陽性）。

脳脊髄液中のアルツハイマー病に関連するマーカーは、認知症の症状が現れる前から変化するため、この所見は無症候性の病的変化も含んだものです。なお、所見が認められた割合は他の神経疾患の患者でも同程度（13%）であり、ALS 患者で特に Aβ病理の合併が多いという結果ではありませんでした。

（2）アミロイドβ病理の有無によって、NfL と病気の進行との関係が異なる

Aβ病理を示唆する所見がある ALS 患者では、NfL 高値と、その後の機能低下の速さや生存期間の短さとの関連が、所見のない患者より強く認められました。これは、Aβ病

理の有無が、NfL と病気の進行との関係を変える「修飾効果（交互作用）」（*8）を示すものでした。年齢、検査時点までの進行速度、呼吸機能などを考慮した解析でも、この関係は認められました。

さらに、イタリア（ボローニャ）の独立した ALS 患者集団 153 人を用いた解析でも、生存期間について同様の傾向がみられました。これらの結果は、NfL を用いた ALS 患者の進行予測において、併存する Aβ病理の情報も考慮する意義を示しています。ただし、観察研究であるため、Aβ病理が ALS の進行を直接速めることを証明したものではありません。

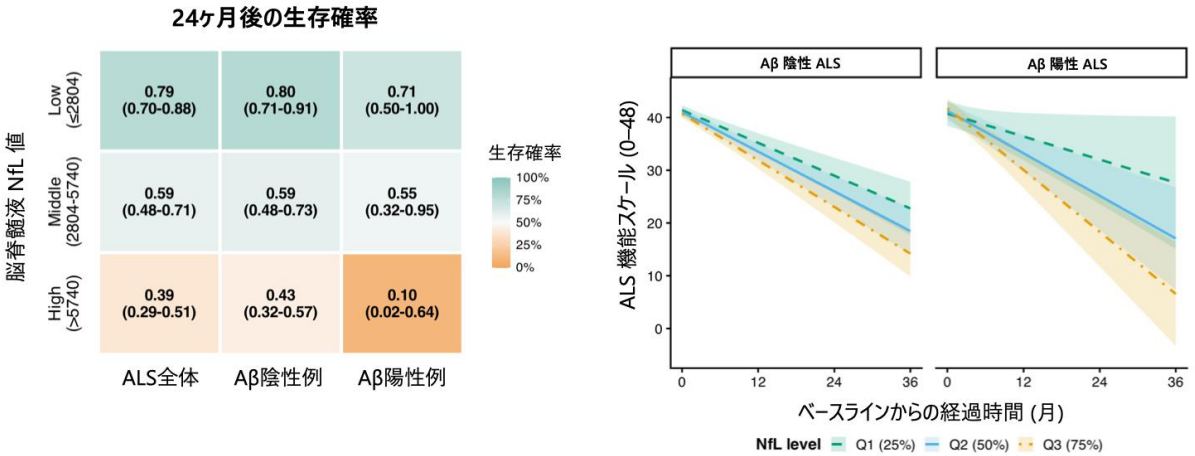

図 1. Aβ病理合併を示唆する患者における予後、疾患進行の解析. 左図. 初診時の NfL 値とAβ状態ごとによる生存解析結果. Aβ陽性かつNfL高値は予後不良. **右図.** NfL高値かつ Aβ陽性の場合, Aβ陰性 ALS と比べて機能喪失が速い.

（3）複数のマーカーを組み合わせることで、ALS を見分ける精度が向上

ALS 患者では、Aβ38, 40, 42 やリン酸化タウ（pTau181, pTau217）などの脳脊髄液中タンパク質が、他の神経疾患の患者と比べて僅かながら高い値を示しました。こうした違いは、Aβ病理を示唆する所見のない患者に限定しても認められ、アルツハイマー病の病理の併存だけでは説明できない変化が含まれている可能性があります。

NfL 単独でも ALS と他の神経疾患を見分ける一定の性能がありましたが、中間的な値では判断が難しくなります。そこで、上記 Aβ関連の指標など、複数のマーカーの情報を機械学習（*7）で組み合わせたところ、NfL 単独よりも正確に見分けられるようになりました。脳脊髄液中の Aβ38/Aβ40 の比率や血液中の筋損傷マーカーは、NfL を補う主要な指標の一つでした。
また、はじめに NfL を用い、値が非常に高い患者を「ALS の可能性が高い群」、非常に低

い患者を「可能性が低い群」に分け、中間的な値の患者にのみ追加のマーカーを用いた機械学習を適用する、という二段階の評価方法も検討しました。その結果、NfL だけでは判断が難しい患者でも、上記の追加マーカーが診断を補う可能性が示されました。

この方法は、ALS を疑う初期症状がある患者に対し、まず NfL で評価し、中間的な値の場合に詳しい追加検査を行うといった現場での応用が考えられます(**図 2**)。実際の診断では、検査結果を症状や診察所見と併せて判断することが必要です。

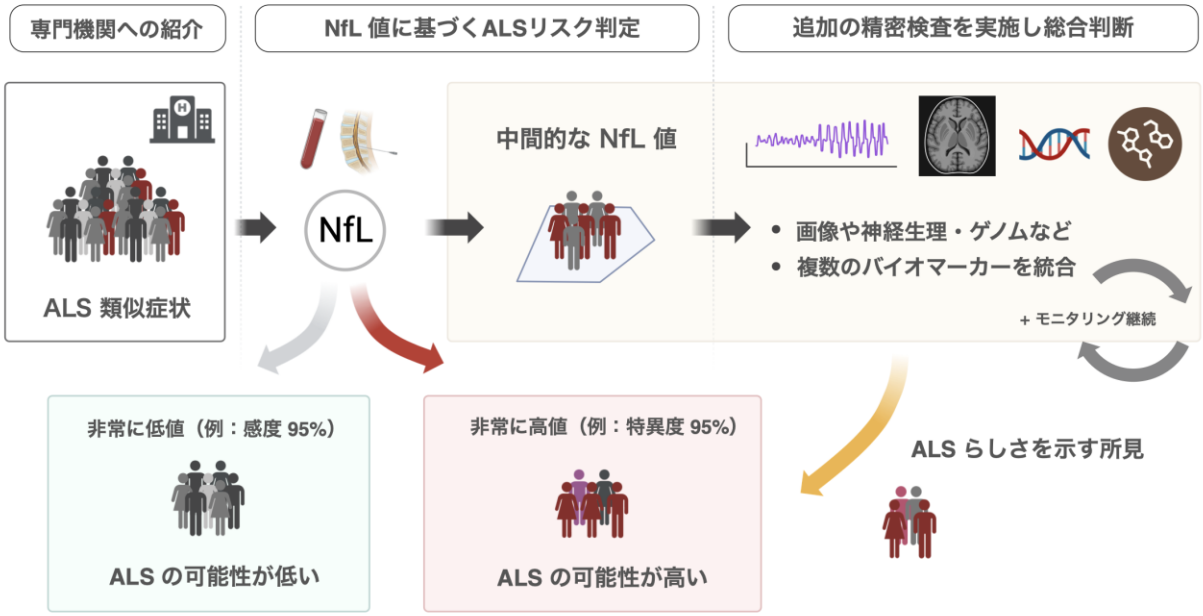

図 2. NfL の閾値を 2 つ同時に適用する「二段階アプローチ」のコンセプト図. まず NfL 値が非常に高い患者と低い患者を振り分けたのち, 判断に迷う中間的な値の患者群に対して他のバイオマーカーを統合したより詳細な検査を実施する.
Obara, K. (2026). Conceptual workflow of the two-step diagnostic strategy for ALS. Created with BioRender. https://BioRender.com/ahcjofg (和訳). Licensed under CC BY 4.0

3. 今後の展開

本研究は、既知の ALS マーカーである NfL に、併存する Aβ 病理の情報や他のバイオマーカーを組み合わせることで、ALS の診断・進行予測をより詳しく行える可能性を示しました。こうした評価は、患者一人ひとりの病態に応じた「個別化医療」や、進行速度の違いを考慮した臨床試験の設計・評価に役立つと期待されます。

今後は、他の神経変性疾患に関連するマーカーに加え、多数の分子を網羅的に調べるオミックス解析(*9)や脳画像の情報も統合し、ALS の進行の個人差への理解を深めるとともに、他の医療機関でも診断・進行予測への有用性を検討していきます。

4. 支援・謝辞

本研究は、科学技術振興機構（JST）の次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING、JPMJSP2125）や日本医療研究開発機構（AMED）など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）脳脊髄液

脳や脊髄を取り囲み、保護している液体です。含まれるタンパク質などを調べることで、神経の損傷や脳内の病的変化の手がかりを得られます。

＊2）筋萎縮性側索硬化症（ALS）

筋肉を動かす運動神経が徐々に失われる病気です。手足の筋力低下に加え、会話、飲み込み、呼吸などにも支障が生じます。進行の速さは患者によって大きく異なります。

＊3）ニューロフィラメント軽鎖（NfL）

神経細胞の構造を支えるタンパク質の一つです。神経が損傷すると脳脊髄液や血液中に増加します。ALS では、高い値が速い機能低下や短い生存期間と関連することが知られています。ALS 以外の病気でも増加するため、この値だけで ALS と診断することはできません。症状や診察所見、他の検査結果と併せて判断します。

＊4）病理

病気に伴って細胞や組織に生じる変化のことです。神経変性疾患では、特定のタンパク質の異常な蓄積や神経細胞の減少などがみられます。こうした変化は、症状が現れる前から存在する場合もあります。

＊5）アミロイドβ

脳内で通常もつくられるタンパク質の一つです。アルツハイマー病では、これが集まって脳内に蓄積します。長さの異なる複数の種類があり、本研究では主にアミロイドβ38、40、42 を調べました。

＊6）アミロイドβ病理

アミロイドβが脳内に異常に蓄積した状態です。アルツハイマー病に特徴的な変化の一つで、認知症の症状が現れる前から存在することがあります。本研究では、脳脊髄液中のアミロイドβ42 とアミロイドβ40 の比率を用いて、この病理の存在を推定しました。

＊7）機械学習

複数の測定値に含まれるパターンをコンピューターが学習し、分類や予測に活用する方法です。本研究では複数のマーカーの情報を組み合わせ、ALS と他の神経疾患を見分けることや予後を予測することに活用しました。

＊8）交互作用

ある指標と病気の経過との関係が、別の条件によって異なることを表す統計学の用語です。本研究では、脳脊髄液中の NfL 高値と実際の運動機能低下の速さが、アミロイドβ病理の有無によって異なることが示されました。

＊9）オミックス解析

遺伝子やタンパク質、代謝物など、多数の分子を網羅的に調べる方法です。分子全体の特

徴や相互の関係を調べることで、病気の仕組みや患者ごとの違いを理解する手がかりを得ます。

【論文情報】

雑誌名：*eBioMedicine*, Part of THE LANCET *Discovery Science*

論文タイトル：Cerebrospinal fluid amyloid and neurodegeneration biomarkers in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: a multicohort observational study

著者：

Kazuki Obara,[1,2] Shorena Janelidze,[1] Daisuke Ito,[2,3] Linda Karlsson,[1] Munetaka Yamamoto,[2] Andrea Mastrangelo,[4,5] Sinh Tran,[1] Koyo Tsujikawa,[2,6] Yosuke Nishio,[6,7] Tomoo Ogi,[6] Veria Vacchiano,[5] Rocco Liguori,[4,5] Ryoichi Nakamura,[8] Naoki Atsuta,[8] Gen Sobue,[8,9] Christer Nilsson,[10] Piero Parchi,[4,5] Masahisa Katsuno,[2†] and Niklas Mattsson-Carlgren[1,11,12†]

[†]These authors jointly supervised this work.

1. Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Lund, Sweden.
2. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan.
3. Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan.
4. Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy.
5. IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy.
6. Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan.
7. Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Aichi, Japan.
8. Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan.
9. Division of ALS Research, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi, Japan.
10. Department of Neurology and Rehabilitation Medicine, Skåne University Hospital, Lund, Sweden.
11. Memory Clinic, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden.
12. Wallenberg Center for Molecular Medicine, Lund University, Lund, Sweden.

DOI: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2026.106511

【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

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部
病院講師　伊藤 大輔（いとうだいすけ）
TEL:052-744-2391　FAX:052-744-2394
E-mail: ito.daisuke.k4@f.mail.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
Clinical Memory Research Unit, Lund University, Sweden
小原 一輝(おばら かずき)
TEL:052-744-2391 FAX:052-744-2394
E-mail: obara.kazuki.a0@f.mail.nagoya-u.ac.jp

Clinical Memory Research Unit, Lund University, Sweden
Niklas Mattsson-Carlgren
E-mail: niklas.mattsson-carlgren@med.lu.se

【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

MAKE NEW STANDARDS.
東海国立大学機構
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/