

2024 年 7 月 30 日

筋萎縮性側索硬化症の回復表現型との遺伝的関連性

[社説を見る](#)

[Jesse I. Crayle, MD](#) —、[Evadnie Rampersaud, PhD](#) —、[Jason R. Myers, MS](#)、[Joanne Wu, ScM](#) —、[J. Paul Taylor, 医学博士](#)、[Gang Wu, PhD](#) —、[Michael Benatar, MBChB, MS, DPhil](#) —、および [Richard S. Bedlack, MD, PhD](#) [著者情報および所属](#)

2024 年 8 月 27 日号

103 (4)

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209696>

背景と目的

「ALS 逆転」という用語は、当初は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断基準を満たしていたか、進行性筋萎縮症 (PMA) に最も一致する臨床的特徴を示していたが、その後、大幅かつ持続的な臨床的改善を示した患者を指します。このゲノムワイド関連研究 (GWAS) の目的は、この異常な臨床表現型の相関関係を特定することです。

方法

参加者は、ALS リバーサル表現型を持つ個人の以前に作成されたデータベースから募集されました。全ゲノム配列 (WGS) データは、CReATe コンソーシアムの表現型-遺伝子型-バイオマーカー (PGB) 研究を通じて登録された、典型的に進行性の ALS を持つ民族が一致する患者と比較されました。これらの結果は、Target ALS からの独立した民族が一致する WGS データ セットを使用して再現されまし

た。重要な結果は、遺伝子調節マーカーと発現量的形質遺伝子座 (eQTL) 分析の利用可能なデータベースを使用してさらに調査されました。

結果

ALS の逆転が記録された 22 人の参加者の WGS を、PGB プライマリ コホート (n = 103) および Target ALS 検証コホート (n = 140) と比較しました。2 つの遺伝子座が、統計的有意性 (両側順列 $p \leq 0.01$) について事前に定義された基準を満たし、詳細マッピング後も妥当なままでした。最初の座位からのリード塩基変異 (SNV) は rs4242007 (プライマリ コホート GWAS OR = 12.0、95% CI 4.1 ~ 34.6) であり、これは *IGFBP7* イントロンにあり、*IGFBP7* プロモーター領域の SNV とほぼ完全な連鎖不平衡にあります。両方の SNV は、eQTL データ セットで前頭皮質 *IGFBP7* 発現の減少と関連しています。注目すべきことに、3 名の逆転患者は rs4242007 のホモ接合体であったが、典型的には進行する患者 (n = 243) はいずれもそうではなかった。GRIP1 の近くにある 2 番目の遺伝子座の重要性は、近くの遺伝子転写に関連する影響がないことを考えると不明である。

議論

反転表現型と、*IGFBP7* 発現に関連する *IGFBP7* 非コード SNV との間に有意な関連性があることを発見しました。これは、*IGFBP7* がインスリン成長因子 1 (IGF-1) 受容体の阻害剤として報告されており、神経保護作用のある IGF-1 シグナル伝達経路を活性化するため、生物学的に関連性があります。この発見はサンプル サイズが小さいため限定されますが、ALS の治療メカニズムとして IGF-1 経路シグナル伝達をさらに調査することにメリットがある可能性があることを示唆しています。

トライアル登録情報

この研究は、2018年3月14日に [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03464903) (NCT03464903) に登録されました。最初の参加者は2018年6月22日に登録されました。

導入

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、上位および下位運動ニューロンの両方の死、進行性の筋力低下、そして最終的には呼吸不全を特徴とする神経変性疾患です。私たちは以前、非常にまれな ALS 表現型を示す 36 人の患者 ¹ のシリーズを報告しました。これらの患者の臨床経過は最初は ALS と一致していましたが、少数の症例では進行性筋萎縮症 (PMA; ALS の下位運動ニューロン優位の変異体 ²) と一致し、ALS の確立された診断基準 ³ を満たすか、PMA と一致するびまん性の下位運動ニューロン疾患を示していました。⁴その後、これらの患者はゆっくりと部分的または完全な臨床回復を達成しました。これらの改善は大幅かつ持続的であり ¹、観察された疾患経過は ALS ⁵ または PMA ⁴ の自然経過とは一致しませんでした。⁶⁻¹⁸現在までに、我々はユニークな ALS 逆転表現型を持つ 50 以上の症例を特定しており、この表現型には特定可能な共通の環境要因がないことを突き止めています。¹⁹ ALS 逆転の生物学的根拠は不明ですが、遺伝要因が ALS の病因に寄与するのと同じように、遺伝要因がこの異常な病気の経過の逆転の可能性にも同様に影響を及ぼす可能性があるかと我々は推測しています。本研究では、ALS 逆転の小規模コホートの全ゲノム配列 (WGS) データと、より典型的に進行性の ALS 患者の 2 つの独立したコホートを比較することにより、ALS 逆転表現型の遺伝的相関を特定しようとし

ています。このような発見は、この表現型の希少性によって制限されるものの、ALS 疾患抵抗性の特定のメカニズムの将来の探索的調査の指針となる可能性があります。

方法

参加者

我々は以前、公表された症例報告と医療記録のレビューから、ALS リバーサル表現型の患者のデータベースを構築した。[1](#) 対象患者は、最初に ALS の Awaji 診断基準を満たしているか、PMA と一致する臨床経過をたどる必要があった。ほぼすべての患者に対して電気診断評価（神経伝導検査および筋電図検査）が実施され、前角細胞疾患と一致し、免疫介在性運動ニューロパチーを示唆する伝導ブロックの証拠は示されなかった。電気診断評価を受けなかった唯一の患者は、頸部および腰部の上位運動ニューロン検査所見を有していた。脊髄症の有無にかかわらず、多レベル神経根症を除外するために、適切な場合には神経画像検査が実施された。ALS 症状の回復は、以下の基準のいずれかを満たすことで定義されました：ALS 機能評価スケールで最低 4 ポイントの増加が 6 か月以上持続すること（文献 [5](#)を参照）、徒手筋力テストで筋力が著しく客観的に改善すること、歩行が著しく改善すること（例：車椅子から長距離歩行が可能になるなど）、その他の日常生活動作の基準、または EMG 脱神経が解消すること。患者は 1 つの基準で改善するだけでよく、他の基準で悪化することは許されませんでした。改善が突然であった場合（つまり、緩やかな再神経支配と一致しない場合）、後に病気の悪化が認めら

れた場合、または追跡期間中に改善が持続しなかった場合は、患者は除外されました。注目すべきことに、多くの患者は、著しい改善が持続した後、回復期にいくらかの障害が残り、停滞しました。データベース内の ALS 回復表現型を持つ連絡可能なすべての患者は、ALS 回復の研究 2: 遺伝子分析 (StAR2) というこの遺伝子研究への参加を依頼されました。参加を希望した個人は、インフォームドコンセントを得た後に登録されました。

手順

参加者のインタビューにより人口統計と疾患の特徴が記録され、参加者が神経疾患の家族歴を報告した場合は詳細な家系図が作成された。唾液サンプルは Oragene 唾液採取キット (DNA Genotek OGR-500) を使用して採取され、そこから DNA が抽出された。WGS は、セントジュード小児研究病院と共同で、ハドソンアルファゲノムシーケンシングセンターのイルミナ NovaSeq シーケンシングプラットフォームを使用して実施された。WGS 後、ALS 疾患を引き起こす可能性のある遺伝子変異を評価した。また、KING ソフトウェアを使用して、KING ロバストアルゴリズムを使用して関係の推論も行った²⁰

比較グループ

計画された分析では、主な比較グループは、ALS および関連疾患の治療開発のための臨床研究 (CReATe) コンソーシアムの表現型遺伝子型バイオマーカー (PGB) 自然史研究 (NCT02327845) から得られた ALS 患者の集団でした。527 人の ALS 患者 (およびその他の関連疾患の追加患者) が登録されたこの研究では、詳細な縦断的表現型データの収集と WGS データの生成が必要でした。適切な比較を確実に

するために、比較グループを、十分なカバレッジと類似のゲノムベースの民族性推定(つまり、ヨーロッパ系白人祖先-EUR)を備えた Illumina NovaSeq プラットフォームで WGS を実行した PGB の ALS 患者 103 人に限定しました(e 図 1、A および B)。民族性推定は、研究サンプルで測定された一般的な遺伝子マーカーの主成分分析を 1000 ゲノム参照データセットに対して行うことで導き出されました。²¹一次遺伝子解析(図 1)から得られる潜在的に重要な知見のさらなる検証を可能にするために、私たちは、Target ALS コホートのサブセットである、民族的に一致する独立した 140 人の ALS 非可逆性患者コホートを特定しました。このデータセットも、Illumina NovaSeq プラットフォームを使用してシーケンスされました。

図 1 重要な SNV と候補領域の決定

フローチャートは、分析研究の設計と主要なゲノム関心領域へのフィルタリングを示しています。GWAS は、PGB コホートの 22 人の ALS 可逆患者と 103 人の ALS 非可逆患者で実施され、名目上の p 値がゲノム全体の有意性 ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) を満たす 6 つの SNV が得られました。6 つの SNV はすべて、順列ベースの関連分析テスト後も有意 (PermP < 0.01) のままでした。ALS 可逆症例をターゲット ALS コホートの別の ALS 非可逆サンプル セットと比較した場合も、6 つの SNV が有意に関連していました (PermP \leq 0.01、0.01 に丸め)。これら 6 つの SNV は 4 つの関心領域に該当します。図は [Biorender.com](https://biorender.com) で作成されました。ALS = 筋萎縮性側索硬化症、GWAS = ゲノム全体の関連研究。PGB = 表現型、遺伝子型およびバイオマーカー研究、SNV = 一塩基変異。

ビューアで開く

統計分析

標準的な GWAS レベルの QC は、一般的な二対立遺伝子一塩基変異 (SNV、以前は SNP と呼ばれていました) (研究コホートで $MAF \geq 0.01$) に限定し、欠損率の高い SNV (欠損データ > 5%) およびハーディ・ワインベルグ平衡から外れた SNV ($p < 10^{-4}$) を除外して実行されました。すべての解析は、ゲノム性別、ALS 発症年齢、ゲノム民族の PC1 および PC2 を調整した plink v1.90b 関数「-assoc-perm」を使用して実行されました。22 [ボックス](#)比はこのモデルから導き出されました。PGB コホートとの主な比較には、標準的なゲノム全体の有意値 $p \leq 5 \times 10^{-8}$ と、順列ベースの両側 p 値閾値 ≤ 0.01 を使用しました ([図 1](#))。ターゲット ALS コホートを用いた二次検証 GWAS では、順列ベースの両側 p 値閾値 ≤ 0.01 を使用しました。統

計分析は、Microsoft Excel、JMP Pro 統計ソフトウェア (v15)、および R 統計ソフトウェア (v4.1.0) を使用して実施しました。結果は、ベスト プラクティス Equator ガイドラインに従って報告されました。²³

統計的に関連する SNV の機能的注釈は、GTEx および MetaBrain データ セットの脳皮質組織の発現量的形質遺伝子座 (eQTL) の結果を使用して実行されました。24、25 ^{また、}ヒト人工多能性幹細胞 (iPSC、GEO アクセッション番号 GSE78036、26) 由来の運動ニューロンの ATAC-seq データも含めました。このようなデータベースのデータを組み込むことで、GWAS のどの非コード変異が近くの遺伝子の潜在的な制御的役割を持っているかを特定することができました。

標準プロトコルの承認、登録、患者の同意

この研究プロトコルは、デューク大学医療システムの機関審査委員会 (Pro00091570) によって承認されました。この研究のすべての参加者からインフォームドコンセントが得られました。この研究は [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03464903) (NCT03464903) に登録されています。

データの可用性

この記事に掲載されていない匿名データは、資格のある研究者からのリクエストに応じて提供されます。

結果

参加者

これまでに ALS 反転が記録されていた合計 23 人の参加者から同意が得られ、登録されました。22 人の参加者は、技術的品質が満足いく WGS データを持っていました (e 図 1A)。この遺伝子研究の参加者の 73% (n = 16) は、以前の記述研究 1 に参加していました。[この](#)遺伝子研究の残りの 6 人の参加者は、以前の研究の発表後に、以前に記載され上記で要約されたものと同じ基準 [1](#)を使用して、ALS 反転データベースに追加されました。この研究の 22 人の参加者のうち、4 人は PMA [4](#)と一致する病状を示し、残り (n = 18) は臨床改善前に ALS [3](#)の [Awaji 診断基準](#)を満たしていました。この研究の 22 人の参加者の追加の人口統計および臨床的特徴は、最初に発表された 36 人の ALS 反転コホート ([表 1](#))と同様でした。しかし、前述のように、ALS リバーサル コホートでは、より典型的に進行性の ALS 患者コホートと比較して、白人および男性の参加者の割合が高かった。1 [この](#)研究の 22 人の参加者のうち、7 人に神経疾患の家族歴があった。2 人の参加者 (9%) に ALS の家族歴があった (1 人は母方のいとこ、1 人は兄弟)。これらの家族の参加者が報告したその他の神経疾患には、認知症 (n = 3)、パーキンソン病 (n = 3)、多発性硬化症 (n = 1)、ナルコレプシー (n = 1)、本態性振戦 (n = 1) などがあった。WGS 後、5 人の患者が ALS または運動ニューロンが関与するその他の神経変性疾患に関連する 140 の遺伝子の 1 つに、潜在的病原性または病原性の可能性が高い変異体を有していることが観察された (eTable 1)。しかし、既存の文献からの証拠を検討し、米国臨床遺伝学会 (ACMG) の基準 [27](#)を適用し、CReATe コンソーシアムのゲノミクス作業グループの ALS 専門家と話し合った結果、寄与する可能性のある変異を持つ疑いのある患者は 1 人のみでした。この患者は *SQSTM1* にまれなコーディング変異 (P392L) (gnomAD のほ

とんどの集団で 0.2% 未満²⁸⁾) を持っていました。これはおそらく ALS に関連する最も一般的な *SQSTM1* 配列変異です。²⁹⁾ これら 5 つの変異以外には、脊髄性筋萎縮症、遺伝性運動ニューロパチー、遺伝性痙性対麻痺など、ALS に似た疾患に関連する病原性または病原性の可能性のある変異はありませんでした。私たちの血縁関係分析では、第一度または第二度の血縁者のペアは特定されなかったため、関連研究には標準的な回帰ベースのアプローチを使用できました。

表 1 ALS 逆転治療参加者の人口統計と臨床的特徴

		GWAS (n = 22)	以前に出版されたシリーズ ¹ (n = 36)
性別、男性	(%)	16 (73%)	29 (81%)
人種、白人	(%)	21 (95%)	32 (88%)
発症部位、四肢	(%)	20 (91%)	34 (94%)
発症年齢、y	平均 (SD)	51.0 (13.7)	50.1 (15.3)
筋萎縮性側索硬化症	(%)	18 (82%) 基準分類: 確実 n = 4 可能性が高い n = 12 可能性あり n = 2	29 (81%) 基準分類: 確実 n = 4 可能性が高い n = 23 可能性あり n = 2
PMA	(%)	4 (18%)	7 (19%)

崩壊

略語: ALS = 筋萎縮性側索硬化症、GWAS = ゲノムワイド関連研究、PMA = 進行性筋萎縮症。

この研究に登録された 22 人の患者のうち、16 人は以前に発表されたシリーズに含まれていました。

発症部位と診断(改善前)は、ALS 回復のデータベースで以前に抽出されたデータに基づいて決定されました。この研究の参加者 22 名の性別、人種、発症時の年齢は、この研究内で自己申告されています。

ビューアで開く

ゲノムワイド関連研究

ALS 可逆性参加者と一次比較グループ (n = 103 PGB ALS 非可逆性) の GWAS により、ゲノム全体の有意性 (名目 $p \leq 5 \times 10^{-8}$) を満たす 6 つの SNV が特定されました (図 1、図 2)。6 つの SNV はすべて、順列ベースの $p \leq 0.01$ で有意でした。ターゲット ALS コホートの n = 140 ALS 非可逆性を使用した二次検証 GWAS では、6 つのバリエーションすべてが有意のままでした。これらの 6 つの重要な SNV は、4 つの異なる候補領域にマッピングされました。詳細にマッピングし、連鎖不平衡 (LD) で複数の重要な SNV を持つ候補領域に限定した後、2 つの候補領域が残りました (表 2)。1 つの領域は *IGFBP7* 付近の 4 番染色体上にあり、2 つ目の領域は *GRIPI/RAB11AP2* 付近の 12 番染色体上にありました(表 2)。 *GRIPI/RAB11AP2* 付近の候補領域は、SNV rs61918966 が GTEx (eTable 2、eFigure 2) または MetaBrain データ セット (データは示されていない) 内の CNS 組織の eQTL データ セットで *GRIPI* mRNA 発現と実証可能な関係を持たないため、除外されました。

図2 一次 GWAS の結果

マンハッタン プロットは、CReATe PGB 参加者と ALS リバーサルを比較した GWAS の結果を示しています。SNV が高いほど p 値は小さくなり、破線の水平線はゲノム全体の閾値 $p \leq 5 \times 10^{-8}$ を表します。関連する分位点-分位点プロットは、観測された p 値と期待される p 値の偏差(偽陽性の尺度) を示しています。この場合、ゲノム膨張は許容範囲内で、ラムダゲノム制御統計 (50 パーセンタイル) は 1.1 未満でした。図は [Biorender.com](https://biorender.com) で作成されました。ALS = 筋萎縮性側索硬化症、GWAS = ゲノムワイド関連研究、PGB = 表現型、遺伝子型、バイオマーカー研究。

ビューアで開く

表 2 統計的に有意な SNV を持つ候補領域

候補地域	結果	CHR	BP	A1	A2	比較コホート 1: CReATe PGB 研究				比較コホート 2: ターゲット ALS 研究			
						マレーシア航空(A)	MAF(U)	p 値	電子力	マレーシア航空(A)	MAF(U)	p 値	電子力
1	除外(隣接する SNV の単一信号)	2	145651891	C	T	0.167	0	2.67E-09	0.0085	0.167	0	6.13E-12	0.0019
			145651892	あ	グ	0.156	0	8.35E-09	0.0039	0.154	0	3.93E-11	0.0010
			145651895	C	あ	0.167	0	2.67E-09	0.0085	0.167	0	6.13E-12	0.0019
2	IGFBP7 付近の候補地域	4	57107568	C	グ	0.262	0.029	4.44E-08	1.50E-05	0.250	0.093	0.0047	0.0070
3	除外(単一の関連 SNV)	8	31100886	C	T	0.175	0	9.34E-10	1.00E-06	0.177	0	1.27E-12	1.00E-06
4	近くの遺伝子の脳内発	12	67149556	C	T	0.156	0	8.35E-09	0.0052	0.143	0.032	0.0055	0.0121

候補地域	結果	CHR	BP	A1	A2	比較コホート 1: CReATe PGB 研究				比較コホート 2: ターゲット ALS 研究			
						マレーシア航空(A)	MAF(U)	p 値	電子力	マレーシア航空(A)	MAF(U)	p 値	電子力
	現の変化に関する説得力のある eQTL データがない候補領域												

表を展開

略語: A1 = 参照ゲノムからの対立遺伝子 1、A2 = 代替対立遺伝子である対立遺伝子 2、ALS = 筋萎縮性側索硬化症、BP = 塩基対、CHR = 染色体、EMP = 偽発見率の低減を目的とした順列ベース テスト後の経験的 p 値、GWAS = ゲノムワイド関連研究、MAF(A) = マイナー対立遺伝子頻度、影響を受けるサンプル、MAF(U) = マイナー対立遺伝子頻度、影響を受けないサンプル、PGB = 表現型、遺伝子型、バイオマーカー、SNV = 一塩基変異。

この表 2 は、ALS リバーサル参加者と CReATe PGB 研究のより典型的に進行性の ALS 患者との間の GWAS において統計的に有意な SNV によって決定された候補領域を示しています。これらの結果は、ALS リバーサル参加者と Target ALS データベースのより典型的に進行性の患者との間の 2 回目の GWAS によって検証されました。詳細にマッピングすると、候補領域 2 と 4 が妥当であると判断されました。候補領域 2 (太字の行) をこの研究の主要関心領域として選択しました。候補領域 4 には、仮説生成を可能にする有意な cis-eQTL 関連性がありませんでした。

ビューアで開く

残りの候補領域における有意な SNV は rs4242007 (chr4:57107568, G/C) であり、これは *IGFBP7* のイントロン 1 にあります(図 3)。この SNV は、gnomAD データベースのヨーロッパ人 (非フィンランド人) の間でマイナー アレル頻度が 8.1% です。28 注目すべきことに、非ヨーロッパ人の祖先を持つ他の人々は、このマイナー アレルをはるかに高い割合で保有しているようです (アフリカ人および東アジア人集団でそれぞれ約 35%)。主な比較では、rs4242007 C アレルを持つ人が ALS の回復を示すオッズは、基準となる G アレルを持つ人よりも 12.0 倍高かったです (95% CI 4.1 ~ 34.6)。二次検証コホートを使用したところ、rs4242007 C アレルを持つ人が ALS の逆転を示す確率は、G アレルを持つ人よりも 3.3 倍高かったです (95% CI 1.4 ~ 7.7)。注目すべきは、ALS 逆転参加者 3 名がこの SNV に対してホモ接合であったが、比較 PGB または Target ALS 民族的に一致したコホート (合計 n = 243) の個人はいなかったことである。

図 3 ファインマッピングと ATAC シーケンス

LD ズームプロットは、染色体 4 の IGFBP7 付近の領域内の GWAS 関連 SNV を示しています。主要な SNV rs4242007 は、近くの上流 SNV である rs4074555 とほぼ完全な LD にあり、運動ニューロン細胞株 (iPSC 由来²⁶) の [ATAC-seq 実験からのオープンクロマチン領域を定義するピークと重なっています](#)。図は [Biorender.com](#) で作成されました。GWAS = ゲノムワイド関連研究。

ビューアで開く

また、PGB または Target ALS コホートには PMA 参加者がいなかったため (e 図 3)、PMA 参加者をリバーサル コホートに含めることでこれらの参加者を含めたことが上記の結果に影響を与えたかどうかを判断するために、リバーサル コホートから 4 人の PMA 参加者を除外した追加の GWAS (ALS リバーサル vs PGB) も生成しました。リード SNV rs4242007 は、このサブ解析でも有意なままでした ($p = 7.87 \times 10^{-9}$)。rs4242007 の個人レベルのデータを確認すると、PMA リバーサルの個人 3 人が参照 G アレルに対してホモ接合であり、1 人が代替 C アレルに対してヘテロ接合でした。これは、「PMA リバーサル」の患者を含めても、この研究の結果に意味のある貢献をしなかったことを示唆しています。

次に、登録された ALS 逆転患者について、SNV の有無にかかわらず、人口統計、疾患特性、併存疾患、併用薬などの複数の自己申告変数を比較しました。多重比較を調整した後、性別、人種、発症部位、ALS の家族歴、または併存疾患に有意差は見られませんでした (データは示していません)。

GWAS 結果の二次分析

私たちの研究では、変異 rs4242007 は rs4074555 (chr4:57110400, C/A) とほぼ完全な連鎖不平衡 ($r^2 = 0.98$) にあり、それ自体が一次 GWAS で有意に近かった ($p = 1.07 \times 10^{-7}$)。ALS 逆転のうち、2 つの SNV は完全な LD にありました。リード SNV も中程度の LD (0.40–0.80) にあり、7 つの追加の関連 SNV ($p < 10^{-4}$) があり、このことはこの発見が誤った発見ではないことをさらに裏付けています。SNV rs4074555 は *IGFBP7* プロモーター領域 (遺伝子からわずか 15 bp 上流に位置)の一部であり、*IGFBP7* の 4 つの一般的な ($MAF > 0.05$) プロモーター領域 SNV の 1 つです。[30, 31](#) 潜在的な機能性を裏付けるものとして、細胞の種類を問わず複数のデータソースを組み合わせた場合、rs4074555 は ENCODE SCREEN Registry V3 でプロモーターのようなシグネチャを持っています。[32](#) さらに、iPSC 由来の運動ニューロンから得られた公開されている ATAC シーケンスデータセットをレビューしました。[26](#) このデータセットでは、rs4074555 は *IGFBP7* に隣接するシス調節部位 (つまり、転写因子結合部位である可能性が高い)内に位置しているように見えました([図 3](#))。

そこで我々は、2 つのデータセットを用いて発現量的形質遺伝子座 (eQTL) 解析を実施し、SNV rs4242007 および rs4074555 が *IGFBP7* mRNA 発現に及ぼす影響を評価した。GTEx データセットでは、rs4242007 の C アレルの数と脳皮質組織における *IGFBP7* の発現低下との間に「用量依存的」な逆相関が認められた ($p = 3.4 \times 10^{-5}$)。同様に、rs4074555 の A アレルが 1 つ増えるごとに、*IGFBP7* の発現低下が認められた ($p = 3.02 \times 10^{-7}$) ([図 4](#))。他の複数の脳組織でも同様の効果が認められ、変化した *IGFBP7* 転写とこれら 2 つの SNV との関連に名目上の有意性 ($p < 0.05$) が認められた (e [図 4](#) および 5, e [表 3](#) および 4)。GTEx データセットを組み込んだより大規

模な MetaBrain データセット [25](#) では、rs4242007 と脳皮質組織(ヨーロッパ系データセット)における *IGFBP7* 発現との有意な関連性が再現されました ($p = 1.68 \times 10^{-27}$ 、 $\beta = -0.53$)。同様の結果は、rs4242007 とほぼ完全な LD にあるプロモーター領域 SNV である rs4074555 ($p = 5.62 \times 10^{-23}$ 、 $\beta = -0.52$) でも見られました。

図 4 前頭皮質におけるリード SNV と *IGFBP7* 発現の eQTL 解析

GTEx データベースは、一塩基変異体 (SNV) rs4242007 の C アレルと rs4074555 の A アレルが、脳の前頭皮質 (具体的にはブロードマン領域 9) における *IGFBP7* の発現低下を予測すると報告しています。これはアレル依存的な反応

であると思われます。他の脳組織でも rs4242007 に関連して発現が低下しているようです (図 4 を参照)。図は [Biorender.com](https://biorender.com) で作成されました。

ビューアで開く

議論

この研究では、ALS のユニークな逆転表現型を持つ患者に共通するゲノム変異を、より典型的な病気の進行を経験している ALS 患者のゲノム変異と比較しました。ALS 逆転患者には、rs4242007 の C アレルを持つ人が多いことがわかりました。さらに、このイントロン SNV はプロモーター領域 SNV である rs4074555 とほぼ完全な連鎖不平衡にあり、両方の SNV は eQTL 研究で *IGFBP7* の発現低下と有意な関連があることを示し、制御非コード SNV としての潜在的な機能性を裏付けています。

この研究の時点では、ALS リバーサル表現型の患者の神経病理学的データはありません。私たちの意見では、この臨床経過の 1 つの合理的な説明は、病理学的にはそれほど攻撃的ではなく、臨床的には可逆的な ALS の形態です。あるいは、リバーサル表現型は、非常にまれな可逆的な ALS 類似疾患を表している可能性があります。この研究における有意な SNV は、そのような仮説上の疾患の正のリスク要因である可能性があります。

IGFBP7 は、インスリン様成長因子結合タンパク質と相同性を持つ、広く発現しているコーディング遺伝子です。³¹ 遺伝子タンパク質産物 *IGFBP7* は、下流のシグナル伝達に影響を与える IGF-1 受容体の非競合的阻害剤として機能すると考えられ

ます。³³この受容体が活性化されると、PI3K-AKT および MAPK 経路の上方制御がもたらされ、これらは生存促進効果を含む多様な細胞機能を制御し、³⁴ ALS の発症において複雑な役割を果たすと考えられています。³⁵、³⁶ALSにおける IGFBP7 の役割は完全には解明されていませんが、ALS の 2 つの異なる変異 SOD1 マウスモデル (G37R および G85R) で *IGFBP7* mRNA 発現の増加が報告されています。³⁷興味深いことに、このアルツハイマー病マウスモデルの海馬に注入された抗 IGFBP7 抗体は記憶課題のパフォーマンスを改善したが、IGFBP7 タンパク質の注入はパフォーマンスを悪化させたと報告されている。³⁸

神経変性疾患における IGFBP7 の有害な影響に関する上記の示唆と、IGFBP7 による IGF-1 シグナル伝達の推定阻害を考慮すると³³、IGFBP7 発現の減少とそれに伴う IGF-1 シグナル伝達の増加が ALS 進行速度を遅らせるのに有益である可能性があるという仮説が立てられます。ALS 逆転の神経病理は不明ですが、私たちの研究結果は、この IGF-1 シグナル伝達経路が、一部の症例の ALS 逆転の表現型にも寄与している可能性があることを示唆しています (図 5)。IGFBP7 の減少は ALS モデルで具体的にはテストされていませんが、中枢神経系での IGF-1 の増加が ALS の変異 SOD1 マウスモデルに有益であることを示す前臨床データがあります³⁹⁻⁴¹。さらに、ALS (PALS) 患者の 1 つのコホートでは、血清 IGF-1 レベルが高いほど生存期間が長くなるようです。⁴² PALS において、IGF-1 の ALS 疾患進行に対する臨床効果を評価する臨床試験が 4 件実施されています。最初の 2 件の試験は、皮下 IGF-1 0.05~0.1 mg/kg/日を使用して適切に実施されましたが、Appel ALS 評価スケールのスコアではさまざまな結果が報告され、

43、44 高用量ではメリットがある可能性があります。45 [その後](#)の適切に実施された運動スケールを使用した試験では、このメリットを再現できませんでした。46 [ただし](#)、一部の研究者は、これらの用量では生物学的に関連する CNS 浸透が得られる可能性は低く、IGF-1 の血清半減期は非常に短いと指摘しています。47 日本で行われた小規模 (n = 9) 二重盲検ランダム化 2 群薬物試験 (高用量対低用量) では、脊髄内 IGF-1 によるノリス ALS スケールスコアのわずかな改善が報告されましたが、48 この結果は再現されておらず、プラセボとの比較のない小規模な試験であるため、確固たる結論を出すことはできません。

図 5 対立遺伝子特異的 rs4074555 効果と IGFBP7 および IGF-1 発現との仮説的関係

IGFBP7 の発現を低下させ、その後 IGF-1 シグナル伝達を相対的に増加させると
いうプロモーター領域 SNV rs4074555 代替アレルの想定される役割の概略図。こ
の役割は、ALS 患者に有益であると想定されています。この研究で説明されてい
るように、rs4074555 とほぼ完全な LD にあるイントロン SNV rs4242007 は、eQTL
解析で同じ効果があります。図は [Biorender.com](https://biorender.com) で作成されました。ALS = 筋萎縮
性側索硬化症、SNV = 一塩基変異。

ビューアで開く

ALS リバーサルは 1960 年代から文献で説明されてきましたが、私たちの知る限
り、この極めて稀な集団におけるゲノム解析の報告はこれが初めてです。私たちの
研究では、ALS リバーサルは、より典型的な ALS の 2 つの独立したコホートの
患者よりも、*IGFBP7* の最初のイントロンに特定の SNV を持つ可能性が有意に高
かったことがわかりました。注目すべきことに、ALS の他の観察的前向きコホートと
同様に、進行が遅い患者では PGB がわずかに豊富であることがわかっています。
この研究は、主に ALS 逆転群の必然的に小規模な規模によって制限されていま
した。このため、より稀な SNV の関連性については検出力が低下しました。もう 1
つの制限は、ALS 逆転のコホートが主に白人男性参加者で構成されていることで
す。より典型的な病歴を持つ ALS 患者との祖先マッチングは確実に行いました。し
かし、この SNV がより多様なコホートの ALS 逆転の表現型と関連するかどうか
は不明です。これは、マイナー アレル頻度がアフリカ系および東アジア系の集団で
はるかに高いためです。ALS 逆転コホートの人口統計では、ALS の非白人患者で
ALS 逆転が発生する可能性が排除されません。潜在的な ALS 逆転の特定には

文献報告、医療提供者からの紹介、自己報告に必然的に依存するため、医療へのアクセスと提供における社会経済的不平等のために、非白人および女性の ALS 逆転が十分に発見されない可能性があります。これらの制限にもかかわらず、この探索的研究は、検証コホートに対して結果を複製することにより、GWAS のベストプラクティスを超える厳密な統計プロセスによって強化されています。

要約すると、ALS リバーサルの表現型と有意に関連する *IGFBP7* イントロン SNV を発見しました。この SNV は、*IGFBP7* プロモーター領域 SNV とほぼ完全な LD にあり、それ自体がこの研究で統計的有意性に近づきました。さらに、いずれかの SNV の代替アレルを運ぶことは、eQTL データ セットで前頭皮質の *IGFBP7* の発現の低下と関連しています。この *IGFBP7* 調節非コード SNV rs4242007 のアレル加法的性質は、ALS リバーサルのサブセットで、IGF-1 シグナル伝達の促進を通じてこの固有の表現型を部分的に説明する可能性があるとして提案します。この発見が典型的に進行性の ALS 患者に関係するかどうかは不明です。PALS での以前の IGF-1 試験ではさまざまな結果が示されていますが、最適な投与量ではなかった可能性があります。今後、私たちは、ALS 逆転の生物学的性質をさらに定義し、IGF-1 シグナル伝達の仮説的メカニズムを探求し、これが将来 ALS 治療戦略の基盤として利用できるようになることを期待しています。

用語集

筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症

電子 QTL

発現量的形質遺伝子座

GWAS

ゲノムワイド関連研究

LD

連鎖不平衡

ペグ

表現型 遺伝子型 バイオマーカー研究

PMA

進行性筋萎縮症

SNV

一塩基変異(以前は SNP と呼ばれていた)

WGS

全ゲノム配列解析

了承

著者らは、ALS リバーサル プロジェクトの参加者、CReATe コンソーシアムの表現型遺伝子型バイオマーカー (PGB) 研究の参加者、CReATe プロジェクト管理およびデータ管理チーム、各 PGB 臨床施設の研究者および研究コーディネーターに感謝の意を表します。著者らはまた、二次検証 Target ALS データ セットの作成と提供に尽力した方々にも感謝の意を表します。これには、データ セットに貢献した患者、Target ALS ヒト死後組織コア、神経変性疾患ゲノム科学ニューヨーク ゲノムセンター、筋萎縮性側索硬化症協会、および TOW 財団が含まれます。

付録著者

名前	位置	貢献
ジェシー・I・クレイ ル医学博士	デューク大学医学部神経学科(ノースカロライナ州ダーラム)、ワシントン大学神経学科(ミズーリ州セントルイス)	内容に関する原稿の草稿作成/改訂、内容に関する医学的執筆を含む、データ取得における主要な役割、研究コンセプトまたは設計、データの分析または解釈
エヴァドニー・ラン パーサウド博士	応用バイオインフォマティクスセンター、セントジュード小児研究病院、メンフィス、テネシー州	内容に関する原稿の草稿作成/改訂(内容に関する医学的文章作成を含む)、研究コンセプトまたはデザイン、データの分析または解釈
ジェイソン・R・マ イヤーズ、MS	応用バイオインフォマティクスセンター、セントジュード小児研究病院、メンフィス、テネシー州	内容に関する原稿の草稿作成/改訂(内容に関する医学的文章作成を含む)、研究コンセプトまたはデザイン、データの分析または解釈
ジョアン・ウー、 ScM	フロリダ州マイアミ大学ミラー医学部神経学科	内容に関する原稿の草稿作成/改訂(内容に関する医学的文章作成を含む)、研究コンセプトまたはデザイン、データの分析または解釈
J. ポール テイラ ー医学博士	テネシー州メンフィス、セントジュード小児研究病院、細胞分子生物学科	内容に関する原稿の草稿作成/改訂(内容に関する医学的文章作成を含む)、研究コンセプトまたはデザイン、データの分析または解釈
ガン・ウー博士	応用バイオインフォマティクスセンター、セントジュード小児研究病院、メンフィス、テネシー州	内容に関する原稿の草稿作成/改訂(内容に関する医学的文章作成を含む)、研究コンセプトまたはデザイン、データの分析または解釈
マイケル・ベネタ ー、MBCbB、 MS、DPhil	フロリダ州マイアミ大学ミラー医学部神経学科	内容に関する原稿の草稿作成/改訂(内容に関する医学的文章作成を含む)、研究コンセプトまたはデザイン、データの分析または解釈
リチャード・S・ベド ラック医学博士	デューク大学医学部神経学科、ノースカロライナ州ダーラム	内容に関する原稿の草稿作成/改訂、内容に関する医学的執筆を含む、データ取得における主要な役割、研究コンセプトまたは設計、データの分析または解釈

崩壊

[ビューアで開く](#)

脚注

社説、ページ [e209780](#)

補足資料

ファイル (supplement.pdf)

- [ダウンロード](#)
- 662.53 KB

参考文献

Harrison D、Mehta P、van Es MA、他「ALS の回復」: 人口統計、疾患特性、治療、合併症。筋萎縮性側索硬化症前頭側頭葉変性症。2018 ;19(7-8):495-499。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Kim WK、Liu X、Sandner J、et al. 962 人の患者を対象とした研究により、進行性筋萎縮症は ALS の一種であることが示唆された。Neurology . 2009;73(20):1686-1692.

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. ALS 診断のための電気診断基準. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):497-503.

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Visser J, Van Den Berg-Vos RM, Franssen H, et al. 進行性筋萎縮症の病状と予後因子。 *Arch Neurol*. 2007;64(4):522-528.

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Bedlack RS, Vaughan T, Wicks P, et al. ALS のプラトーと回復はどのくらい一般的か? *神経学*. 2016;86(9):808-812.

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Tucker T, Layzer RB, Miller RG, Chad D. 亜急性可逆性運動ニューロン疾患。 *神経学*. 1991;41(10):1541-1544。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

ALSUntangled グループ。ALSUntangled No. 35: 高圧酸素療法。筋萎縮性側索強膜前頭側頭葉変性症。2016 ;17(7-8):622-624。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

ヴァーレ TC、ダ・シルバ・フレイタス D、マジエステ LS、デ・オリベイラ LD、テイシエイラ AL。可逆性下位運動ニューロン疾患：忘れ去られた病気の新たな症例。J ニューロール研究所 2013;3(1):40-41。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[Google 学術](#)

Tsai CP, Ho HH, Yen DJ, et al. 可逆性運動ニューロン疾患. *Eur Neurol.* 1993;33(5):387-389.

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

三好 健一, 大八木 康雄, 天野 孝文, 他. [筋萎縮性側索硬化症に類似した臨床像を呈し、自然治癒した運動ニューロン症候群の 1 例] *臨床神経*

学 2000;40(11):1090-1095.

[引用へ移動](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Mulder DW, Howard FM. 筋萎縮性側索硬化症における患者の抵抗と予後。

Mayo Clin Proc. 1976;51(9):537-541。

[引用へ移動](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Engel W, Hogenhuis L, Collis W. 筋萎縮性側索硬化症の代謝研究と治療試験。

Norris F, Kurland L 編。運動ニューロン疾患:筋萎縮性側索硬化症および関連疾患の研究。Grune & Stratton; 1969:199-213。

[引用へ移動](#)

[Google 学術](#)

Rowland LP. 運動ニューロン疾患:臨床症候群。Mulder DW 編『筋萎縮性側索硬化症の診断と治療』Houghton Mifflin、1980:7-33。

[引用へ移動](#)

[Google 学術](#)

ALSUntangled グループ。ALLSUntangled No. 31: protandim。筋萎縮性側索強膜前頭側頭葉変性症。2015 ;17(1-2):154-156。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

ALSUntangled Group。ALSUntangled No. 12: ディーン・クラフト、エネルギーヒーラー。Amyotroph Lateral Scler。2011 ;12(5):389-391。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Feldman EL、Boulis NM、Hur J、et al. 筋萎縮性側索硬化症における脊髄内神経幹細胞移植: 第 1 相試験の結果。Ann Neurol. 2014;75(3):363-373.

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Petrou P, Argov A, Lennon VA, et al. 筋無力症と運動ニューロン障害のまれな合併症、Msc-Ntf 幹細胞療法に反応。Muscle Nerve . 2014;49(3):455-457.

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

ALSUntangled グループ。ALSUntangled No. 26: lunasin。筋萎縮性側索強膜前頭側頭葉変性症。2014 ;15(7-8):622-626。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Crayle J, Lutz M, Raymond J, Mehta P, Bedlack R。「ALS の逆転」の研究:生涯にわたる環境曝露 (StARLiTE)。筋萎縮性側索硬化症の前頭側頭葉変性症。2023 ;24(1-2):54-62。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Manichaikul A、Mychaleckyj JC、Rich SS、Daly K、Sale M、Chen WM。ゲノムワイド
関連研究における堅牢な関係性の推論。バイオインフォマティクス。

2010;26(22):2867-2873。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

1000 ゲノムプロジェクトコンソーシアム、Auton A、Brooks LD。ヒトの遺伝的変異に
関する世界的なリファレンス、1000 ゲノムプロジェクトコンソーシアム。Nature。

2015 ; 526(7571):68-74。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

*Chang CC、Chow CC、Tellier LCAM、Vattikuti S、Purcell SM、Lee JJ。第2 世代
PLINK:より大規模で豊富なデータセットの課題に立ち向かう。Gigascience。*

2015 ;4(1):7。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Little J、Higgins JPT、Ioannidis JPA、他「遺伝的関連研究の報告の強化 (STREGA) —STROBE 声明の拡張」*Genet Epidemiol.* 2009;33(7):581-598.

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Lonsdale J、Thomas J、Salvatore M、et al. 遺伝子型組織発現 (GTEx) プロジェクト。
Nat Genet. 2013 ;45(6):580-585。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

de Klein N、Tsai EA、Vochteloo M、et al. 脳発現量的形質遺伝子座およびネットワーク解析により、脳関連疾患の下流効果と推定ドライバーが明らかに。
Nat Genet. 2023;55(3):377-388。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Milani P, Escalante-Chong R, Shelley BC, et al. ヒト人工多能性幹細胞由来の運動ニューロンの ATAC-Seq に適した細胞凍結プロトコル。 *Sci Rep*. 2016;6:25474。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 配列変異の解釈に関する標準とガイドライン: 米国臨床遺伝学・ゲノム学会と分子病理学協会の共同コンセンサス勧告。

Genet Med. 2015;17(5):405-424。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. 141,456 人の変異から定量化された突然変異制約スペクトル。 *Nature* . 2020;581(7809):434-443。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Kwok CT, Morris A, De Bellerocche JS. 英国における ALS 症例における Sequestosome-1 (SQSTM1) 配列変異:PDB を伴う ALS 親族における SQSTM1 変異の有病率と共存。 *Eur J Hum Genet*. 2014 ;22(4):492-496。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Huang YJ, Niu J, Liu Z, Wang LE, Sturgis EM, Wei Q. 機能的 IGFBP7 プロモーター-418G>A 多型と頭頸部癌のリスク。 *Mutat Res.* 2010;702(1):32-39。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

国立医学図書館。3490 [*geneid*]。変異ビューア。2022 年 9 月 14 日にアクセス。
[ncbi.nlm.nih.gov /gene/3490](https://ncbi.nlm.nih.gov/gene/3490)

[Google 学術](#)

Abascal F, Acosta R, Addleman NJ, et al. ヒトおよびマウスゲノムの DNA 要素の拡張百科事典。 *Nature* . 2020; 583 (7818):699-710。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Evdokimova V、Tognon CE、Benatar T、et al. IGFBP7 は IGF-1 受容体に結合し、インスリン様成長因子によるその活性化を阻害する。 *Sci Signal*. 2012;5(255):ra92。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Boucher J、Kleinridders A、Kahn CR。正常状態とインスリン抵抗性状態におけるインスリン受容体シグナル伝達。 *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1):a009191。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Sahana TG、Zhang K。筋萎縮性側索硬化症におけるマイトジェン活性化プロテインキナーゼ経路。 *バイオメディシンズ*。2021;9(8):969。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Bottero V、Santiago JA、Quinn JP、Potashkin JA。脊髄運動ニューロンにおける筋萎縮性側索硬化症に関連する主要な疾患メカニズム。 *Front Mol Neurosci*. 2022;15:825031。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Sun S, Sun Y, Ling SC, et al. トランスレーショナルプロファイリングにより、変異型 SOD1 媒介 ALS において運動ニューロンで開始されグリアに広がる一連の損傷が特定される。Proc Natl Acad Sci US A. 2015;112(50):E6993-E7002。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Agbemenyah HY, Agis-Balboa RC, Burkhardt S, Delalle I, Fischer A. インスリン成長因子結合タンパク質 7 は認知症治療の新たなターゲットです。

Neurobiol Dis. 2014;62:135-143。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Dodge JC、Treleaven CM、Fidler JA、et al. AAV4 を介した脳室系の細胞成分内での IGF-1 および VEGF の発現は家族性 ALS マウスの生存転帰を改善する。

Mol Ther. 2010;18(12):2075-2084。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Lepore AC、Haenggeli C、Gasmi M、et al. アデノ随伴ウイルス IGF-1 の実質内脊髄送達は、ALS の SOD1G93A モデルにおいて保護作用を示す。

Brain Res. 2007;1185:256-265。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Nagano I, Ilieva H, Shiote M, et al. 筋萎縮性側索硬化症のマウスモデルにおけるインスリン様成長因子-1 の髄腔内注射による治療効果。*J Neurol Sci.* 2005;235(1-2):61-68。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Nagel G、Peter RS、Rosenbohm A、et al. インスリン様成長因子 1 濃度と筋萎縮性側索硬化症のリスクおよび予後との関連 - Swabia ALS レジストリの結果。

Sci Rep. 2020;10(1):736。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Lai EC, Felice KJ, Festoff BW, et al. 組み換えヒトインスリン様成長因子-I の ALS 進行に対する効果: プラセボ対照試験。神経学。1997;49(6):1621-1630。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Borasio GD、Robberecht W、Leigh PN、他「筋萎縮性側索硬化症におけるインスリン様成長因子-I のプラセボ対照試験」欧州 ALS/IGF-I 研究グループ。神経学。

1998;51(2):583-586。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Beauverd M、Mitchell JD、Wokke JH、Borasio GD。筋萎縮性側索硬化症/運動ニューロン疾患の治療のための組換えヒトインスリン様成長因子 I(rhIGF-I)。Cochrane データベース *Syst Rev*. 2012;11:CD002064。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Sorenson EJ、Windbank AJ、Mandrekar JN、et al. 皮下 IGF-1 は 2 年間の ALS 試験では有益ではない。 *神経学*. 2008;71(22):1770-1775。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Howe CL、Bergstrom RA、Horazdovsky BF。皮下 IGF-1 は 2 年間の ALS 試験では有益ではない。 *神経学*. 2009;73(15):1247-1248。

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Nagano I, Shiote M, Murakami T, et al. 筋萎縮性側索硬化症患者に対する脊髄内 IGF-1 投与の有益な効果。Neurol Res. 2005;27(7):768-772.

[引用へ移動](#)

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

例外から学び、規則から学ぶ

筋萎縮性側索硬化症の回復表現型との遺伝的関連性

この記事には関連コンテンツがあります。

[関連コンテンツを見る](#)

[クリスティーナ・N・フルニエ、医学博士著者情報と所属](#)

2024年8月27日号

103(4)

<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000209780>

参考文献

Harrison D, Mehta P, van Es MA, et al. 「ALS の回復」: 人口統計、疾患特性、治療、合併症。Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener . 2018;19(7-8):495-499。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Bedlack RS, Vaughan T, Wicks P, et al. ALS のプラトーと回復はどのくらい一般的か? *神経学*. 2016;86(9):808-812.

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Crayle J, Lutz M, Raymond J, Mehta P, Bedlack R. 「ALS の逆転」の研究:生涯にわたる環境曝露 (StARLiTE)。筋萎縮性側索硬化症の前頭側頭葉変性症。
2023;24(1-2):54-62。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Crayle JJ, Rampersaud E, Myers JR, et al. 筋萎縮性側索硬化症の逆転表現型との遺伝的関連性。 *神経学*. 2024;103(4):e209696。

[クロスレフ](#)

[Google 学術](#)

Dodge JC, Treleaven CM, Fidler JA, et al. AAV4 を介した脳室系細胞成分内での IGF-1 および VEGF の発現は家族性 ALS マウスの生存転帰を改善する。
Mol Ther . 2010;18(12):2075-2084。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Lepore AC、Haenggeli C、Gasmi M、et al. アデノ随伴ウイルス IGF-1 の実質内脊髄送達は ALS の SOD1G93A モデルにおいて保護作用を示す。 *Brain Res* . 2007;1185:256-265。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Nagano I, Ilieva H, Shiote M, et al. 筋萎縮性側索硬化症のマウスモデルにおけるインスリン様成長因子-1 の髄腔内注射による治療効果。 *J Neurol Sci* . 2005;235(1-2):61-68。

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Lai EC、Felice KJ、Festoff BW、他「ALS の進行に対する組み換えヒトインスリン様成長因子-I の効果。プラセボ対照試験。北米 ALS/IGF-I 研究グループ。 *神経学*。 1997;49(6):1621-1630。」

[クロスレフ](#)

出版元

[Google 学術](#)

Borasio GD、Robberecht W、Leigh PN、他「筋萎縮性側索硬化症におけるインスリン様成長因子-I のプラセボ対照試験」欧州 ALS/IGF-I 研究グループ。 *神経学*。1998;51(2):583-586。

クロスレフ

出版元

[Google 学術](#)

Beauverd M、Mitchell JD、Wokke JHJ、Borasio GD。筋萎縮性側索硬化症/運動ニューロン疾患の治療のための組換えヒトインスリン様成長因子 I (rhIGF-I)。 *Cochrane Database Syst Rev* . 2012;11:CD002064。

クロスレフ

出版元

[Google 学術](#)

O'Brien SJ. 魔法の遺伝子の遺産 - CCR5-Δ32: 発見から 1 世代の臨床的利益まで。 *Proc Natl Acad Sci USA* . 2024;121(12):e2321907121。

クロスレフ

出版元

[Google 学術](#)

Fournier CN. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 臨床試験デザインに関する考慮事項。
Neurotherapeutics . 2022;19(4):1180-1192.

[クロスレフ](#)

[出版元](#)

[Google 学術](#)

Show fewer