

子に変異を有する家族性 ALS 患者由来の iPS 細胞由来運動ニューロンを用い、既存薬ライブラリーから、ALS 患者由来 iPS 細胞由来運動ニューロンの軸索変性などの ALS 様表現型を抑制する薬剤のスクリーニングを行い、ロピニロール塩酸塩 (ROPI : D2R アゴニストで抗パーキンソン病薬として既に承認) を抗 ALS 薬として同定した (Fujimori et al., Nat Med 2018)。その後、20 名の ALS 患者を対象として、本剤の医師主導治験 (ROPALS 試験) を実施した (Morimoto et al., Regen Ther 2019)。その結果、ROPI は ALS 患者に対して安全かつ効果的な治療法である可能性が示唆された。具体的には、1 年の全投与期間において、ROPI は ALS 患者の全般機能および活動量の低下を有意に抑制し、ALS 患者の病態進行および呼吸不全に至るまでの期間を有意に抑制する事が明らかとなった。また、治験と併行して被験者 20 名全員から iPS 細胞樹立を行い、運動ニューロンへ誘導し、薬剤 (ROPI) への応答性を *in vitro* で検討したところ、被験者 iPS 細胞由来運動ニューロンの ROPI 反応性 (*in vitro* での治療効果) は、臨床的な病態進行抑制とよく相関する事が明らかとなった (Morimoto et al., Cell Stem Cell 2023; Okano, Morimoto et al., J Neurochem 2023)。一方、これまでの iPS 細胞を用いた ALS に対する創薬研究の成果は世界的にも注目されているが、次に述べる課題が残されている：①ALS 患者の運動ニューロン変性に至る **Dying Forward** メカニズムと **Dying Back** メカニズムが、未だに一元的に理解されておらず、その分子メカニズムには不明の点が多いこと、②ALS の表現型解析は脊髄運動ニューロン中心であり、同細胞の筋肉とのシナプス形成や相互作用という観点からの解析が乏しいこと、③グリア細胞を中心とした ALS に関する細胞非自律的な要因の解析が乏しいこと、④多様な病態を有する孤発性 ALS を層別化し、各々のグループごとに最適な治療法を見出す必要があること (孤発性 ALS 患者の多様性に対応し、その約 30%は ROPI に対する治療効果が低く (Suboptimal Responder; SR)、それら SR 群に最適の抗 ALS 薬が見出されていないこと)、⑤iPS 細胞を用いて薬剤に対する治療反応性を判定するには時間がかかり、その間に患者の症状が進行してしまうこと、等が挙げられる。報告者およびそのグループはこれまでに、新規にヒト iPS 細胞由来オリゴデンドロサイト (Numasawa-Kuroiwa et al., Stem Cell Reports 2014)、アストロサイト (Leventoux and Morimoto et al., Cells 2020)、ミクログリア (Sonn, Morimoto et al., Inflamm Regen 2022) 誘導法の確立、さらにはオルガノイドを作製し病態を再現することにも成功しており、疾患 iPS 細胞リソースおよび分化誘導技術、解析技術、それらを包括するノウハウについても、国際的な競争優位性を有する盤石な体制をもって本研究に臨んでいる。

本研究の将来期待される点

神経変性疾患全般を考えると、加齢を含む共通の病態メカニズムが関与する事が明らかになってきており、ALS の病態解明とそれに立脚した病態解明ならびに創薬研究は、紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (Kii ALS/PDC)、パーキンソン病あるいはアルツハイマー病といった他の神経変性疾患の克服に繋がるものであり、超

高齢化社会の中で喫緊の課題解決への鍵となる。実際、ALS 患者のおよそ 50%は何らかの認知機能障害を有し、10~15%は前頭側頭葉変性症 (FTLD) の診断基準に達しており、ALS と FTLD における共通の分子病態に対する注目度が世界的にも高いことから、その波及効果は非常に大きいと考えられる。

本研究に関連する代表的な原書学術論文 (5 編)

1. **Morimoto S**, Takahashi S, Ito D, Daté Y, Okada K, Kato C, Nakamura S, Ozawa F, Chai MC, Nishiyama A, Suzuki N, Fujimori K, Kondo T, Takao M, Hirai M, Kabe Y, Suematsu M, Jinzaki M, Aoki M, Fujiki Y, Sato Y, Suzuki N, Nakahara J, Okano H. Phase 1/2a clinical trial in ALS with ropinirole, a drug candidate identified by iPSC drug discovery. *Cell Stem Cell* 30(6):766-780.e9. (2023) (IF=24.9, Citation 3 回)
2. Ito D, **Morimoto S**, Takahashi S, Okada K, Nakahara J, Okano H. Maiden voyage: induced pluripotent stem cell-based drug screening for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 146(1):13-19. (2023) (IF=14.6, Citation 7 回)
3. Okano H and **Morimoto S**. iPSC-based disease modeling and drug discovery in cardinal neurodegenerative disorders. *Cell Stem Cell* 29(2):189-208. (2022) (IF=24.9, Citation 65 回)
4. Okano H, Yasuda D, Fujimori K, **Morimoto S**, Takahashi S. Ropinirole, a New ALS Drug Candidate Developed Using iPSCs. *Trends Pharmacol Sci* 41:99-109. (2020) (IF=15.4, Citation 70 回)
5. **Morimoto S**, Takahashi S, Fukushima K, Saya H, Suzuki N, Aoki M, Okano H, Nakahara J. Ropinirole hydrochloride remedy for amyotrophic lateral sclerosis - Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, and open-label continuation phase I/IIa clinical trial (ROPALS trial). *Regen Ther* 11:143-166. (2019) (IF=4.3, Citation 38 回)

略歴

2010年 3月 三重大学医学部医学科 卒業
2010年 4月~2012年 3月 東京都健康長寿医療センター 初期臨床研修医
6月~現在 同 研究所 神経病理/高齢者ブレインバンク 協力研究員
2012年 3月~2013年 9月 東京都健康長寿医療センター 後期研修医
2013年 10月~2018年 3月 慶應義塾大学医学部生理学教室 共同研究員
2015年 4月~2017年 9月 日本学術振興会 特別研究員 DC1
2017年 10月~2018年 3月 日本学術振興会 特別研究員 PD
慶應義塾大学医学部生理学教室 訪問研究員
2017年 10月~現在 三重大学大学院医学系研究科基礎医学講座腫瘍病理学

リサーチアソシエイト

2018年4月～2021年3月 慶應義塾大学医学部生理学教室 特任助教
2021年4月～2023年5月 同 特任講師
2023年6月～2023年9月 同 助教
2023年10月～2024年3月 同 専任講師
2024年4月～現在 慶應義塾大学殿町先端研究教育連携スクエア 特任准教授

専門分野

神経科学、臨床神経学

医学博士、専門医資格など

博士（医学）（三重大学大学院）、
日本内科学会認定内科医、日本内科学会認定総合内科専門医、日本神経学会認定専門医・
指導医、日本認知症学会専門医・指導医、日本医師会認定産業医

受賞歴

2008年 三重大学医学部長賞
2009年 三重大学医学部長賞
2010年 日本学生支援機構 優秀学生顕彰 学術分野 優秀賞
2018年 三医会・三重医学研究振興会 三重医学若手研究者賞
2021年 第39回日本神経治療学会学術集会 優秀演題賞
2023年 第41回日本神経治療学会学術集会 優秀演題賞