

遺伝性網脈絡膜疾患の 生体試料の収集と病態解明



岩田 岳

Takeshi Iwata

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター
臨床研究センター（感覚器センター）
分子細胞生物学研究部 研究部長

Director of the Molecular and Cellular Biology Division,
National Institute of Sensory Organs,
National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Hereditary Retinal Diseases: Sample Collection and Elucidation of Disease Causing Genes

Profile

1988年 名城大学農学部博士課程卒業（生化学）
研究員、国立眼研究所、国立衛生研究所（米
国）
1991年 上級研究員、国立眼研究所、国立衛生研究所
（米国）
2004年 研究室長、臨床研究センター、国立病院機構東
京医療センター
2007年 研究部長、臨床研究センター、国立病院機構東
京医療センター
専門領域：眼科学（網膜疾患）

1988 Ph.D, Meijo University Department of Agri-
culture (Biochemistry)
1988 Visiting Fellow, National Eye Institute, Na-
tional Institute of Health (USA)
1991 Visiting Scientist, National Eye Institute, Na-
tional Institute of Health (USA)
2004 Laboratory Head, National Hospital Organiza-
tion Tokyo Medical Center
2007 Division Director, National Hospital Organiza-
tion Tokyo Medical Center
Specialty: Ophthalmology (Retinal Diseases)

Abstract

ヒトは情報の約8割を視覚情報に頼っており、これが障害されると通常の生活に著しい影響を及ぼす。特に光を感じる視細胞が集中する網膜への障害は重篤な視機能低下をもたらす。視細胞が障害される遺伝性網脈絡膜疾患の多くは希少難治性眼疾患であり、進行を遅延あるいは治療することがきわめて困難である。遺伝性網脈絡膜疾患には網膜色素変性、黄斑ジストロフィー、錐体杆体ジストロフィー、先天夜盲症など多数の疾患が含まれ、正確な診断には高度な電気生理学的な手法を必要とする。遺伝学的には優性、劣性、孤発、ダイジェニックなど様々な形式の遺伝子変異が報告されている。すでに欧米での研究によって90以上の原因遺伝子が明らかにされているが日本での解析はほとんど進んでいない。また、それぞれの原因遺伝子についても発症機序は十分に解明されておらず、治療には結びついていない。本研究はこのような状況下において、国内に点在する推定5万人ほどの患者を電気生理学的な診断を得意とする全国の25の大学眼科教室や眼科病院と連携し、共同で血液・唾液検体と収集し、DNAとiPS細胞などの生体試料を国立病院機構東京医療センターで収集する。DNA検体は次世代シーケンサーによって、病因・病態機序を解明し、遺伝子検査および予防・治療薬の開発を目的とする。本研究班は遺伝性網脈絡膜疾患に関する初めてのオールジャパン体制による臨床研究であり、アジアの眼科研究グループとの共同体制(Asian Eye Genetic Consortium, AEGC)も構築中である。

The information our body receives mainly come in visual form. Any damage to the retina where photoreceptor cells are densely located is can cause retinal diseases such as glaucoma, age-related macular degeneration, glaucoma, retinitis pigmentosa and other hereditary retinal diseases. The goal of this study is focus on hereditary retinal disease in the Japanese population to identify disease-causing mutation and elucidate the molecular mechanism of disease onset. More than 25 Ophthalmology Departments and Eye Hospitals have joined this study to cover over 30 eye diseases. We have collected more than 1,700 DNA samples and whole exome analysis was performed using exon capture kit (SureSelect ver.5, Agilent) and the DNA next generation sequencer (HiSeq2000, Illumina). The analysis resulted with only 17% of affected family detected with published mutations. Novel gene mutations in known gene were detected in 14% of the pedigrees. These genes include EYS and CNGA1 for ARRP and PRE65, CRB1, RDH12 for LCA. Novel gene mutations were found in 8% of the pedigrees. The other 61% is currently under investigation. We have recently launched an Asian Eye Genetic Consortium (AEGC) to investigate these novel mutations in neighboring Asian population.

〔ポスター（小ホール）〕

小児期発症脊髄性筋萎縮症 (SMA) に対する バルプロ酸ナトリウム (VPA) 多施設共同医師主導治験準備研究



齋藤 加代子

Kayoko Saito

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授

Professor & Director, Institute of Medical Genetics, TWUM

Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy

Profile

1976年 東京女子医科大学卒業
1999年 同 小児科学教室教授
2004年 同 附属遺伝子医療センター所長・教授専任
専門領域: 遺伝医学、小児神経学

1976 Tokyo Women's Medical University (TWUM), MD
1980 Postgraduate course of Pediatrics, Clinical Medical Course, TWUM
2004 Present : Professor & Director, Institute of Medical Genetics, TWUM
Special fields : Medical Genetics, Neuropediatrics

Abstract

目的: 小児期発症SMAの病態修飾治療を目的に、ヒストン脱アセチル化酵素阻害効果によるSMN蛋白増加を期待してVPAによる多施設共同医師主導治験準備研究を実施した。本治験によりVPAの適応拡大を目指す。

方法: PMDA対面助言を受け、13例の8歳未満のI, II, III型SMA患児を対象に、VPAの非盲検非対照試験, phase II a, 探索的治験を実施した。l-carnitineを併用した。主要評価項目をSMN定量、副次評価項目を運動機能評価とした。安全性評価としてVPA血中濃度、アンモニア値測定を行った。

結果: 治験実施体制を整備し、治験実施に至った。バイオマーカーSMN定量 (特願2014-076985) (Arakawa et al. BBRC 2014)により、VPAによるSMN蛋白質増加傾向($p=0.0574$)をみた。VPA投与前後の運動機能評価では、I-III型のHFMSE ($p=0.0430$)、II型のCHOP-INTEND ($p=0.0141$)と、有意な上昇であった。VPAは25mg/kg/日が安全で有効な投与量であった。3月に解析報告書、6月に総括報告書の提出予定である。

考察: 本治験のSMN蛋白質増加傾向、運動機能改善結果により、二重盲検対照試験phase II b検証的治験を実施する根拠を得た。2018年の薬事承認を目指し、小児希少難病治療の時代へ展開する。

This project is the open-label and uncontrolled study of medical investigator initiated clinical trial to be organized to demonstrate improvement in the pathophysiology of childhood onset spinal muscular atrophy (SMA), evaluating the efficacy and safety of Valproic acid (VPA), one of the histone deacetylase inhibitors, which has the mechanism of increasing the SMN protein product, such that the indication of VPA for SMA treatment is established as a disease modifying therapy.

Thirteen children between 1 year 8 months to 7 years 3 months of age with SMA type 1, 2 or 3 were treated with VPA. All children were longitudinally assessed using the SMN quantification by imaging flow cytometry as the primary outcome measure and HFMSE as the secondary one. Four children who were unable to sit were assessed by CHOP INTEND.

There were increased tendency from baseline in the SMN quantification ($p=0.0574$), while HFMSE and CHOP INTEND were significantly higher than those recorded at baseline ($p=0.0430$ and $p=0.0141$, respectively). Our results suggest that VPA may be beneficial to SMA children. Larger prospective randomized, double blind, placebo controlled clinical trials are needed to confirm these findings.

新規作用機序の 多発性硬化症治療薬の開発



宮田 敏 男

Toshio Miyata

東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター
センター長

Center for Translational and Advanced Research,
Tohoku University Graduate School of Medicine

Drug development with a novel mechanism
of action for multiple sclerosis

Profile

1986年名古屋大学医学部卒。ベルギー王室医学アカデミー生涯会員、国際腎臓学会理事兼務。研究内容は「創薬」を目的とし、医科学・薬学・化学・コンピューター工学を融合した研究分野の開拓に取り組む。統合失調症治療薬は臨床第Ⅱ相試験、PAI-1阻害薬（造血再生）は臨床第Ⅰ相試験、酸素センサー分子阻害薬（虚血傷害改善）は前臨床段階に至る。

He develops a new research area that combines medical science (biology), pharmacology, chemistry, and computer engineering to drug discovery and development from academia. Anti-schizophrenic agent (Ph-2), PAI-1 inhibitor (Ph-1) and oxygen sensor PHD inhibitor (preclinical).

Abstract

多発性硬化症（MS）は、治療法が未確立の難病である。第一選択薬はインターフェロン製剤（注射薬）である。唯一承認の経口薬フィンゴリモドは、突然死等の副作用があり、また効果の面でも満足できるものではない。その改良を狙ったS1P受容体薬の開発研究は複数あるが、作用機序が異なり有効性と安全性が高い新たな経口薬が待望されている。

MSモデルとして使用される実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）はPAI-1欠損マウスでは発症が抑制されることや再発寛解型多発性硬化症の患者で再発期にPAI-1活性が上昇することが知られている。申請者らは、長年PAI-1阻害薬（経口薬）の研究に取り組み、新規のPAI-1阻害化合物450種の中から脳移行性の高いTM5484を絞り込み、EAE動物で治療効果を示すことを発見した。TM5484は、PAI-1活性を抑制することでマクロファージの浸潤を抑制し、神経細胞の生存・再生・シナプスの形成を促進する脳由来栄養因子BDNF含量を有意に上昇させ、TGF β を抑制する既存薬とは異なる作用を有する。また、ヒトでの効果を予測するためのサルでの薬理試験では、0.3 mg/kgで有意な薬効を示した。本研究は、TM5484または後継品をMS治療のFirst-in-Class（画期的新薬）として開発することを最終目標として、本研究（3年間）では治験に入るための非臨床研究の完成を目指している。

Treatment for multiple sclerosis (MS) has not been established yet. Current standard drug is an interferon. Fingolimod is the unique approved oral medication, but it has not only severe side effects such as sudden death, but also unsatisfactory in terms of efficacy. While there are some developments of S1P receptor modulators aimed to improve the fingolimod, new oral drug having different mechanisms of action with high efficacy and safety is required.

The onset of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) used as animal MS model have been suppressed in the PAI-1-deficient mice. It is also well known that PAI-1-expression is increased in the relapse period in patients with relapsing-remitting MS. We selected TM5484 with good BBB permeability and therapeutic effect in EAE animals from more than 450 newly synthesized PAI-1 inhibitors from many years research of PAI-1. TM5484 showed to inhibit the infiltration of macrophages, increase BDNF and suppress TGF β expression, suggesting a different action from existing drugs. Also, in the pharmacological test in monkeys for predicting the effects in humans, it showed significant efficacy at 0.3 mg/kg. We are aiming for the completion of non-clinical studies of TM5484 (or successor) for clinical trials in this study.

NMJ 形成増強 治療技術の創出



山梨 裕司

Yuji Yamanashi

東京大学医科学研究所 教授

Professor (Inst. Med. Sci., The University of Tokyo)

A new therapeutic approach for neuromuscular synaptopathy

Profile

1989年 東京大学大学院修了（理学博士）
1995年 米国 MIT ポスドク（David Baltimore教授）
2001年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授
2008年 東京大学医科学研究所 教授

1989 Ph.D. (The University of Tokyo)
1995 Postdoc (Prof. David Baltimore, MIT)
2001 Professor (Med. Res. Inst., Tokyo Medical and Dental University)
2008 Professor (Inst. Med. Sci., The University of Tokyo)

Abstract

近年の疾患モデル研究の進展により、呼吸を含む重篤な運動機能障害を呈するALSや常染色体優性Emery-Dreifuss型筋ジストロフィー（AD-EDMD）などの神経筋疾患における神経筋接合部（NMJ）の形成不全の重要性が示されつつある。NMJの形成は筋特異的な受容体キナーゼMuSKによって制御されるが、我々は独自に単離したDok-7がMuSKの細胞内領域に作用し、活性化することがNMJ形成シグナルの駆動に必須であることや、その異常がNMJの形成不全と重篤な運動機能障害を呈するDOK7型筋無力症（DOK7-CMS）の原因であることを発見した。さらに、Dok-7の過剰発現がマウス個体のNMJ形成を高度に増強することを発見し、Dok-7の発現増強が「NMJ形成不全による運動機能障害に対する新規治療技術」を生み出す可能性に思い至った。そこで、AAVを用いたDok-7発現ベクター（AAV-D7）を作出し、NMJ形成不全を呈するDOK7-CMSモデルマウスとAD-EDMDモデルマウスの発症後の投与によるNMJ形成の増強効果と運動機能の改善効果を実証した（Science, 345: 1505-1508, 2014）。本研究は、この新たな治療技術の実用化を目指すものである。

The neuromuscular junction (NMJ) is a synapse between a motor neuron and skeletal muscle, where the motor nerve terminal is apposed to the endplate. Defects in NMJ transmission cause muscle weakness, termed myasthenia. The muscle protein Dok-7 is essential for activation of the receptor tyrosine kinase MuSK, which governs NMJ formation, and *DOK7* mutations underlie *DOK7* myasthenia, a synaptopathy characterized by small NMJs. Interestingly, *in vivo* overexpression of Dok-7 increased MuSK activation and promoted NMJ formation. Accumulating evidence indicates that NMJ synaptopathy may be associated with a range of neuromuscular disorders, including *DOK7* myasthenia and autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Indeed, we have recently demonstrated that enlargement of NMJs by forced expression of Dok-7 benefits mouse models of these two disorders (Science, 345: 1505-1508, 2014), suggesting a new therapeutic approach for neuromuscular synaptopathy.

難治性神経変性疾患に対する 神経シナプス形成を促進させる マイクロRNAの補充による 新規治療法の開発と確立

Development of a new treatment for
intractable neurodegenerative diseases by
supplementation of microRNAs that confer
the promotion of synapse formation



北 條 浩 彦

Hirohiko Hohjoh

(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 室長
分子生命科学

National Institute of Neuroscience, NCNP; Section Chief,
Molecular Life Science

Profile

1990年 九州大学大学院医学系研究科博士課程修了、理学博士取得
1991年 東京大学医科学研究所、助手
1992年 アメリカ国立衛生研究所 (NIH)、研究員
1997年 東京大学大学院医学系研究科、助手
2002年 国立精神・神経医療研究センター、神経研究所室長

1990 Ph.D. awarded at Kyushu University.
1991 Research associate, Institute of Medical
-1992 Science, University of Tokyo.
1992 Visiting Research Fellow, National Institute
-1997 of Health (NIH) in U.S.A.
1997 Assistant Professor, Graduate School of
-2002 Medicine, University of Tokyo.
2002- Present : Section Chief, National Institute of
Neuroscience, NCNP.

Abstract

本研究の目的は、マイクロRNAの補充治療がハンチントン病に代表されるポリグルタミン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患の治療に有効であることを証明し、新規治療法として実現するための基盤を築くことにある。これは、機能性小分子RNAであるマイクロRNAの脳内投与によって劇症型ハンチントン病 (HD) モデル動物 (R6/2マウス) の運動機能が改善し、そして延命効果があることを発見した応募者の最近の研究成果に基づくものである。面白いことに、投与したマイクロRNAは疾患原因遺伝子やその遺伝子産物 (mRNA、タンパク質) には殆ど影響していないと考えられる。したがって、マイクロRNAの補充療法は今までに無い新しい治療戦略を提供すると考えられる。

The aim of our project is to build a basis for a novel treatment strategy using microRNA (miRNA) against neurodegenerative disorders such as Huntington disease (HD). Our recent study indicated that the administration of a certain miRNA into the brain of HD-model (R6/2) mice resulted in a significant improvement in their motor function and lifespan without affecting disease-causing *Huntingtin* (*HTT*) genes. Therefore, the findings suggest that miRNA-supplemental treatment may become a promising treatment strategy for not only HD but also other neurological disorders associated with a decrease in that miRNA.

治療薬が現存しない先天性中枢神経脱髄疾患の 独自の病態モデルを作成し、 その治療標的分子を探索する研究に向けて



山内 淳司

Junji Yamauchi

(独) 国立成育医療研究センター研究所 室長

Chief, National Research Institute for Child Health and
Development, Department of Pharmacology

Newly producing new disorder model systems
for hypomyelinating leukodystrophies

Profile

1997年 東工大院卒
2000年 奈良先端大院助手
2003年 スタンフォード大学留学
2005年 現職
専門領域：神経薬理学

Major field : molecular neuroscience and neurology;
Graduated from Graduate School of Biological Sci-
ences, Tokyo Institute of Technology

Abstract

【目的】近年の遺伝子解析技術の進歩の過程で見出された先天性の中枢神経脱髄疾患（変異遺伝子ごとにHLD3からHLD8までである）の治療（創薬）標的分子を探索することを目的として、病態モデルを作成する研究を実施した。

【方法】研究方法としては神経細胞とグリア細胞の共培養を用いて神経組織を再構成したのち病態をインビトロで再現した。また、インビボで再現することを試みた。昨年までの技術開発（参考文献：研究代表者ら「サイエンス姉妹誌」2012年および2013年）をベースにして、前者は齧歯類の胎児由来の神経組織からそれぞれの細胞の前駆細胞を単離し、インビトロで成熟細胞に分化させ、その後、両細胞を共培養することで神経組織を構築し、特異的プロモーター下に配置した変異遺伝子ベクターを培養系に入れ病態を再現する。インビボ研究に関しても同様のベクターを用いモデルマウス作製に供した。

【結果および考察】当該年度にHLD3に関しては欧米での創薬を目指した病態モデルの開発情報があったため、HLD4以降のモデルの開発を優先した。そのなかで、世界で初めての先天性中枢神経脱髄疾患5型（HLD5）のインビトロモデルおよびモデルマウスの作成に成功した。今後、さらにモデルを作製し、先天性の脱髄疾患に共通の創薬標的分子を単離する。

Congenital neuropathies in central nerves are very often related to demyelinating diseases. While there is no drug-target-specific medicine for these diseases as yet, it is thought that new drug-targets and drugs promoting myelination would be effective against them. In order to test such potential drugs and their targets, relevant strains of genetically-modified mice, as well as culture systems, must be also developed. Here we for the first time describe that in vitro and in vivo models of congenital hypomyelinating leukodystrophy type 5 (HLD5) are produced. The *hld5* gene product is function-unknown FAM126A protein and both models contain aggregated mutated FAM126A in the endoplasmic reticulum. Further studies will allow us both to understand how HLD5 develops demyelination and to whether a common pathogenic mechanism exists.

神経筋疾患の原因究明および革新的治療法開発に関する研究



高嶋 博

Hiroshi Takashima

鹿児島大学大学院神経内科・老年病学 教授

Professor and Chairman, Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University, Graduate School of Medical and Dental Science Kagoshima

Research on the cause investigation and innovative therapies development of neuromuscular disease

Profile

1990年 鹿児島大学医学部第三内科入局
 2000年 ベイラー医科大学留学
 2003年 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院脳・神経センター助手
 2010年 現職
 専門領域: 神経内科学、人類遺伝学 遺伝性ニューロパチー 脊髄小脳変性症

2000 Research fellow, Department of Human Molecular Genetics, Baylor College of Medicine
 2002-2003 Assistant professor, Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University, Graduate School of Medical and Dental Science
 2010- Present
 Interest: Inherited Neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, Cerebellar ataxia

Abstract

【目的】 本邦における希少難治性神経疾患の遺伝的原因を決定する。最新のゲノム解析技術を用い、遺伝子診断法を開発、実践し、診断を明確にする。分子疫学および疾患原因別に病態を明らかにし、治療への道筋を立案する。HTLV-I関連脊髄症 (HAM) については、発症関連因子を同定し、発症予測のもとに治療法、予防法を開発する。

【対象】 本邦の神経難病:Charcot-Marie-Tooth (CMT) 病、遺伝性感覚性ニューロパチー、ミトコンドリア病、遺伝性小脳失調症、周期性四肢麻痺、先天性ミオトニア、パラミオトニア、HAMなど

【方法】 次世代シーケンサーにより包括的に既知の遺伝子診断を行う。診断陰性の検体をエクソーム解析により分析し、同病多数例の患者の比較により、疾患原因の同定を行う。HAM家族例、孤発例の大規模エクソームで感受性遺伝子を同定する。

【成果】 エクソーム解析700例について終了。CMT病については、劣性遺伝性のものについていくつかの原因遺伝子を原因候補と認識し、遺伝性疾患の検出方法として出願した。これにより、さらなるCMTの診断率の向上が期待される。本遺伝子は、遺伝子治療のターゲットとしても重要で、メカニズム的にも治療へのヒントが得られた。HAM家族例40例、HTLV-Iキャリア90例、HAM (孤発例) 90例、計220例のエクソーム解析終了し、関連因子抽出プログラムで疾患感受性因子候補を同定し得た。

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is a clinically and genetically heterogeneous disorder that causes inherited peripheral neuropathies. The genetic causes of CMT remain largely unknown. We performed whole-exome sequencing (WES) in a Japanese case series of over 300 patients with clinically suspected CMT. We then extracted recessive variants/genes shared among multiple unrelated patients with presumed AR inheritance or with sporadic inheritance by using a custom analysis tool named ESVD. We identified several genes as novel causative genes for AR-CMT, thereby improving the rate of molecular diagnosis. This strategy proved to be an effective method for the identification of novel genes in Mendelian disorders. We are trying to find new disease causing or related genes for other inherited neuropathy, myotonia, mitochondrial disease, HTLV-I associated myelopathy (HAM) and other neurological disorders.

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 新規治療法開発をめざした病態解明



青木正志

Masashi Aoki

東北大学大学院医学系研究科神経内科 教授

Professor and Chair of Department of Neurology,
Tohoku University Graduate School of Medicine

Establishment of novel treatments for
amyotrophic lateral sclerosis

Profile

1990年 東北大学医学部医学科卒業、医学博士
2011年 現職
2012年 東北大学臨床研究推進センター 副センター長
専門領域: 臨床神経学、特に神経変性疾患

Graduated from Tohoku University School of Medicine (MD) in 1990, and assumed the present post from 2011.

Specialized field is clinical neurology, especially neurodegenerative disorders

Abstract

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロンの進行性変性によって全身の筋萎縮・筋力低下をきたす致死性疾患で、難治性疾患の代表である。本研究「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の新規治療法開発をめざした病態解明」では基礎・臨床両分野の研究成果を有機的に包括し、前臨床試験から治験実施をめざした実用化研究を行っている。(1) ALS治療標的分子の発見、(2) 新規ALSモデル細胞・モデル動物確立、(3) バイオマーカーと薬物送達法の開発、そして(4) 神経再生療法、といったALS医薬品開発に必須の課題に取り組んでいる。

今年度、変異*FUS*家族性ALS特異的iPS細胞を樹立し、分化誘導運動ニューロンの表現型を回復させる候補化合物を3種類同定した。ウイルスベクターによる*ADAR2* 遺伝子導入、経口治療薬 (2-デオキシ-D-グルコース、非プリン型キサンチン酸化還元酵素阻害薬) は前臨床試験を実施中である。一方、新規ALSモデル動物 (変異*TARDBP*ノックインマウス) 作出に成功し、複数の新規モデル動物 (*TFG*, *OPTN*) 開発を開始した。また、主要ALS関連分子TDP-43発現量調節機構、凝集機構、*FUS*病態の一部を解明するなど、着実な成果が得られた。今後も本研究では病態解明に基づいた創薬と臨床応用を進める。

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an intractable neurodegenerative disease characterized by systemic loss of motor neurons, leading to severe muscle weakness with amyotrophy, and ultimately death. Our objective is clinical translation by integrating both basic and clinical research on ALS. The issue involves discovery of therapeutic target molecules, establishment of novel cellular/animal models, diagnostic/surrogate biomarkers, efficient drug delivery systems, and regenerative medicine.

In the present study, we developed iPS cell lines from *FUS*-linked familial ALS patients. We then identified 3 candidates to recover the ALS-like phenotype in the cultured motor neurons differentiated from the *FUS*-ALS iPS cells. In addition, preclinical studies using therapeutic *ADAR2* gene transduction with viral vectors, oral drugs including 2-deoxy-D-glucose and non-purineric inhibitors of xanthine oxidoreductase are in progress. Novel knock-in or transgenic animals with familial ALS-linked *TARDBP*, *TFG*, or *OPTN* mutations are also under development. These results with elucidating unsolved roles of the major target molecules such as TDP-43 and *FUS* will ensure the effective clinical translation for ALS.