

尿中のタンパク質で筋萎縮性側索硬化症の進行を予測

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、山田晋一郎 医員（筆頭研究者）らの研究グループは、神経難病の筋萎縮性側索硬化症（ALS）について、尿中チチン^{※1}が病気の進行度や予後^{※2}の予測に利用できる生物学的指標（バイオマーカー）^{※3}であることを明らかにしました。

ALSは、運動ニューロン^{※4}が変性する（弱る）ために全身の筋肉が萎縮して筋力が低下し、嚥下障害^{※5}、呼吸筋麻痺などが急速に進行する難治性疾患です。ALSに対しては現在2種類の薬が薬事承認されていますが、いずれもその効果は十分ではありません。ALSの治療法開発が難航している背景には、治療のターゲットとすべき分子が十分同定されていないことや、重症度や進行速度を反映するバイオマーカーも未確立であることがあげられています。

勝野教授らの研究チームは、筋肉の成分であるチチンというタンパク質に着目し、ALSでは尿中のチチンが増加していること、尿中チチンを測ることで他の神経疾患とALSとを見分けることができること、ALSの運動機能の指標であるALSFRS-R^{※6}のスコアとも相関していることを見出しました。さらに、尿中チチンが高い方は、低い方に比べて、病気の進行が速いことがわかりました。これらのことから、尿中チチンがALSの診断や重症度の把握、予後予測に役立つバイオマーカーであることが明らかになりました。

本研究の結果から、尿中のチチンはALSの診療や臨床試験などで活用可能なバイオマーカーであると考えられます。英国科学雑誌「Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry」（2021年3月19日付の電子版）に掲載されました。

ポイント

- ALSは運動ニューロンが障害される予後不良な神経難病である。
- ALSの病気の進行度や薬剤の治療効果などを反映する指標(バイオマーカー)は未確立である。
- 本研究により、ALS患者の尿中チチンを測定することで、進行の度合いを把握し、予後を予測できることが明らかになった。
- 尿中のチチンはALSの診療や臨床試験に応用可能なバイオマーカーである。

1. 背景

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が選択的かつ進行性に変性、脱落していく希少神経難病であり、全身骨格筋の進行性の筋萎縮と筋力低下による運動機能障害や、嚥下障害、呼吸筋麻痺などを呈し、急速な進行の末に平均3~5年で死亡するかまたは長期の人工呼吸器装着が必要となりますが、ALSの重症度を定量的に評価する方法や予後を非侵襲的に推測する方法は十分に確立されていません。ALSに対してはこれまでに幾多の薬剤の臨床試験が行われていますが、現時点では軽微な効果を示すリルゾールとエダラボンの2種類が薬事承認されているのみです。ALSの治療法開発が難航している背景には、治療のターゲットとすべき分子が十分同定されておらず、重症度や進行速度を鋭敏に反映するバイオマーカーも未確立であることがあげられています。これまで、ALSに対する病態抑制治療法^{※7}開発は、家族性ALS^{※8}のモデル動物^{※9}に対する病態解明研究の結果に基づいて進められてきましたが、その結果は孤発性ALS^{※10}には必ずしも応用できないことが明らかとなっており、孤発性ALS患者を対象とした臨床研究の結果に基づいてバイオマーカーや治療法を開発することの重要性が高まっています。

2. 研究成果

チチンは、横紋筋特異的に発現するタンパク質で、骨格筋の損傷に伴い断片化されて筋外に漏出することが知られており、この断片化されたチチン(titin N-fragment)は筋ジストロフィーなど様々な疾患の患者尿中で増加することが報告されています。本研究では、ALS患者や健常人、その他の神経筋疾患患者の血清や尿などの生体試料を収集し、尿中チチンを測定したところ、ALS患者では健常人に比して統計学的に有意に上昇していました(図1A)。また、ALSの最も代表的な運動機能評価尺度であるALSFRS-Rのスコアと尿中チチンの数値が相関していたことから、非侵襲的にALS患者の進行度を把握できることも示されました(図1B)。さらに尿中チチンが増加しているALS患者群では予後が不良であり、予後を予測できることも明らかにしました(図2)。

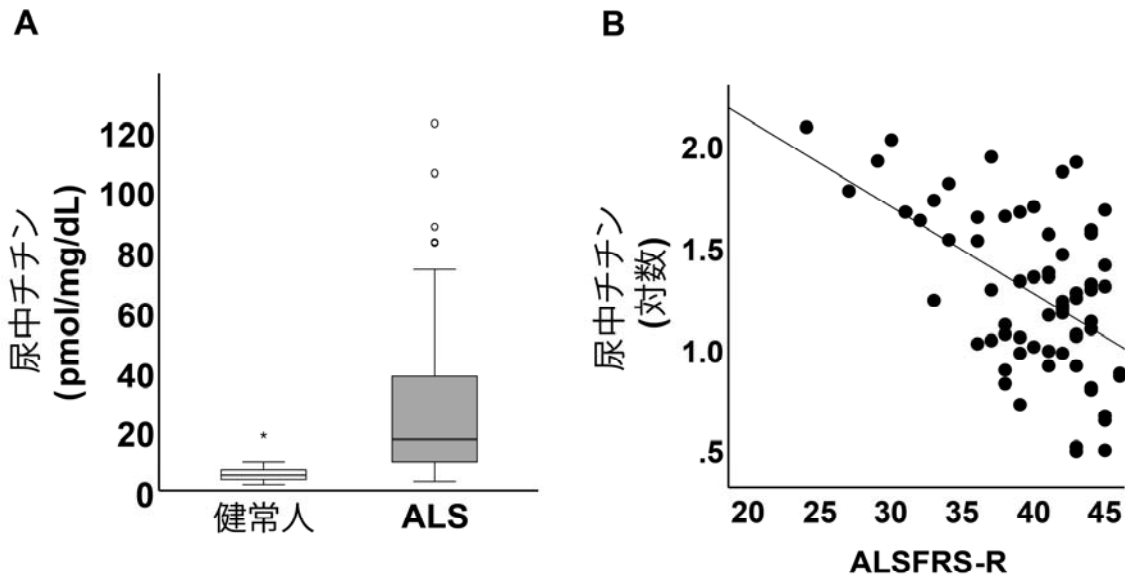


図1 尿中チチンとALSFRS-Rとの関係

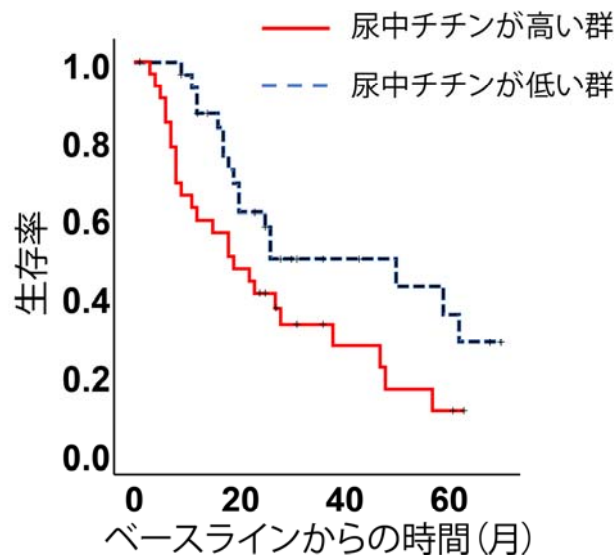


図2 尿中チチンによるALS 患者の予後予測

次に既存の ALS バイオマーカーである尿中 p75^{ECD}*¹¹, 血清 NfL*¹² などの生化学的解析も同時に行い、尿中チチンとの比較検討を行ったところ、尿中チチンは血清 NfL と同様に ALS 患者と健常人を高い確率で識別することが可能でした (図 3)。また、尿中 p75^{ECD} は ALSFRS-R と相関していましたが、予後との相関はみられず、一方で血清 NfL は予後と関連していましたが、ALSFRS-R との相関はみられなかったことから、尿中チチンを既存のバイオマーカーと組み合わせて使用することにより、重症度および進行速度の推定、予後予測を非侵襲的に行うことが可能になり、ALS の臨床試験にも応用可能である可能性が示唆されました。

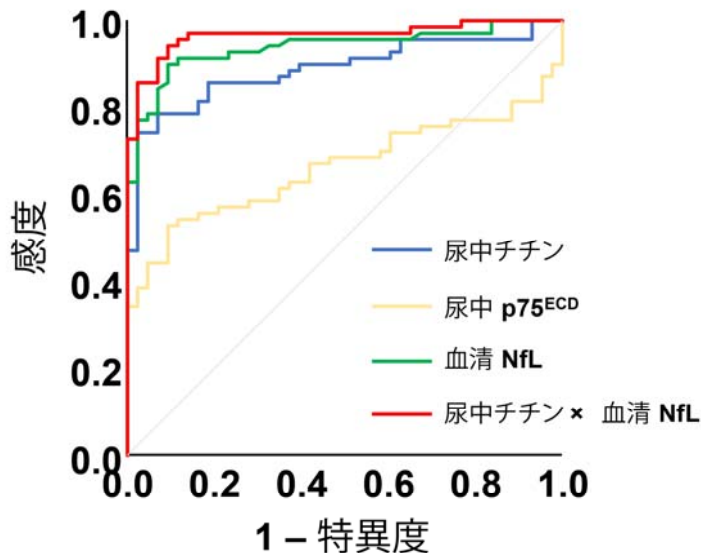


図3 尿中チチン, p75^{ECD}, NfLによる
健常人とALS患者の弁別能

3. 今後の展開

本研究の結果から、尿中チチン（Titin N-terminal fragment）はALSの重症度および進行速度の推定、予後予測が可能な非侵襲的バイオマーカーである可能性が示唆されました。今後は、チチンがALSに対する治療薬の効果を予測できるかについて検討し、臨床試験の評価項目として応用が可能であるかについても検証するとともに、チチンに着目したALSの治療法開発にも繋げていきます。

4. 用語説明

※1 チチン：チチン（titin）は、横紋筋（骨格筋および心筋）を構成するタンパク質の一つで、生体内に存在する最も大きなタンパク質としても知られています。力を入れると筋肉は縮みますが、力を抜いた時にそれをもとに戻す役割を担っているのがチチンです。筋肉の損傷が起こると分解され、断片化された一部が尿中に Titin N-fragment として検出されます。

※2 予後：余命や病気による身体の不自由など、病気の進行にともなう最終的な結果を指します。個々の患者の予後を推定することは、治療やケアの計画を立てる上で重要です。経過の速い患者と遅い患者をあらかじめ見分けることができれば、治療法の開発にも役立ちます。

※3 バイオマーカー：特定の病気の診断や、個々の患者についての重症度、治療に対する効果を反映するような客観的な指標のこと。一般的には、血液や尿の蛋白質、MRIなどの画像指標などがバイオマーカーとして使われています。

※4 運動ニューロン（運動神経）：骨格筋を支配する神経細胞であり、大脳から脊髄へ信号を伝える上位運動ニューロンと、脊髄から筋肉へ信号を伝える下位運動ニューロンの2種類に大別され

ます。ALS ではこの 2 種類の運動ニューロンがともに変性します。

※5 嚥下障害：食物や水分を口の中に取り込んでから飲み込むまでの過程が、正常に機能しなくなった状態のこと。嚥下障害があると、むせて十分食事がしにくく、栄養不足（低栄養）や誤嚥性肺炎などに陥るリスクが高まります。

※6 ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale-Revised)：ALS 患者の日常生活を把握するために作成され、言語機能や嚥下機能、四肢体幹機能、呼吸機能などのパートで構成される合計 48 点の評価尺度（通知表のように身体の機能を点数化したもの）。点数が低いほど機能が低下していることが示唆され、多くの治験や臨床研究において日常生活活動度の変化を表す項目として使用されています。

※7 病態抑止治療法：病態の原因となっている異常なタンパク質を除去することなどによって、神経細胞の障害を抑制する治療法。症状をやわらげる対症療法と異なり、病気の本態に作用する根本的治療法です。これまで神経難病では病態抑止治療法がほとんどありませんでしたが、最近では核酸医薬や遺伝子治療などの技術革新もあり、神経難病に対する病態抑止治療法の開発が進んでいます。

※8 家族性 ALS：ALS は多くの場合は遺伝しないが、全体のおよそ 5%は家族内で発症することが分かっており、家族性 ALS と呼ばれています。

※9 モデル動物：遺伝子を改変し、ヒトの疾患と類似の病態を再現した動物で、病態の解明や治療薬の検証を行う際に用います。

※10 孤発性 ALS：血縁者に発病者がいない ALS の総称であり、ALS のほとんど（95%）を占めます。

※11 p75^{ECD}：神経細胞が損傷を受けた時に尿中に出現するタンパク質。神経細胞がダメージを受けると、細胞表面の神経栄養因子レセプターである p75 が切断され、その断片が尿中に排泄されます。神経細胞死の程度を反映するバイオマーカーの一つで、ALS において尿中 p75^{ECD}が増加することが知られています。

※12 NfL (ニューロフィラメント L 鎖)：神経細胞が損傷を受けた時に尿中に出現するタンパク質。神経細胞がダメージを受けると、軸索突起に豊富に含まれる NfL が脳脊髄液や血液に漏れ出てきます。神経細胞死の程度を反映するバイオマーカーの一つであり、アルツハイマー病、脳梗塞など、多くの神経疾患において脳脊髄液中・血液中での上昇がみられます。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry

論文タイトル：Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel biomarker for amyotrophic lateral sclerosis

著者：Shinichiro Yamada¹, Atsushi Hashizume¹, Yasuhiro Hijikata¹, Daisuke Ito¹, Yoshiyuki Kishimoto¹, Madoka Iida¹, Haruki Koike¹, Akihiro Hirakawa², and Masahisa Katsuno¹

所属：¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Department of Clinical Biostatistics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo
Medical and Dental University, Tokyo, Japan
DOI : <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-324615>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_Neuro_Psy_210319en.pdf