

## 球脊髄性筋萎縮症の早期病態を解明 ：女性保因者に着目して発症前の変化に挑む

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、鳥居 良太 客員研究者（筆頭研究者）、同・臨床研究教育学の橋詰 淳 講師らの研究グループは、神経難病の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）<sup>※1</sup>について、その女性保因者<sup>※2</sup>と男性早期患者を詳細に検討し、SBMA の女性保因者にも軽度の症状があること、そしてその病態が主に神経原性変化<sup>※3</sup>に基づくものであることを解明しました。

SBMA は成人に発症する X 連鎖性の遺伝形式をとる神経難病で、運動神経が弱ること（神経原性変化）と筋肉が弱ること（筋原性変化）の両方が病気に関わると考えられています。SBMA 患者の主な症状は手足や顔の筋萎縮や筋力低下で、30 歳から 60 歳ころに発症します。多くの場合、その 10 年以上前から前駆症状として手の震えや有痛性筋けいれん<sup>※4</sup>を認めることも知られています。男性のみに発症し、男性と同じ遺伝子変異を持っている女性（女性保因者）は病気を発症しません。その理由として、この病気の発症には男性ホルモン的一种であるテストステロンが強く関わっているため、その分泌が非常に少ない女性には通常症状が出ないと考えられています。

勝野教授らの研究チームは、SBMA 女性保因者・男性早期患者を健常者の臨床症状、血液バイオマーカー<sup>※5</sup> や電気生理学的検査<sup>※6</sup> 等を比較検討することで、SBMA の早期病態を探りました。SBMA 女性保因者を詳細に診察したところ、特に頸部の筋力が低下傾向であることが分かり、前駆症状である手の震えや有痛性筋けいれんがあることが健常者に比べて多いことが分かりました。また、複数の電気生理学的検査の結果から、神経原性変化を示す所見が得られましたが、筋原性の変化はみられませんでした。一方 SBMA 患者では、早期患者でも、それら神経原性変化に加えて、血清クレアチンキナーゼ<sup>※7</sup>（CK）値の上昇など、筋原性変化<sup>※8</sup>を示す結果も認められました。

本研究の結果から、SBMA では、今まで症状がないと考えられていた女性保因者にも軽い症状があること、そしてその早期病態には神経原性変化が中心的に関与していることが示唆されました。この変化は、思春期前の発症前男性患者にも生じている可能性があります。本研究成果は米国科学雑誌「Neurology」に掲載されます。

### ポイント

- SBMA は成人男性に発症する神経筋疾患の 1 つで、通常女性には発症しないと考えられている。
- SBMA は多くの場合、成人期に筋力低下や筋萎縮で発症するが、その 10 年以上前から手の震えや有痛性筋けいれんなどの症状が先行することが知られている。
- 本研究では、SBMA 女性保因者・男性早期患者を男女の健常者と比較検討することで、SBMA の早期病態を探った。
- SBMA では、女性保因者にも軽度な筋力低下や検査上の異常があり、それらは神経原性変化に基づくものであろうことがわかった。

## 1. 背景

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は、徐々に筋力低下や嚥下障害が進行する神経難病です。通常 30 歳から 60 歳の間には四肢の筋力低下、筋萎縮、飲み込みの障害などで発症し徐々に進行していきます。しかし、筋力低下の出現の 10 年以上前から、手の震えや有痛性筋けいれんといった、いわゆる前駆症状があることも知られています。病態について、アンドロゲン (男性ホルモン) 受容体タンパク質が作られる際の遺伝子上の CAG 繰り返し配列の異常伸長が SBMA の発症の原因であり、さらに、男性ホルモンの一種であるテストステロンの存在下で運動ニューロン<sup>※9</sup> (運動神経) の変性が進み、その結果、神経原性の筋萎縮・筋力低下が進むことが知られて来ました。しかし、最近の検討では、SBMA の病態には、これら神経原性変化に加えて筋原性変化 (骨格筋の変性) も関与していることが報告されており、特に SBMA の早期病態に対するさらなる理解が必要になっています。

## 2. 研究成果

本研究では、まず SBMA 女性保因者を詳細に診察し、同年代の健常者と比較検討しました。その結果、女性保因者では、SBMA の前駆症状として知られている有痛性けいれんを経験している割合が有意に高く、また手の震えの割合も高い傾向があることが分かりました (表 1)。また、筋力を詳細に調べると、特に首を曲げる (頸部屈曲) 力を中心に、健常者と比較して筋力が低下していることが分かりました (表 1)。

表 1 SBMA 女性保因者における前駆症状と筋力検査

	女性保因者 (n = 21)	健常者 (女性) (n = 17)	p 値
<b>前駆症状</b>			
手の震え	4	0	0.057
筋クランプ	15	2	<0.001
<b>筋力検査</b>			
徒手筋力テスト (頸部屈曲)	4.6 ± 0.5	5.0 ± 0.0	0.002
mQMG test (頭部拳上)	0.67 ± 0.66	0.24 ± 0.44	0.021

一方、血液検査、二重エネルギー X 線吸収測定法 (dual energy X - ray absorptiometry : DEXA) X 線筋量評価による全身筋量検査を、女性保因者、男性早期患者、男女健常者に実施したところ、男性早期患者では、血清クレアチンキナーゼ (CK) 値の上昇、血清クレアチニン<sup>※10</sup> 値の低下、筋量低下を認め、男性早期患者の病態には、筋原性変化も併せて存在する可能性が示唆されました (図 1 A-D)。

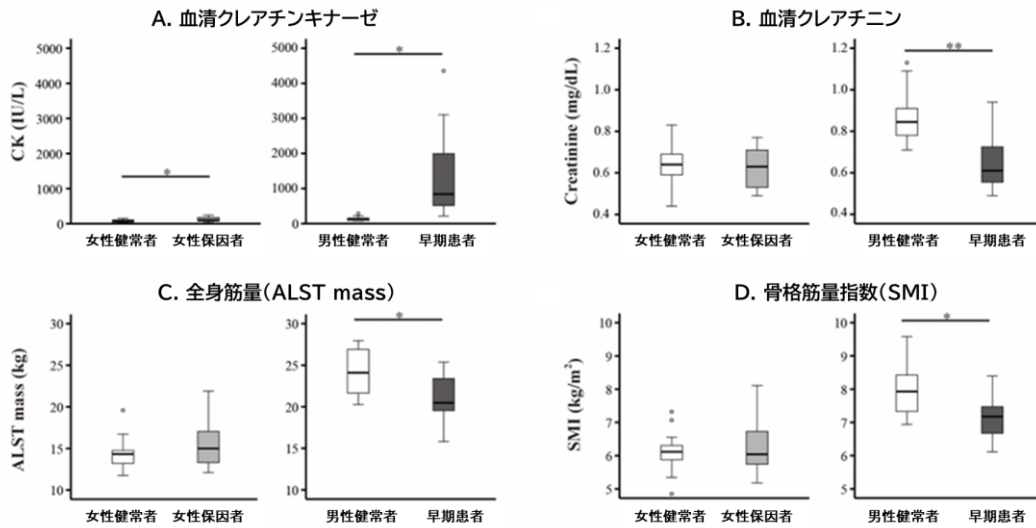


図 1 血液検査と筋量マーカーの比較

電気生理学的検査の1つであるMUNE (Motor Unit Number Estimation) ※11では、健常者に対して女性保因者では有意に下位運動ニューロンの数が減っていることが示唆されました (図 2 A-B)。

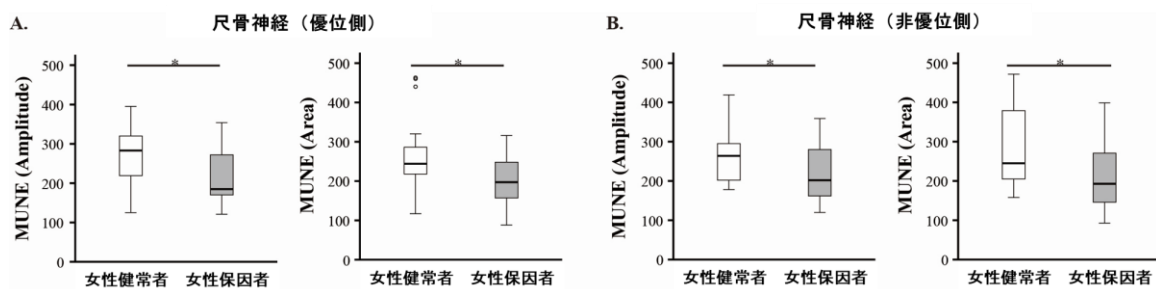


図 2 電気生理学的検査による推定下位運動ニューロン数の比較

本研究の対象者となった女性保因者の中、さらなる同意を取得することができた12名に対しては、針筋電図検査を行いました。その結果、高振幅波、多相波といった慢性脱神経所見を示唆する所見を頻度高く認めることが分かりました (表 2)。

表 2 針筋電図検査結果

患者番号	舌		上腕二頭筋		大腿四頭筋	
	高振幅波	多相波	高振幅波	多相波	高振幅波	多相波
1	+	-	-	-	+	-
2	-	+	-	-	-	-
3	+	+	-	-	-	-
4	-	+	-	-	-	-
5	+	+	-	-	+	-
6	-	+	-	-	-	-
7	-	+	-	-	+	+
8	-	+	-	-	+	+
9	-	+	-	-	+	-
10	-	-	-	-	+	-
11	-	-	-	-	+	-
12	-	-	-	-	-	+

### 3. 今後の展開

本研究の結果から、従来無症状と考えられていた SBMA 女性保因者にも軽度な臨床症状があり、それは神経原性変化に基づくものであり、これは男性患者において男性ホルモン値が高くなる前、思春期前の病態に類似している可能性が示唆されました（図 3）。SBMA のような神経難病の早期病態の詳細を知ることは、疾患の理解を深めるのみならず、新規治療の重要なターゲットを同定するための手段として非常に重要です。今後は、筋力低下がない、もしくは前駆症状も目立たない男性患者を検討の対象に加え、SBMA の早期病態をより詳細に解明していきたいと考えております。

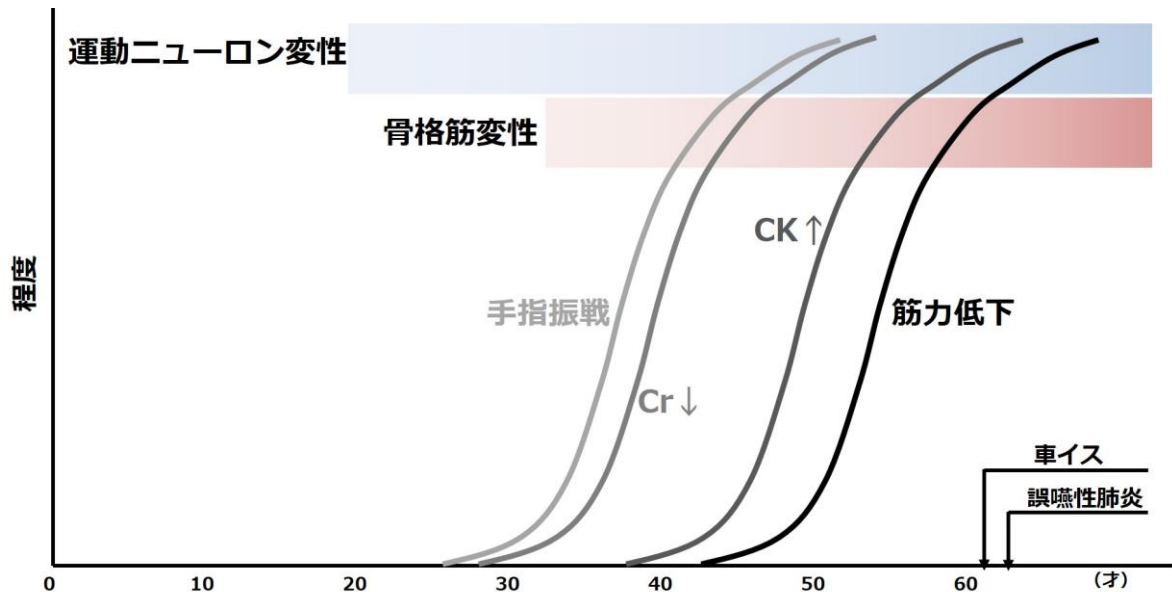


図 3 本研究から想定される SBMA の発症前変化  
Cr=クレアチニン, CK=クレアチンキナーゼ

### 4. 用語説明

※1 球脊髄性筋萎縮症：徐々に筋力が低下し筋肉がやせることを特徴とする遺伝性の神経難病の 1 つ。脳の一部や脊髄の障害によっておこると考えられています。日本全国で 2,000~3,000 人くらいの患者さんがいると推定されています。

※2 保因者：私たちの体の中には、23 組 46 本の染色体があり、父親と母親から、それぞれ半分ずつ受け継ぎます。保因者とは、2 本の染色体のうち 1 本に病気の原因となる遺伝子異常を持ちながら、病気を発症していない人のことを指します。

※3 神経原性変化：例えば手足を動かす場合には、脳から運動神経、筋肉の順で指令が伝わり動きが生まれます（運動単位）。その運動単位の中で、運動神経が障害された際に生じる変化を神経原性変化と言います。

※4 有痛性筋けいれん：こむら返りという言葉でも知られています。強い痛みとともに筋肉が勝手にけいれんを起こす状態で、特にふくらはぎに起こる頻度が高いと言われています。

※5 バイオマーカー：病気の有無、症状の変化、治療の効果などの指標となる項目や、体の中にある物質そのもののことを指します。客観的に評価できる項目・物質であることが重要です。

※6 電気生理学的検査：神経や筋肉の活動には電気的な性質が関与しています。その電氣的性質を利用して、神経や筋肉の機能を調べる検査を電気生理学的検査と言います。

※7 クレアチンキナーゼ：筋肉を収縮させることに関連する物質の一種で、主には筋肉内に存在します。何かしらの理由で筋肉が壊れることにより血液中に出てくるため、様々な筋肉の病気で高い値になることが知られています。

※8 筋原性変化：神経原性変化に対して、筋肉自体が障害された際に生じる変化を筋原性変化と言います。

※9 運動ニューロン：ニューロンとは神経細胞のことを指します。運動ニューロンは、運動に関わり、筋肉をコントロールする神経細胞を指します。

※10 クレアチニン：筋肉を収縮させるためのエネルギー源の老廃物の1つがクレアチニンです。神経や筋肉の病気によって体全体の筋肉の量が少ない方は、血液中のクレアチニンの値も低い傾向があることが知られています。

※11 MUNE (Motor Unit Number Estimation)：運動単位推定法のこと。電気生理学的検査の1つである筋電図から、運動単位の数を推定する方法です。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Neurology

論文タイトル：Clinical features of female carriers and prodromal male patients with spinal and bulbar muscular atrophy

著者：Ryota Torii, MD<sup>1</sup>; Atsushi Hashizume, MD, PhD<sup>1, 2</sup>; Shinichiro Yamada, MD, PhD<sup>1</sup>; Daisuke Ito, MD, PhD<sup>1</sup>; Yoshiyuki Kishimoto, MD, PhD<sup>1, 2</sup>; Hideyuki Moriyoshi, MD<sup>1</sup>; Tomonori Inagaki, MD<sup>1</sup>; Ryoichi Nakamura, MD, PhD<sup>3</sup>; Tomohiko Nakamura, MD, PhD<sup>4</sup>; Tameto Naoi, MD, PhD<sup>5</sup>; Mitsuya Morita, MD, PhD<sup>5</sup>, and Masahisa Katsuno<sup>1, 2</sup>

所属：

1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan
2. Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan
3. Department of Neurology, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan
4. Department of Neurology, Hamamatsu University school of Medicine, Hamamatsu,

Shizuoka, Japan

DOI : 10.1212/WNL.0000000000201342

## 6. 本研究について

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の難治性疾患実用化研究事業等の支援を受けて実施いたしました。

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Neu\\_221027en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Neu_221027en.pdf)