

平成 30 年 3 月 29 日

難治である神経変性疾患発症の自覚前に バイオマーカーで病態進行を解明！

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）神経内科学の勝野 雅央（かつの まさひさ）教授、神経変性・認知症制御研究部門の祖父江 元（そぶえ げん）特任教授、名古屋大学医学部附属病院（病院長・石黒 直樹）神経内科学の土方 靖浩（ひじかた やすひろ）医員（筆頭著者）、橋詰 淳（はしづめ あつし）医員らの研究グループは、難治神経変性疾患^{*1}のひとつである球脊髄性筋萎縮症（SBMA）^{*2}について、患者が症状を自覚する前から病態が進行していることを、生物学的指標（バイオマーカー）^{*3}の解析によって明らかにしました。本研究成果は、米国神経学会（American Association of Neurology）発行の科学誌「Neurology」（2018年3月23日付け電子版）に掲載されました。

一般に、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患では、患者が症状を自覚した時点で、すでに神経変性が進行していると想定されており、根本的な治療法を開始する際には、早期に治療を開始することが重要と考えられています。このため、神経変性疾患の発症前の病態解明や治療介入を目的とした研究に注目が集まっています。SBMA は運動神経の変性により全身の筋力低下をきたす神経変性疾患で、筋力低下が出現する前に手の振戦（ふるえ）が出現することが知られていますが、これまでこの病気の発症前段階に焦点をあてた研究はされていませんでした。SBMA では筋肉の変性や萎縮により、病気の進行とともに血清クレアチニン値^{*4}が低くなるという特徴があります。我々は、腎臓の機能を評価するために血清クレアチニンが健康診断で測定されることに着目し、その推移を分析することでSBMA 発症前の病気の進行を明らかにできるのではないかと考えました。そこで、今回の研究では、SBMA 患者が病気を自覚する以前から継続的に受診してきた健康診断における血清クレアチニンの結果について、発症前から発症後にかけての経時変化を解析しました。その結果、血清クレアチニン値が筋力低下出現の15年ほど前から低下しはじめることが明らかとなり、血清クレアチニンの値と臨床症状の出現時期とを解析すると、0.8mg/dlを下回る頃に手の振戦が出現し、基準値下限である0.6mg/dlを下回る頃に主症状である筋力低下が出現することが分かりました。一方で、他の神経変性疾患（筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病）では、このような変化は認めませんでした。以上の結果から、血清クレアチニン値はSBMA 発症前の潜在的な病態進行を反映する良いバイオマーカーであることが明らかとなりました。

このような発症前研究から得られた知見は、将来的にはSBMA 患者に対する予防的治療法開発に寄与することが期待されます。また、今後他の神経難病についても、健康診断の結果を分析することで発症前の病態を明らかにできる可能性があります。

難治である神経変性疾患発症の自覚前に バイオマーカーで病態進行を解明！

ポイント

- 神経変性疾患は、神経症状の発症時には、既に神経変性がすすんでいることから、より早期に治療を開始することが重要と考えられており、近年、症状が出現する前段階を対象とした研究に注目が集まっています。
- 球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は、筋力低下が徐々に進行する神経変性疾患のひとつです。本研究では患者が筋力低下を自覚する以前から受診し続けている健診結果を解析することによって、筋力低下を自覚する15年ほど前から血清クレアチニン値が徐々に低下していることがわかりました。
- この研究結果は、SBMAの発症前の病態解明や発症前の予防的治療法の開発につながり、患者へ貢献することが期待されます。

1. 背景

アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患では、これまで治療薬候補の効果を評価する目的で数多くの治験が実施されてきましたが、そのほとんどで十分な有効性を示すことができていません。その理由として、神経変性疾患では発症時にはすでに神経変性がかなりの程度まで進んでしまっているため、その時点からの治療開始では効果が限定的であることが推測されています。そのため、より早期に治療を開始することを目的として、症状が出現する前段階を対象とした研究に注目が集まっています。

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は、成人男性に発症し、全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさを主な症状とする進行性の神経変性疾患です。これまで、診断がついた後のSBMA患者を対象とした研究は進められてきましたが、筋力低下が出現する前の潜在的な病態進行を反映する指標(バイオマーカー)については、十分に解明されてはいませんでした。

2. 研究成果

この研究では、SBMA患者が症状出現前から継続して受診している健診データに着目しました。発症以前からの健診データを有する合計40人のSBMA患者のデータを収集・解析し、健常人の健診データおよび他の神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病)を有する患者の発症前健診データと比較しました。

研究の結果、健診項目のひとつである血清クレアチニン値は、筋力低下がはっきりとする10年以上前からゆるやかに低下しはじめていることが明らかとなりました。さらに、血清クレアチニン値と臨床症状出現時期とを解析し、SBMA患者の血清クレアチニン値が0.8mg/dlを下回る頃に、症状の前ぶれである手の震えが出現し、基準値下限である0.6mg/dlを下回る頃に筋力低下が出現する傾向が明らかとなりました。筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病の患者における血清クレアチニン値は、発症前にはこのような変化はありませんでした。

以上の結果から、血清クレアチニン値はSBMA発症前の潜在的な病態進行を反映する良いバイオマーカーであり、発症前の予防的治療介入における治療効果の指標となる可能性があると考えられました。

3. 今後の展開

今回の研究では、発症後の SBMA 患者から収集した健診結果をさかのぼって解析することで、血清クレアチニン値が発症前の潜在的な病期進行を反映することを明らかにしました。今後は、SBMA においてもアルツハイマー病やパーキンソン病と同様に、発症前段階の患者について経過を追ってデータを収集し解析する研究へと発展させる予定です。また、この研究で着目した発症前における健診結果の解析は、他の神経変性疾患の発症前研究にも応用することができます。現在、我々は高山市などとの共同研究で、健康診断のデータからパーキンソン病やレビー小体型認知症を早期に診断する臨床研究を実施しています。

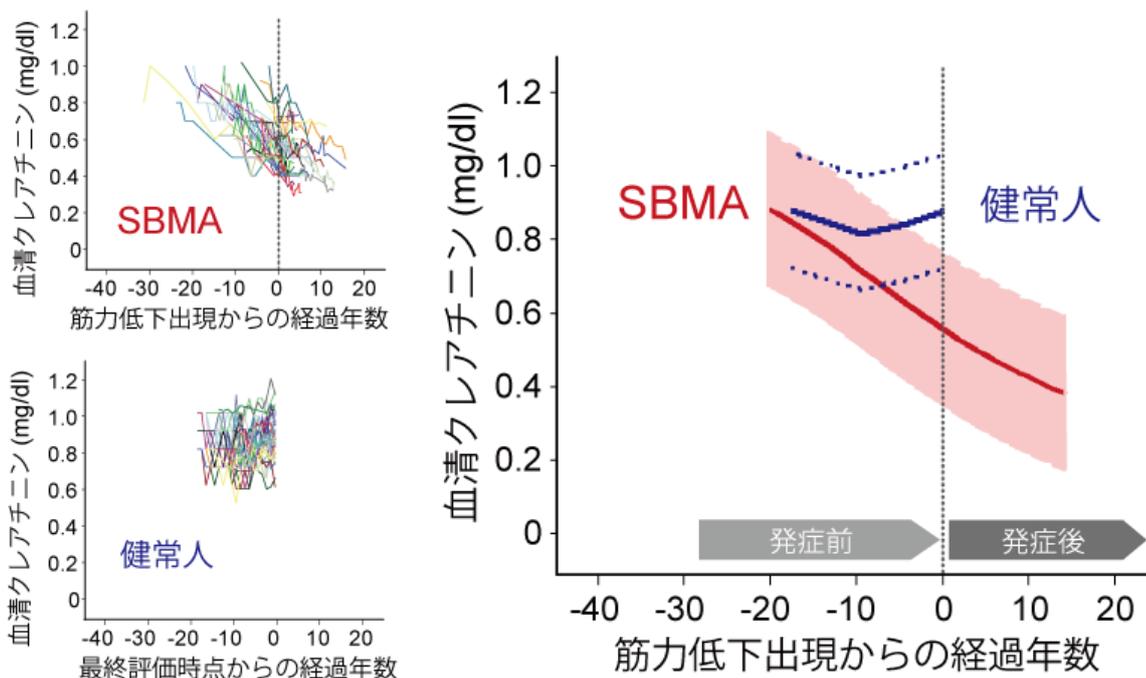


図 1. 血清クレアチニン値の推移

SBMA 患者の血清クレアチニン値減少は筋力低下出現の 10 年以上前から始まっている

4. 用語説明

※1 神経変性疾患: 特定の種類の神経細胞が進行性に変性する(弱らせる)疾患の総称。神経変性疾患に共通する病理学的な特徴として、神経細胞の中や周囲に異常なタンパク質が蓄積し、それによって特定の種類の神経細胞が障害されることが知られています。

※2 球脊髄性筋萎縮症: 成人発症の遺伝性神経変性疾患で、男性のみが発症し、全身の筋力低下や食べ物の飲み込みにくさ、しゃべりにくさが徐々に出現して進行します。ポリグルタミンという異常な構造をもったアンドロゲン受容体タンパク質が男性ホルモンと結合することによって運動神経の中に蓄積して神経変性を起こします。

※3 バイオマーカー: 特定の病気の有無(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。

※4 血清クレアチニン値: 骨格筋でつくられる物質であり、腎臓において尿中へ排出されることが知られています。健康診断ではおもに腎臓の機能を評価する目的で測定されています。

5. 発表雑誌

Yasuhiro Hijikata¹, Atsushi Hashizume¹, Shinichiro Yamada¹, Tomonori Inagaki¹, Daisuke Ito¹, Akihiro Hirakawa^{2,3}, Keisuke Suzuki^{1,4}, Naoki Atsuta¹, Takashi Tsuboi¹, Makoto Hattori¹, Akihiro Hori⁵, Haruhiko Banno¹, Gen Sobue⁶, and Masahisa Katsuno¹.

1. Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2. Statistical Analysis Section, Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

3. Department of Biostatistics and Bioinformatics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

4. Innovation Center for Clinical Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

5. Director, Kumiai Kosei Hospital, Gifu, Japan

6. Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

“Biomarker-based analysis of preclinical progression in spinal and bulbar muscular atrophy”

Neurology(米国東部時間 2018 年 3 月 23 日付の電子版に掲載)

DOI: 10.1212/WNL.0000000000005360

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Neurology_20180329en.pdf