

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)  
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

球脊髄性筋萎縮症の早期病態解明と治療法開発

研究分担者： 勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

**研究要旨**

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) は、成人以降に球麻痺および四肢筋力低下を呈する遺伝性神経変性疾患であるが、症状発現時期より前から分子レベルでは神経変性、神経機能障害が始まっていると考えられる。従来無症状と考えられていた SBMA 女性保因者に詳細な診察や電気生理検査を実施することにより軽度な臨床症状が認められ、それが神経原性変化に基づくものであることが明らかになったことから、その変化はテストステロン非依存性の神経変性病態を示唆している可能性がある。また、早期病態を解明するにあたっては、SBMA 患者をより早期に診断し、かつ症状変化をより鋭敏に捉える評価指標を構築することが不可欠であるため、定量的運動機能から構成された複合的評価指標である SBMAFC (SBMA functional composite) を作成し、既存の ADL スケールよりもより鋭敏であることが示された。さらに、SBMA では症状改善効果を有する対症療法は現時点では確立されておらず、患者の ADL や QOL を向上させる治療法の開発が急務であることから、運動障害の病態が、運動ニューロンや骨格筋における Na 電流異常による可能性があると考え、Na チャンネルブロッカーであるメキシレチン塩酸塩を内服する特定臨床研究を実施した結果、上肢の運動機能や舌圧など一部の運動機能を改善させることを明らかにした。

**A. 研究目的**

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) は、成人以降に球麻痺および四肢筋力低下を呈する遺伝性神経変性疾患である。X 染色体上に存在するアンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) 遺伝子における CAG 繰り返し塩基配列の異常伸長を病因とし、神経細胞核内で変異 AR 蛋白質が凝集し、その下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなってきた。これらの病態解明により、疾患修飾療法 (DMT) のトランスレーショナルリサーチが展開され、変異 AR 蛋白質の凝集を抑制する抗アンドロゲン療法 (リユープロレリン酢酸塩) が SBMA の進行抑制に対して効能を取得し臨床で広く使用されるに

至ったが、四肢の筋力を改善する効果は限定的であることから、新たな治療法開発とそれを支える病態研究が必要である。

本研究では、SBMA において症状を呈さないと考えられている女性保因者の病態を明らかにすることにより、思春期前の発症前男性患者の病態を理解すると同時に、名古屋大学神経内科が有する SBMA レジストリから得た種々の定量的運動機能や検査結果を用いて既存の運動機能スコアよりも鋭敏な評価指標を構築する。さらに、ヒトの病態に即した新規治療法を開発するために、患者の主たる訴えである筋力低下がとくに寒冷によって悪化する病態生理をリバーストランスレーショナルリサーチの手法によって解明し、SBMA 患者の ADL を

改善する治療法を開発する。

## B. 研究方法

当院の SBMA レジストリに登録されている SBMA 女性保因者および発症早期患者を詳細に診察し、神経学的所見、定量的運動機能、血液検査、呼吸機能検査、二重エネルギーX線吸収測定法 (dual energy X-ray absorptiometry: DEXA) および MUNE (Motor Unit Number Estimation) について、同年代の健常者と比較検討した。また、既存の運動機能スコアよりも鋭敏な評価指標を構築するために球、上肢、体幹、下肢および呼吸など SBMA の主要な全身症状をそれぞれ反映する舌圧、握力、呼吸機能検査におけるピークフロー、4.6m 歩行時間、努力肺活量などの定量的運動機能に着目した。これら 5 項目から構成された数値を健常男性から算出した Z スコアを用いて標準化し、SBMA の複合的評価指標である SBMAFC (SBMA functional composite) を作成した。

さらに我々は、ヒトの病態に基づいた治療法を開発するため、これまで解明されていなかった SBMA 患者がしばしば経験する寒冷曝露により惹起される筋力低下を深く考察することから治療法の糸口を見出すことができないかと考えた。そこで、寒冷曝露が SBMA 患者の ADL や運動機能、神経伝導検査に及ぼす影響を検討した。続いて、これら観察研究の結果に基づいて「球脊髄性筋萎縮症患者に対するメキシレチン塩酸塩経口摂取の有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験」(MEXPRESS 試験) を特定臨床研究として実施し、内服の前後における ADL スケールや定量的運動機能、末梢神経伝導検査、PRO (Patient Reported Outcome (PRO)) および安全性の評価を実施した。

## (倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を受け実施した。被験者には文書で説明し文書による同意を得た。また、本研究の一部は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法) における適応外の医薬品を扱う特定臨床研究に該当することから、モニタリングを実施し、利益相反の管理等の実施基準を遵守した。実施計画による実施の適否について、厚生労働大臣の認定を受けた本学の認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に研究計画等を届け出るとともに、jRCT に登録し、病院長の許可を得て臨床研究を実施した。

## C. 研究結果

女性保因者では、健常人に比して SBMA の前駆症状として知られている有痛性筋痙攣や上肢の振戦を経験している割合が高く、頸部屈筋群筋力が低下しており、MUNE では、有意に下位運動ニューロン単位数が減少していた。一方、血液検査や DEXA において筋原性酵素の逸脱や全身筋量の低下は認めなかった。発症早期患者は、血液検査、DEXA においてすでに血清クレアチンキナーゼ値の上昇、血清クレアチニン値の低下、全身筋量低下といった筋原性変化を認めた。

これら早期病態を解明するにあたっては、SBMA 患者をより早期に診断し、かつ症状変化をより鋭敏に捉える評価指標を構築することが不可欠である。これまでの機能評価指標は定量性を欠き、検者間の点数にばらつきが生じることが指摘されていたことより、当院の SBMA レジストリに登録されている患者の定量的運動機能を解析することにより、SBMAFC を作成し、97 名の SBMA 患者に対して各患者の

SBMAFC の値を算出した。結果、SBMAFRS や ALSFRS-R と良好な相関関係があり、また SBMAFC の値は、SBMAFC を構成する各評価指標とも良好な相関関係を認めた。また、本研究の対象とした SBMA 患者 97 名のうち 8 名は発症早期の患者であり、それら早期 SBMA 患者と健常男性の両方に対して、SBMAFC、SBMAFRS、ALSFRS-R の 3 つの指標を用いて評価を行った結果、SBMAFC の弁別能が最も優れていた。このことから SBMAFC は、既存の機能評価指標よりも鋭敏であり、SBMA の臨床試験におけるアウトカム指標となる可能性があることが示された。

SBMA 患者の 88.0% は寒冷麻痺を自覚しており、不可逆的な筋力低下を自覚する前から生じる前ぶれ症状の一つであることが明らかとなった。次に、寒冷曝露を再現した状態では、SBMA 患者の上肢運動運動が悪化し、電気生理学的にも変化（尺骨神経遠位潜時の延長）を認め、運動機能の悪化と関係していることも示されたことから、寒冷下の筋力低下の原因として報告されている Na 電流異常に着目し MEXPRESS 試験を実施した結果、メキシチレン塩酸塩投与時に 10 秒テスト（上肢の運動機能）や舌圧が改善した。また、メキシチレン塩酸塩を内服することにより、これまで報告されていない、あるいは重篤な有害事象は認められなかったことから、短期間であれば比較的安安全に使用できることも明らかになった。

#### D. 考察

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、それが神経原性変化に基づくものであることが明らかになった。これは男性患者において男性ホルモン値が高くなる前、すなわち思春期前の病態に類似している可能性が示唆

されたため、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く必要がある。

これらの患者の評価は、既存の評価スケールでは変化が乏しいことが想定されることから、本研究で開発した SBMA の各症状に対する評価を組み合わせた複合指標である SBMAFC を用いて新規の臨床研究に応用する。

さらに、SBMA の背景にある Na 電流異常を是正することによって、運動機能を改善させられる可能性があることが示唆されたため、今後は、Na チャネル電流異常が生じるメカニズムについて検討するとともに、引き続きイオンチャンネルに着目した SBMA の治療法開発を進める。

#### E. 結論

従来無症状と考えられていた SBMA 女性保因者にも日常生活に影響しない程度の筋力低下を認め、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た。また、SBMA の各症状に対する評価を組み合わせた複合指標である SBMAFC は既に存在する評価指標に比べて鋭敏であり、治療開発を含め広く応用できる可能性がある。さらに、SBMA 患者の運動機能低下は、同症状の背景にある Na 電流異常を是正することによって、運動機能を改善させられる可能性があることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表 (2022/4/1~2023/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

1. Torii R, Hashizume A, Yamada S, Ito D, Kishimoto Y, Moriyoshi H, Inagaki T, Nakamura R, Nakamura T, Naoi T, Morita

M, Katsuno M. Clinical Features of Female Carriers and Prodromal Male Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neurology*. 2023;100:e84-e93.

2. Inagaki T, Hashizume A, Hijikata Y, Yamada S, Ito D, Kishimoto Y, Torii R, Sato H, Hirakawa A, Katsuno M. Development of a functional composite for the evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy. *Sci Rep*. 2022;12:17443.

3. Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Ito D, Kishimoto Y, Kinoshita F, Hirakawa A, Shimizu S, Nakamura T, Katsuno M. Mexiletine in spinal and bulbar muscular atrophy: a randomized controlled trial. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9:1702-1714.

## 2. 学会発表

1. 球脊髄性筋萎縮症の女性保因者と発症早期の男性患者における臨床的特徴に関する検討

鳥居 良太, 橋詰 淳, 山田 晋一郎, 伊藤 大輔, 岸本 祥之, 勝野 雅央

臨床神経学(0009-918X)62 巻 Suppl. Page S309(2022.10)

2. 球脊髄性筋萎縮症に対する定量的複合指標 SBMAFC の開発

橋詰 淳, 山田 晋一郎, 伊藤 大輔, 岸本 祥之, 鳥居 良太, 山本 知孝, 森田 光哉, 勝野 雅央

臨床神経学(0009-918X)62 巻 Suppl. Page S308(2022.10)

3. Efficacy and safety of mexiletine hydrochloride in spinal and bulbar muscular atrophy

Yamada Shinichiro, Hashizume Atsushi, Ito Daisuke, Kishimoto Yoshiyuki, Torii Ryota, Kinoshita Fumie, Shimizu Shinobu, Hirakawa Akihiro, Katsuno Masahisa  
臨床神経学(0009-918X)62巻Suppl. Page S202(2022.10)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし