

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07458

研究課題名（和文）球脊髄性筋萎縮症レジストリデータを用いた病態進行に関わる因子の同定

研究課題名（英文）Identification of prognostic biomarkers in patients with spinal and bulbar muscular atrophy using real-world data

研究代表者

橋詰 淳（Hashizume, Atsushi）

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：00637689

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）患者レジストリを利用し、SBMA患者の予後規定因子を同定することを目的とした。令和5年度末にはレジストリには約370例が登録された。レジストリを用いた検討において、軽微な症状から検出するための新たな複合的評価指標、SBMAFCを開発し論文発表するとともに（Sci Rep 19; 12: 17443.2022.）、女性保因者および超早期患者の臨床的特徴をNeurology誌に発表した（Neurology. 100: e84-e93. 2023.）。さらに、既に薬事承認を受けているリュープロレリン酢酸塩の有効性をリアルワールドデータを用いて推定した（投稿準備中）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する疾患修飾薬であるリュープロレリン酢酸塩が薬事承認を受け、約7年が経過しようとしている。本研究において成果を論文で発表した、超早期男性患者、および女性保因者に対する検討によるSBMAの早期病態の解明（Sci Rep 2022）や、新たなバイオマーカー（SBMAFC, SBMA Functional Composite）の確立（Neurology 2023）は、現在進んでいる、「リアルワールドデータを用いた本剤長期投与効果の検討」に利用されるとともに、今後新たに予定される治療法開発に向けたエンドポイントの設定に有益な情報をもたらしたと言える。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify prognostic factors in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). At the end of FY2023, approximately 370 patients were registered. In the present study, we developed and published a new composite measure, the SBMAFC (Sci Rep, 2022). In addition, we published the clinical characteristics of female carriers and early-stage male patients in Neurology (Neurology, 2023). The efficacy of leuprorelin acetate, which has already been approved, was estimated using real-world data in this registry (in preparation for submission).

研究分野：神経変性疾患

キーワード：神経変性疾患 レンリン酢酸塩 球脊髄性筋萎縮症 レジストリ バイオマーカー 女性保因者 早期患者 リュープロ

1. 研究開始当初の背景

名古屋大学神経内科が中心となり推進してきた医師主導治験の結果に基づいて、リュープロレリン酢酸塩に「球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の進行抑制」の効能が追加された。本医薬品開発は、SBMA に対する疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) のトランスレーショナルリサーチが結実し、神経変性疾患の病態生理に基づく DMT が世界に先駆けて承認された貴重な例である。リュープロレリン酢酸塩の実臨床下での有効性・安全性プロファイルをより確実に構築するためには、単に市販後臨床情報を収集するのみでなく、広く生体試料も含めた収集された臨床データを解析し、予後規定因子の同定をさらに進めることが重要である。SBMA をはじめとした神経変性疾患に対する DMT では、臨床的に神経症状が最初に認められる「発症時」には、既に神経変性過程がかなり進行していると推測されることから、予後規定因子を同定するためには、臨床症状が明確になっていない prodromal 期や女性保因者も含めたデータベースを構築し、各種バイオマーカーについて、prodromal 期から進行期まで一貫通貫に解析することが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、名古屋大学神経内科が既に構築している SBMA 患者レジストリをさらに発展的に構築し、網羅的に収集した臨床データ、各種バイオマーカーを利用し、その予後規定因子を同定することを目的とするものである。

3. 研究の方法

本研究では、予後規定因子を同定するために、既に構築されている患者レジストリを利用するが、引き続き患者レジストリデータを拡充するとともに、従来から登録を行ってきた発症後患者に加え、明確な筋力低下を伴わない prodromal 期患者、ならびに女性保因者をさらに積極的に登録することにより、病初期から進行期まで一貫通貫に解析し予後規定因子を同定する。患者レジストリデータには、ベースラインの患者背景因子を登録するとともに、DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry) を用いた筋量・骨塩定量データ、ADL・運動機能指標 (既存の運動機能指標の他、舌圧や定量的筋力測定、電気生理学的解析など) の評価結果を登録する。さらに、既に収集してある血液・尿などの生体試料を利用し、SBMA における重要なバイオマーカーである血清クレアチニン値の他、血清メタボローム解析を追加することにより、病態と密接に関連するバイオマーカーを探索し、上記運動機能評価スケールとの相関を検証する。臨床データ、ならびにそれらと高く相関するバイオマーカーを利用し、SBMA の複合的重症度評価指標 (Composite measurement) の開発も行う。Composite measurement では、SBMA の総合的重症度を球症状、上肢症状、体幹症状、下肢症状、呼吸症状の各 domain の合計と考え、それぞれをもっとよく反映する定量的評価指標の和として算出する。各 domain の加算を可能とするために、それぞれの測定値は Z 値に変換し、予後を最も適切に予測するための係数を算出する。

4. 研究成果

(1) SBMAFC (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Functional Composite) の開発

本研究ではまず、SBMA の評価に必要な定量的な評価指標を選定することから開始した。その結果、SBMA の重症度を測定するためには、しゃべりや飲み込みの症状、上肢の症状、体幹の症状、下肢の症状、呼吸の症状を組み合わせる必要があるとあり、それぞれの症状の測定としては、舌圧、握力、ピークフロー、4.6m 歩行時間、努力肺活量を用いることがよいことが分かった。SBMA の「複合的评价指標」である SBMAFC を作成するとき、舌圧や握力などを計測して得られた数値を単純に足し算するのは不適切であるため、健康男性成人 36 人のデータを利用して、Z スコアという方法を用いて標準化した上で足し合わせ、SBMAFC は以下の式とした。

$$\text{SBMAFC} = (\text{舌圧} - 41.6) / 7.84 + (\text{握力} - 45.0) / 6.4 + (\%PEF - 116.4) / 22.4 + (4.6 \text{ m 歩行テスト} - 7.7) / 2.0 + (\%FVC - 112.0) / 11.8$$

97 名の SBMA 患者に対して各患者の SBMAFC の値を算出したところ、SBMAFRS や ALSFRS-R の値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があることが分かった (図 1)。

本研究の対象とした SBMA 患者 97 人のうち 108 人が、症状がほとんどないと考えられる早期 SBMA 患者であり、それら早期 SBMA 患者と健康男性成人の両方に対して、SBMAFC、SBMAFRS、ALSFRS-R の 3 つの指標を使い評価を行った時、早期 SBMA 患者の微細な症状を検出できるのはどの指標であるのかを検討した。その結果、SBMAFC で評価した場合、早期 SBMA 患者と健康男性成人の間に最も明らかな差が出たのは SBMAFC であった (図 2)。これらの結果は、SBMAFC が早期 SBMA 患者の微細な症状を「測る」ために有力なツールであることを示している。(Sci Rep. 2022 Oct 19;12(1):17443.)

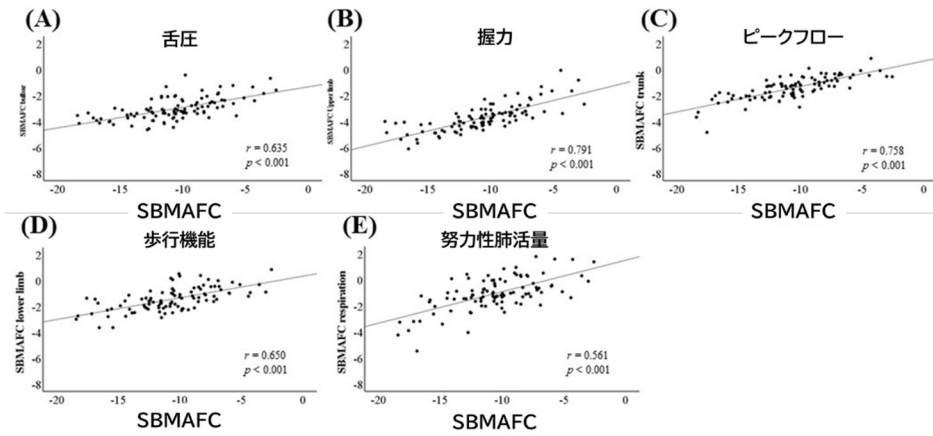


図1 SBMAFCのスコアと各評価指標の関係

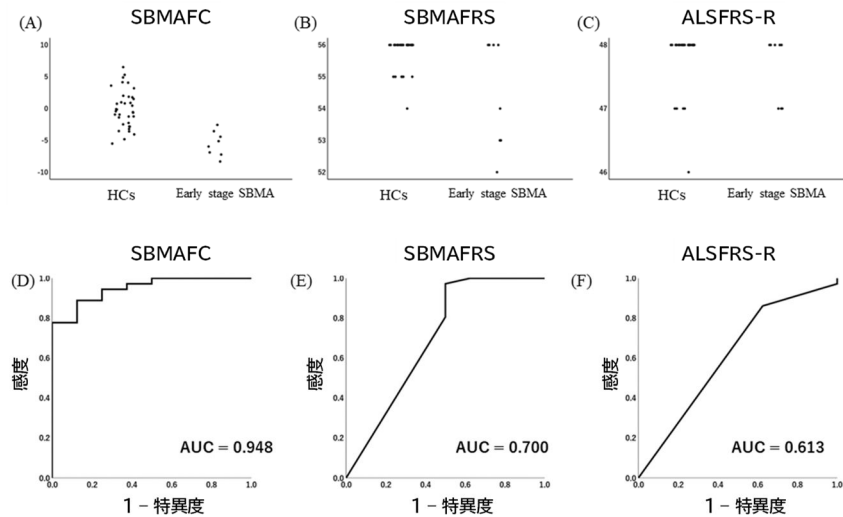


図2 各評価指標の早期 SBMA 患者と男性健康成人を鑑別する能力の検討

(2) 女性保因者、早期患者を用いた球脊髄性筋萎縮症の早期病態を解明

本研究では、まず SBMA 女性保因者を詳細に診察し、同年代の女性健常者と比較検討した。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筋クランプ（有痛性けいれん）を経験している割合が有意に高く、併せて、手の震え（振戦）を経験している割合も高かった（表1）。また、徒手筋力テストにより各筋の筋力を詳細に調べると、特に頸部屈筋を中心に、健常者より低下していることが分かった（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
前駆症状			
手の震え	4	0	0.057
筋クランプ	15	2	<0.001
筋力検査			
徒手筋力テスト(頸部屈曲)	4.6 ± 0.5	5.0 ± 0.0	0.002
mQMG test(頸部挙上)	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。女性保因者は、女性健常者と比較して明らかな変化を認めなかったのに対し、男性早期患者では、血清クレアチンキナーゼ(CK)値の上昇、血清クレアチニン値の低下、筋量低下を認め、男性早期患者の病態には、神経原性変化のみでなく筋原性変化も併せて存在する可能性が示唆された(図3 A-D)。

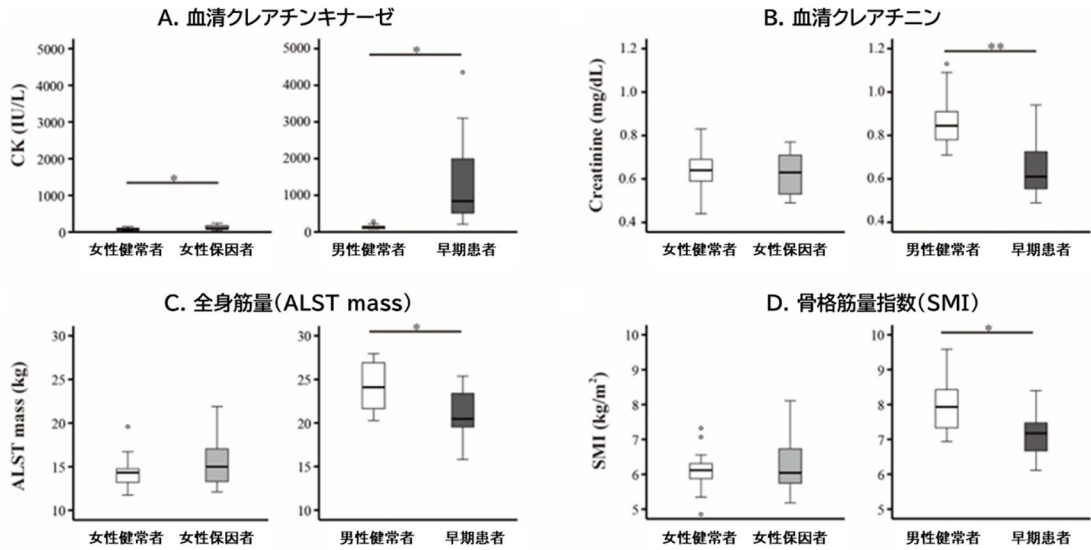


図3 血液検査と筋量マーカーの比較

さらに、電気生理学的検査の1つであるMUNE (Motor Unit Number Estimation) では、健常者に比べて女性保因者では有意に下位運動ニューロンの数が減少しており (図4 A-B) 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名に対し実施した針筋電図検査では、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った。以上から、従来無症状であると考えられていた女性保因者にも軽度な症状と神経原性変化に基づく検査異常があること、男性早期患者には、神経原性変化に加え筋原性変化も存在することが分かった。

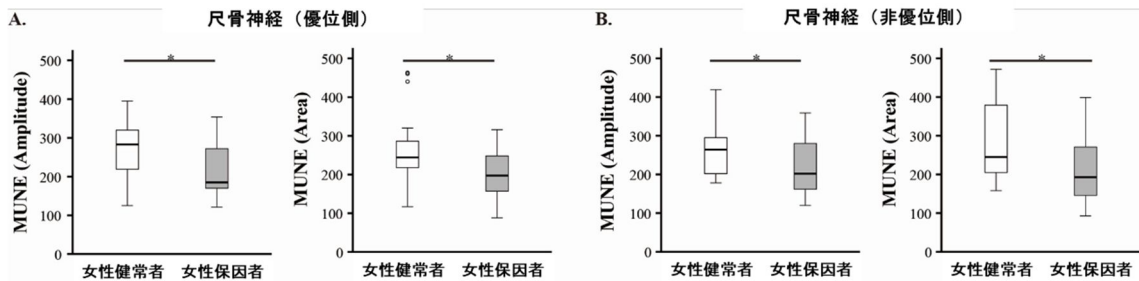


図4 電気生理学的検査による推定下位運動ニューロン数の比較

これらの結果を総合すると、SBMA 女性保因者にも神経原性変化に基づく軽度な臨床症状があり、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る。(Neurology. 2023 Jan 3;100(1):e84-e93)

本研究で構築した患者レジストリは、引き続き各種臨床研究に応用される予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 橋詰 淳, 勝野 雅央	4. 巻 39
2. 論文標題 運動ニューロン疾患の新規治療とエビデンス 球脊髄性筋萎縮症に対する leuprorelin acetate治療とリアルワールドデータ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 306-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15082/jsnt.39.3_306	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ryota Torii, Atsushi Hashizume, Shinichiro Yamada, Daisuke Ito, Yoshiyuki Kishimoto, Hideyuki Moriyoshi, Tomonori Inagaki, Ryoichi Nakamura, Tomohiko Nakamura, Tameto Naoi, Mitsuya Morita, Masahisa Katsuno	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical Features of Female Carriers and Prodromal Male Patients With Spinal and Bulbar Muscular Atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e84-e93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.000000000201342	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomonori Inagaki, Atsushi Hashizume, Yasuhiro Hijikata, Shinichiro Yamada, Daisuke Ito, Yoshiyuki Kishimoto, Ryota Torii, Hiroyuki Sato, Akihiro Hirakawa, Masahisa Katsuno	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of a functional composite for the evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22322-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 橋詰 淳	4. 巻 38
2. 論文標題 球脊髄性筋萎縮症に対するリュープロレリン酢酸塩治療とリアルワールドデータ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 S132 ~ S132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15082/jsnt.38.6_S132	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 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
2. 発表標題 球脊髄性筋萎縮症に対する定量的複合指標SBMAFCの開発
3. 学会等名 第63回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥居良太, 橋詰淳, 山田晋一郎, 伊藤大輔, 岸本祥之, 勝野雅央
2. 発表標題 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の女性保因者における臨床的特徴に関する検討
3. 学会等名 第39回 日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋詰淳
2. 発表標題 運動ニューロン疾患の新規治療とエビデンス 球脊髄性筋萎縮症に対するリュープロレリン酢酸塩治療とリアルワールドデータ
3. 学会等名 第39回 日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 橋詰 淳、倉沢史門、勝野雅央	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外出版社	5. 総ページ数 5
3. 書名 Clinical Neuroscience	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	勝野 雅央 (Katsuno Masahisa) (50402566)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	山田 晋一郎 (Yamada Shinichiro) (60828375)	名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関