

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09311

研究課題名(和文) レジストリ構築による球脊髄性筋萎縮症の早期バイオマーカー開発

研究課題名(英文) Biomarker study in the early phase patients with spinal and bulbar muscular atrophy

研究代表者

橋詰 淳 (Hashizume, Atsushi)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：00637689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経変性疾患に対する疾患修飾療法の開発において、発症早期に治療介入を開始する必要性が広く認識されつつあり、この時期における薬効評価の指標となる評価項目を同定することが必要とされている。SBMAの発症早期患者の病勢も適切に反映する疾患特異的な複合的臨床評価スケールを開発する。対象は、81例のSBMA患者、及び23例のコントロールとした。SBMAの重症度を適切に反映するためには、舌圧・握力・呼吸機能検査(%PEF)・4.6m歩行検査・呼吸機能検査(%VC)を複合した指標が最も良いことが判明し、この複合指標の感度は、既存の評価指標(SBMAFRS等)に比較して良好であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：To develop new disease-modifying drugs for neurodegenerative diseases, a valid, reliable, and sensitive outcome measurement would be necessary. The present study aimed to develop a new composite measurement which reflects disease severity well. In this study, a total of 81 patients with SBMA and 23 normal controls were recruited. In the cross-sectional study, five components, tongue pressure, grip power, %PEF, 4.6 m timed walking test, and %VC, were appropriate to be combined with to develop a new composite measurement.

We followed-up the subjects for at most 96 weeks to confirm the usefulness of this new measurement. The results of this longitudinal study indicated that the composite measurement was meaningful as for sensitiveness.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：球脊髄性筋萎縮症 複合的臨床評価スケール

1. 研究開始当初の背景

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) を含む多くの神経変性疾患は、進行性の神経脱落症状により致命的経過をたどるが、未だ根本的治療薬は見出されていない。SBMA はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子の CAG 繰り返し塩基配列の異常延長を原因とし、下位運動ニューロンの変性による全身の筋力低下・筋萎縮・球麻痺などを主症状とする緩徐進行性の神経変性疾患である。

申請者らをはじめとする国内外のグループにおける基礎研究によりその分子病態が明らかとなりつつあり、疾患修飾薬の効果が動物モデルにおいて数多く報告されてきたが (Katsuno et al. Nat Med 2003, Minamiyama et al. Nat Med 2012)、ヒトを対象とした臨床試験では動物モデルでみられたほどの効果はみられていない。疾患修飾療法の効果が最も期待されるこうした時期の SBMA 患者を対象として臨床試験を実施する際には、発症早期もしくは preclinical 期においても病態を適切に反映するバイオマーカーを開発し、上手に利用することは、早期開発段階を効率化しトランスレーショナルリサーチを成功に導くための重要な戦略であると考えられる。

2. 研究の目的

近年、神経変性疾患に対する疾患修飾療法のトランスレーショナルリサーチにおいて、神経変性が十分に進んでいない発症早期もしくは preclinical 期に治療介入を開始する必要性が広く認識されつつあり、この時期の病態を適切に反映し薬効評価の指標となるバイオマーカーを同定することが必要とされている。本研究では、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の発症早期もしくは preclinical 期の患者における病勢を適切に反映する疾患特異的な複合的臨床評価スケール (composite biomarker) を開発する。

3. 研究の方法

本研究では、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対する疾患特異的な定量的評価指標として、Z-score を用いた、Composite measurement を作成することとした。作成した Composite measurement について、既存の評価スケール (ALSFRS-R、SBMAFRS) と比較検討することで、その有用性を検討することとした。

対象は、当院へ通院中の SBMA 患者 81 例で、そのうち 27 例については、縦断的な検討も加えた (18 例は 48 週、9 例は 96 週)。基準値の作成のために、Healthy control 23 例についても同様の評価を行った。

評価項目は、ALSFRS-R、SBMAFRS、呼吸機能検査、握力検査、舌圧、4.6m timed walk テスト等を行った。

4. 研究成果

(1) 被験者の特性

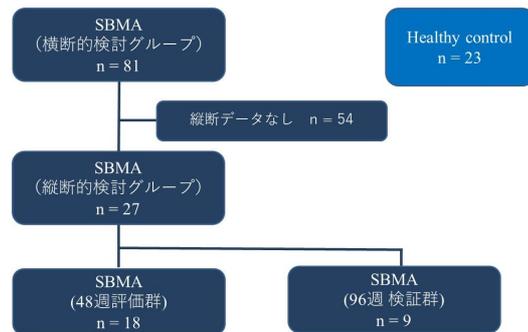


図1 被験者流れ図

被験者は、SBMA 患者 81 例、Healthy control 23 例で、SBMA 患者のうち 18 例は 48 週間にわたり、9 例は 96 例にわたり縦断的に追跡した (図1)。

SBMA 患者 81 例の平均年齢は、 53.2 ± 9.9 歳で、平均罹病期間は 9.2 ± 6.1 年であった。評価項目である ALSFRS-R、SBMAFRS、舌圧、握力、%VC、%PEF、4.6m-meter timed walking test、そして重要な血液マーカーである血清 Cr のすべてにおいて、SBMA 患者群と Healthy control 群において、有意差を認められた (表1)。

表 1. 対象被験者の特性

	SBMA (横断解析群) n = 81	Healthy control n = 23	p 値
	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	
年齢 (years)	53.2 ± 9.9 (33-76)	55.8 ± 8.4 (38-76)	NS
罹病期間 (years)	9.2 ± 6.1 (0-29)	-	
CAG リピート数	47.6 ± 3.7 (42-56)	-	
ALSFRS-R 合計スコア	40.8 ± 3.3 (30-47)	47.8 ± 0.5 (46-48)	< 0.001
SBMAFRS 合計スコア	41.4 ± 5.6 (26-53)	55.7 ± 0.6 (54-56)	< 0.001
舌圧 (kPa)	17.61 ± 6.82 (5.3-38.3)	41.71 ± 7.26 (27.0-55.0)	< 0.001
握力 (kg)	20.48 ± 5.41 (6.1-33.3)	45.09 ± 6.33 (27.9-56.1)	< 0.001
%VC (%)	98.1 ± 16.4 (47.5-130.5)	123.1 ± 13.1 (93.1-144.1)	< 0.001
%PEF (%)	82.4 ± 19.8 (32.5-135.6)	114.3 ± 21.1 (78.6-154.9)	< 0.001
4.6-meter walking (km/h)	4.81 ± 1.63 (1.82-9.36)	7.39 ± 1.65 (4.52-10.97)	< 0.001
Creatinine (mg/dl)	0.48 ± 0.14 (0.26-0.93)	0.81 ± 0.17 (0.62-1.21)	< 0.001

(2) 複合評価指標 (Composite measurement) の各要素の決定

複合評価指標を策定するための、構成要素は、球脊髄性筋萎縮症の臨床的特徴から、球麻痺関連項目・呼吸関連項目・上肢機能関連項目・体幹機能関連項目・下肢機能関連項目の5つとすることとし、既存の評価スケールとの相関性等の観点から、それぞれ、舌圧・%FVC・握力・%PEF・4.6m timed walk testの結果を採用することとした。また、Healthy control から得たデータから、Z 値を算出し、図 1 の通り、Z_{composite} を策定した。

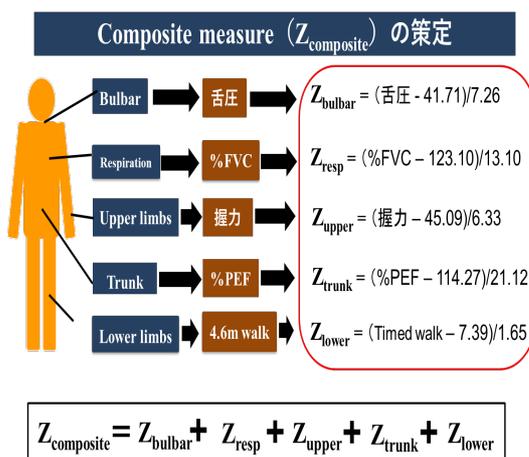


図 2. Composite measurement の策定

(3) 既存の評価指標との相関

Z_{composite}、ならびに既存の評価指標である ALSFRS-R および SBMAFRS に関して、Z_{composite} を構成する各要素との相関を検討した。その結果、Z_{composite} を構成する各要素は、既存の評

価スケールと比較して、Z_{composite} と良好に相関することが判明した (表 1)

表 1 Z_{composite} の各要素と各指標の相関

SBMA (n=81)	舌圧	握力	%PEF	Timed 4.6-meter walk	%VC	ALSFRS-R	SBMAFRS
Z _{Composite}	r = 0.714 p < 0.001	r = 0.715 p < 0.001	r = 0.741 p < 0.001	r = 0.696 p < 0.001	r = 0.584 p < 0.001	r = 0.457 p < 0.001	r = 0.608 p < 0.001
ALSFRS-R	r = 0.402 p < 0.001	r = 0.384 p < 0.001	r = 0.377 p = 0.002	r = 0.340 p = 0.002	r = 0.116 p = 0.303	-	r = 0.886 p < 0.001
SBMAFRS	r = 0.503 p < 0.001	r = 0.414 p < 0.001	r = 0.427 p < 0.001	r = 0.528 p < 0.001	r = 0.261 p = 0.019	r = 0.886 p < 0.001	-

(4) 縦断的解析

81 例の SBMA 患者のうち 18 例については、48 週間にわたり、縦断的に追跡した。各指標の感度の指標には、効果量を示す指標の一つである SRM (standardized response mean) を用いた。ALSFRS-R、SBMAFRS、Z_{composite} の SRM はそれぞれ、-0.22、-0.39、-0.57 であり、Z_{composite} の感度が最も高いことが判明した (表 2-A)。さらに、96 週間にわたり縦断的に追跡した 9 例について同様の解析を行ったところ、ALSFRS-R、SBMAFRS、Z_{composite} の SRM はそれぞれ、-0.33、-0.75、-1.02 であり、48 週群と同様に、Z_{composite} の感度が最も高いことが判明した (表 2-B)。

表 2-A 縦断解析結果 (48 週群)

	ベースライン	48週時	48週変化量	SRM*
	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	mean ± SD	
ALSFRS-R	40.9 ± 3.0 (36-47)	40.4 ± 4.2 (33-47)	-0.56 ± 2.50	-0.22
SBMAFRS	41.9 ± 5.1 (32-53)	40.6 ± 6.9 (25-53)	-1.28 ± 3.27	-0.39
舌圧 (kPa)	17.2 ± 5.7 (5.9-29.1)	17.0 ± 5.6 (7.0-29.2)	-0.18 ± 5.58	
握力 (kg)	20.2 ± 5.2 (13.7-30.3)	20.1 ± 5.9 (12.2-36.2)	-0.13 ± 2.67	
%PEF (%)	84.2 ± 18.8 (47.5-110.4)	83.1 ± 20.2 (42.3-122.0)	-1.14 ± 10.60	
4.6-meter walking (km/h)	4.91 ± 1.90 (2.07-8.72)	4.06 ± 1.91 (0.59-7.02)	-0.85 ± 0.93	
%VC (%)	102.8 ± 10.3 (84.4-118.1)	101.0 ± 12.7 (80.0-127.4)	-1.84 ± 6.62	
Z _{composite}	-12.4 ± 2.5 (-16.4 - 8.3)	-13.2 ± 2.6 (-16.6 - 8.2)	-0.78 ± 1.38	-0.57

表 2-B 縦断解析結果 (96 週群)

	ベースライン	48週時	48週変化量	SRM*
	mean ± SD (range)	mean ± SD (range)	mean ± SD	
ALSFRS-R	40.9 ± 4.7 (33-47)	40.1 ± 2.9 (33-43)	-0.77 ± 2.33	-0.33
SBMAFRS	42.9 ± 7.5 (30-53)	40.2 ± 7.5 (26-48)	-2.67 ± 3.54	-0.75
舌圧 (kPa)	18.5 ± 7.4 (10.4-31.4)	16.0 ± 6.9 (8.5-30.4)	-2.46 ± 3.41	
握力 (kg)	21.9 ± 4.8 (15.4-30.4)	18.5 ± 4.6 (14.0-26.5)	-3.42 ± 1.78	
%PEF (%)	84.5 ± 28.7 (34.2-135.6)	83.3 ± 19.7 (51.7-117.5)	-0.10 ± 15.73	
4.6-meter walking (km/h)	5.13 ± 1.67 (1.82-8.03)	4.60 ± 1.44 (1.59-5.73)	-0.53 ± 0.56	
%VC (%)	99.6 ± 20.9 (62.0-130.5)	98.0 ± 20.0 (65.0-129.2)	-1.63 ± 8.06	
Composite score (Z-score)	-12.2 ± 4.3 (-20.3 - 6.1)	-13.5 ± 3.8 (-19.0 - 7.9)	-1.32 ± 1.30	-1.02

本研究で、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に疾患特異的な複合的評価スケール $Z_{\text{composite}}$ を作成したが、縦断的検討によって、作成した $Z_{\text{composite}}$ は、既存の評価スケール（ALSFRS-R、SBMAFRS）と比較し感度が高く、臨床研究への応用が期待できることが示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計3件）

下記全て査読有

Long-term treatment with leuprorelin for spinal and bulbar muscular atrophy: natural history-controlled study.

Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Hirakawa A, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Banno H, Sobue G.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(12):1026-1032.

Quantitative Assessment of Swallowing Dysfunction in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.

Hashizume A, Banno H, Katsuno M, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Sobue G. Intern Med. 2017 Dec 1;56(23):3159-3165.

Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy.

Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, Inagaki T, Iida M, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Mano T, Hirakawa A, Adachi H, Watanabe H, Yamamoto M, Sobue G.

Ann Clin Transl Neurol. 2016 23;3(7):537-46.

〔学会発表〕（計3件）

Efficacy and Safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy -a pooled analysis of two randomized controlled trials-. Atsushi Hashizume, Masahisa Katsuno, Keisuke Suzuki, Akihiro

Hirakawa, Noriaki Suga, Tomoo Mano, Amane Araki, Yasuhiro Hijikata, Haruhiko Banno, and Gen Sobue. World Congress of Neurology 2017, (2017).

Development of a quantitative composite functional measure in spinal and bulbar muscular atrophy.

Tomonori Inagaki, Atsushi Hashizume, Yasuhiro Hijikata, Shinichiro Yamada, Daisuke Ito, Masahisa Katsuno. World Congress of Neurology 2017, (2017).

球脊髄性筋萎縮症に対する疾患特異的機能評価スケール（SBMAFRS）の開発 橋詰 淳、土方靖浩、山田晋一郎 稲垣智則 鈴木啓介 祖父江元 勝野雅央 日本神経学会学術大会（2016）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

特記すべき事項無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋詰 淳 (HASHIZUME, Atsushi)
名古屋大学・医学部附属病院・医員
研究者番号：00637689

(2) 研究分担者

勝野 雅央 (KATSUNO, Masahisa)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：50402566

研究分担者

祖父江 元 (SOBUE, Gen)
名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授
研究者番号：20148315