

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K19501

研究課題名(和文)多系統萎縮症の自然史調査と病気の進行・突然死に寄与するバイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Investigation of biomarker related to disease progression and sudden death of multiple system atrophy

研究代表者

藤岡 伸助 (Fujioka, Shinsuke)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：20735584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：57名のMSA患者が本研究に参加した。その中、15名で臨床的進行が速く、そのうち2名が経過中に突然死を起こした。男性患者においては血清尿酸値と疾患の進行速度の間に負の相関がある事を突き止めた。骨塩定量を行い、MSA患者とPD患者、進行性核上性麻痺患者との骨塩の比較を行ったところ、MSA患者で有意な骨塩低下がみられた。その結果を受け、血清25-ヒドロキシビタミンDと血清1,25-ジヒドロキシビタミンD3と疾患進行度の関係を調査したが、有意な関連性は見いだせなかった。嚥下機能評価では、MSA患者の嚥下障害スケール増悪速度はPDのその2倍以上速いことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

男性患者においては血清尿酸値が高いほど疾患の進行速度が遅くなる可能性があり、尿酸値の操作で疾患進行の速度を抑制できる可能性があり、治療につながる可能性がある。骨塩定量については、ビタミンDの関与は否定的であるが、小脳性疾患であるMSAにおいては骨塩が有意に低下する可能性があるため、易転倒性をきたしやすい疾患であることも考えると、骨粗鬆症に対する早期のアプローチにより、骨折の頻度を下げることができると考える。ポリソムノグラフィーの検査結果については解析中である。また腸内細菌叢の違いによる発症及び進行度への影響を調査するための研究へも共同研究者として2020年より参加している(19K10654)。

研究成果の概要(英文)：Fifty-seven MSA patients participated in this study. Among them, 15 patients progressed clinically rapidly, and 2 of them died suddenly during the course. We found a negative correlation between serum uric acid levels and the rate of disease progression in male patients. Bone mineral density was quantified and compared with MSA patients, PD patients, and patients with advanced supranuclear palsy. As a result, significant bone mineral decrease was observed in MSA patients. Based on the results, we investigated the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 and disease progression, but found no significant association. The swallow function evaluation revealed that the exacerbation rate of dysphagia in MSA patients was more than twice that of PD.

研究分野：臨床神経学

キーワード：多系統萎縮症 尿酸 ビタミンD 骨密度 突然死 疾患進行速度

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患とは、特定の中枢神経の神経細胞群が徐々に変性を起こし、消失していく病気であり、その多くははまだ原因がわかっていない。しかし、病理学的に中枢神経内に疾患特異的な変性蛋白が蓄積することがわかってきており、その蓄積する蛋白の種類によって、疾患の分類がなされるようになってきた。たとえば、多系統萎縮症(MSA)では、変性 α -シヌクレイン蛋白が中枢神経内のグリア細胞などに沈着することを特徴とすることから、 α -シヌクレインパチーという疾患群に分類されている。その臨床像・病理像・遺伝学的特徴は、同じ α -シヌクレインパチーに分類されるパーキンソン病(PD)と共通する点が多いことがわかってきたが、その有病率の低さから、PDに対して行われているような大規模な前向き研究が難しく、それゆえに臨床・基礎研究、そして治療薬の開発がPDのそれと比較して遅れている。MSAの臨床診断には自律神経障害の存在が必須であり、それに加えて錐体外路徴候と小脳失調を呈することが必要となる。MSAは、その二つの臨床症状のうちどちらが強く表現しているかで、二つのグループの分類される。自律神経障害に加え錐体外路徴候が強く出ている患者は、パーキンソンニズム優位のMSA (PSA with predominant parkinsonism (MSA-P) subtype)、自律神経障害に加え小脳失調が強く出ている患者は、小脳失調優位のMSA (MSA with predominant cerebellar ataxia (MSA-C) subtype)に分類される。欧米ではMSA-P subtypeがMSA-Cと比較して多いが、本邦ではMSA-Cの方が、MSA-Pと比較し多く存在する。それら以外の症状では錐体路徴候、レム睡眠行動障害、不安やうつ症状といった精神症状、高次脳機能障害、転倒なども経過中にみられるということが近年になりわかってきた。しかしそういった報告のほとんどが横断研究の結果であり、長期的に前向きにMSA患者の自然歴を調査した報告は非常に少ないため、こういった高次脳機能障害を含めた非運動症状がどの段階で、どれだけのMSA患者に生じるのか、正確には分かっていない。MSAはPDと比較し、その予後は悪い。またMSA患者の約40%が原因不明の突然死を起こし、その多くは睡眠中に生じる。突然死の原因として、睡眠呼吸障害や上気道閉塞などが考えられているが、まだ正確なメカニズムは分かっていない。エリスロポエチンや尿酸がMSAの予後に起因する因子という報告はあるが、長期的に観察された研究はいまだ報告されていない。

2. 研究の目的

当施設で診察しているMSA患者を長期的かつ前向きに観察することで、病気の自然歴を把握し、そして病気の進行に関与するバイオマーカーおよび突然死を引き起こすメカニズムを明らかにすることにある。

3. 研究の方法

本研究の対象患者は、福岡大学神経内科学教室で診療されているMSA患者のうち、MSAの臨床診断基準でPossible MSAもしくはProbable MSAの診断項目を満たす患者である。また研究途中で新しく当教室で診断の付くMSA患者も対象とした。本研究について書面と口頭で十分に説明を行い、本人の承諾が得られたのちに、研究を開始した。基本的に患者の状態評価は、原則入院中に行ったが、入院が困難な患者は外来で可能な限りの検査を行った。評価項目としては、a. 患者基本情報の収集、b. 神経脱落所見の評価、c. 高次脳機能評価、d. 血液学的検査、e. 神経生理検査(ポリソムノグラフィーによる夜間呼吸状態の評価やレム睡眠異常行動の評価等)、f. 放射線学的評価(頭部単純MRIによる形態的脳評価と脳血流 99mTc-ECD SPECTによる機能的脳評価、骨塩定量)、g. 嚥下機能評価(嚥下造影検査による嚥下機能評価)、h. 声帯機能評価であった。

4. 研究成果

57名のMSA患者(男性27名、女性30名)が本研究に参加した。その中、15名で臨床的進行が速く、そのうち2名が経過中に突然死を起こした。血液検査においては、男性患者においては血清尿酸値と疾患の進行速度の間に負の相関がある事を突き止めた。女性患者においてはこの研究内容は英文査読付の国際誌に掲載された(Fukae J, Fujioka S, et al. Clin Neurol Neurosurg 2017;158:15-19)。骨塩定量を行い、MSA患者とPD患者、進行性核上性麻痺患者との骨塩の比較を行ったところ、MSA患者で有意な骨塩低下がみられた。この結果は第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresで発表した。その結果を受け、血清25-ヒドロキシビタミンDと血清1,25-ジヒドロキシビタミンD3と疾患進行度の関係を調査したが、有意な関連性は見いだせなかった。後者の研究結果については、現在論文執筆中であり、第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresで発表予定である。嚥下造影検査の結果については、2016年に行った横断的評価では、MSA患者の嚥下障害スケール増悪速度はPDのその2倍以上速いことが分かった。この結果は、第57回日本神経学会学術大会で発表した。現在研究期間中に2回以上嚥下造影検査を施行したMSA患者およびPD患者、進行性核上性麻痺の患者を対象に、比較調査を行うとともに、MSA患者内で嚥下障害進行速度の疾患進行への影響および突然死の有無での嚥下障害の特徴を解析しているところである。ポリソムノグラフィーの検査結果については解析中である。また腸内細菌叢の違いによる発症及び進行度への影響を調査するための研究へも共同研究者として2020年より参加している(19K10654)。

また国内外の多施設との共同研究のもと、MSA発症に関連する因子の調査も同時に行った。タウ遺伝子変異 p.A152T が健常人と比較してMSA患者に有意に多くみられ(Labbé C, Ogaki K, Lorenzo-Betancor O, Soto-Ortolaza AI, Walton RL, Rayaprolu S, Fujioka S, et al. Neurology 2015;85:1680-6.)、タウ遺伝子の中でも4つのハプロタイプがMSA発症に関連している可能性がある事(Labbé C, Heckman MG, Lorenzo-Betancor O, Murray ME, Ogaki K, Soto-Ortolaza AI, Walton RL, Fujioka S, et al. Parkinsonism Relat Disord 2016;30:40-5.) がわかった。またTREM2遺伝子変異 p.R47H が健常人と比較して有意に多くみられた(Ogaki K, Martens YA, Heckman MG, Koga S, Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Wernick AI, Walton RL, Soto AI, Vargas ER, Nielsen HM, Fujioka S, et al. Mov Disord

2018;33:647-650.)。アポリポ蛋白 E の対立遺伝子の組み合わせにおいては、MSA 患者と健常人とで有意な相違はみられなかった(Ogaki K, Heckman MG, Koga S, Martens YA, Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Walton RL, Soto AI, Vargas ER, Fujioka S, et al. *Neurol Genet* 2018;4:e257.)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ogaki K, Martens YA, Heckman MG, Koga S, Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Wernick AI, Walton RL, Soto AI, Vargas ER, Nielsen HM, Fujioka S, Kanekiyo T, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Wszolek ZK, Low PA, Singer W, Dickson DW, Bu G, Ross OA.	4. 巻 33
2. 論文標題 Multiple system atrophy and apolipoprotein E.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 647-650
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mds.27297.	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 該当する

1. 著者名 Ogaki K, Heckman MG, Koga S, Martens YA, Labbé C, Lorenzo-Betancor O, Walton RL, Soto AI, Vargas ER, Fujioka S, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Younkin SG, Wszolek ZK, Low PA, Singer W, Bu G, Dickson DW, Ross OA.	4. 巻 4
2. 論文標題 Association study between multiple system atrophy and TREM2 p.R47H.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1212/NXG.0000000000000257.	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 該当する

1. 著者名 Fukae Jiro, Fujioka Shinsuke, Yanamoto Shosaburo, Mori Akio, Nomi Takahiro, Hatano Taku, Fukuhara Kousuke, Ouma Shinji, Hattori Nobutaka, Tsuboi Yoshio	4. 巻 158
2. 論文標題 Serum uric acid level is linked to the disease progression rate in male patients with multiple system atrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 15～19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clineuro.2017.04.002	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 青柳諒、藤岡伸助、三嶋崇靖、深江治郎、坪井義夫
2. 発表標題 Probable multiple system atrophy presenting motor fluctuation
3. 学会等名 第58回日本神経学会学術大会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤岡伸助
2. 発表標題 Estimated annual rate of progression of dysphagia in neurodegenerative parkinsonian disorders
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤岡伸助
2. 発表標題 パーキンソン病患者における身体活動量低下の特徴
3. 学会等名 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤岡伸助
2. 発表標題 Estimated annual rate of progression of dysphagia in neurodegenerative parkinsonian disorders
3. 学会等名 第57回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----