

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17000

研究課題名(和文)筋萎縮性側索硬化症における皮質運動ニューロン興奮性測定システムの確立と治療薬開発

研究課題名(英文) Establishment of cortical motor neuron excitability measurement system in amyotrophic lateral sclerosis and therapeutic drug development

研究代表者

鈴木 陽一 (Suzuki, Yo-ichi)

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80818485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(ALS)の運動神経細胞死の一因として、運動神経でのグルタミン酸過剰興奮性が関与していると考えられている。本研究ではALSの中核および末梢で興奮性が病態にどう影響しているかを閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査(TT-TMS)、軸索機能検査、PET検査やMRスペクトロスコピーを用いて評価した。本邦におけるTT-TMSの健常平均の構築と、ALSで中核より末梢での興奮性がALSでの進行速度へより強く影響していることの報告をした。ALSにおける運動細胞死の病態解明の一助となると考えられた。引き続きALSの各検査による評価を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、ALSにおける中核および末梢の運動興奮性と進行速度の関係を更に明らかにすることができた。加えて、ALSの運動興奮性は末梢での興奮がより強く影響していると示すことができた。ALSは進行性に呼吸不全に至り、延命措置を取らなければ死亡する神経難病で現在治療薬として確立されている薬剤も延命効果は数カ月と限定的である。今回の結果は新規治療開発に際し末梢興奮を抑えるようなイオンチャネル修飾薬がALS治療薬候補となる可能性を示唆する結果であり、将来の治療開発に役立つデータとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), excessive glutamate is thought to cause motor neuron death. In this study, we evaluated how motor cortical and nerve hyperexcitability affects the evolution of speed in ALS using threshold tracking transcranial magnetic stimulation, nerve excitability testing, PET, and MR spectroscopy. We constructed a standard of TT-TMS indices in healthy Japanese, and reported that hyperexcitability in the peripheral nerve has a stronger effect than in the motor cortex on the speed of progression in ALS. It was considered to help elucidate the pathology of motor cell death in ALS. We are now continuing to evaluate each ALS test.

研究分野：筋萎縮性側索硬化症

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 運動皮質興奮性 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激 短潜時皮質内抑制 SICI PET
T MR spectroscopy 末梢神経興奮性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、上位および下位運動ニューロンの障害が進行し、発症約 3 年で呼吸不全により死亡する神経難病である。現在臨床応用されている治療薬の生存期間延長効果は数ヶ月と極めて限定的であり、新規根本治療薬の開発が求められている。

ALS における運動神経細胞死の原因の一つとして、グルタミン酸による運動ニューロンの過剰興奮仮説が提唱されている。これはグルタミン酸が過剰になると、AMPA 受容体への Ca^{2+} の過剰流入が起こり、ミトコンドリア機能異常や、フリーラジカルの増加などの環境変化が起こり、神経細胞死につながるものとして、運動神経の過剰興奮やその背景にある神経伝達機能異常は診断および治療上の重要な標的と考えられている。

近年、運動皮質の興奮性を評価する方法として、閾値追跡法 2 連発経頭蓋磁気刺激検査 (TT-TMS) が注目されている。従来法より正確に運動皮質の興奮性を正確に評価可能で、更に条件刺激と試験刺激の間隔を変えた際の運動誘発電位 (MEP) 振幅の増強・減弱の程度から、運動皮質の過剰興奮性への関与が疑われているグルタミン酸および GABA が関与する神経伝達機能が類推可能と報告されている [図 1]。

一方、脳内神経伝達機能の評価方法としては、(E)-C11-ABP688 と陽電子放射断層撮像 (PET) を用いたグルタミン酸受容体 5 (mGluR5) の機能評価や、MR スペクトロスコピー (MRS) を用いたグルタミン酸ならびに GABA の機能評価が可能となってきた。 [図 2,3]

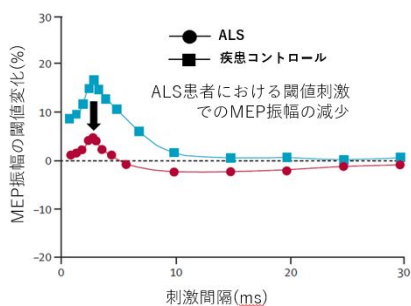


図 1 ALS 患者における TT-TMS

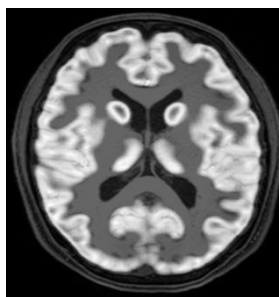


図 2 PET による運動皮質の mGluR5 の評価

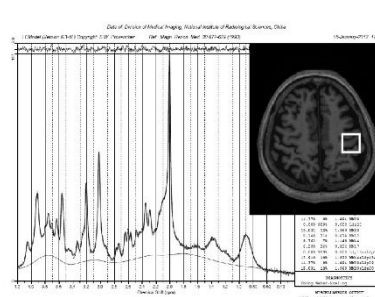


図 3 MRS による運動皮質のグルタミン酸・GABA 機能評価

2. 研究の目的

TT-TMS を用いて ALS 患者における運動皮質の過剰興奮を、mGluR5-PET と MRS を用いて GABA およびグルタミン酸神経系の機能を評価することで、ALS における神経細胞死につながる運動神経興奮性に関連する神経伝達機能異常を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 豪州で報告されている TT-TMS を本邦でも実施し、正常値を構築する。また、ALS にも用いるために健常者での人種差がないかを調べる。
- (2) ALS 患者に対して TT-TMS、軸索機能検査を実施し、ALS における中枢と末梢の興奮性と臨床所見の関連を明らかにする。
- (3) ALS 患者における TT-TMS と PET 検査、MR スペクトロスコピーを実施し、リルゾールの投与前後の臨床所見との関連を明らかにする。

4. 研究成果

(1) TT-TMS の正常値の構築と人種差の比較

健常者 30 名を対象に TT-TMS と神経伝導検査を実施した。また、白人、中国人と各パラメータを比較したが、いずれも有意な差を認めなかった。従来法の TMS では短潜時皮質内抑制 (SICI: Short-interval intracortical inhibition) において白人と中国人で有意な差を認めた。人種により頭蓋骨の形の違いなどが指摘されていたが、本研究では有意な差を認めなかった。今回の

結果から、TT-TMS では従来法と比べて人種による影響を受けにくいことが示唆された。

(2) ALS における中枢と末梢の興奮性と病期の関連

ALS 患者 50 名を対象に TT-TMS と軸索機能検査を実施し、同時期に ALS の重症度を表す ALSFRS-R を測定し比較をした。ALS 患者では、中枢・末梢いずれも健常者と比較して興奮性が高いことが示された。中枢では罹病期間によらず SIC1 が健常者と比べて低下しており、常に興奮していたことが示唆された。また、ALSFRS-R の低下スピード($ALSFRS-R=[48-初診時のALSFRS-R]/脱力や筋萎縮を自覚してから初診までの期間[月]$)との関係は、中枢興奮性の指標となる SIC1 では有意な相関は認めなかったが、カリウム電流の指標となる脱分極側閾値電気緊張 (TEd 90-100ms) では ALSFRS-R が大きいほど過分極していた。この結果から、ALSFRS-R が大きいとカリウム電流が低下している(=興奮性が増大している)と考えられ、ALS の進行速度には中枢と比べて末梢の興奮性の影響の方が強い可能性が示唆された。

(3) ALS における TT-TMS と画像検査の関係

ALS 患者 3 名を対象として GABA_A 受容体機能を反映しているとされる TT-TMS の SIC1 と脳内神経伝達機能評価が可能な画像検査である mGluR5 と MRS を実施した。引き続き組み入れ数を増やすことで今後の解析を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木陽一
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン興奮性の病期による変化
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木陽一
2. 発表標題 早期筋萎縮性側索硬化症に対する閾値追跡法2連発経頭蓋刺激検査の有用性
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木陽一、澁谷和幹、三澤園子、関口縁、水地智基、常山篤子、中村圭吾、狩野裕樹、Matthew Kiernan、桑原聡
2. 発表標題 閾値追跡法2連発経頭蓋磁気刺激検査における運動皮質興奮性の人種間差
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木陽一、澁谷和幹、Yan Ma、三澤園子、水地智基、常山篤子、中村圭吾、狩野裕樹、Mario B. Prado Jr、Matthew Kiernan、桑原聡
2. 発表標題 Racial differences of cortical function measured by threshold tracking transcranial magnetic stimulation
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------