

主論文の要旨

**Decreased Peak Expiratory Flow Associated with
Muscle Fiber-Type Switching in
Spinal and Bulbar Muscular Atrophy**

〔球脊髄性筋萎縮症におけるピークフローの減少と筋線維タイプ変化〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

山田 晋一郎

【緒言】

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA) は、緩徐進行性の四肢筋力低下および球麻痺を主症状とする遺伝性の神経筋疾患である。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、テストステロンと結合した後に核内へ集積することが病態の根幹と考えられており、運動ニューロンと骨格筋の双方において変異 AR が細胞障害を惹起する。

SBMA 患者は 30～60 代で筋力低下を発症し、15～20 年の経過で杖歩行や車いす移動を余儀なくされる。進行期には肺炎や呼吸不全を合併し、死の転帰を辿ることが多いとされている。しかしながら、SBMA と同様に四肢筋力低下および球麻痺を主症状とし、誤嚥や呼吸器感染症を高率に合併する筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) では、%努力肺活量 (%Forced Vital Capacity, %FVC) が重要な呼吸機能の指標として知られているものの、SBMA 患者の呼吸機能は十分に明らかにされていない。

【対象及び方法】

SBMA 患者における呼吸機能、運動機能の特徴を明らかにすると同時に、その病態生理を解明することを目的として、まず呼吸機能検査、運動機能評価、定量的筋力の測定を行う臨床研究を行い、次いで分子病態を解明するために特に筋線維タイプに着目して基礎研究を行った。臨床研究では、文書による同意を取得した上で、遺伝子診断によって確定した SBMA 患者 40 例、改訂 El Escorial 基準における probable 以上と臨床診断された ALS 患者 25 例、および健常人 15 例を解析対象とした。評価項目は、呼吸機能検査 (FVC、1 秒率、ピークフロー (peak expiratory flow, PEF))、ADL の指標として ALSFRS-R、持久力の指標として modified quantitative myasthenia gravis score (mQMG score)、瞬発力の指標として握力および舌圧測定を行った。

基礎研究では、まず SBMA 患者における骨格筋の筋線維タイプ分布について ALS 患者と比較することを目的として、SBMA 患者、ALS 患者各 2 例を対象に、上腕二頭筋生検検体の Myosin Heavy Chain (MHC) 免疫染色を行った。次に、SBMA 患者における骨格筋での筋線維タイプを定量的に評価するため、SBMA 患者 5 例、ALS 患者 6 例、その他の神経疾患患者 4 例の腸腰筋剖検検体を用いて、タイプ II x、II a、I 線維の遺伝子発現について RT-PCR 法により分析した。同様の手法を用いて SBMA 患者 5 例、ALS 患者 5 例については肋間筋剖検検体の筋線維タイプも定量的に評価した。さらに、筋線維タイプの移行に関わる分子である AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase, AMPK)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ コアクチベーター 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PGC1- α)、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor) の遺伝子発現について、上記と同様の腸腰筋剖検筋検体を用いて、RT-PCR 法によって分析した。

【結果】

SBMA 患者群、ALS 患者群、健常人群の背景及び血液生化学検査結果を Table 1 に示す。SBMA 患者群に比して、ALS 患者群では評価時年齢が高く罹病期間は短かった。非喫煙者、前喫煙者、現在喫煙者の割合は各群でほぼ同様であった。呼吸機能検査は、SBMA 患者群において健常人群に比して%PEF、%FVC が減少しており ($p < 0.001$)、%PEF は ALS 患者群と比較しても有意に低下していた ($p < 0.027$) (Fig 1)。ADL の指標として用いた ALSFRS-R は総点ならびに球、上肢、体幹、下肢、呼吸関連項目いずれも SBMA 患者群と ALS 患者群の間に差はみられなかった。同様に持久力の指標である mQMG においても、総点および頸部、上肢、下肢挙上のスコアに差はみられなかった。一方で、瞬発力の指標である握力や舌圧は SBMA 患者群で有意に低下していた (Table 2)。SBMA 患者群と ALS 患者において ADL や持久力が同等であったにも関わらず、呼気の最大瞬間流量を示す%PEF、握力、舌圧が SBMA 患者群で有意に低下していたことから、SBMA では瞬発的な運動能力が選択的に障害されている可能性が示唆された。

%PEF は ALSFRS-R の体幹関連項目に強い相関がみられた一方、球、上肢、下肢、呼吸関連項目とは相関がみられず (Fig 2)、球及び呼吸関連項目は SBMA 患者に特徴的な呼吸機能障害を反映していなかった。%PEF は ALSFRS-R、%FVC を共変数にした共分散分析をおこなっても ALS 患者群に比して SBMA 患者群で有意に低下しており (Fig 3)、回帰直線の傾きはほぼ同様であったことから、%PEF の低下は SBMA の病態に特有の背景があることが示唆された。

臨床研究において SBMA では瞬発力が選択的に低下していたことから、SBMA の骨格筋筋線維タイプに注目して MHC 免疫染色を行ったところ、SBMA の骨格筋では速筋である Type II x 線維が著明に減少していた (Fig 4)。さらに、RT-PCR 検査による定量的な解析においても Type II x 線維遺伝子の発現は ALS に比して有意に低下していた。これらの変化は肋間筋、腸腰筋に共通してみられた (Fig 5A,D) ことから同様の筋線維タイプ変化は全身に共通して生じていると考えられた。また、速筋が遅筋に移行する際に発現が亢進することが報告されている PGC1- α 、PPAR δ は SBMA 群で有意に上昇していた (Fig 5H,J)。

【考察】

我々は、SBMA 患者群では健常人群に比して%PEF、%FVC が有意に低下していることを明らかにした。PEF は最大呼気流量であり、誤嚥性肺炎のリスクとなりうる排痰能力の指標として神経筋疾患をはじめとする様々な疾患で用いられており、肺炎や呼吸不全が主たる死因である SBMA 患者にとって、PEF の低下は経過を把握するうえで極めて重要である。PEF は、胸腔を押し上げて呼気を形成する腹筋群や肋間筋の筋力と関連していることが知られており、今回の研究で体幹機能と相関がみられたことは解剖学的にも妥当な結果であると考えられる。

また、今回の研究により SBMA では瞬発力が選択的に障害され、その背景として骨

骨格筋の速筋線維が減少していることが明らかになった。このことから、同様の ADL や%FVC を有する ALS 患者群に比して、瞬発的な運動である PEF が有意に低下していた理由は筋線維タイプの変化に起因していることが示唆された。

速筋から遅筋への筋線維タイプ移行には、AMPK、PGC1- α 、PPAR δ の発現亢進が関与していることが知られている。通常の AR はこれらの分子経路を抑制することが報告されているが、AR 機能が喪失している SBMA においては発現が亢進していることが想定され、本研究においても PGC1- α 、PPAR δ は SBMA で有意に増加していた。以上から、瞬発的な運動能力が選択的に低下するのは、骨格筋におけるミトコンドリア生成に関連する分子経路が活性化し、筋線維タイプ移行が生じるためであると考えられた。

【結語】

本研究から、SBMA 患者の呼吸機能の特徴は%PEF の低下であり、主たる死因が肺炎や呼吸不全である SBMA 患者にとって%PEF は極めて重要な機能指標であることが示された。また、%PEF を含む瞬発的な運動能力が選択的に低下するのは、疾患特異的に骨格筋におけるミトコンドリア生成に関連する分子経路が活性化し、筋線維タイプ移行が生じるためであると考えられた。