主論文の要旨

CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ANALYSIS OF AN OXIDATIVE STRESS BIOMARKER FOR SPINAL AND BULBAR MUSCULAR ATROPHY

（球脊髄性筋萎縮症における酸化ストレスマーカーの横断的・縦断的研究）

名古屋大学大学院医学系研究科　細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座　神経内科学分野
（指導：祖父江 元 教授）
眞野 智生

【緒言】

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は成人発症の運動ニューロン疾患であり、成人男性のみに発症する。SBMA の原因はアンドロゲン受容体遺伝子の CAG 繰り返し配列の異常伸長である。主症状は下位運動神経細胞の障害による咽頭、顔面、四肢の筋力低下であり、通常 30～60 歳で発症し、緩やかに進行する。現在のところ SBMA に対する効果的な治療薬はないが、病態の進行を抑制する治療薬の候補が動物実験により見出されて来ている。こうした治療法の臨床応用が期待されているが、SBMA の進行は緩徐であり、臨床試験において病態抑制効果を検出するためのエンドポイントが確立されていない。他方、近年 SBMA における神経細胞障害の病態に酸化ストレスが関与していることが示唆されている。我々は、酸化ストレスマーカーとして、非侵襲的に測定可能で、悪性腫瘍や高血圧など他の疾患でも使用されている 8-Hydroxydeoxyguanosine（8-OHdG）に注目した。

本研究の目的は、SBMA 患者における尿中 8-OHdG を測定し、運動機能指標との関連を横断的に評価し、重症度との関連を調べることである。また、縦断的にその関連の再現性を解析するとともに、尿中 8-OHdG の値から病態の予後予測が可能か否かについても検討することで、尿中 8-OHdG が臨床試験においてエンドポイントとなり得るバイオマーカーであるかを検討する。

【対象及び方法】

遺伝子検査より SBMA と確定診断されている患者 33 例（男性、27～72 歳）と年齢・性をマッチさせた健常コントロール 32 例を対象に検討を行った。SBMA 患者は、6 ヶ月ごとに 24 ヶ月前向きに経時的変化を追った。採尿と運動機能評価は 6 ヶ月ごとに行った。早朝尿を採尿し、-80℃で凍結保存し、尿中 8-OHdG は ELISA 法により全症例同時に測定した。また、運動機能評価指標については、主観的な指標として、Limb Norris score (LNS)、Norris bulbar score（NBS）、ALS Functional Rating Scale-revised (ALSFRS-R)を測定し、客観的な指標として 6 分間歩行テスト (6MWT) と握力を測定した。

【結果】

患者背景を表 1 に示す。罹病期間は自覚的筋力低下を自覚した時点をもって発症とした。平均罹病期間は 10.0±6.8（mean±SD）で、合併症の高血圧症、脂質代謝異常症、糖尿病の罹患率や血清 HbA1C 値は、患者群と健常コントロール群とで統計学的有意差はなかった。尿中 8-OHdG は健常コントロール(9.7±2.5 ng/mg/Cr)と比較すると患者群(11.8±6.2 ng/mg/Cr)で有意に高値であった($p < 0.01$)（図 1)。運動機能評価指標との関連は、ALSFRS-R、LNS、NBS、6MWT、握力のどれとも高い相関を認めた（表 2、図 2)。また、罹病期間とは相関せず、検査時の年齢と相関を認めた。経時的測定を患者 30 例に行ったところ、24 ヶ月で運動機能スコアの悪化を認めた(表 3)。尿中 8-OHdG も 24 ヶ月で 6.0±5.1ng/mg の増加を認めた。また、どの計測時点にお

いても、すべての運動機能スコアと尿中 8-OHdG は強い相関関係にあった（表 4）。縦断的な予後予測としては、0 週時点の尿中 8-OHdG は、24 週時の 6MWT の変化量と相関した（表 5）。

【考察】

近年の動物モデルを用いた治療法開発の急速な進展により、SBMA に対する治療介入試験の必要性が高まっている。しかし、SBMA は患者数が少なく、疾患の自然歴が十分に解明されておらず、重症度を把握するための指標が乏しかった。さらに、主症状である筋力低下の進行は極めて緩徐であり、従来の運動機能指標では短期間での疾患進行を把握することが困難であった。このため、病態を反映し臨床試験においてサロゲートエンドポイントとして用い得るバイオマーカーが求められてきている。本研究により、SBMA 患者において尿中 8-OHdG が高値であったことは、酸化ストレスによる DNA 障害を反映している可能性が高いと考えられる。本指標は運動機能評価指標と高い相関を認めることから、SBMA 患者の重症度を反映するバイオマーカーであり、これまで難しかった病態の定量化を可能とすることが示唆された。さらに、自然歴における経時的測定により、これまでの指標では検出困難であった 24 ヶ月後の運動機能の変化を予測できる可能性が認められた。

以上から、尿中 8-OHdG は病状を反映し、SBMA における臨床試験においてサロゲートエンドポイントとして利用できるものと考えられた。SBMA の有力な病理的指標の一つである陰嚢皮膚生検などその他のバイオマーカーと尿中 8-OHdG とを組み合わせることで治療効果判定をより効率的に行うことができると考えられる。

【結語】

SBMA 患者において尿中 8-OHdG は、運動機能指標との相関が高いことから、バイオマーカーして有用であることが示された。今後の臨床試験におけるサロゲートエンドポイントとしての可能性があると考えられる。