

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 伊藤 大輔

論 文 題 目

Elevated serum creatine kinase in the early stage of
sporadic amyotrophic lateral sclerosis

(孤発性筋萎縮性側索硬化症の発症早期における
血清クレアチニンキナーゼの上昇)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員



名古屋大学教授

委員



名古屋大学教授

委員



名古屋大学教授

指導教授



論文審査の結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的に障害され、全身の筋力低下、筋萎縮をきたし、主に呼吸不全のために約3-5年で死にいたる進行性の神経変性疾患である。これまでにいくつもの薬剤がALSを対象とした臨床試験において効果を示せなかつたが、その要因の一つには、神経変性疾患では発症前にすでに神経変性が始まっていること、治療介入時には病態が進行していることが挙げられる。ALSの発症時の病態を示すバイオマーカーの報告はほとんどない。そこで我々はまず、孤発性ALS患者の縦断的臨床情報から発症時のバイオマーカーの変化を統計学的に推測する臨床研究を行い、次にその変化をALSの動物モデルを用いて立証する基礎研究を実施した。本研究により孤発性ALSでは筋力低下を自覚する時期と定義される発症時には筋萎縮はまだきたしておらず、血清creatine kinase(CK)値が上昇することを明らかにした。本研究に対し以下の点を論議した。

- 球麻痺発症型ALSに比して四肢発症型ALSにおいて血清CK値は高値であった。血清CK値とALSの運動機能評価指標であるALSFRS-Rの縦断的変化量との相関関係は示されず、予後を予測するバイオマーカーには該当しないが、血清CK値の縦断的変化量とALSFRS-Rの縦断的変化量とに相関関係をみとめ、血清CK値が減少するほど運動機能が低下することが示された。
- 発症前の血液検査データを有する8例のALS患者の血清CK値を後方視的に検討したところ、発症の1から2年ほど前から血清CK値の上昇が始まり、発症早期にピークを迎えることが示された。ただし自覚症状を元にする検討であり、発症時期にある程度の誤差があるという制約があることも議論された。
- 家族性ALSのモデルマウスであるSOD1^{G93A}変異マウスを用いた検証では、発症時に、脱神経マーカーであるAcetylcholine receptor subunit γ (*Chrng*)の上昇に伴って血清CK値が上昇することが示され、脱神経の開始と血清CK値の上昇の関連が示された。ただし、臨床研究においては血清CK値が高いほど運動機能が良いという相関関係が示されており、脱神経により血清CK値の上昇がもたらされるが、血清CK値の上昇の度合いは他の要素が規定している可能性を示唆している。たとえば、運動機能の良い患者では代償的な筋収縮による筋破壊がおきている可能性やCKのエネルギー代謝の促進作用が得られている可能性が考察された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	伊藤 大輔
試験担当者	主査 大野 鉄司 副査: 山中 宏二	八重喜	串
	副査: 萩原 雅文	五指昌	指導教授 勝野 雅央 七重喜
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">筋萎縮性側索硬化症の発症部位と血清creatine kinase値との関連、および血清creatine kinaseと予後に関連はあるか。血清creatine kinaseは実際にいつから上昇していると考えられるか。筋萎縮性側索硬化症において血清creatine kinase値が発症早期に上昇する機序をどのように考察しているか。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。</p>			