

＜シンポジウム (2)－2－3＞ALS の病態進行機序の新展開

ALS 病変は連続して広がっていくか

叶内 匡¹⁾ 関口 輝彦²⁾ 水澤 英洋²⁾ 横田 隆徳²⁾

(臨床神経 2012;52:1059-1061)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, prion-like propagation, local progression, regional spread

1. はじめに

タウや α シヌクレインなどの病的蛋白が神経細胞間を伝播することで神経変性疾患が進行するという新しい病態仮説 (prion-like propagation) が近年注目されており、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) においても *in vitro* で変異 SOD1 の細胞間伝播を示唆する報告がある¹⁾。ALS が体のある一部に発症し、その後経過とともに他の体部位へと症状が広がっていくことは、経験的によく知られていることであるが、それが prion-like propagation によるものであるのかどうかは明らかでない。仮に、ある運動ニューロンから ALS が始まり、そこから病因因子が周囲の運動ニューロンへとドミノ倒しに伝播することで ALS が進行するのであれば (“single seed and simple propagation” 仮説)、ALS 病変は連続して広がっていくはずである。そこで実際の患者からえられた臨床情報をもちいて、ALS 病変の連続性という観点から propagation 仮説の検証を試みた。

2. 臨床症状の初発部位からの進展様式

たとえば、一側上肢に始まった筋力低下は、その後対側上肢、同側下肢、対側下肢そして球部へと順次広がることが多い²⁾³⁾。臨床徴候はこのような時間差をもって出現するが、ALS の疾患プロセス自体はすべての運動ニューロンにおいて進行していると従来考えられてきた。臨床徴候の時間差は、一つには、個々の運動ニューロンの疾患に対する脆弱性の違いのためであり、脆弱性には運動ニューロンの軸索長や軸索膜の興奮特性、生理学的サブタイプ (fast fatigable 型, fast fatigue resistant 型, slow fatigue resistant 型) などが関連しているといわれている⁴⁾。これに対し、2009 年 Ravits et al. は、自身らの臨床的・病理学的観察に基づき ALS の発症と進展に関する新たな仮説を提唱した⁵⁾。運動ニューロンの変性は局所的な過程であり、それが発症部位から近接した領域へと連続的に広がる、というものである。患者の臨床が Ravits 仮説のとおりであれば、propagation 仮説はその説明の 1 つとなりうる。近年、臨床症状の進展様式に関する大規模臨床研究が

相次いで報告されているが^{3)6)~8)}、初発部位からの症状の広がりを脳神経領域、上肢、下肢と 3 領域 (あるいは体幹・呼吸筋を加え 4 領域) に大きく分けて検討したこれら研究の多くは Ravits 仮説を概ね支持している。しかし一方、~29% の患者で脳神経領域から下肢 (あるいはその逆) へと領域を不連続にスキップして症状が広がるとの報告もある⁷⁾⁸⁾。自験例でも球症状ないし下肢発症の 53 例中 10 例 (18.9%) は上肢をスキップし、球部から下肢、あるいはその逆の症状進展をみとめた。このような不連続な症状進展は、近接した細胞間での prion-like propagation だけでは説明しがたいようにも思われるが、臨床症状による ALS 病変の連続性の解析には限界がある。上肢と下肢は連続した領域として扱われていることが多いがその支配髄節は大きく隔たっており、両者に症状があっても ALS 病変が髄節を連続しているのかどうかはわからない。一方、症状が中間の領域をスキップしていても、症状が顕在化する前に神経変性は進行しているため⁹⁾、無症状の領域に病変がないとは必ずしもいえない。また症状には上位運動ニューロン障害も関与しうるため話はさらに複雑である。そこで、下位運動ニューロン障害の分布について針筋電図によるさらに詳細な検討を進めている。

3. 局所症状の重症化と他の体部位への広がり

ALS における臨床症状の進行の軸は 2 つある。1 つは、当該筋の筋力低下や筋萎縮といった局所症状の重症化 (local progression) であり、もう 1 つは体の一部に初発した症状が他の体部位へと広がっていくこと (regional spread) である。細胞レベルで考えるなら、local progression は当該筋の運動ニューロンプール内で変性した運動ニューロンの数が増加すること、regional spread はことなる運動ニューロンプールにそれが広がっていくことにそれぞれ相当する。Propagation という病態が ALS にあるとすると、local progression は同じ運動ニューロンプール内での cell-to-cell propagation の結果である可能性がある⁴⁾。もし、ある運動ニューロンから ALS が始まり、そこから病因因子が周囲の運動ニューロンへとドミノ倒しに伝播することで ALS が進行するのであれば、local progression の延長線上に regional spread はあって、両者の

¹⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院検査部 [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]

²⁾ 東京医科歯科大学脳神経病態学

(受付日 : 2012 年 5 月 24 日)

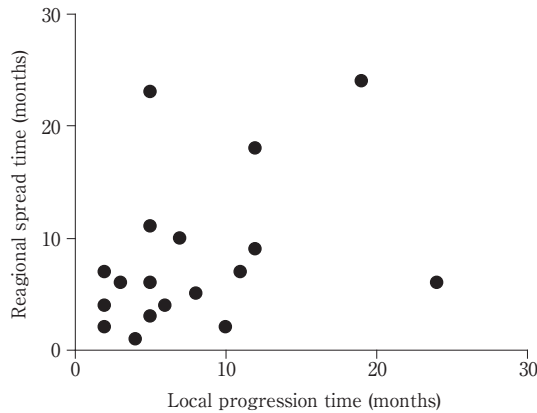


Fig. 1 上肢初発で次に下肢へと症状の進展した ALS 患者における上肢の重症化と下肢への症状進展の時間的關係。

速度には正の相関がみとめられるはずである。

そこで、上肢に初発し次に下肢へと症状の広がった ALS 患者 18 人において、local progression と regional spread の速度に相関があるかどうか、診療録を基に後方視的に解析した。Local progression は、revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R)¹⁰⁾のうち「着衣、身の回りの動作」項目が3点から2点に低下するまでの時間(local progression time)で、regional spread は初発(上肢)から下肢に症状が出現するまでの時間(regional spread time)でそれぞれ評価したが、両者に有意な相関はみとめなかった($p=0.14$, Fig. 1)。少数例のため結論的なことを述べるには不十分だが、local progression と regional spread の病態機序は必ずしも同じではない可能性を示唆する結果とも解釈しうる。

4. 結 語

臨床的な解析からは、ALS 病変が連続して広がっていくとは必ずしもいえず、少なくとも、ある1つの運動ニューロンから ALS が始まり、そこから病因因子が周囲の運動ニューロンへとドミノ倒しに伝播することで ALS が進行するという“single seed and simple propagation”仮説だけでは、ALS の病像を説明できないと考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体

はいずれもありません。

文 献

- 1) Munch C, O'Brien J, Bertolotti A. Prion-like propagation of mutant superoxide dismutase-1 misfolding in neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3548-3553.
- 2) Brooks BR, Sufit RL, DePaul R, et al. Design of clinical therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol* 1991;56:521-645.
- 3) Körner S, Kollwe K, Fahlbusch M, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011;43:636-642.
- 4) Kanouchi T, Ohkubo T, Yokota T. Can regional spreading of ALS motor symptoms be explained by prion-like propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:739-745.
- 5) Ravits J, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* 2009;73:805-811.
- 6) Turner MR, Brockington A, Scaber J, et al. Pattern of spread and prognosis in lower limb-onset ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:369-373.
- 7) Fujimura-Kiyono C, Kimura F, et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1244-1249.
- 8) Gargiulo-Monachelli GM, Janota F, Bettini M, et al. Regional spread pattern predicts survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2012; 19:834-841.
- 9) Wohlfart G. Collateral regeneration in partially denervated muscles. *Neurology* 1958;8:175-180.
- 10) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* 1999; 169:13-21.

Abstract**Whether or not ALS lesions spread contiguously?**Tadashi Kanouchi¹⁾, Teruhiko Sekiguchi²⁾, Hidehiro Mizusawa²⁾ and Takanori Yokota²⁾¹⁾Clinical Laboratory, Tokyo Medical and Dental University Hospital of Medicine²⁾Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

Using clinical information, it was investigated whether lesions in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS) spread contiguously from an onset site to the another regions in domino-like manner as hypothesized by prion-like propagation of pathogenic proteins. First, the data from medical records of 53 sALS patients with bulbar or lower limb onset showed that the symptom has noncontiguously spread from the bulbar region to the lower limbs or vice versa, skipping the upper limbs, in 18.9% of the patients. Second, in 18 patients with upper limb onset, correlation between the local progression speed of symptom severity in the onset limb and the interval from onset to involvement of the second region (lower limb) was investigated. The symptom severity was assessed by a score on “dressing and hygiene”, the subscale of the revised ALS functional rating scale. The two parameters should be positively correlated, if the lesion propagates contiguously from an initially affected motoneuron to the neighbouring ones within the same motoneuron pool (local progression) and then propagates to the another motoneuron pools (regional spread). However, the statistically significant correlation was not found, suggesting that there may be the different mechanisms between local progression and regional spread of ALS lesions.

(Clin Neurol 2012;52:1059-1061)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, prion-like propagation, local progression, regional spread
