研究対象疾患　筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症における低侵襲性バイオマーカーの開発

神鋼記念病院脳神経内科　医長　**村上　永尚**

1．研究背景

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は緩徐ではあるものの筋力低下・筋萎縮が進行し、嚥下機能障害や呼吸不全を起こし、生存のためには人工呼吸器管理が必要となる難病です。治療候補薬の研究が世界中で進められていますが、ALSの病態や進行具合を反映する明確な指標（バイオマーカー）はなく、治療薬開発の大きな妨げとなっています。髄液検査は脳や神経の状態を評価するうえで非常に重要な検査ですが、合併症の可能性や苦痛を伴うため、頻回に採取することができません。そのため、採血または尿検査などの低侵襲で評価可能なバイオマーカーの開発が求められています。今回、我々は神経構成蛋白質であるニューロフィラメント軽鎖（NFL）、ニューロフィラメント重鎖（NFH）や、ミクログリアの活性化など、神経炎症の指標とされるYKL-40など候補となる蛋白質を血清中で測定し、ALSの診断や予後の予測に有用ではないか評価を行うこととしました。

2．方　法

徳島大学病院神経内科に外来または入院された、Updated Awaji基準のdefinite（確実）、probable（可能性大）又はprobable-laboratory supported（可能性大であり検査所見で裏づけられる）に該当する孤発性又は家族性ALSと診断された患者、及び年齢・性別の近い健常者を対象としました。上記対象者について採血し、遠心処理を行い、血清成分のみ保存しました。血清中の各蛋白の測定はR-PLEX NFL®，R-PLEX NFH®，U-PLEX YKL-40®（Meso Scale Discovery社）キットを使用し、化学発光ELISA法で測定しました。

3．研究成果

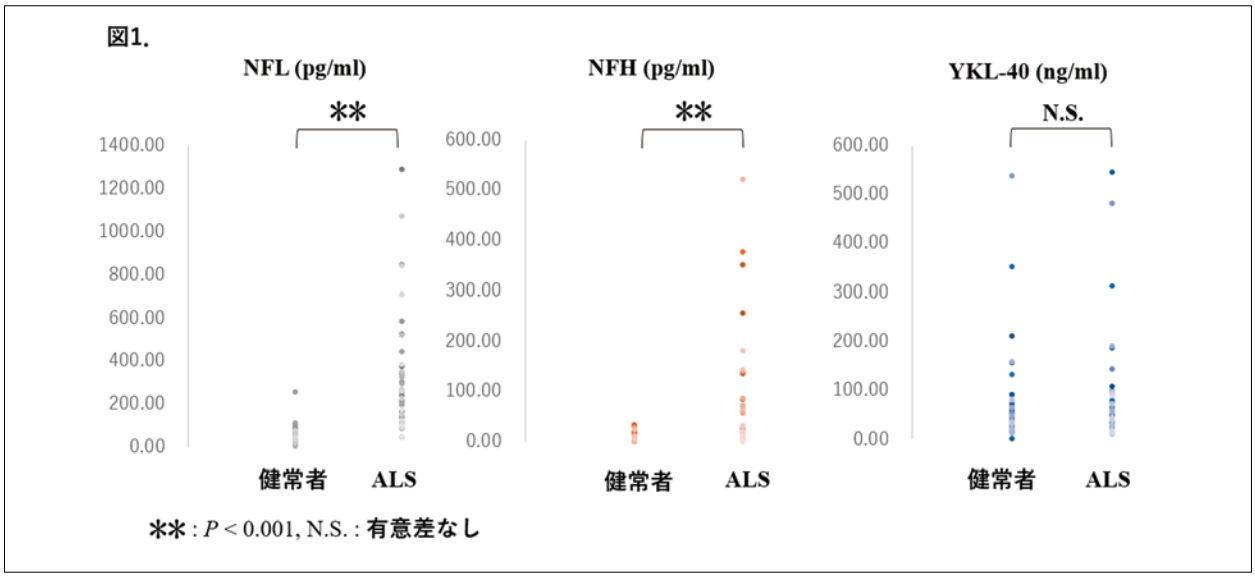
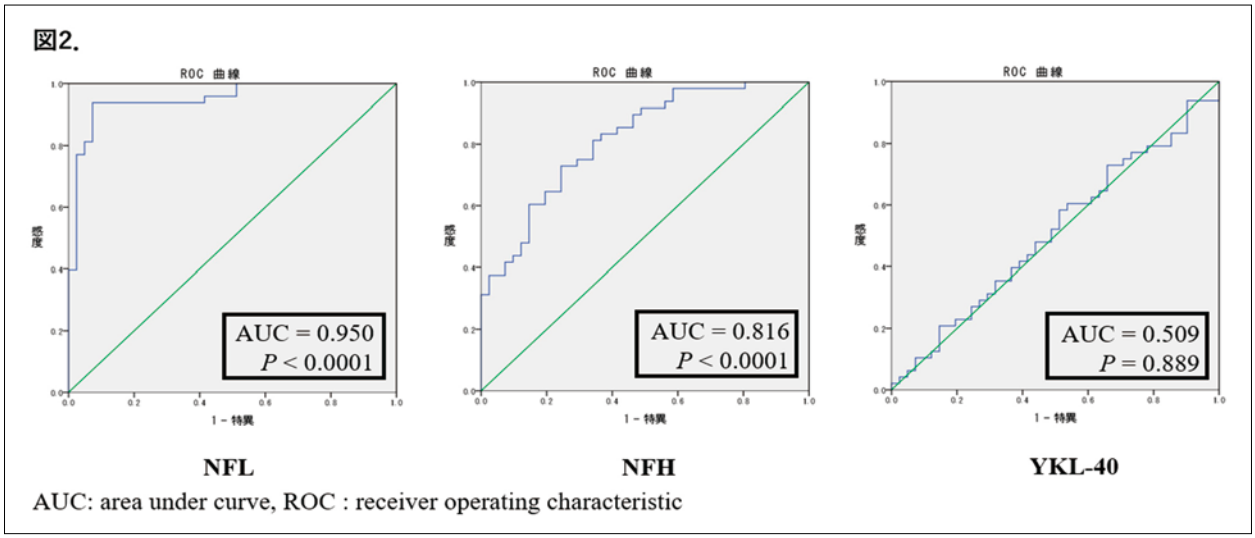
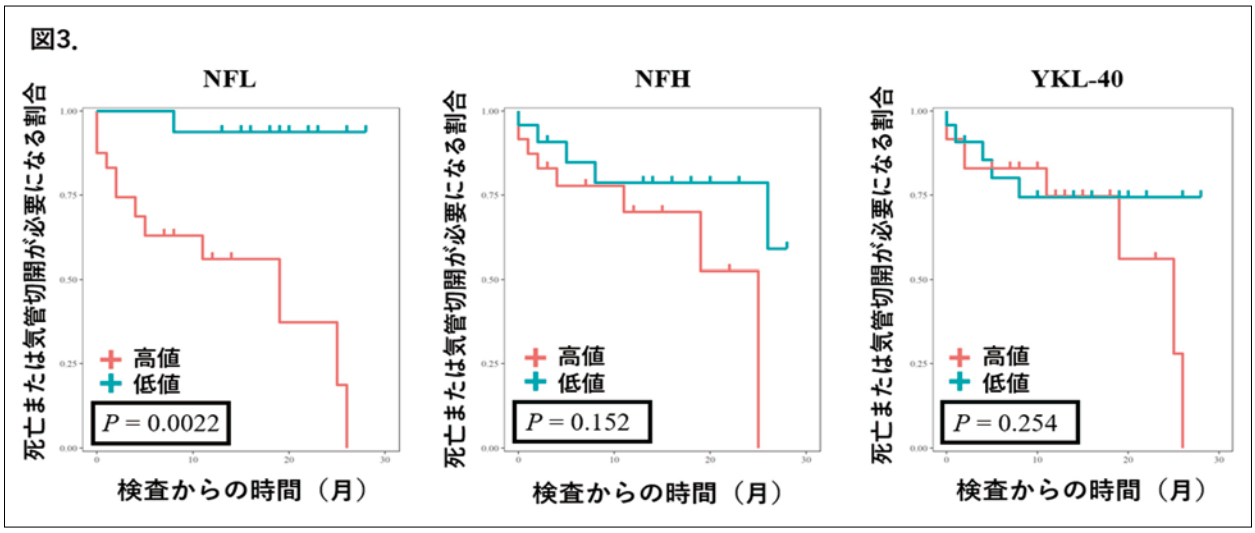


図１．で示したように、血清中のNFL、NFHは健常者と比べてALSでは大きく上昇していました。一方で、血清中YKL-40は健常者とALSと比較して、大きな違いは認めませんでした。



それぞれの血清中蛋白質がALSの診断にどれだけ有用かを評価するためにROC曲線を描いて、ROC曲線下の面積（AUC）で評価したところ、NFH、特にNFLは非常に有用な検査法であることが示されました。一方YKL-40は診断的バイオマーカーとして有用ではないことが示されました。



最後に、それぞれの血清中蛋白質が予後の予測にどれだけ有用か評価をするためにカプランマイヤー曲線を用いて、評価を行いました（図３）。ALSの患者のうち、それぞれの血清中蛋白質の高値群と低値群とに分割して予後を見たところ、NFLの高い群では低い群と比べて、死亡または気管切開が必要になるまでの時間が短く、予後が悪いことが示唆されました。一方で、NFH、YKL-40については予後の予測にはあまり貢献しないものと考えられました。今回測定及び報告した蛋白については３種類のみでしたが、今後ALSの診断や予後の評価に有望な蛋白質の探査を進めていく予定としております。

４．謝　辞

最後になりますが、研究機会を頂いた難病医学研究財団ならびに本研究に協力していただきました患者様とそのご家族の方々に心より御礼申し上げます。