

## 筋萎縮性側索硬化症に対する治療薬開発を促進する 新規評価指標の確立



九州大学病院ARO次世代医療センター・助教 小早川 優子

### 【研究の背景と目的】

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）は症状の広がりや進行パターンが多様であり、患者の「進行速度」を精度高く評価することは、実臨床のみならず、新規治療法開発のための臨床試験においても重要です。私たちはこれまでに、1時点の努力肺活量（Forced Vital Capacity, FVC）と測定時の罹病期間から、ALS患者の疾患の「進行速度」を数値化する新しい尺度（FVC Decline Pattern scale, FVC-DiP）（図1）を開発しています（Kobayakawa et al, J Neurol Sci. 2022）。本研究では、このFVC-DiPを臨床試験での評価項目等に適用可能な尺度として確立させるため、疾患の進行速度を表す尺度としての妥当性、信頼性を確認、向上させることを目的としました。

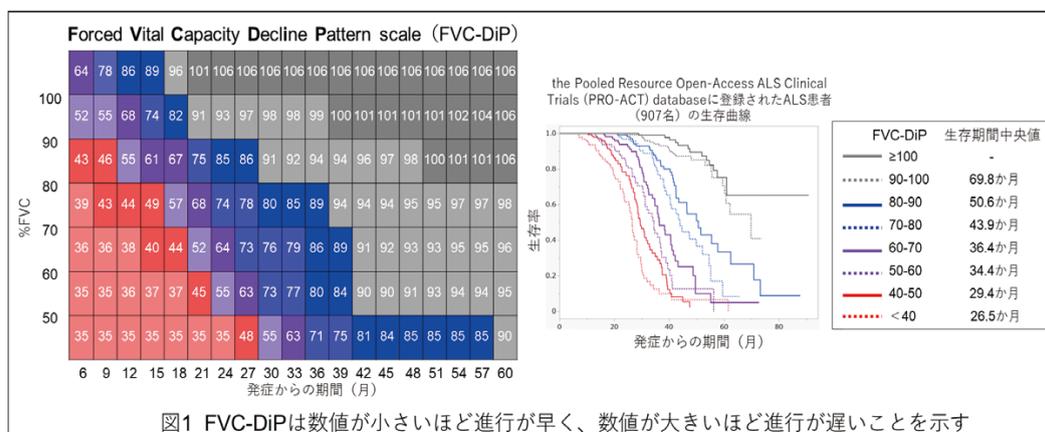


図1 FVC-DiPは数値が小さいほど進行が早く、数値が大きいくほど進行が遅いことを示す

### 【方法と結果】

FVC-DiPと、近年ALSの予後バイオマーカーとして注目され、臨床試験の評価項目としても適用されているニューロフィラメント軽鎖（neurofilament light, NfL）及びリン酸化ニューロフィラメント重鎖（phosphorylated neurofilament heavy, pNfH）との相関性を検討しました。2021年1月～2022年12月に当院を受診した孤発性ALS患者41名の血清と髄液を用いて、single-molecule arrayによりNfLを、enzyme-linked immunosorbent assayによりpNfHを測定し、測定時点のFVC-DiPスコアとの相関性を解析しました。

### 【結果と考察】

各症例の検体採取日直近の%FVC値から決定したFVC-DiPスコアは、ALSの代表的な身体機能評価尺度であるRevised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R)\*の低下率と同様に、髄液中のNfL値（図2 a, b）及び髄液中のpNfH値と相関しました（図2 c, d）。

<\*ALSFRS-R：身体機能を12項目にわけ、各項目0-4点、合計48点満点でALS患者の身体機能を評価する尺度>

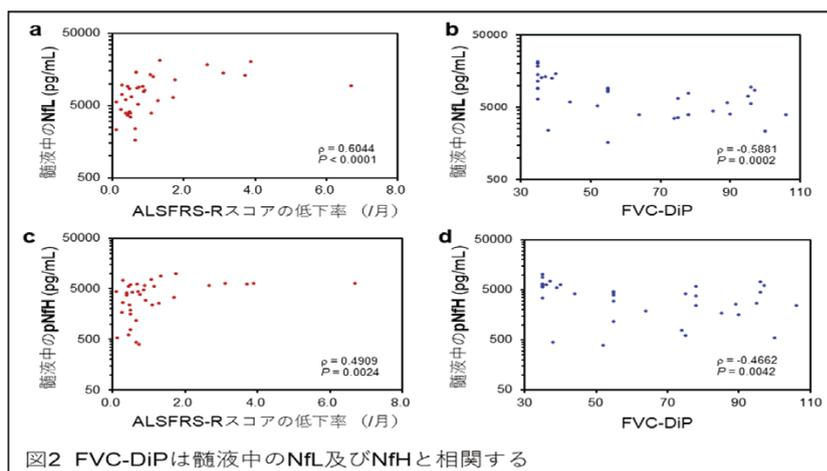


図2 FVC-DiPは髄液中のNfL及びNfHと相関する

血清中のNfL値についても、FVC-DiPスコアはALSFRS-Rの低下率と同様に、高い相関性を示しました（図3 a, b）。特に、ALSFRS-Rの低下率が2以上の急速進行例を除いた解析では、ALSFRS-Rスコアの低下率は血清中のNfL値とは相関性を示しませんが、FVC-DiPスコアは血清中のNfL値と相関性を示しました（図3 c, d）。一方髄液中のNfL値は、ALSFRS-Rの低下率が2以上の急速進行例を除いた解析でも、ALSFRS-Rスコアの低下率及びFVC-DiPスコアの、いずれとも相関性を示しました。

また、ALSFRS-Rスコアが34以上の比較的早期例に限った場合も、ALSFRS-Rスコアの低下率は血清中のNfL値とは相関性を示しませんが、FVC-DiPスコアは血清中のNfL値と相関性を示しました（ $\rho = 0.4010$ ,  $P = 0.0279$ ）。

今回の研究でFVC-DiPスコアがALSの予後バイオマーカーとよく相関したことは、FVC-DiPがALSの疾患の進行速度を表す尺度として妥当であることを示す根拠となると考えます。さらにFVC-DiPスコアと血清中のNfL値の相関性は、従来の一般的なALSの機能評価尺度であるALSFRS-Rの低下率が血清中のNfL値と相関性を示さない症例群においても確認されたことから、FVC-DiPが、従来の評価方法では評価・検出できなかった疾患の進行速度を評価できる可能性が示唆されました。

FVC-DiPは簡便で非侵襲的に、特殊な測定機器等を用いずに疾患の進行速度を評価できる手法であり、実臨床でも臨床試験でも有用な手法と考えます。今後さらにFVC-DiPと他のバイオマーカー等との関連を検討し、疾患の進行速度を表す尺度としての信頼性を高めていきたいと思ひます。

#### 【謝辞】

本研究の実施に際し、ご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団、及びご寄付をいただきました多くの皆様に心より感謝申し上げます。

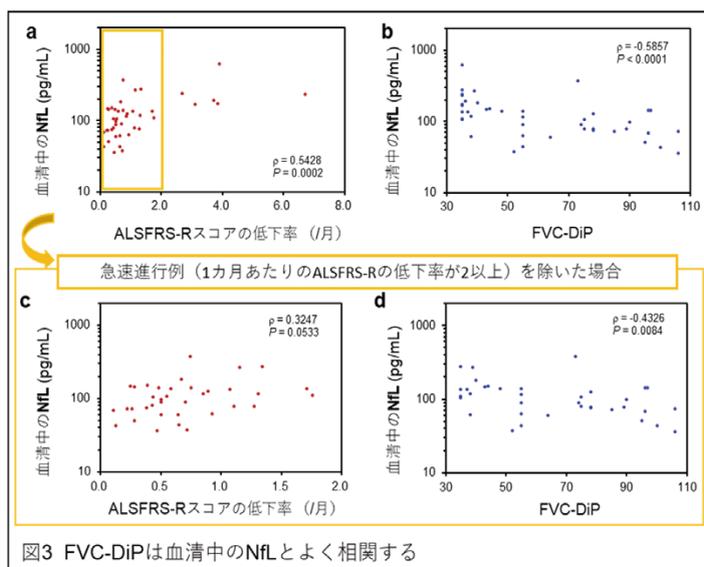


図3 FVC-DiPは血清中のNfLとよく相関する