

＜シンポジウム (3)—6—1＞痙縮とボツリヌス治療

ボツリヌス治療の分子メカニズム

坂本 崇

(臨床神経 2012;52:1270-1271)

Key words : ボツリヌス毒素, 痙縮

ボツリヌス毒素は神経筋接合部においてアセチルコリンの放出を阻害する作用を有する。神経筋接合部では、毒素の結合サブユニットが神経細胞膜に存在する毒素受容体と結合し、エンドサイトーシスによってシナプス小胞に取り込まれる。さらにこのシナプス小胞がリサイクリング・酸性化するとボツリヌス毒素の軽鎖が構造変化をともしつつ細胞質内に移行する。この軽鎖は、神経伝達物質の放出に必要な SNARE タンパク質を標的として特異的に切断・破壊する。その破壊部位の差がボツリヌス毒素の抗原性の差となる。すなわち、A・E 型毒素は SNAP-25 を、B・D・F・G 型毒素はシナプトブレビンを、C 型毒素は SNAP-25 とシンタキシンを、それぞれ切断する。

痙縮への適応拡大によって、ボツリヌス治療の可能性が大きく広がった。すなわち、四肢の大きな筋に 360 単位までを投与することが可能になったわけであるが、同時にテクニカルな習熟も要求されることになった。たとえば、四肢の大きな筋では、より確実にボツリヌス毒素を効かせるためにどうしたらよいかということが検討される。

神経筋接合部でのボツリヌス神経毒素の作用は、①アセチルコリンが開口分泌により運動神経終末から放出される②シナプス小胞の開口部から神経毒素成分が侵入、重鎖 C 末端がシナプス小胞内の受容体に結合する③重鎖 N 末端を介して軽鎖が細胞質内へ侵入する④軽鎖が SNARE 蛋白を切断する、という段階を経て発現することがわかってきた (Fig. 1)。換言すれば、ボツリヌス毒素はアセチルコリンの分泌のいちじるしい部位に選択的に取り込まれるということであり、従来のように motor point を探してから薬液を注入する方法を採択することも一案であるが、治療対象筋の選択さえ誤らなければ、注射それ自体にあまり神経質にならなくてもよいともいえる。

ただし、機能的な筋肉のうちわけは必要ならばあい・重層的な構造物の「うちわけ」が必要ならばあいには注意を要する。前者は、たとえば、深指屈筋では、1～5 指に対応して筋力を落とす必要が生じることがあるが、その際には筋電図ガイドでそれぞれに対応する部位を探して適切に注射することが求められる。また、後者に関しては、近接する血管・神経などの構造物の刺入を回避するばあいにも有用であるが、重層化する筋群において的確に対象筋にアプローチする際に超音波ガイ

ドで実際に視覚的な確認をおこなうことが必須となるばあいもある。

多量のボツリヌス毒素製剤が使用可能になれば、抗体産生の危険性が強まる。現在日本でもちいられている Botox に関して抗体産生率はきわめて低いとの報告はあるが、抗体測定法についてまだ一定の定見が確立されておらず、その感度・特異度について更なる研究の余地があることは毒素管理の観点からも看過できない問題である。一方で、抗体産生時の対応として、従来は B 型毒素への切りかえも検討されていたが、神経毒素成分のみを精製・抽出して作られる抗原性の低い低分子量ボツリヌス毒素製剤 NTX の開発が進められている。実際に欧米で使用されている Xeomin は Botox と同じ A1 製剤であるが分子量は約 6 分の 1 であり、痙性斜頸に対する治療効果は少なくとも同等、Botox に反応性の落ちた患者にも有効であるという報告もあり、注目される。

多量のボツリヌス毒素製剤使用で懸念されるもう一つの副作用は他部位への拡散である。2008 年、Botox・Dysport・Myobloc による死亡例をふくむ重篤な呼吸器合併症例について FDA の警告が出されている。この点に関しては、A1

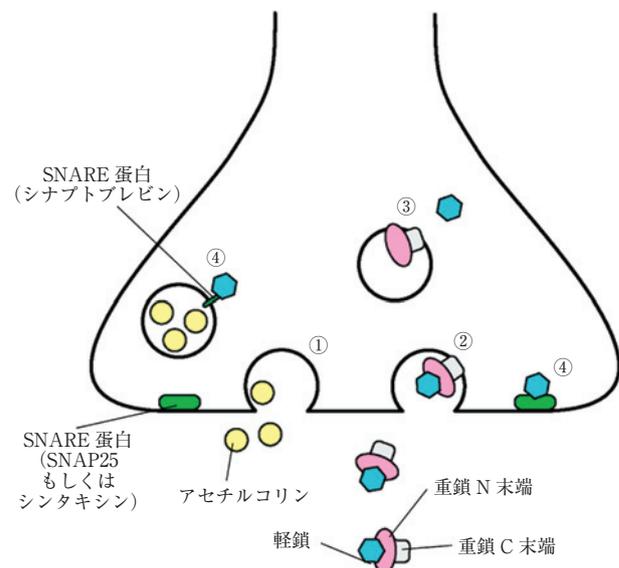


Fig. 1 神経毒素成分の作用機序 (向井洋平先生作成)。

製剤と違って軸索輸送をしない A2 製剤をもちいたより安全な低分子量製剤の開発に期待したい。

※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) Kohda T, Kamata Y, Kozaki S. Endocytosis of Clostridium botulinum type B neurotoxin into rat brain synaptosomes. *J Vet Med Sci* 2000;62:1133-1138.

2) Torii Y, Kiyota N, Sugimoto N, et al. Comparison of effects of botulinum toxin subtype A1 and A2 using twitch tension assay and rat grip strength test. *Toxicon* 2011;57:93-99. Epub 2010 Oct 26.

3) Torii Y, Akaike N, Harakawa T, et al. Type A1 but not type A2 botulinum toxin decreases the grip strength of the contralateral foreleg through axonal transport from the toxin-treated foreleg of rats. *J Pharmacol Sci* 2011;117:275-285. Epub 2011 Nov 26.

Abstract

Molecular mechanism of botulinum toxin therapy for spasticity

Takashi Sakamoto, M.D.

Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

Botulinum toxin acts on the neuromuscular junctions to block the neural transmission, resulting in the relief of hypercontraction of the muscles injected. For the treatment of spasticity, larger muscles in the extremities are the targets of injection. Accurate injections are necessary for the effective botulinum therapy, using electromyography for the precise approach and ultrasonography for the precise detection of muscles in layer. Recent report showed botulinum toxin is delivered via synapse vesicles, which suggests the more acetylcholine release response to the more botulinum toxin. Concerning antibody formation, the less molecular weighted botulinum toxin can be available for the more dosage to treat larger muscles. The diffusion into the muscles or vessels, nerves nearby should be carefully avoided. FDA warning revealed severe respiratory complications including dead cases during usual botulinum toxin therapy. A2, not A1, toxin has a unique character not being transported through axon, which can supply more safer treatment.

(*Clin Neurol* 2012;52:1270-1271)

Key words: botulinum toxin, spasticity
