

＜ Symposium 17-3 ＞ 運動ニューロン興奮性増大は ALS 病態の本質か？
—Fasciculation の電気生理学—

運動神経興奮性増大の観点からみた ALS 病態の解明および治療法の開発

澁谷 和幹¹⁾ 三澤 園子¹⁾ 桑原 聡¹⁾

要旨：広範な線維束性収縮は筋萎縮性側索硬化症（ALS）を特徴づける症状であり、神経原性筋萎縮を呈する疾患の中で ALS にほぼ特異的な所見である。線維束性収縮の多くは下位運動ニューロン軸索遠位部起源であり、軸索の機能障害・興奮性増大を基盤としている。ALS の皮質および下位運動ニューロンおよび軸索の興奮性を評価した研究では、興奮性増大の所見が報告されており、これが運動神経細胞死とかわかっていると推測されている。これらの所見に基づいて、運動ニューロンおよび軸索の興奮性を抑制することにより、ALS の病態進行を抑制できるかを検討するため、メキシレチン塩酸塩をもちいた臨床試験が実施されている。

（臨床神経 2014;54:1086-1088）

Key words：線維束性収縮，解離性小指筋萎縮，興奮性増大，軸索興奮性，Na 電流

筋萎縮性側索硬化症（ALS）において、運動神経興奮性増大と運動神経細胞死には密接な関係があると考えられている。これまで報告されている ALS での下位および上位運動神経興奮性の変化について述べ、興奮性増大という観点からみた病態の解明および治療戦略について考察する。

下位運動ニューロン興奮性増大

広範な線維束性収縮（fasciculation）は ALS を特徴づける症状であり、神経原性筋萎縮を呈する疾患の中で ALS にほぼ特異的な所見であると考えられている。Fasciculation の多くは下位運動ニューロン軸索遠位部起源であり、軸索の機能障害・興奮性増大を基盤としている¹⁾。また、Fasciculation は筋電図検査での運動単位電位の変化に先行するとの報告があり、ALS 病態の早期にみられる現象であると考えられている。これまでわれわれは軸索興奮性測定検査をもちいて、ALS の運動神経では持続性 Na 電流の増加と K 電流の低下がみられることを報告してきた²⁾。これらの変化はいずれも軸索興奮性を上昇させる方向に働くことから、異常な自発発射を誘発して fasciculation を呈していると推定されている。

ALS においては、解離性小指筋萎縮（Split hand）と呼ばれる現象がみとめられることが知られている³⁾。これは、短母指外転筋（APB）や第一背側骨間筋（FDI）といった母指側の筋が萎縮するのに対し、小指側の小指外転筋（ADM）が比較的保たれるという現象であり、ALS に特異的にみとめられる現象であることが知られている。とくに、FDI と ADM は同じ尺骨神経支配であり、同じ C8/Th1 髄節支配であるが、萎縮の程度に差がみとめられる。この現象の病態基盤として、軸索興奮性の関与が推測されている。健常者の APB、FDI、ADM

の軸索興奮性をくらべてみると、APB と FDI は ADM とくらべ、持続性 Na 電流が高く K 電流が低くなっており、APB と FDI は ADM より生理的に興奮性が高いことがわかっている⁴⁾。また、健常者と ALS 患者の APB と ADM の軸索興奮性をくらべてみると、ALS 患者の方が健常者にくらべ興奮性が増大しているが、APB の興奮性増大の差、とくに持続性 Na 電流の差が、ADM のそれより大きいことが報告されている⁵⁾。これより、一個体内において興奮性の高い神経がより興奮性が高まることで、運動神経細胞死を招いているのではないかと推察されている。このような興奮性増大と運動神経細胞死の関係性を示唆する報告は、個体間においてもなされており、軸索興奮性、とくに持続性 Na 電流の高い患者の方が、低い患者にくらべ予後が有意に悪いとされている⁶⁾。

これらのことから、下位運動ニューロンの興奮性増大は運動神経細胞死と深くかかわっていると考えられている。

上位運動ニューロン興奮性増大

ALS の運動皮質興奮性増大を示す報告はいくつかあるが、経頭蓋磁気刺激法をもちいた報告が多い。これまで報告されていることとしては、病初期における刺激閾値の減少、神経伝導検査での複合筋活動電位に対する運動誘発電位比率の増大、Cortical silent period の短縮などであり、いずれも皮質運動野の興奮性増大を示唆する所見である^{7)~9)}。近年、Threshold tracking transcranial magnetic stimulation と呼ばれる新たな手法をもちいた報告がなされており、この手法が他疾患との鑑別に有用であるとの報告や、症状の出現以前から皮質興奮性の増大を観察できるとの報告がなされている。先に挙げた Split hand においても、健常者と ALS 患者の APB と FDI、ADM

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1]

(受付日：2014 年 5 月 23 日)

へ投射する皮質興奮性を比較し、APB と FDI は ADM にくらべ、より興奮性が高まっており、皮質の興奮性が Split hand の病態基盤となっているとの報告もなされている。

興奮性増大の病態基盤・治療戦略

運動神経興奮性増大の病態基盤としては、近年いくつかの報告がなされている。iPS 細胞をもちいた研究では、SOD1, C9orf72, FUS 患者から樹立した iPS 細胞では興奮性が増大しており、K チャネル開口薬を添加すると細胞の生存期間が延長するとの報告がなされている¹⁰⁾。また、Motor neuron cell line に TDP-43 を導入すると、Na チャネルの inactivation が減少し、興奮性が増大するとの報告もなされている。興奮性増大は、グルタミン酸などによるカルシウムの流入を更に増大させたり、代謝要求や酸化ストレスの増大、あるいは Na-K ATPase の駆動亢進とそれにとまなう ATP の過剰消費などを生じ、細胞全体のエネルギー代謝の恒常性維持を破綻させる可能性が考えられる。興奮性増大は、ALS 運動神経細胞死と密接な関係があることが推察される。

われわれはこれらの知見を元に、運動ニューロンおよび軸索の興奮性を抑制することにより、ALS の病態進行を抑制できるかを検討するため、メキシレチン塩酸塩（非選択性 Na チャネル阻害剤）をもちいた臨床試験を現在実施している。ALS 患者 60 名に対し、リルゾール単独内服群とリルゾール + メキシレチン塩酸塩 300 mg の 2 群にランダムに分け、6 ヶ月間の観察をおこなう臨床試験である。今秋には試験が終了し、一定の結論が出るものと予想される。

おわりに

上記電気生理学的検査だけでなく、様々な手法をもちいて、ALS の運動神経興奮性増大と神経細胞死の関係についての知見の蓄積が日々なされている。今後更なる研究の発展により、興奮性増大と神経細胞死の関係が明らかとなり、治療法の開発に繋がっていくことが強く期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Layzer RB. The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle Nerve*. 1994;17:1243-1249.
- 2) Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. *Brain* 2006;129 (Pt 4):953-962.
- 3) Kuwabara S, Sonoo M, Komori T, et al. Dissociated small hand muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis: frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve* 2008;37:426-430.
- 4) Bae JS, Sawai S, Misawa S, et al. Differences in excitability properties of FDI and ADM motor axons. *Muscle Nerve* 2009;39:350-354.
- 5) Shibuya K, Misawa S, Nasu S, et al. Split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis: different excitability changes in the thenar and hypothenar motor axons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:969-972.
- 6) Kanai K, Shibuya K, Sato Y, et al. Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:734-738.
- 7) Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997; 20:1137-1141.
- 8) Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* 2006;129(Pt 9):2436-2446.
- 9) Vucic S, Ziemann U, Eisen A, et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1161-1170.
- 10) Wainger BJ, Kiskinis E, Mellin C, et al. Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons. *Cell Rep* 2014;7:1-11.

Abstract**Motor nerve hyperexcitability in ALS: its pathophysiology and treatment**

Kazumoto Shibuya, M.D., Ph.D.¹⁾, Sonoko Misawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Satoshi Kuwabara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology Graduate School of Medicine Chiba University

Wide-spread fasciculations are prominent clinical features in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), specifically seen in ALS among disorders with neurogenic muscle atrophy. Fasciculations frequently arise from the motor nerve terminals, and the hyperexcitability of motor axons appears to constitute the pathophysiology of the disease. Neurophysiologic investigations of the upper and lower motor neurons/axons have shown increased excitability. The altered excitability is supposed to relate to motor neuron death. Based on these findings, a clinical trial of mexiletine (non-selective sodium channel blocker) is ongoing.

(Clin Neurol 2014;54:1086-1088)

Key words: fasciculation, split hand, hyperexcitability, axonal excitability, sodium current
