

## ALS 患者における咬筋の萎縮と咀嚼障害の治療法の考案

大阪大学大学院歯学研究科 口腔外科学第一教室

関 壮樹

### 1. 諸言

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動ニューロンの変性を伴った重篤な筋の萎縮を伴う難病であり、病気の進行に伴い咀嚼障害が生じ、栄養状態が悪化し死に至る。有効な治療薬がない ALS 患者にとって、咀嚼障害を治療することは患者の生命予後に直接影響する。

申請者は、乳幼児期 ALS モデルマウス (SOD1-G93A) で、咀嚼運動を制御する三叉神経一次感覚ニューロン (MesV) が発火異常を起こすことを報告した<sup>1,2)</sup>。また進行期 ALS モデルマウスでは、咀嚼サイクルの延長を伴った咀嚼障害が生じ、咀嚼障害が体重減少と関連することを報告した。しかしながら ALS 患者において、咀嚼筋の萎縮が病期のどの時期より起こり、骨格筋の萎縮と比較し、どのような違いがあるのか現在まで不明である<sup>3)</sup>。咀嚼筋の萎縮を解明し、咀嚼障害を治療することは、ALS 患者の栄養状態を改善するだけでなく、現在までまったくもって未知である ALS の病態の解明につながると考える<sup>4)</sup>。

### 2. 方法

#### 2.1 ALS 患者の CT 画像を用いた咬筋の体積変化の解析

本研究では、ALS 患者で経時的に撮影された CT 画像より、咀嚼運動の代表筋として咬筋、歩行運動の代表筋として大腿四頭筋、肘関節の屈曲運動の代表筋として上腕二頭筋を抽出、Synapse Vincent を用いて三次元画像解析を行い、各筋の体積を経時的に計測する。咬筋の体積変化と大腿四頭筋、上腕二頭筋の体積変化を比較することで、咬筋の萎縮が他の骨格筋より早期に進行するのか否かの判定を行う。

#### 2.2 ALS モデルマウスにおける咬筋萎縮の経時的変化

ALS モデルマウスのマイクロ CT 撮影について、撮影画像を確認するとともに、咬筋の経時的な体積変化を観察することで、咬筋体積が正確に計測できているか判定する。他の骨格筋の体積計測についても同様に判定する。ALS モデルマウスにおいて、咬筋体積は、他の骨格筋体積と比較し、経時的変化に差異を認めるのか検討する。

### 2.3 ALS モデルマウスにおける咬筋機能の経時的変化

咬筋機能について、摂食行動の撮影条件が一定で、適切であるか確認する。摂食開始時間、摂食時間、開閉口時間を計測し、経時的変化を観察する。トレッドミル、握力測定については文献を参考に、妥当な実験条件であることを確認した上で実施し、咬筋の機能とその他骨格筋の機能の経時的変化について判定する（図 1）。

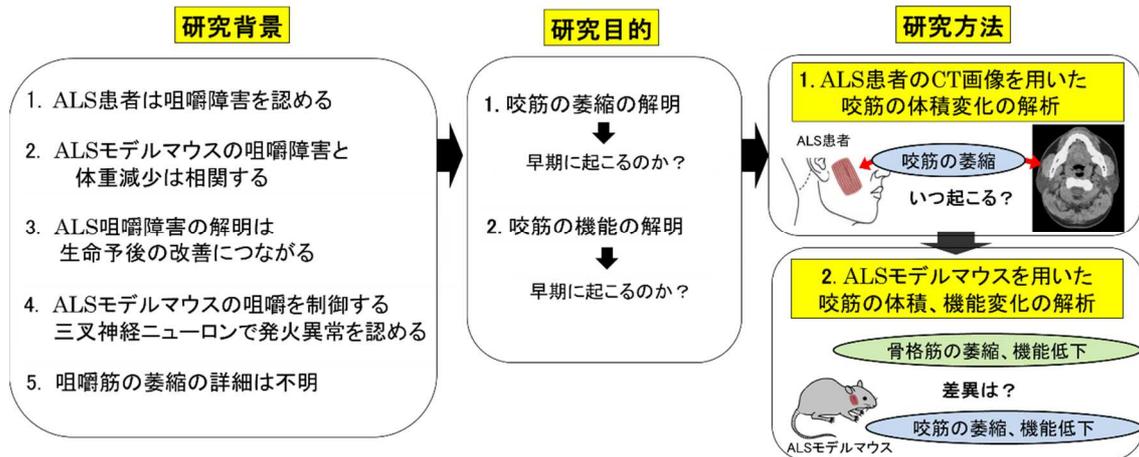


図 1 研究の概要

### 3.結果

#### 3.1 ALS 患者の CT 画像を用いた咬筋の体積変化の解析

ALS 患者 19 人について、受診後と 12 ヶ月後の咬筋、大腰筋、上腕二頭筋の体積についてそれぞれ比較したところ、上腕二頭筋では 21%の減少であったが、大腰筋では 11%、咬筋は 3%の減少にとどまった（図 2）。各筋の機能において、ALS Functional Rating Scale（ALSFRRS-R）では上腕二頭筋のスコアの減少が大きく、咀嚼運動の減少はわずかであった。

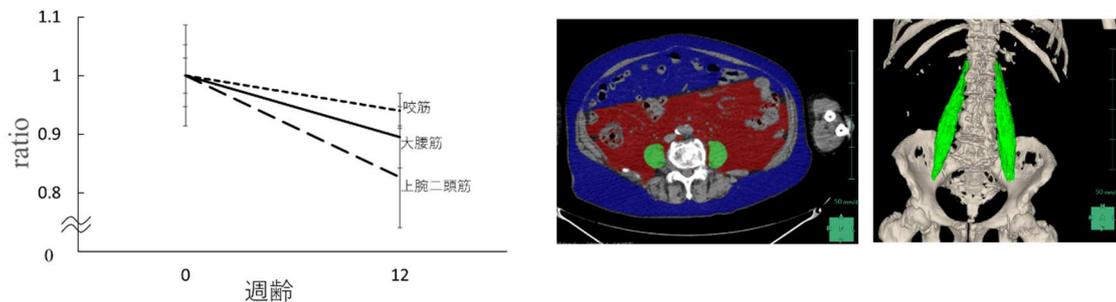


図 2 ALS 患者における骨格筋体積変化

#### 3.2 ALS モデルマウスにおける咬筋萎縮の経時的変化

ALS モデルマウス 8 匹について、生後 4 週齢より咬筋、前肢、後肢の体積を 2 週間ごとに

測定、野生型マウス 8 匹と比較検討した。前肢、後肢ともに ALS モデルマウスは 8 週齢より体積減少を示し、16 週齢以降急激な体積減少を認めた。咬筋は 14 週齢まで体積増加を認め、14 週齢以降体積減少し、18 週齢以降は急激な体積減少を認めた (図 3)。

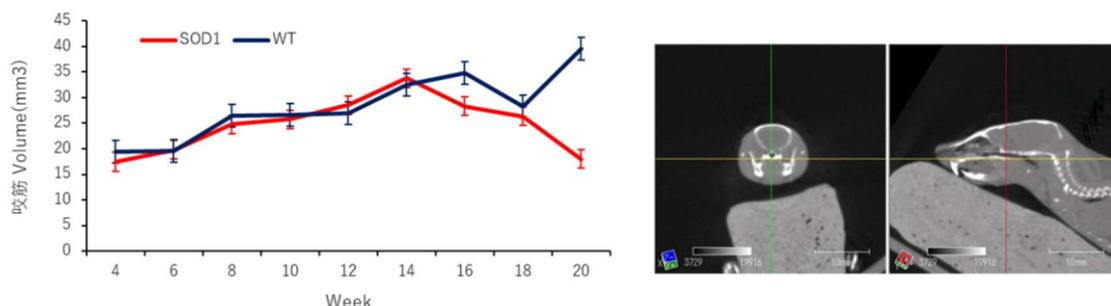


図 3 ALS モデルマウスの咬筋体積変化

### 3.3 ALS モデルマウスにおける咬筋機能の経時的変化

生後 4 週齢から 2 週間ごとに、a) 摂食機能 (咀嚼量、摂食時間)、b) 運動機能 (トレッドミルによる走行距離、時間)、c) 握力 (前肢のみ、四肢、ぶら下がりテスト)、d) 体重について測定を行った。ALS モデルマウスの摂食量については野生型マウスと比較し、有意な変化を認めなかったが、摂食時間について、ALS モデルマウスでは 12 週齢以降有意な延長を認めた。運動機能、握力について、10 週齢以降で運動機能の低下を認めた。体重について ALS モデルマウスでは、16 週齢まで増加を認めたが、16 週齢以降減少に転じた。野生型マウスの体重は増加を続けた (図 4)。

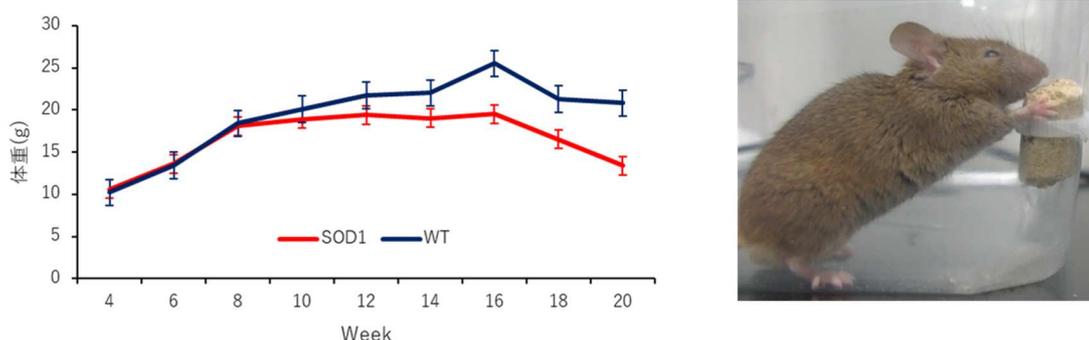


図 4 ALS モデルマウスの体重変化

## 4. 考察

ALS 患者の咬筋体積は、上腕二頭筋や大腰筋と比較し 1 年間における体積減少量が有意に少なかったことから、咬筋萎縮は四肢や体幹の骨格筋と比較し進行速度が遅い可能性が示唆された。ALS マウスを使った経時的な筋体積、筋機能変化の計測では、咀嚼筋体積変化、機能変化とともに、四肢骨格筋と比較し萎縮速度が遅く、筋機能も温存されていることが判明した。また、体重も病期の終盤まで減少せず、咀嚼筋の萎縮、筋機能低下と随伴して体

重減少が生じていた。以上の研究から、咀嚼筋は ALS 進行の過程において、比較的筋機能・筋体積が温存されることが判明し、ALS の体重減少に影響を与える可能性が示唆された。今後、咀嚼筋が温存されるメカニズムを解明することで、ALS 進行抑制に寄与する可能性がある。

## 5.結語

本研究から咀嚼筋は ALS 進行の過程において、比較的筋機能・筋体積が温存され、ALS の体重減少に影響を与える可能性が示唆された。今後、咀嚼筋が温存されるメカニズムを解明することで、ALS 患者の栄養状態を改善し、ALS 進行抑制に寄与する可能性がある。

## 6.文献

- 1) Seki S, Yamamoto T, Quinn K, Spigelman I, Pantazis A, Olcese R, Wiedau-Pazos M, Chandler SH, Venugopal S. Circuit-Specific Early Impairment of Proprioceptive Sensory Neurons in the SOD1G93A Mouse Model for ALS. *J Neurosci*. 2019;39(44):8798-8815.
- 2) Venugopal S, Hsiao CF, Sonoda T, Wiedau-Pazos M, Chandler SH. Homeostatic dysregulation in membrane properties of masticatory motoneurons compared with oculomotor neurons in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2015;35(2):707-20.
- 3) Lever TE, Gorsek A, Cox KT, O'Brien KF, Capra NF, Hough MS, Murashov AK. An animal model of oral dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 2009;24(2):180-95.
- 4) Simione M, Wilson EM, Yunusova Y, Green JR. Validation of Clinical Observations of Mastication in Persons with ALS. *Dysphagia*. 2016;31(3):367-75.

## 7.成果発表

### 学会発表

- ・ Soju Seki, Early impairment of Mes V neuron comparing other types of sensory neurons in ALS model mouse. *Oral Science*. Osaka University 2021.
- ・ 関 壮樹, 田中 晋, 山田早織, 石井庄一郎, 古郷幹彦. 摂食関連神経ペプチドによる三叉神経中脳路核ニューロン周波数応答特性の神経修飾作用. 第 25 回 口腔顔面神経機能学会総会学術集会. 大阪歯科大学. 2022.