

論 文 内 容 要 旨

題目 Comparison between botulinum neurotoxin type A2 and type A1 by electrophysiological study in healthy individuals  
(健常人における A1 型と A2 型のボツリヌス神経毒素の電気生理学的検査による比較)

著者 Yohei Mukai, Yoshimitsu Shimatani, Wataru Sako, Kotaro Asanuma, Hiroyuki Nodera, Takashi Sakamoto, Yuishin Izumi, Tomoko Kohda, Shunji Kozaki, Ryuji Kaji  
平成 26 年発行 Toxicon に掲載予定

内容要旨

ボツリヌス毒素は、神経筋接合部に作用しアセチルコリンの遊離を妨げ、筋を弛緩させる。食中毒の原因となる一方、精製した毒素は痙縮、ジストニア、半側顔面痙攣、過活動膀胱などに対して医療目的で利用されている。現在本邦で最もよく使われているボツリヌス毒素製剤は A1 型ボツリヌス毒素 (onabotulinumtoxinA、商品名ボトックス<sup>®</sup>) である。徳島大学神経内科、大阪府立大学大学院生命環境科学研究科感染症制御学講座、化学及血清療法研究所 (化血研) は A2 型ボツリヌス毒素の毒素成分の (botulinum neurotoxin subtype A2: A2NTX) の精製に成功した。化血研にて握力 (ラット) や筋張力 (ラット・サル) で評価すると、いずれも A2NTX がボトックス<sup>®</sup> より約 2 倍効果が強いという結果が得られた。ラットを対象とした実験では A2NTX はボトックス<sup>®</sup> より拡散しにくいとの結果が得られた。A2NTX はボトックス<sup>®</sup> よりも効果が強く、かつ筋弛緩効果が及ぶ範囲がより限局する安全性の高い毒素製剤となりうると考えられた。

A2NTX を人体に投与した報告はなく、治療用量を患者に投与する前に最低限の安全性を確認する必要がある。本研究では健常人に A2NTX を少量投与し効果・安全性をボトックス<sup>®</sup> と比較検討することを目的とした。

本研究は健常人 8 名 (男性 7 名、女性 1 名、27-46 歳、平均 34.3 歳) を対象とした。安全性確保のため、毒素は筋力低下を生じさせないが電気生理学的検査では効力を検出できると予想される投与量を設定した。A2NTX 6.5 単位を短趾伸筋 (EDB) に注射し、16 週間後にボトックス<sup>®</sup> 10 単位を対側の EDB に注射した。効果は複合筋活動電位 (Compound muscle action potential: CMAP) の振幅の変化で評価した。両側の EDB、母趾外転筋 (AH)、小趾外転筋 (ADM) の

## 様式(8)

CMAP を、注射前（基準値）、注射の 1 日後、3 日後、7 日後、14 日後、28 日後、56 日後、84 日後、112 日後に測定した。注射後の CMAP は、注射前の基準値を 100%として算出した（%CMAP=CMAP 測定値/基準値×100）。

注射側 EDB の%CMAP は 14 日後に最も低下した（A2NTX  $32.9 \pm 19.5\%$ 、ボトックス<sup>®</sup>  $30.9 \pm 12.3\%$ ）。両毒素とも同筋の%CMAP は以後緩徐に回復したが 112 日後においても 80%以下であった。その他の筋（両側の AH および ADM と、対側の EDB）の%CMAP は、ボトックス<sup>®</sup>投与 28 日後で注射同側の AH のみ若干の低下がみられた以外は、明らかな変動はなかった。

このように、6.5 単位の A2NTX と 10 単位のボトックス<sup>®</sup>はほぼ同等の効力を有していることを示した。また、ボトックス<sup>®</sup>投与 28 日後の注射同側 AH の%CMAP 低下は、毒素の拡散を反映している可能性が考えられた。

本研究はヒトに A2NTX を投与した最初の報告である。しかしながら、今回の研究は電気生理学的検査での評価であり、臨床的に意義のある程度の筋弛緩作用や副作用を A2NTX とボトックス<sup>®</sup>で比較するには、患者を対象とした治療用量での試験を行う必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1204号	氏名	向井 洋平
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 永廣 信治 副査 後藤 惠		

題目 Comparison between botulinum neurotoxin type A2 and type A1 by electrophysiological study in healthy individuals  
(健常人における A1 型と A2 型のボツリヌス神経毒素の電気生理学的検査による比較)

著者 Yohei Mukai, Yoshimitsu Shimatani, Wataru Sako, Kotaro Asanuma, Hiroyuki Nodera, Takashi Sakamoto, Yuishin Izumi, Tomoko Kohda, Shunji Kozaki, Ryuji Kaji  
平成 26 年発行 Toxicon に掲載予定  
(主任教授 梶 龍兒)

要旨 精製した A 型と B 型のボツリヌス毒素は医療また美容目的で広く利用されている。現在、本邦の医療現場で最もよく使われるボツリヌス毒素製剤は A1 型ボツリヌス毒素 (onabotulinumtoxinA、商品名ボトックス®) である。過去の動物実験から得られた知見では、A2 型ボツリヌス毒素の毒素成分 (botulinum neurotoxin subtype A2: A2NTX) はボトックス®よりも強い効果を有するにも関わらず、筋弛緩効果の及ぶ範囲が比較的限局するため、より安全性の高い毒素製剤となりうる可能性が示唆されている。

これまでに A2NTX を人体に投与した報告はなく、臨床応用前にヒト生体に対する力価と最低限の安全性を確認する必要がある。そこで申請者らは、健常人に A2NTX とボトックス®を少量投与し、両毒素の効果・安全性を比較検討することを目的とし、本研究を実施した。

健常人 8 名を対象に A2NTX 6.5 単位を片側短趾伸筋に注射し、

16週間後にボトックス® 10単位を対側の短趾伸筋に注射した。筋弛緩効果は複合筋活動電位 (Compound muscle action potential: CMAP) の基準値に対する比率 (%CMAP) で評価し、両側の短趾伸筋の %CMAP を、A2NTX あるいはボトックス®を注射した後、それぞれ 16週間追跡した。さらに、毒素の拡散効果をみる目的で、短趾伸筋に隣接する母趾外転筋および小趾外転筋の %CMAP の変化についても同様の追跡観察を行った。得られた結果は以下の通りである。

1. A2NTX またボトックス®注射側短趾伸筋の %CMAP は 14 日後に最も低下した [A2NTX 投与側 :  $32.9 \pm 19.5\%$  ( $n = 8$ )、ボトックス®投与側 :  $30.9 \pm 12.3\%$  ( $n = 8$ )]。
2. 両毒素とも注射側短趾伸筋の %CMAP は 14 日目以降緩徐に回復したが 112 日後においても 80% 以下であった。
3. 母趾外転筋の %CMAP において、ボトックス®注射側が A2NTX 注射側より低い傾向がみられ、28 日目において統計学的有意差 ( $P < 0.05$ , Student's two-sided *t*-test) が認められた。

以上の結果より、A2NTX (6.5 単位) とボトックス® (10 単位) はほぼ同等の効力を有していることが判明した。さらに、A2NTX ではボトックス®に較べて筋弛緩効果の及ぶ範囲がより限局しているものと推察された。本研究は、ヒトに A2NTX を投与した最初の報告であり、ボトックス®と比較して効果・安全性で優れたボツリヌス毒素製剤を開発できる可能性を示唆している。今後のボツリヌス毒素を用いた治療法の発展に寄与するものであり、臨床神経学的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。