

＜50周年記念シンポジウム—5＞～飛躍の未来に向けて～

## トランスレーショナルリサーチに向けての発展

### 神経変性疾患の病態抑止治療（分子標的治療）の開発に向けて

祖父江 元

（臨床神経，49：747—749，2009）

Key words：分子標的治療，臨床試験，神経変性疾患，球脊髄性筋萎縮症（SBMA），リユープロレリン酢酸塩

#### 1. 神経変性疾患の病態抑止治療（分子標的治療）への期待 —基礎研究—

神経疾患には根本的な治療法の確立されていないものが多いが，その代表が神経変性疾患である。これまでの50年で，これらの疾患に対してCT・MRIによる画像診断の技術が開発され，さらに1990年代には数多くの原因遺伝子が同定され，トランスジェニックマウスをはじめとする動物モデルの開発と解析が猛烈な勢いで進められた。しかし，これまでに神経変性疾患に臨床応用されてきた薬剤はほんの僅かであり，そのほとんどはL-dopaに代表される補充療法であって，疾患の病態を確実におさえる根本治療法ではない。今後この状況を打開するためには，基礎・臨床が両輪となって治療法確立に向けての研究を進め，臨床試験によりその成果の検証を推進していく必要がある。

治療法開発のはじまりは，基礎研究による病態解明と治療法の探索からである。血液悪性腫瘍における分子標的治療の展開を例に考えてみると，1973年にヒト癌遺伝子*ras*が発見され，1980年代からは癌抑制遺伝子発見等に代表される病態解明と標的分子の開発が進んだ。しかし，基礎研究成果の臨床応用にはしばらく時間が必要であった。2000年代になってようやくレチノイン酸，イマチニブ（c-Abl kinase 阻害剤）等の分子標的治療が臨床現場で使用されるようになり，現在，生存率，寛解率の大幅な改善に繋がっている。神経変性疾患の治療を考える上で，血液悪性腫瘍の分子標的治療から学ぶところは，確実な標的分子の発見による確実な臨床効果であり，今後も神経領域におけるさらなる基礎研究の推進が期待される。

#### 2. 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する取り組み —病態抑止治療（分子標的治療）の例—

われわれは運動ニューロン疾患であるSBMAに対し，動物モデルの作製・病態解析から治療法開発・応用へと研究を進めてきた。SBMAの原因は，アンドロゲン受容体（AR）第1エクソン内のCAGくりかえし配列の異常延長である。

SBMAの病因タンパク質であるARの細胞内局在は，リガンドである男性ホルモンの濃度に大きく影響される。ARは通常不活化された状態で細胞質に存在するが，リガンドである男性ホルモンの存在下では核内へと移行する。モデル動物としてCAGくりかえし数が97に延長したヒト全長ARを発現するマウスを作製し症状の重症な雄マウスに対し去勢を行ったところ，血清テストステロン濃度は測定感度以下に著減し，それとともに脊髄運動ニューロンなどの核内に集積する変異ARの量はいちじるしく減少し，運動障害などの症状も劇的に改善した。去勢による症状の軽減に基づきLHRHアナログであるリユープロレリンをモデルマウスに投与したところ，去勢した時と同様に症状や病理所見が劇的に改善した。リユープロレリンの投与によりテストステロン分泌が抑制されたことで変異ARの核内移行が阻害され，去勢際と同様に病態の進展が抑止されたと考えられる。

マウスモデルでの結果に基づき，われわれはSBMA患者に対するリユープロレリンのプラセボ対照比較試験を実施した。その結果1年間のリユープロレリン投与により陰囊皮膚における変異ARタンパク質の核内集積が有意に抑制され，血清CKが有意に減少した。またリユープロレリンを継続して3年間投与することにより機能スケール（ALSFRS-R）の増悪が抑止されることが明らかとなった。さらにリユープロレリンを2年半使用したSBMA患者の剖検標本を検討したところ，陰囊皮膚だけでなく病変部位である橋・頸髄においても変異ARタンパク質の核内集積が低下していることが示唆された。以上の結果から，本薬剤はSBMA患者においても病態を抑止するものと期待され，多施設共同医師主導治験が進められている。

本治療法開発の過程でわれわれは，基礎研究，臨床試験から医師主導治験へと進むことができた。その中でとくに医師主導治験においては，医療実施施設との連絡・意見調整，有害事象対応，CRO（開発業務委託機関）などの外部機関との連携，患者対応等，膨大な労力が必要であり，基礎研究，自主臨床試験とくらべかなりの人員，インフラ，費用が必要であることを実感している。

### 3. 神経変性疾患の病態抑止治療 (分子標的治療) 開発の推進 —臨床研究—

神経変性疾患の分子標的治療開発の推進のため、臨床研究の推進には何が必要であろうか。臨床研究においては、治療法開発を念頭に入れた観察研究を進めることが要求される。論文数でみる日本の基礎医学研究は世界第4位と欧米各国に互角に戦っているのに対し、残念ながら主要ジャーナルにおける臨床研究論文数は世界18位と大きく出遅れている。この背景には欧米において臨床試験をサポートするシステムが質量ともに整備されていることが挙げられる。

神経変性疾患は緩徐進行性のことが多く、治療法の有効性を評価するためには長期間の観察期間が必要である。このため、臨床像を長期間観察し、客観的指標をもちいて自然歴を明らかにすることや、薬効評価にもちいるためのバイオマーカーを確立することが当面の課題である。また、今後の研究推進に向けて、国内外の共同研究によりデータを蓄積し、バイオリソースとして活用することも有用と考えられる。

治療法の検証の場である臨床試験をめぐる今後の方向性としては、国際共同治験への参画によって方法論とシステムを導入することや、治療研究を活性化するための恒常的なインフラ整備が挙げられる。臨床試験は他の研究にくらべ多くの労力を必要とするため、治験コーディネーター (CRC) や生物統計専門家と連携し、NPO や企業による業務の分担を進める必要がある。また、臨床試験に必要な多額の費用に関してはほとんどが外部機関への委託費であり、CRC の人件費等、従来の科研費では対応困難な例も多い。科研費の枠組みの改変も今後の課題といえよう。さらに、若手研究者の臨床研究への動機づけも大切であり、今後はキャリアパスに結びつく

評価が必要になってくると考えられる。

最後に臨床研究を推進するための教育について述べたい。臨床研究に関する教育について、本邦においては未だ完全に整備されているとはいえず、①医学生・大学院生・医師を対象とした試験デザイン、生物統計、疫学研究、法規、倫理、他のコースワーク作り、②患者・患者会を対象とした啓発、③薬学学生・大学院生をふくめた人材育成が急務であり、今後数十年の成果に直接反映されるもっとも重要なこととも捉えられる。

治験のパラダイムがほぼ確立されている高血圧、がん、糖尿病といった疾患群とくらべ、神経変性疾患の病態抑止治療は臨床試験のパラダイムが未だ確立されておらず、現在日本が世界をリードできるチャンスが残されている大きなチャレンジ領域ともいえる。基礎・臨床が両輪となつての治療法開発は、日本神経学会が今後目指していく一つの方向性といえるのではないだろうか。

#### 文 献

- 1) Katsuno M, Adachi H, Kume A, et al: Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron* 2002; 35: 843—854
- 2) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, et al: Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med* 2003; 9: 768—773
- 3) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, et al: Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 2009; 65: 140—150

**Abstract****Molecular-targeted therapy for neurodegenerative diseases**

Gen Sobue, M.D.

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Neurodegenerative diseases have been construed as incurable disorders. However, therapeutic development for these diseases is now facing a turning point: analyses of cellular and animal models have provided insights into pathogenesis of neurodegenerative diseases, and have indicated rational therapeutic approaches to them. Therefore, how to realize molecular targeted therapy for neurodegenerative diseases is becoming one of the most challenging issues in the clinical neurology. Primarily, pathophysiological understanding of the disease from basic science is the first step. For the successful clinical trials, effective trial design, sufficient economic and social support, and education are indispensable. The development of androgen deprivation therapy for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a representative study in this field. SBMA is a hereditary neurodegenerative disease caused by expansion of a trinucleotide CAG repeat in the first exon of the androgen receptor (AR) gene. There is increasing evidence that testosterone, the ligand of AR, plays a pivotal role in the neurodegeneration in SBMA. The striking success of androgen deprivation therapy in SBMA mouse models has been translated into phase 2, and then phase 3, clinical trials.

(Clin Neurol, 49: 747—749, 2009)

**Key words:** molecular-targeted therapy, clinical trial, neurodegenerative diseases, spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), leuprorelin acetate

---