

表 1 :

北米の自然史縦断的解析における UMSARS-ME スコアの 1 年間の変化から推定される治療改善度と必要症例数

| 初期値 Mean (SD) | 1年後 Mean (SD) | Absolute change | 相関係 数(ρ) | 治療前 後の測 定値の 差(δ) | 治療に よる改 善度 (%) | Power | |
|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | | | 90% $\beta=0.9$ | 80% $\beta=0.8$ |
| 24.0 (7.0) | 28.5 (7.2) | 4.5 | 0.74 | 0.225 | 5% | 9726 | 7264 |
| | | | | 0.45 | 10% | 2432 | 1816 |
| | | | | 0.90 | 20% | 609 | 455 |
| | | | | 1.13 | 25% | 390 | 291 |
| | | | | 1.49 | 33% | 224 | 167 |
| | | | | 2.25 | 50% | 98 | 73 |

May らの文献⁴⁾をもとに症例数を検討した。

初期と 1 年後に 1 回ずつ評価した場合の必要症例数。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班

平成 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】 遺伝性 SCD の自然史研究 米国の取り組み

【演 者】 水澤英洋

【所 属】 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学、脳統合機能研究センター

【要 約】

米国では、NIH の Rare Disease Clinical Research Network (RDCRN) の一つとして、フロリダ大学医学部神経内科の Tetsuo Ashizawa 教授を代表とする、Clinical Research Consortium for Spinocerebellar Ataxias (CRC-SCA) が活動しており、その一つとして、Natural History and Genetic Modifiers in Spinocerebellar Ataxias というプロトコールがある。このグループのメンバーは、Ashizawa 教授の他、S. H. Subramony (U Florida)、G. Wilmot (Emory U)、C. Gomez (U Chicago)、K. Bushara (U Minnesota)、T. Zesiewicz (U South Florida)、H. Paulson (U Michigan)、S. Pulst (U Utah)、S. Perlman (U California LA)、S. Ying (Johns Hopkins U)、J. Schmahmann (Harvard U)、J. Krischer (U South Florida) からなる。

この研究の 1 次研究目標は SCA1, 2, 3 および 6 の進行度合の解明であり、2 次研究目標は家庭で行う新しい運動障害テストの妥当性と感度の確立、発症年齢、表現形、進行度合に影響する遺伝的修飾因子の発見である。目標症例数は 800 例、6 歳とそれ以上の患者を含め、常染色体劣性、伴性劣性、ミトコンドリア病は除外している。評価尺度は、SARA 点数、25 フィート歩行時間、9 穴ペグボードテストである。評価項目は、病歴、発症年齢、神経学的診察、SARA (CRC_SCA)、Functional Staging (Stage 0~Stage 6.0)、Timed テスト (9HPT、T25-FW)、UHDRS、Composite Cerebellar Functional Severity Score (CCFS)、SCA Functional Index (SCAFI) [T8MW, 9HPT, PATA rate (speech)]、SF-36n、SF-12、EQ-5D、Step Activity Monitor (SAM)、Click テスト、遺伝子検査、遺伝的修飾因子：(CAG)n、(Repeats)n、SCA 関連遺伝子、その他である。神経学的診察は、**Ophthalmologica Findings** [Gaze-evoked horizontal nystagmus、Gaze-evoked vertical nystagmus、Slow saccades、Broken up smooth pursuit、Square wave jerks on fixation:、Hypometric saccades、Hypermetric saccades、Ophthalmoparesis (horizontal)、Ophthalmoparesis (vertical)、Diplopia、Abnormal visual acuity、Optic atrophy]、**Other Cranial Nerve Findings** (Poor cough、Dysphagia)、**Muscle Atrophy** (Face/Tongue、Upper limbs proximal、Upper limbs distal、Lower limbs proximal、Lower limbs distal)、**Fasciculation** (Face/Tongue、Upper limbs、Lower limbs)、**Paresis** (Face/Tongue、Upper

limbs proximal、Upper limbs distal、Lower limbs proximal、Lower limbs distal)、Spasticity (Gait、Upper limbs、Lower limbs)、Chorea/dyskinesia (Face/Tongue、Neck、Trunk、Upper limbs、Lower limbs)、Dystonia (Face/Tongue、Neck、Trunk、Upper limbs、Lower limbs)、Tremor (Resting Tremor、Postural Tremor) 、Vibration Loss (Right foot、Left foot)、Reflexes (Biceps、Patellar、Achilles)、Extensor plantar reflex、Other Dysfunction (Cognitive dysfunction:、Urinary dysfunction)、Myoclonus (Face/Tongue、Trunk、Upper limbs、Lower limbs)、Rigidity (Axial、Upper limbs、Lower limbs) から成る。

以上、米国のRDCRNの中でのCRC-SCAの自然歴研究の取り組みを紹介した。これらの評価スケールは先行していた欧州の研究EuroSCAに準拠して決めたとのことであり、我々の評価スケールと共通しているものも多い。当研究班では、SCA3、SCA6の研究が行われ、MSAについては現在も進行中であるが、今後、研究を進めるにあたり、共通プロトコールの使用、共同臨床試験の実施など、米国およびEUあるいはアジアの他の国々の取り組みと協調すべきであると思われる。

謝辞

フロリダ大学医学部神経内科のT. Ashizawa教授にはCRC-SCAについていろいろご教示いただいた。ここに感謝の意を表する。

参考資料：なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班
平成 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】 遺伝性 SCD の自然史研究 ヨーロッパと日本の取り組み

【演 者】 安井建一 中島健二

【所 属】 鳥取大学脳神経内科

【要 約】

これまで遺伝性 SCD の自然史研究は延長レポート数と相関する発症年齢や大まかな病期、予後の把握にとどまり、詳細な自然史、特に縦断的变化は充分把握されているとは言えない。自然史研究は患者の現状を明らかにし、予後予測を可能にするとともに、今後新規治療法が開発された際の基礎情報を得ることができる重要な研究である。ヨーロッパでは遺伝性 SCD 患者を対象とした大規模な自然史研究 (EUROSCA) が行われており、その研究結果を紹介した。また、運動失調班が 2007 年から行ってきた MJD・SCA6 の自然史に関する多施設共同研究を EUROSCA と対比しながら提示し、今後の遺伝性 SCD の自然史研究の問題点や課題を検討した。

EUROSCA はドイツを中心とした 10 か国 18 施設の大規模な共同研究で 2005, 2006 年に 526 例の SCD 患者 (SCA1 : 117 例, SCA2 : 163 例, SCA3/MJD : 139 例, SCA6 : 107 例) を登録し、発症年齢など基本情報収集と遺伝子を収集し原因遺伝子レポート数を確認、SARA による失調症状評価、INAS による非失調症状を追跡調査するとともに、小規模な MRI 評価、QOL 評価、神経精神的評価などを並行して行った複合的な自然史研究である。主たる追跡調査は SARA, INAS を用いて行われ、これまで 2 年の経過を報告している。登録時横断研究として SARA, INAS に影響を与える因子を疾患毎に解析し、レポート数、年齢、罹病期間に相関があることを報告している (SCA3/MJD : レポート数、罹病期間, SCA6 : 罹病期間, 年齢)¹⁾。縦断研究では 2 年間の経年変化から、SARA に影響を与える因子を解析し、疾患によっては有意な結果 (SCA1 : レポート数, SCA2 : 発症年齢) を得ているが、疾患の性質上調査期間が短すぎ、十分な解析には至っていない²⁾。

運動失調班の MJD・SCA6 の自然史研究は 2007, 2008 年に登録し、特定疾患調査個人票 (個票) を有効利用し、過去の個票を用いた後ろ向き調査と SARA や ICARS による失調症状評価と Barthel Index による ADL 評価を行う前向き調査である³⁾。MJD 44 例, SCA6 50 例を登録し、登録時横断調査では SARA や ICARS に影響与える因子は EUROSCA と類似した結果を得た。また、後ろ向き研究と前向き研究は連続性があり、大まかな評価ではあるが経年変化を把握するのに個票は役立っていた。3 年間の前向き縦断研究による失調症状変化 (Δ ICARS もしくは Δ SARA) に影響を与える因子

として、MJD でリピート数、発症年齢、基礎 ICARS、SCA6 で基礎 SARA が有意な相関関係を持っていた。本研究から失調スコアの経年変化など自然歴としての情報が得られた。一方、治験に応用できる情報としてはいまだ不十分と考えられた。

数年～5 年単位で悪化していく緩徐進行性の変性疾患の自然史を把握するためには症例数を多く集めるとともに、調査を長期間継続することが重要である。また、鋭敏であるとともに安定した運動失調スコアが必要である。今後の自然史研究の課題として、調査スコアの選択、研究目的、研究デザインが重要であると考えられた。

【参考資料】

- 1) Schmitz, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*. 2008 Sep 23;71(13):982-9.
- 2) Jacobi H, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: A 2-year follow-up study. *Neurology*. 2011 Sep 13;77(11):1035-41.
- 3) 安井建一・他: Machado-Joseph 病, 脊髄小脳失調症 6 型の自然史に関する多施設共同研究 (2010 年度報告) . 運動失調症に関する調査研究班 2010 年度報告書.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班

平成 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】 治験を目指す自然歴研究の経験から

【演 者】 祖父江 元

【所 属】 名古屋大学神経内科

【要 約】

これまでの神経変性疾患に対する治療は、パーキンソン病に対する l-dopa やアルツハイマー病に対するアセチルコリン療法など補充療法がメインであった。しかしながら、近年の急速な分子医学の発展により、神経変性疾患においても病因標的分子に対する病態抑止療法が現実的なものとなってきている。

神経変性疾患において、これまでの補充療法はその効果が比較的短期間で観察できるために、治験を計画する際にその効果を臨床症状の観察によって評価が可能であり、また観察期間も短期間で行うことが可能であった。

しかしながら、病態抑止療法を考慮した場合、その効果が長期間の観察により始めて評価できると考えられ、これまで行われてきた補充療法と同様の治験方法ではその効果を示すことが難しい。病態抑止療法に対する治験を考慮するには、各々の疾患に対する正確な前向き自然歴研究を行い、その結果から治験に必要なサンプルサイズ、患者数、評価指標、エンドポイント、治験期間などを決定する必要がある。

そこで、現在行われている筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する自然歴研究 (Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research: JaCALS) を例にとり、今後の治験を目指した自然歴研究について考察したい。

JaCALS は全国 22 施設の協力のもと、ALS 症例を遺伝子情報、臨床情報を同時に調査する画期的な前向きコホート研究であり、現在 500 例を超える症例の follow up を行っている。JaCALS の最大の特徴は Clinical research coordinator により 3 カ月毎に電話で臨床情報を取得することであり、この方法を採用することにより 90%以上と高い追跡率が可能であった。

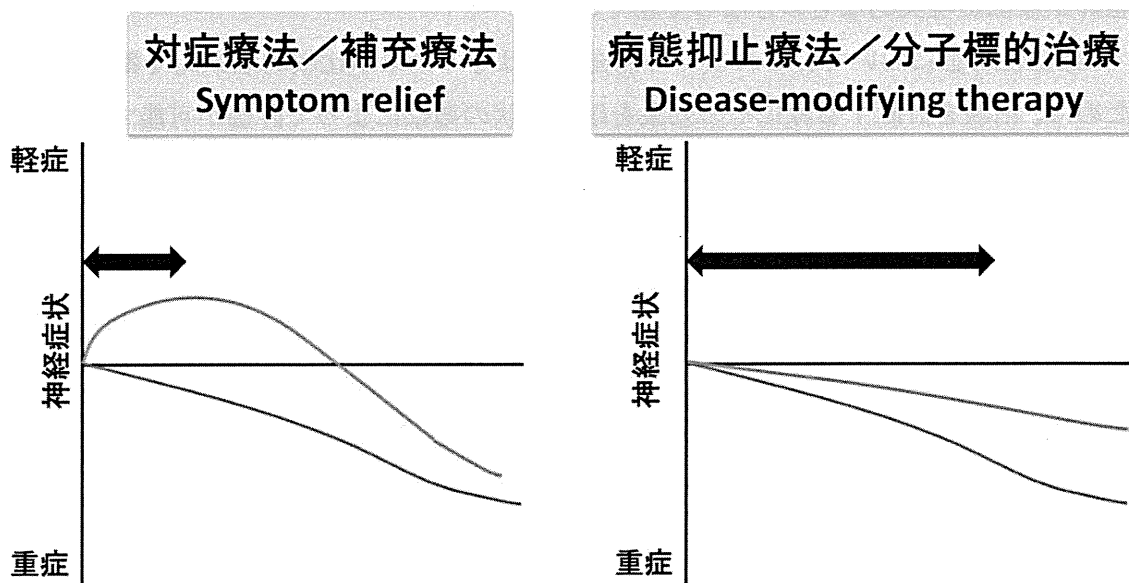
縦断的な中間解析を行ったところ、登録時 ALSFRS-R を満点である 48 点から引いた差を発症から登録までの期間で割った値 $(48 - \text{登録時 ALSFRS-R} / \text{発症から登録までの期}$

間： Δ ALSFRRS-R) と%VC を用いた指標を組み合わせることにより、その予後をある程度予測することが可能であることが示された。予後良好群と予後不良群では、悪化のスピードが明らかに異なっているため、治験を行う際にこれら異なる予後を持つ群を同様に評価することができない可能性があることが示された。

以上のように、今後の病態抑止療法に対する治験を考慮した場合、治験を成功させるためには、その立案に際し各々の疾患に対する正確な前向き自然史研究から得られる情報が非常に重要である。今後、各種神経変性疾患に対する前向き自然史研究が行われることが望まれる。

【参考資料】

病態抑止治療(分子標的治療)と対症療法(補充療法)



Parkinson病に対するl-dopaやAlzheimer病に対する塩酸ドネペジルは補充療法
病態抑止治療の臨床試験のデザインが重要

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班

平成 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】運動失調の臨床評価スケール-治験を目指した評価スケールに必要な物-

【演 者】小野寺 理

【所 属】新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

【要 約】

評価スケールの存在意義は、治療方法の有効性を客観的に判断するという一点にある。評価スケールの鋭敏度と、母集団での、そのバラツキ具合が、介入研究のサンプルサイズと期間を決定する。変性疾患では、本来、その症状の進行が一様ではなく評価がバラツク一因となる。そのため、評価方法にはより正確性が求められる。評価方法が正確ではないと、臨床研究に十分は検出力をもたせるには、大きなサンプルサイズと長い期間を必要とすることとなり、非現実的となる。一般に、十分な意味合いをもつ臨床研究のサンプルサイズは、検出力 80%で危険率 5%の両側検定を満たすことが要求される。サンプルサイズは、介入によるアウトカムの平均値の差(推定効果量: E)とアウトカムの標準偏差(S)で算出され、各々の群のサンプルサイズ $=16/(E/S)^2$ で推定される。

希少疾患において、サンプルサイズには患者数の限界がある。平成 15 年度に行われた臨床調査個人票をもとにし MSA-C と ADSCA について、本邦での患者数を想定すると、MSA-C は約 1 万 4 千人、MJD は 2500 人、SCA6 は 2000 人と算出される。これが、本邦で、これらの疾患の治験を行う場合のサンプルサイズの限界となる。無論実際はこれよりはるかに少なくなる。

変性疾患の治療薬としては、変性の進行を止める薬と、症状を改善させる薬が考えられる。変性の進行を止める薬は、疾患特異的と考えられ、自ずとサンプル数が限定され、長期間の観察が必要と考えられる。

悪化率を一年間で半減させる効果がある薬剤を、検出力 80%で検出するために必要なサンプル数を、本邦の MJD、SCA6 の自然史研究による SARA、ICARS の結果から推定した(鳥取大学安井健一先生、中島健二先生のご厚意による)。結果、これらのスケールを用いた場合、各々約 100, 200 例が必要とされると推定された。ヨーロッパの SCA のコホート研究である EUROSCA のデータでも同様であった¹。悪化率を半減させる薬剤は、かなり画期的な薬剤である。しかし、これであっても、既存のスケールでは、かなりの患者数が必要とされ、さらに、それを第三相まで重複のないように繰り返すことは、本邦の患者のみでは無理である事が理解される。この面からも、治療法の開発のためには、何よりも評価スケールの革新を必要とする。

一方、症状を改善させる薬剤は、小脳失調症状を有する患者すべてを対象とするため、サンプル数の制限が緩やかである。また効果は短期間で得られることが期待される。このような薬剤では、必要とされるサンプルサイズは少なく済み、一年間で失調症状が SARA で 2 改善する薬剤の介入効果を検討するために必要なサンプル数は 40 以下である。

一般に連続変数、もしくは出来るだけ細かいカテゴリ分類をスケールとして用いることにより、サンプル数を減らし、治験期間を短縮できる(図 1)。血圧や、糖尿病における薬剤開発の成功はこれを示唆している。失調症状に対しても連続変数を導入しようとする試みはある。たとえば、AFCS (ataxia functional composite scale)^{2, 3}, CCFS (composition cerebellar functional severity score)⁴, SCA Functional Index⁵ である。これらでは 9 hole peg test, 歩行時間の有用性が複数の報告で

示されている。しかし、有用とされるこれらの評価を用いても、一年間で悪化率を半減させる薬剤の治験のために必要とされるサンプル数は 100 例以上となる⁶。つまり、我々は、これらを超えた新たな連続的な評価スケールを開発する必要がある。本研究期間において、来るべき治験に備え、治験に使用可能なスケールの開発を協力を推進する事が望まれる。

【参考資料】

1. Jacobi H, Bauer P, Giunti P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: A 2-year follow-up study. *Neurology* 2011;77:1035-1041.
2. Lynch DR, Farmer JM, Wilson RL, Balcer LJ. Performance measures in Friedreich ataxia: potential utility as clinical outcome tools. *Movement disorders* 2005;20:777-782.
3. Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, et al. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 2006;66:1711-1716.
4. du Montcel ST, Charles P, Ribai P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain* 2008;131:1352-1361.
5. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717-1720.
6. Schmitz-Hubsch T, Fimmers R, Rakowicz M, et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010;74:678-684.

図 1 治験に使用する評価変数の比較



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班

平成 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】 運動失調症のバイオマーカー・サロゲートマーカー

【演 者】 矢部 一郎

【所 属】 北海道大学医学研究科神経内科学

【要 約】

バイオマーカーは疾病の存在や重症度を反映する生化学的指標であり、重症度を反映するマーカーは、治療効果判定マーカー（サロゲートマーカー）となる可能性がある。神経変性疾患の病態を考慮すると、発症の初期段階では診断マーカーが重要となるが、診断後においては、病態を正確に把握するサロゲートマーカーを含む重症度マーカーが重要であり、今後の新規治療法開発においても必須である。これらのバイオマーカー候補として、血液、髄液などの生体試料を用いた分子マーカーや神経放射線学的イメージングマーカー、神経生理学的検査や高次脳機能検査などがあげられる。特に重症度を反映するマーカーについては繰り返し検査を行うことになるので、侵襲製の低い検査で結果を得ることができるマーカーである必要がある。また、バイオマーカーの同定には、重症度情報を含めた正確な臨床情報を有した対象検体が必須であり、より良質な試料を集積に努める必要がある。

過去に報告されたバイオマーカー候補は多数存在する。既報の分子マーカーについては、多系統萎縮症(MSA)において検討された論文が多く、細胞骨格構成タンパクである neurofilament 関連タンパク [1-5]、カテコールアミン代謝産物である HVA、5HIAA、MHPG[6-9]や MSA 病態に関連する α -synuclein に関しての報告が複数ある [10]。その他にも十数個の候補分子についての報告が散見される。しかし、これらの既報分子マーカーは髄液で検討されているものが多く、血液や尿での検討は極めて少ない。また、重症度マーカーの報告数が診断マーカーの報告数に比べて少ない傾向にある。

イメージングマーカーについては多様な報告があり、特に MRI 拡散テンソルや MR spectroscopy (MRS) は、その重症度を連続係数として表すことができることもあり、有力なバイオマーカー候補といえる。拡散テンソルについては、特に MSA において多数の重症度との相関についての報告があり [11-13]、MRS については特に腓腹筋における ^{31}P -MRS において、Machado-Joseph 病の重症度マーカーになり得る可能性や、フリードライヒ運動失調症において抗酸化療法のサロゲートマーカーとなり得ることが報告されている [14, 15]。

このように多数のバイオマーカー候補が報告されているが、現時点で運動失調症のバイオマーカーとして確立されているものはまだない。新規治療法開発を想定した、ポリグルタミン病を含めた運動失調症のバイオマーカーの確立は必須であり、既報候補物質の検定、proteomicsなどを用いた新規候補分子マーカーの探索、イメージングマーカーの更なる検討が急がれる。

【引用文献】

1. Holmberg B et al. *Mov Disord* 1998; 13: 70-7
2. Brettschneider J et al. *Mov Disord* 2006; 21: 2224-7
3. Abdo WF et al. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 742-7
4. Rosengren LE et al. *J Neurochem* 1996; 67: 2013-8
5. Holmberg B et al. *Parkin Related Disord* 2001; 8: 23-31
6. Abdo WF et al. *Mov Disord* 2003; 19: 571-9
7. Martignoni E et al. *J Neurol Transm* 1992; 4: 191-205
8. Polinski RJ et al. *JNNP* 1988; 51: 914-9
9. Quevedo A et al. *Biol Med* 1993; 41: 13-9
10. Mollenhauer B et al. *Lancet Neurol* 2011; 10: 230-40
11. Tha KK et al. *Radiology* 2010; 255: 563-9
12. Ito M et al. *J Neurol Sci* 2008; 271: 40-6
13. Seppi K et al. *NeuroImage* 2006; 31: 240-5
14. Lodi R et al. *Ann Neurol* 2001; 49: 590-6
15. Yabe I et al. *Mov Disord* 2011; 28: 165-8

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班

平成 23 年度ワークショップ報告書

【演題名】 トランスレーショナル・リサーチ、方法と実践

【演 者】 福島 雅典

【所 属】 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

【要 約】

わが国がトランスレーショナルリサーチ (TR) に予算投入を始めてより、10 年が経過した。この間に TR の方法はもとより、実践についても、多くの蓄積がなされた¹⁾。TR は、わが国では橋渡し研究と訳され、基礎研究で得られた成果を臨床に応用する first-in-man / POC (Proof of Concept 薬効原理実証) 研究を指す。したがってその本質は、新規医薬品・新規医療機器を含む医療技術の開発である。別の言葉で言えば、ライフサイエンス R&D ということになる。よって、最終的に薬事承認をもって exit とする。動物モデルとヒトの間には大きなギャップがあり、動物でのデータをヒトに translate することは容易ではない。すなわち、動物モデルのヒトの疾患との近似性の壁、またバイオマーカーの代理性の壁、そしてさらに臨床試験から実地臨床への外挿性の壁を順に越えねばならない。これら全てが科学のフロンティアであり、であるがゆえに、成功確率を高めるためには、その時点で可能な最高水準の科学的厳密性が求められる。そしてその厳密さは法によって管理され、保証されるべきものであって、およそ薬事法外のいわゆる「臨床研究」

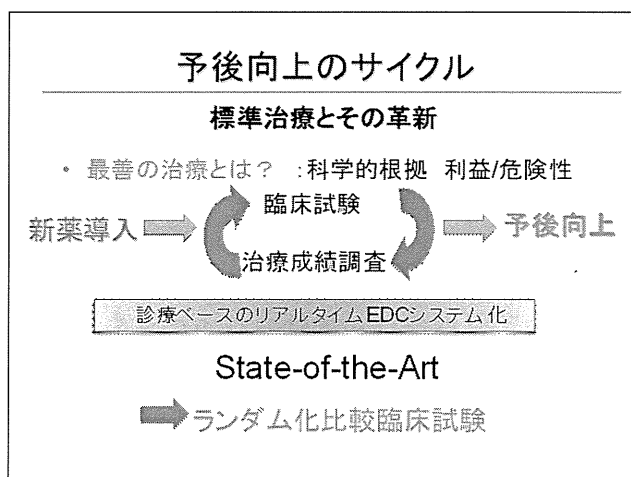


が通用する世界でないことは、銘記しておく必要がある。医薬品開発は、そもそも個人の関心・興味に駆動されるいわゆる「研究」ではない。まして、動物実験と同じような発想で、人で試してみるといような姿勢で実施できるものではなく、高度な品質管理と信頼性保証が求められ、また被験者保護が保証されねばならない。TR は国際的に法律に基づいて行う、極めて厳格な科学のフロンティアである。別の言葉で言えば、当局からの承認取得を目標として行う事業であり、法的プロセスである。当然のことながら、そのためには強力なプロジェクトマネジメントが必要である。

TR には、3 つの大きなハードルがある。①知財 (特許法)、②製剤、つまり候補物の GMP 製造と

GLPによる安全性試験（薬事法）、③ICH-GCPに基づく治験（薬事法）である²⁾。TRはこれら法に基づくプロセスであると同時に、強力なインフラがなければそれを遂行することは困難である。必要な要件として、科学（臨床試験基盤）診療（State-of-the-Art、患者数、診療レベル）、法律・倫理（ICH-GCP）、知財（特許、ノウハウ）、事業（製品化、ビジネスモデル）がある。平成19年度に始まった、国家プロジェクト「文科省橋渡し研究支援推進プログラム」では、全国7拠点を指定して、集中的にTRインフラの整備を進め、その動作確認として、各拠点で少なくとも10件の独自のシーズを開発トラックに載せ、プログラム期間中に少なくとも2件ずつの薬事法に基づく治験を実施することが課せられた³⁾。

当初ほぼ困難とみられたこのハードルを、各拠点は次々越えつつあり、漸くアカデミア発シーズについて、First-in-Man試験を薬事法に基づく治験として実施することが当然の時代になった。こうして、わが国アカデミアにおいては、TR基盤が整備され、新規医薬品・医療機器開発のパイプラインが完成し、それらを俯瞰することさえ可能となったのである⁴⁾。このプログラムにおいて各拠点、研究者、医師に求めたのは、4つのマインドセットである。すなわちScientific Mind、Legal Mind、Business Mind、Management Mindである。今後、わが国アカデミアは国際競争での生き残りをかけて、医療法⁵⁾に規定される特定機能病院の責務、すなわち高度の医療技術の開発及び評価を全うするために、アカデミアの臨床開発ネットワークの完成に向けて、マネジメントの徹底強化に取り組まなければならない。別の言葉で言えば、アカデミアは、臨床科学という人類の事業に取り組む使命があり、その社会において望ましい目標を設定しそれを達成するために、叡智を結集して、必要かつ適切な手段と道すじを明らかにするとともに、実践しなければならない。言うまでもなく、われわれのゴールは疾病征圧すなわち患者さんの予後向上であり、それらは真のエンドポイント、すなわち死亡率、イベント発生率、要介護率低下等で測られる。たとえば新薬を導入して臨床試験で評価し、さらに市販後は実地臨床での治療成績を評価して、確実に予後改善を実証するサイクルを継続的に駆動することが、臨床科学における予後向上のダイナミズムである。



臨床科学の枢軸は臨床試験であり、その核心はプロトコル開発である⁶⁾。プロトコル開発は、bedside から、あるいは疾病実態調査あるいは先行臨床試験結果から深く臨床的洞察を行って、予後向上につながるであろう仮説を形成し、臨床家が企画し、統計家とともに試験を適切なエンドポイントを設定して綿密にデザインして記述する。このデザインが臨床試験の成否を決めるのである。ひとたびプロトコルが完成し、研究開始が可能となれば、データ収集システムを開発しなければな

プロトコル開発の核心—医療的・科学的妥当性

- 背景と根拠
- 目的
- 対象
- プロトコル治療
- エンドポイント
- 収集すべきデータ

臨床家主導



統計家主導

- 試験デザイン
 - 対照
 - 標本サイズ

らない。ポイントは、解析に用いるデータを厳格に選別し、解析に用いないデータはミニマムにした上で、臨床試験における医師その他のマンパワーの負荷を最小限にする。プロトコルのない臨床試験はありえないと同様、データマネジメントのない臨床試験もありえない。IT時代となり、世界では臨床試験データの統合に向けて、フォーマットが標準化されつつある。このことをわれわれはよく理解して、臨床試験のIT基盤を早急に完成しなければならない⁷⁾。

最後に、医薬品・医療機器開発の歴史的転換点を現出する再生医療—自己体性幹細胞移植による疾病概念の革新について触れたい。自己骨髄由来間葉系幹細胞による難治性疾患を対象とする臨床試験は、現在、全世界で2百数十に達しており⁸⁾、これまで全く治療法がなかった重症下肢虚血や脳梗塞、難治性角膜疾患、心不全、肝硬変等を対象とした、自己幹細胞を用いた早期臨床試験で有望な結果の報告が相次いでいる。末梢静脈から注入した幹細胞は、傷害部位に自ら到達してそこに留まり (homing)、そこで様々なサイトカインを放出し、修復・再生不能になった病理の場を、正常な組織再構築をするのに適切な状態に還元せしめ (conditioning)、そして元通りの解剖学的組織構築を再生する (repairing/regeneration) と考えられる^{9) 10)}。再生の本体は muse 細胞と想定されるが、詳細は、全て今後の科学的な課題である。この細胞療法の研究の進展は、疾病概念の大きな変更 (難治性疾患の多くは Disorder of regenerative homeostasis、再生ホメオスタシス障害として記述されることになるであろう) を伴うとともに、創薬の方法論も根本的に変わってくるであろう。

1) 福島雅典, 大野隆之, 松山琴音, 永井洋二. アカデミアの R&D パイプラインの確立と TR ネットワーク形成臨床と研究. 臨床と研究. 2011 ; 88(4) : 393-404.

2) 福島雅典. わが国におけるライフサイエンス・イノベーションのために. 臨床評価. 2007 ; 34(3) : 539-44.

3) 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課[Internet]. 平成 19 年度「橋渡し研究支援推進プログラム」の実施機関等の募集について. 平成 19 年 3 月.

Available from : http://www.tr.mext.go.jp/pdf/3rd/3rd_submaterial03_recruitment.pdf

4) 主催 : 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター. 文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 平成 22 年度成果報告会 動き出したアカデミア発シーズの治験 : 2011 Mar 5 ; 神戸. 臨床評価. 2011 ; 39(2)in press.

- 5) 法令データ提供システム/総務省行政管理局[Internet]. 医療法.
Available from : <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23HO205.html>
- 6) 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター[Internet]. 臨床研究実施計画作成要領, 医師主導治験実施計画書作成要領. Available from : <http://www.tri-kobe.org/references/tool.html>
- 7) 福島雅典, 大野隆之, 松山琴音, 小島伸介, 永井洋士. わが国における大規模臨床試験の振興について. 臨床評価. 2011 ; 38(4) : 869-84.
- 8) 西村 勉, 大野隆之, 西村秀雄, 小島伸介, 山中敦夫, 永井洋士, 福島雅典. 主要国における幹細胞臨床試験の現状 2010. 臨床評価. 2010 ; 38(3) : 601-13.
- 9) 主催 : 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター. 文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 第8回トランスレーショナルリサーチ研修会 ; 2010 Mar 6 ; 東京. 臨床評価. 38(3) : 425-90.
- 10) 主催 : 財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター. 第1回脳卒中細胞治療コンセンサス会議 ; 2010 Sep 18 ; 神戸. 臨床評価. 2010 ; 38(3) : 425-90.

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班

平成 23 年度班会議

プログラム・抄録集

日時：平成 24 年 1 月 12 日（木）13:15～17:30

1 月 13 日（金）9:00～14:05

会場：都市センターホテル 7 階 706 号室

東京都千代田区平河町 2-4-1

TEL: 03-3265-8211

研究代表者 佐々木 秀直

(事務局) 〒060-8638

札幌市北区北 15 条西 7 丁目

北海道大学大学院医学研究科 神経内科学

TEL: 011-706-6028、FAX: 011-700-5356

E-mail: info_ataxia@pop.med.hokudai.ac.jp

13:15 開会の挨拶

研究代表者 佐々木秀直

13:20 来賓ご挨拶

13:25-14:45 セッションI

座長：辻 省次（東京大学医学部附属病院神経内科）

13:25-13:30

セッションの概要

13:30-13:45

1. 未同定 SCA の家系集積と原因探索

水澤英洋¹、○石川欽也¹、佐藤 望¹、大林正人¹、橋本祐二¹、太田浄文¹、尾崎 心¹、
関口輝彦¹、石黒太郎¹、三井 純²、辻 省次²

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学¹、東京大学医学部附属病院神経内科²

13:45-14:00

2. 脊髄小脳変性症および遺伝性痙性対麻痺の病態解明に向けたシーケンス拠点の整備

○辻 省次^{1,2}、石浦浩之¹、三井 純¹

東京大学医学部附属病院 神経内科¹、同 ゲノム医学センター²

14:00-14:15

3. 南九州地域の遺伝性小脳失調症の遺伝子学的研究および次世代シーケンス法による遺伝子診断の試み

○高嶋 博、西郷隆二、樋口雄二郎、崎山佑介、岡本裕嗣、平野隆城、大窪隆一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

14:15-14:30

4. CNV 解析による MSA 素因遺伝子の探索

○佐々木秀直¹、濱 結香¹、矢部一郎¹、飯島 寛²、江見 充²、加藤丈夫³、森 文秋⁴、
若林孝一⁴

北海道大学医学研究科神経内科学¹、DNA チップ研究所 CNV ラボラトリー²、

山形大学医学部第三内科³、弘前大学医学研究科脳神経病理学講座⁴

14:30-14:45

5. 家族性 MSA および MSA・PD 多発家系の全ゲノム解析

○石浦浩之、三井 純、市川弥生子、後藤 順、辻 省次

東京大学医学部附属病院 神経内科

14:45-14:55

【休憩】

14:55-16:15 セッションII

座長: 祖父江 元 (名古屋大学神経内科)

14:55-15:00

セッションの概要

15:00-15:15

6. MIBG 心筋シンチグラフィと嗅覚テストによるパーキンソン病と多系統萎縮症の鑑別

武田 篤、○菊池昭夫、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子
東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

15:15-15:30

7. 多系統萎縮症における Voxel-based morphometry と拡散テンソル像のバイオマーカーとしての可能性

○伊藤瑞規¹、渡辺宏久¹、熱田直樹¹、千田 譲¹、中村亮一¹、渡辺はづき¹、
原 一洋¹、坪井 崇¹、長縄慎二²、祖父江 元¹
名古屋大学 神経内科¹、同 放射線科²

15:30-15:45

8. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の髄液サイトカイン・ケモカイン分析

○松下拓也、立石貴久、米川 智、佐藤真也、吉良潤一
九州大学大学院医学研究院神経内科学

15:45-16:00

9. MSA における血中 MMP3 と TIMP1 の意義

○佐々木秀直¹、矢部一郎¹、佐久嶋 研¹、濱 結香¹、内海 潤²、高橋育子³、
佐藤和則³、松島理明⁴
北海道大学医学研究科神経内科学¹、同 非常勤講師 (京都大学大学院薬学研究科)²、
帯広厚生病院³、市立函館病院⁴

16:00-16:15

10. MSA 発症／非発症の一卵性双生児におけるトランスクリプトーム解析による疾患関連因子の探索

○内海 潤^{1,2}、佐々木秀直²、濱 結香²、矢部一郎²、緒方昭彦³
京都大学大学院薬学研究科¹(北海道大学非常勤講師²)、北海道大学医学研究科神経内科学²、
北海道脳神経外科記念病院神経内科³

16:15-16:25

【休憩】

16:25-17:30 セッションⅢ

座長：宇川義一（福島県立医科大学神経内科）

16:25-16:30

セッションの概要

16:30-16:45

11. 指タッピング変動は脊髄小脳変性症における小脳性運動失調やリハビリテーション転帰のマーカーとなるか？

○畠中めぐみ¹、宮井一郎¹、服部憲明¹、三原雅史¹、伊藤瑞規²、祖父江 元²
森之宮病院神経リハビリテーション研究部¹、名古屋大学神経内科²

16:45-17:00

12. プリズム適応の応用によるヒト小脳入力系機能障害の検出

○花島律子¹、大南伸也¹、代田悠一郎¹、堤 涼介¹、榎本博之²、宇川義一²、
東京大学医学部附属病院神経内科¹、福島県立医大神経内科²

17:00-17:15

13. 小脳機能の神経心理学的・生理学的評価法の検討

○田中真樹¹、松嶋藻乃¹、Sergey Kurkin¹、矢部一郎²、佐々木秀直²
北海道大学医学研究科 認知行動学分野¹、同 神経内科学分野²

17:15-17:30

14. 脊髄小脳変性症 14 型変異 PKC による小脳シナプス機能変化

○中村和裕、平井宏和
群馬大学大学院医学系研究科神経生理学