

ざるを得なかった。特に人を含めた治験インフラの整備が研究の最大の課題となった。本年度は大学内各部門担当者の協力と取り組みにより、IRB 承認と治験薬投与が可能となった。

難治性疾患ミトコンドリア病に対し保険適応を獲得した薬剤は世界的に皆無で、安価なアミノ酸製剤タウリンによる MELAS の病態介入治療の意義は大きいと考えられる。薬事承認獲得の意義について関係者と情報を共有して、希少難病対策の一翼を担うべく、治験の実施を進める。

E. 結論

MELAS 脳卒中様発作に対するタウリンの医師主導治験について、中核医療機関である川崎医科大学内の実施体制を構築して IRB 承認を得た。1名の患者の治験薬投与を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno SI, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A β and Differential Drug Responsiveness. *Cell Stem Cell* 12(4): 487-496, 2013

Kawakami E, Kawai N, Kinouchi N, Mori H, Ohsawa Y, Ishimaru N, Sunada Y, Noji S, Tanaka E. Local Applications of Myostatin-siRNA with Atelocollagen Increase Skeletal Muscle Mass and Recovery of Muscle Function. *PLoS One* 8(5): e64719, 2013

Murakami T, Shimada Y, Imada Y, Nakamura A, Sunada Y. Vascular Endothelial Growth Factor Electro-Gene Therapy Improves Functional Outcome in a Mouse Model of ALS. *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.* 2(13):107-111, 2013

Murakami T, Kutoku Y, Nishimura H, Hayashi M, Abe A, Hayasaka K, Sunada Y. Mild phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4B1. *J Neurol Sci* 334(1-2):176-179, 2013

(著書・総説)

砂田 芳秀:カルパインパチー(カルパイン3異常症)筋疾患診察ハンドブック.中外医学社:171-175, 2013

砂田 芳秀:筋疾患の治療の進歩.神経治療学.30(4):427-430, 2013

2. 学会発表

<国内学会>

砂田 芳秀「タウリンは MELAS の脳卒中様発作を防止する:医師主導治験への取り組み」第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 5 月 31 日 東京

砂田 芳秀「筋疾患に対するマイオスタチン抗体療法の開発と応用」第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会 2013 年 10 月 11 日 宮崎

砂田 芳秀「タウリン経口投与は MELAS 脳卒中様発作を抑制する:医師主導治験の取り組み」第 31 回日本神経治療学会総会 2013 年 11 月 22 日 東京

<国際学会>

Sunada Y, Rikimaru M, Ohsawa Y, Murakami T, Nishimatsu S, Hagiwara H, Ohta S
「Taurine ameliorates mitochondrial

dysfunction and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS」XXIth World Congress Of Neurology 2013 年 9 月 22 日-26 日 Vienna, Austria
European Federation Of Neurological Societies (EFNS) より 「Poster Award」
受賞

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
疾病研究第2部・部長

研究要旨

本タウリン治験の患者登録のために、厚労省ミトコンドリア病調査研究（後藤）班がバックアップし、MELAS の脳卒中様発作について全国調査を実施した。日本小児神経学会と日本神経学会との共同研究によって、専門医の所属する全国 911 認定施設の診療部長宛てに患者アンケート票を郵送した。これまで最大の 291 名の MELAS 患者（小児科 68 名/神経内科 223 名）が集計された。このうち、脳卒中様発作反復患者は 83 名（小児科 33 名/神経内科 50 名）であった。この結果は世界的にも明確となっていない MELAS 自然歴の解明に繋がり、あわせて将来の National registry に向けた基盤データとなるものと考えられた。さらにタウリン治験登録候補患者についてのミトコンドリア遺伝子解析を実施した。

A. 研究目的

MELAS は、ミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子のクローバーリーフ領域の点変異

(A3243G) が、80% の患者で認められる希少難病である (Goto Y, et al. *Nature* 348 : 651-651, 1990)。この遺伝子変異から脳卒中様発作など多様な臨床発症に至る分子メカニズムの全容については未だに解明されていない。

太田らは、MELAS の変異 tRNA^{Leu(UUR)} のアンチコドン 1 文字目の塩基である U34 で、正常で認められるタウリン修飾の欠損を発見し (Yasukawa T, Ohta S, et al. *JBC* 275 : 4251-4257, 2000)、このタウリン修飾欠損と MELAS 臨床症状との相関を示した (Kirino Y, et al. *PNAS* 102 : 7127-7132, 2005)。

さらに、研究代表者らによってタウリンを大量投与することにより MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能異常が改善し、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が長期に抑制されることが報告され、RNA 修飾異常のタウリン大量治療の可能性が示された (Rikimaru M, et al. *Intern Med.* 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンはうっ血性心不全と高ビリルビン血症に対し既に薬事承認されているアミノ酸であるため、容易に保険適応外投与が行

われ得る。そこで、厚労省ミトコンドリア病調査研究 (後藤) 班は、研究代表者らに、タウリンの MELAS 脳卒中様発作再発予防の薬事承認を目的とする厳密な医師主導治験を開始するよう勧告した。本年度は MELAS 全国疫学アンケート調査に協力し、この疫学データを治験患者登録と、希少難病 MELAS の将来の National registry の基盤とすることを目指し研究を進めた。一方、治験登録候補患者のミトコンドリア遺伝子解析についても実施した。

B. 研究方法

① MELAS 疫学全国調査 : 研究代表者に協力し、日本神経学会、日本小児神経学会との共同研究を実施した。平成 25 年 1 月下旬から本邦 MELAS 患者の疫学・自然歴を把握するための一次アンケート票を専門医施設の診療部長宛てに発送し、集計した。

② ミトコンドリア遺伝子解析 : 治験登録基準に合致するが、遺伝子解析が未施行の候補患者について、ミトコンドリア DNA を抽出し変異解析を行った。

(倫理面への配慮)

本治験は、ヒトゲノム遺伝子解析研究・介入研究 (侵襲なし) に相当し、2008 年版ソ

ウル版ヘルシンキ宣言に基づく”ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”を遵守して施行する。治験登録候補患者の遺伝子解析については、患者の同意のもと、NCNPの倫理委員会の承認を得て、その規定を遵守して施行した。

C. 研究結果

①MELAS 全国一次アンケート調査：研究分担者は研究代表者が作成した MELAS 疫学研究を改訂し、日本小児神経学会に共同研究申請を行った。この申請が採択され、日本小児神経学会認定施設(141 施設)へ MELAS 患者に対する疫学アンケート票を郵送し調査協力を依頼した。現在までに 96 施設/68.1%の解答を得て、本邦の小児科医の診療する MELAS 患者疫学について最新情報が得られた。同様に日本神経学会認定施設(770 施設)の MELAS 患者についても調査した。これまで最大の 291 名の MELAS 患者が集まり、このうち 2 年間に 2 回以上の脳卒中様発作反復患者数は、83 名で、小児科が 33 名、神経内科が 50 名であった。さらに、登録・実施医療機関選定のための二次調査および三次調査に協力した(詳細は研究分担者大澤の稿参照)。

②National registry：ミトコンドリア調査班の研究分担者である小牧宏文が平成 25 年 7 月の本治験キックオフミーティングに参加し、希少難病のわが国の National registry の現状と問題点について発言した。これを受けて、調査班全体として本治験への患者・実施施設登録への協力体制を構築した。

③ミトコンドリア遺伝子解析：遺伝子解析が未施行である治験登録候補患者について、タウリン修飾欠損が予想される tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子領域の詳細な遺伝子解析を実施し、その治験登録の可否を判定した。

D. 考察

本研究は厚生労働省および文部科学省の「臨床研究・治験活性化 5 ヶ年計画」の 3 大目標のうち、①迅速に国民に医薬品を届ける、②日本で疾患概念が確立し遺伝子変異が同定された希少疾患 MELAS(Goto, et al. *Nature* 348, 1990)の tRNA 修飾異常症(Yasukawa, Ohta, et al. *EMBO J* 20, 2001)の修復治療(Rikimaru, et al. *Intern Med* 51, 2012)という独創的シーズの実用化、

③市販後医薬品による最適治療法を見出すためのエビデンス構築、にいずれも合致する。本研究で得られたわが国の MELAS 疫学情報は、将来予定されるピルビン酸・EPI 等の治験についての重要な基礎データとなるものと考えられた。難治疾患 MELAS の克服に向けた National registry への取り組みが必要と考えられた。

E. 結論

ミトコンドリア病調査研究班、日本小児神経学会、日本神経学会の協力により、本治験の患者登録のため、MELAS 全国アンケート調査を実施して本邦 MELAS 患者の実態についての最新情報を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

Goto M, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Nishino I, Goto Y. MELAS phenotype associated with m.3302A>G mutation in mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene. *Brain Dev.* 36:180-182, 2014

(著書)

後藤雄一：ミトコンドリア病, 2339-2342 (内科学、第 10 版、朝倉書店、東京) 2013

後藤雄一：ミトコンドリア脳筋症. 疾患・症状別 今日の看護. 南江堂, 東京, 771-773, 2013

(総説)

後藤雄一：ミトコンドリア病の診断と治療. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37:481-486, 2013

2. 学会発表

(国際学会)

なし

(国内学会)

根岸豊、服部文子、竹下絵里、安藤直樹、伊藤哲也、後藤雄一、齋藤伸治：ミトコンドリア DNA3697G>A ホモプラスミー変異を認めた Leighn 脳症の 3 同胞例. 第 58 回日

本人類遺伝学会大会. 11. 23, 2013, 仙台

三宅紀子、矢野正三、後藤雄一、松本直通.
UQCR2 ホモ接合性変異による新規ミトコ
ンドリア呼吸鎖複合体Ⅲ欠損症. 第 58 回
日本人類遺伝学会大会. 11. 23, 2013, 仙
台

竹下絵里、三牧正和、吉田寿美子、西野一
三、後藤雄一. Leigh 脳症 64 例における
原因遺伝子の検討. 第 58 回日本人類遺
伝学会大会. 11. 23, 2013, 仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 古賀 靖敏 久留米大学医学部小児科・教授

研究要旨

研究分担者は、これまでに MELAS 脳卒中様発作を対象とした血管拡張作用を示す L-Arginine の医師主導治験を実施してきた。この先行治験で得られた、希少疾患 MELAS の治験における様々な問題点について本タウリン治験ワーキンググループ（川崎医科大学・帝京科学大学）に全面的に情報提供を行った。特にタウリン治験の患者登録体制、プロトコルの問題点とその PMDA 対応について協力した。L-Arginine とは薬効が異なるタウリンによる難治病態 MELAS 脳卒中様発作の予防効果を立証すべく、1名の患者の治験責任医師としても参加する。

A. 研究目的

われわれは、血管拡張作用を有するアミノ酸 L-Arginine について、MELAS 脳卒中様発作の急性発作頓挫薬、および慢性再発予防薬としての薬効を証明する医師主導治験（日本医師会治療推進センター・治療研究推進事業）に取り組んだ。これまでに、この疾患の本邦初のコホート研究を実施して、脳卒中様発作が生命予後を決定することを世界に先駆け証明した（Yatsuga S, et al. *BBA* 1820, 619-624, 2012）。また L-Arginine 投与の脳卒中様発作への有効性について立証し薬事承認に向けて準備中である（Koga Y, et al. *BBA* 1820, 608-614, 2012）。一方、本治験はミトコンドリア変異 tRNA^{Leu(UUR)} のアンチコドンのタウリン修飾の欠損の是正という、L-Arginine とは異なった MELAS の病態介入をも目的とする。

われわれは、L-Arginine 治験で得たノウハウと、タウリン治験でも予想される問題点について、仲人研究者に提供して協力する。これによって MELAS 患者の生命予後を決定する重要な因子である脳卒中様発作について、新たな予防治療の確立を目指す。

B. 研究方法

①治験プロトコル作成：先行L-Arginine 治験では、PMDA対応、治験前後の症例検討

会および薬効評価をする過程で、プロトコルおよび評価方法につき、様々な問題点があることが明らかとなった。川崎医科大学タウリン治験ワーキンググループが作成した治験プロトコルの原案についても、同様な問題点が惹起されることが想定された。そこで、より良い治験を構築すべく検討を加えた。この検討結果をもとに、新たに開発治験業務受託機関を交え、平成25年7月迄にプロトコル改訂へ向けて討議を重ね、PMDAの対面相談に臨んだ（研究分担者萩原の稿を参照）。

②治験患者候補選定・実施医療機関選定：希少疾患MELASについて、われわれが平成14年から5年間で実施したMELASの世界初のコホート研究（病床数50床以上の医療施設へのアンケート調査）を下敷きに、タウリン治験ワーキンググループとMELAS患者アンケート調査票を作成し、全国アンケート調査を実施した（研究分担者大澤の稿を参照）。この結果をもとにした治験患者候補の選定・実施医療機関選定について意見交換を行った。

③治験患者・治験責任医師登録：当科の候補患者の治験参加について久留米大学臨床試験審査委員会（IRB）に本治験プロトコルを申請し、久留米大学治験センターへ協力を要請した。

（倫理面への配慮）

本治験は、ヒトゲノム遺伝子解析研究・介入研究（侵襲なし）に相当し、2008年版ソウル版ヘルシンキ宣言に基づく”ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”を、久留米大学臨床試験審査委員会（IRB）の規定を遵守し、患者の同意を得て実施された。

C. 研究結果

①プロトコル改訂とPMDA薬事戦略相談（対面助言）承認：タウリン治療薬概要書と治験プロトコルについて、それぞれ、(i) 治験患者数、(ii) 投与期間、(iii) 投与量、(iv) 併用薬の4点を中心に改訂を行って2014年7月のPMDA薬事戦略相談（対面助言）に臨んだ。このうち、最も問題となった治験薬タウリンとL-Arginineとの併用については、それぞれ薬効が異なること、タウリン単独投与患者での効果判定を積極的に進めることで対応することとなった。

②治験患者候補選定・実施医療機関選定：希少疾患MELASについての全国一次アンケート調査で、われわれが平成14年に集積した254名を超える、これまで最大の286名の本邦MELAS患者を把握した（研究分担者後藤、大澤の稿を参照）。これを基盤に、二次および三次アンケート調査を実施し10名10施設の患者・実施医療機関登録を行った。

③治験患者・治験責任医師登録：久留米大学臨床試験審査委員会（IRB）承認、久留米大学治験センターの協力を得て、2013年12月から当科の患者1名が治験に参加した。

D. 考察

希少疾患の治療研究では、患者実数と薬効のコントロールとしての疾患自然歴の把握の2つが基盤となる。ところが、これまでわが国では、殆どの希少疾患についてこれらが把握されていないのが現状である。われわれの平成14年からのMELASの世界初のコホート研究（病床数50床以上の医療施設へのアンケート調査）、および本治験でのMELAS全国実態調査（神経内科・小児神経内科専門医施設）がnational-wideな希少疾患registryシステムの確立が治験実施に必須であることが明らかとなった。また希少難治疾患治験で想定される複数の治験薬の併用という、薬効評価上の障壁も浮き彫りとなった。L-Arginineとタウリンの全く異なる薬理機序を鑑みる（Rikimaru M, et al. *Intern Med.* 51, 3351-3357,

2012)と、併用による相加的、ないしは相補的有効性は十分に期待できると考えられる。薬効の生物学的解析手法について検討をしている。

E. 結論

L-Arginine 先行治療で得たノウハウを、本タウリン治験に提供し、L-Arginine とは薬理機構が異なるタウリンによるMELAS 脳卒中様発作予防効果の立証に取り組んでいる。本年度は治験インフラ整備に協力し、2013年12月から当施設でも1名の患者が治験に参加した。

F. 研究発表

1. 論文発表

（著書）

古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症. 791-797（今日の神経疾患治療指針第2版、医学書院，東京）

（総説）

古賀靖敏：希少難病：ミトコンドリア病の治療が可能となる時代に巡り合って（アルギニン療法、ピルビン酸ナトリウム療法の開発）.（福岡県小児科医報 2013年版：91-98、2013）

古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症治療の現況と展望. 日本臨床. 72（1）：175-184, 2014

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 太田 成男 日本医科大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

MELAS はミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子のクローバーリーフ領域の一塩基変異によるが発症機構は不明であった。われわれは世界に先駆け、正常 tRNA^{Leu(UUR)} のアンチコドン 1 文字目はタウリン修飾をうけ、一方 MELAS 変異 tRNA^{Leu(UUR)} ではこの修飾が欠損するため (Yasukawa, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001) ことを発見した。この独創的知見から MELAS の基本病態は RNA 修飾異常症であると提唱し昨年度タウリンの治療特許を取得した。本治験ではタウリン経口療法によって、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} のタウリン修飾率の改善、Complex I 構成蛋白質 (ND6) 量の増加、ミトコンドリア遺伝子変異率 (ヘテロプラスミー) の軽減が達成されるか、について患者試料を用いて解析する。本年度は正常ヒト試料で解析の条件設定を行った。来年度はこれらが MELAS の新規バイオマーカーとなり得るのかを First-in man で検証する。これにより 国際標準化治療を見据えた PTC を得たい。

A. 研究目的

1966 年、クリックは tRNA アンチコドン 1 文字目と mRNA コドン 3 文字目の結合はワトソン・クリック水素結合モデルだけでは説明しきれず、アンチコドン 1 文字目は何らかの化学修飾を受けていると予言した (Click, J Mol Biol 19, 1966)。MELAS はミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子のクローバーリーフ領域の一塩基変異によるが発症機構は不明であった。われわれは世界に先駆け、正常 tRNA^{Leu(UUR)} のアンチコドン 1 文字目がタウリン修飾を受け、一方 MELAS 変異 tRNA^{Leu(UUR)} ではこの修飾が欠損し (Yasukawa, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001) ことを発見した。この結果から MELAS の基本病態を tRNA^{Leu(UUR)} のタウリン修飾異常症と提唱し、タウリン大量投与によりモデル細胞のミトコンドリア機能障害が改善、2 例の MELAS 患者の反復する脳卒中様発作が 10 年以上抑制されることを報告した (Rikimaru, Ohta, et al. Intern Med 51, 2012)。

本治験はタウリン経口療法によって、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} のタウリン修飾率が改善するという作業仮説 (太田：

特許第 5028639) を基盤とした臨床治験である。世界的に MELAS モデル動物の作出には成功していないためタウリン投与によるミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率の改善、Leu(UUR)-rich 蛋白質である ND6 量 (Kirino, Ohta. et al. PNAS 101, 15070-15075, 2004) の増加、ミトコンドリア遺伝子変異率 (ヘテロプラスミー) の軽減が達成されるか、については、それぞれ本治験で First-in man で検証する必要がある。そこで本年度は、正常ヒト白血球試料を中心に、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} のタウリン修飾率、ND6 蛋白質量、およびミトコンドリア遺伝子ヘテロプラスミーについて、それぞれ本解析のための条件設定実験を行った。

B. 研究方法

① ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} のタウリン修飾率：研究分担者西松の稿参照。

② ND6 蛋白質のウエスタン解析：正常ヒト対象から血液を採取して、血清を分離した。この血清をヒト IgG/アルブミン除去カラム (Thermo Sci, Cat#89875) にかけて、Flow-through 分画について蛋白質量を測定し SDS ポリアクリルアミドゲルで電気

泳動を行った。同様にヒト白血球沈渣(分担研究者西松の稿参照)についても泳動を行い、ND6 蛋白質抗体によるウエスタンブロット解析を行った。

③ミトコンドリア遺伝子変異率(ヘテロプラスミー)解析: タウリンの効果は、直接には $\text{tRNA}^{\text{Leu(UUR)}}$ のタウリン修飾率に影響すると考えられるが、呼吸鎖改善(Rikimaru, Ohta, et al. *Intern Med* 51, 2012)によってヒト白血球のヘテロプラスミーが二次的に変化するか否かについてアッセイの条件を設定した。

(倫理面への配慮)

本治験は、ヒトゲノム遺伝子解析研究・介入研究(侵襲なし)に相当し、2008年版ソウル版ヘルシンキ宣言に基づく”ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”を遵守して施行していく。

C. 研究結果

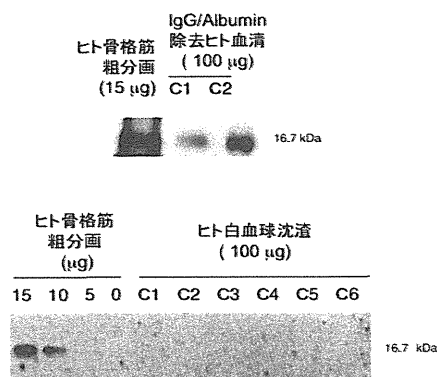
①ミトコンドリア $\text{tRNA}^{\text{Leu(UUR)}}$ のタウリン修飾率: 研究分担者西松の稿を参照。

②ND6 蛋白質のウエスタンブロット解析: 正常ヒト試料での検討では ND6 蛋白質は、白血球沈渣には少なく、血清に多量に出現することが明らかとなった(図1)。現在、この蛋白質量の定量化を検討している。③ヘテロプラスミー解析: 本治験の対象患者の変異である A3243G, T3271C 点変異について、それぞれ PCR による定量化の条件検討を行っている。

D. 考察

本年度はミトコンドリアの Leu(UUR)-rich 蛋白質である ND6 蛋白質量のアッセイ系を構築した。この蛋白質は呼吸鎖の Complex I を構成するが、このアッセイ系で治験患者の血液試料を解析しタウリン投与の脳卒中様発作に対する有効性を、First-in man で検証する方針とする。成功すれば、この新規アッセイ系とタウリン投与量の PD/PD 相関のマーカー、あるいは MELAS をはじめとするミトコンドリア病全般の病勢のバイオマーカーとしての展開があり得る。極最近になって、マウス C2C12 筋芽細胞が筋管細胞へ分化すると、培養上清にミトコンドリア呼吸鎖の Complex I, II, III が

図 1. ND6 蛋白質は正常人血中に出現



出現することが報告された(Forterre, et al. *PLoS One* 9, e84153, 2014)。正常ヒトでの ND6 蛋白質の流血中への出現の分子機構と、その MELAS 病態での変化についての検討も興味深い。ND6 蛋白質量、ミトコンドリア $\text{tRNA}^{\text{Leu(UUR)}}$ のタウリン修飾率、およびミトコンドリア遺伝子ヘテロプラスミーのいずれかがタウリン投与のバイオマーカーとなれば、国際標準化を見据えた PCT としての出願を予定する。

E. 結論

ミトコンドリア脳筋症 MELAS のバイオマーカー候補として、白血球および血清の Leu(UUR) アミノ酸含量が豊富な ND6 蛋白質量のアッセイ系を立ち上げた。MELAS にはモデル動物が存在しないことから、治験患者試料による First-in man 解析で、このマーカーの有用性について検証を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nojima A, Yamashita M, Yoshida Y, Shimizu I, Ichimiya H, Kamimura N, Kobayashi Y, Ohta S, Ishii N, Minamino T.: Haploinsufficiency of akt1 prolongs the lifespan of mice. *PLoS One*. 30;8(7):e69178, 2013

Lee H, Ohno M, Ohta S, Mikami T.: Regular moderate or intense exercise prevents depression-like behavior without change of hippocampal tryptophan content in chronically

tryptophan-deficient and stressed mice. *PLoS One*. 4;8(7):e66996, 2013

Yoritaka A, Takanashi M, Hirayama M, Nakahara T, Ohta S, Hattori N.: Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord*. 28(6):836-9, 2013

2. 学会発表 (国際学会)

Ohta Shigeo: Multi functional molecular hydrogen acting as an anti oxidant, anti inflammation and energy metabolism - Stimulator. The International Conference and Exhibition on Biochemical & Molecular Engineering Texas USA 2013.10.7-9

Ohta Shigeo: Molecular Hydrogen has Potential for Preventive and Therapeutic Applications for Neurological Diseases. International Drug Discovery Science & Technology, Therapy and EXPO Hainan International Convention and Exhibition Center, MolMed Part of WGC China 2013.11.15.

Ohta Shigeo: Molecular Hydrogen is an Efficient Antioxidant Accompanied with Anti-inflammatory and Energy Metabolism-enhancing Roles. International Drug Discovery Science & Technology, Therapy and EXPO Hainan International Convention and Exhibition Center, IDDSST Part of WGC China 2013.11.15.

(国内学会)

太田 成男: ミトコンドリア最新データにみる老化との関係 抗加齢医学会 大阪千里ライフサイエンスセンター 2013.4.21.

太田 成男: ミトコンドリア機能と老化・疾患制御 第13回抗加齢医学会総会 横浜 パシフィコ横浜 2013.6.28.

太田 成男: 細胞は若返る- 人体の不思議

をミトコンドリアが解き明かす- JASIS2013 幕張メッセ 2013.9.5.

太田 成男: 水素医学の展開: 基礎医学から臨床実施へ 第41回日本救急医学会総会 東京国際フォーラム 2013.10.21.

太田 成男: 水素療法の神経系疾患に対する効果: 基礎医学から治療および予防への臨床適用へ向かって 第31回日本神経治療学会総会 2013.11.22.

太田 成男: 老化と若返りにおけるミトコンドリアの役割: アンチエイジングに必要な体内エネルギー 日本運動指導士会岡山支部 岡山国際交流センター 2013.11.23

太田 成男: ミトコンドリアの基礎と臨床 第9回キレーションセミナー 東京 2013.11.24.

太田 成男: ミトコンドリアと生物活性物質との相互作用 京都-NPO 法人国際医科学研究会第7回フォーラム 2013.12.01.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

取得した特許等知的財産権

特許: 028639号

<http://www1.ipdl.inpit.go.jp/RS1/cgi-bin/RS1P400.cgi/9001/>

発明の名称: ミトコンドリア病の予防又は治療薬

出願人	太田成男
出願日	平成13年8月2日
出願国	日本
登録日	平成24年7月6日
特許番号	5028639
登録国	日本
特許満了日	平成33年8月1日

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 萩原 宏毅

帝京科学大学 医療科学部・教授

研究要旨

平成 24 年 10 月より、MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その有効性と安全性を検証する目的で本研究を行っている。本研究を厚生労働省難治性疾患克服研究事業・医師主導治験として実施するためには、基盤となるインフラ整備が前提となる。本年度は、治験実施計画（プロトコル）の作成、同意説明文書の作成、行政当局（PMDA）との対応、治験審査委員会（IRB）の審査に向けた書類準備等を実施した。本年 6 月に PMDA の薬事戦略相談を受け、7 月に治験の承認が得られた。これを受けて、IRB 審査を申請し承認を受けた。また、キックオフミーティングを開催し、治験参加候補の医療機関とプロトコルや IRB 手続きについて、理解の共有を図った。これらを実施することにより、当初のタイムテーブル通り治験を開始する環境が整った。

A. 研究目的

MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic-acidosis and Stroke-like episodes) はミトコンドリア病で最も頻度の高い病型である。脳卒中様発作を繰り返す進行性の経過をとるため、発作の再発を抑制する治療法の確立が急務である。私たちは、昨年度より MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法を実施し、その有効性と安全性を検証する目的で本研究を行っている。本年度は、医師主導治験として実施するため、治験実施計画（プロトコル）・同意説明文書作成、PMDA 薬事戦略相談（対面助言）および治験審査委員会（IRB）審査に向けた準備を実施し、当初のタイムテーブル通りに治験を開始する環境を整えることを目指した。

B. 研究方法

①治験実施計画（プロトコル）・同意説明文書作成：平成 25 年 3 月の PMDA の第二回事前面談で受けた助言を踏まえ、プロトコルを改訂した。また、改訂したプロトコルに準拠した患者同意説明文書を作成した。
②行政当局（PMDA）対応：PMDA 事前面談を受け、薬事戦略相談（対面助言）へと進む許可を得た。事前面談で指摘された点を

反映させ確定したプロトコル、同意説明文書、症例報告書、治験薬概要書、治験実施の科学的妥当性等について、書類一式を準備した。本年 6 月に PMDA 薬事戦略相談（対面助言）を受け、治験実施の承認を得た。
③IRB 審査に向けた準備：PMDA 薬事戦略相談（対面助言）でプロトコルが承認されれば、各治験実施医療機関の治験審査委員会（IRB）に申請して承認を得るタイムテーブルである。まず、中核医療機関である川崎医科大学で、治験審査委員会に申請し、審査を受け承認を得るため、IRB 関連書類一式の準備を進めた。

④キックオフミーティングの実施：薬事戦略相談（対面助言）での議論を反映させ、プロトコルを完成させた後、治験参加候補の医療機関の担当者が一同に会し、キックオフミーティングを行った。この会議では、プロトコルや各医療機関での IRB 申請の手続きに関する事など、情報を共有し理解を深めることを目的として行った。

（倫理面への配慮）

本治験は、ヒトゲノム遺伝子解析研究・介入研究（侵襲なし）に相当し、2008 年版ソウル版ヘルシンキ宣言に基づく”ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”を遵守して施行する。

C. 研究結果

①治験実施計画（プロトコル）・同意説明文書作成:平成25年3月のPMDAの第二回事前面談で、アルギニン併用条件の必要性について助言を受けた。これを踏まえてプロトコルを改訂した。また、この改訂プロトコルに準拠した患者同意説明文書を作成した。

②行政当局（PMDA）対応:第二回事前面談で指摘された問題点に対応すべくプロトコルの大枠について方針を改訂した。これに則して治験実施計画、同意説明文書、症例報告書、治験薬概要書、治験実施の科学的妥当性について記載した書類等の作成を行った。対面助言では、対象とする被験者・目標被験者数・用量・脳卒中様発作の判定（評価期間と脳卒中様発作の定義（＝判定基準）について）等の副次的評価項目について、主な相談事項とした。PMDAとのやり取りを踏まえて、プロトコルの主要な内容は以下のように決定した。用量は体重区分により規定された1日用量を1日3回食後経口投与とした。タウリンの脳卒中様発作再発防止の有効性については、主要評価項目を100%レスポンド率（発作完全抑制）とした。選択基準における脳卒中様発作の定義は、以下の①～⑥の発作時突発性局所神経徴候（①片麻痺あるいは単麻痺 ②皮質性感覚障害（感覚消去） ③皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲） ④失語 ⑤失行 ⑥失認）のいずれかを有するものとし、頭部MRIの実施は問わない、とした。副次評価項目としては、ミトコンドリア病重症度スコア（JMRS）、50%レスポンド率、特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値）、画像検査（頭部MRI検査）などについて解析することとした。6月14日薬事戦略相談（対面助言）を受け、7月に本治験についての承認を得た。

③IRB審査に向けた準備:PMDAの承認を受けて、患者同意説明文書を含む書類一式を準備した。川崎医科大学の治験審査委員会（IRB）に申請し、本年8月に承認を受けた。

④キックオフミーティングの実施:本年7月20日キックオフミーティングを開催した。治験参加候補の医療機関が集合し、プロトコルや各機関でのIRB申請の手続き

などについての共通の理解を深めた。

D. 考察

治験プロトコルを確定させ、関連書類の準備を十分に行い、PMDAより治験の承認を得ること、それを受けてIRB審査で承認を得ることは、MELASの脳卒中様発作に対するタウリン療法を医師主導治験として実施する前提として必須である。これらを当初のタイムテーブル通り完了させ、治験を開始する準備を整えることができた。

E. 結論

タウリン療法を医師主導治験として実施するため、治験プロトコルおよび関連書類を作成しPMDA薬事戦略相談の承認を得た。次いで、川崎医科大学を最初にIRBの承認を受け、治験を開始する環境を整えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

萩原宏毅, 斉藤史明, 真先敏弘, 清水輝夫, 松村喜一郎, 園生雅弘. レスベラトロールの先天性筋ジストロフィーモデルマウスに対する効果の検討. 第54回日本神経学会学術大会. 東京, 5.31, 2013

砂田芳秀, 大澤裕, 力丸満恵, 村上龍文, 西松伸一郎, 萩原宏毅, 古賀靖敏, 後藤雄一, 太田成男. タウリンはMELASの脳卒中様発作を防止する: 医師主導治験への取り組み. 第54回日本神経学会学術大会. 東京, 5.31, 2013

Sunada Y, Rikimaru M, Ohsawa Y, Murakami T, Nishimatsu S-I, Hagiwara H, Ohta S. Taurine ameliorates mitochondrial dysfunction and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. 21th World Congress of Neurology. Vienna, Austria 9.22-26, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 西松伸一郎 川崎医科大学 分子生物学1・講師

研究要旨

本研究は、ミトコンドリア脳筋症（MELAS）に対するタウリン療法の医師主導治験において、患者末梢血を用いて検体検査（血中白血球検査）を実施しタウリンの薬効判定を行い、当該療法に付随する標準的検査法の開発することを最終目的とする。本年度の研究成果は、以下のとおりである。（1）健常人由来の血液検体および培養細胞株より調整した全RNAを用いてミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)}のタウリン修飾率を分析する検査法を確立した。（2）ミトコンドリア機能改善の指標となるND6タンパク質の測定法を立ち上げた。ウエスタン法とELISA法によるND6タンパク量の検出感度の違いを比較検討しているところである。（3）血中白血球検査の検査手順書を作成するとともに、検査実施体制を整備し10月より運用を開始した。（4）タウリン投与開始前の検体（合計9検体）が、治験実施医療機関より検体集積機関（川崎医科大学および日本医科大学）に提供され、白血球細胞の抽出液ならびにRNAが凍結保存された。これによりタウリン投与後（52週後）に薬効判定を行う環境が整った。

A. 研究目的

ミトコンドリア脳筋症（MELAS）は、ミトコンドリアDNAがコードするtRNA^{Leu(UUA)}遺伝子の点変異が原因で発症するが、病態メカニズムの全貌はいまだ解明されていない。太田らは、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUA)}のアンチコドン3番目の塩基がタウリンで修飾されていること、さらにMELASの変異tRNA^{Leu(UUA)}ではこのタウリン修飾が欠損していることを発見した。タウリン修飾が欠損した変異tRNA^{Leu(UUA)}は、複数のコードに対応できなくなる。その結果、ミトコンドリアの中で最もLys含量が多いタンパク質で、呼吸酵素複合体Iを構成するタンパク質（ND6）の合成が抑制されミトコンドリアの呼吸機能が低下すると考えられている。我々は、MELASのモデル細胞の培養液にタウリンを添加するとミトコンドリアの呼吸機能が改善すること、さらにMELAS患者2名にタウリンを投与すると脳卒中用発作が抑制されることを明らかとし、MELASの基本病態はRNA

修飾異常症であることを提唱した。

これまでの研究により、タウリンを添加するとモデル細胞のミトコンドリアの呼吸機能が改善することは明らかとしているが、tRNA^{Leu(UUA)}のタウリン修飾が回復しているかどうか未解決のまま残されている。またタウリン投与により、MELAS患者組織の細胞のミトコンドリアtRNA^{Leu(UUA)}のタウリン修飾がどの程度改善しているかも不明である。微量で高感度にミトコンドリアtRNA^{Leu(UUA)}のタウリン修飾を分析する検査法を確立することは、科学的にも臨床的にも重要かつ急務である。

B. 研究方法

【白血球分画の調整】

血液21mLをEDTA入り採血管で採血後、等量の生理食塩水を加え希釈し、リンフオプレップチューブに重層した。2000回転で20分間遠心後、白色の中間層を採取し、白血球分画とした。全RNAの抽出はIsogen液(Wako)により、細胞抽出液は

RIPA液(Thermo Scientific)により作製した。

【tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾の解析】

ミトコンドリアtRNA^{Leu(UUA)}のアンチコドンの3'側上流の塩基配列に相補的なプライマーを作製し、ジデオキシグアノシン(ddGTP)と3種のデオキヌクレオチド(dATP, dCTP, dTTP)存在下で逆転写酵素によりcDNAを合成した。タウリンで修飾されているtRNA^{Leu(UUR)}を鋳型とした場合、アンチコドンの3番目の塩基「U」が「G」と水素結合を形成するため、その場でddGTPが取り込まれcDNA合成が停止する。一方、タウリンで修飾されていない場合、「U」が「A」と水素結合しcDNA合成が継続され、ミトコンドリアtRNAの「G」に相当する塩基が出現したところで停止する。合成したcDNAの長さの違いを比較定量することで、tRNA^{Leu(UUA)}のタウリン修飾率を算出することができる。

【ND6タンパク質量の分析】

白血球分画より調整した細胞抽出液を用いて、ウエスタン法ならびにELISA法によってND6タンパク質量を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム遺伝子解析研究・介入研究(侵襲なし)に相当し、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施している。

C. 研究結果

本治験でおこなう検査法を確立し、検査実施体制を整備した。まず、健常人3名の血液検体ならびに正常およびミトコンドリアDNA A3243G変異を有する培養細胞株より調整した全RNAを用いてtRNA^{Leu(UUR)}のタウリン修飾率を分析した。その結果、健常人においても個人によってタウリン修飾が欠失しているtRNAがわずかに存在していることが明らかとなった。続いて、ミトコンドリア機能改善の指標となるND6タンパク質量をウエスタン法により測定した。ウエスタン法による検出感度が悪く、ELISA法によるND6タンパク量の検出との違いを比較検討しているところである。血中白血球検査の手

順書を作成し治験実施医療機関に配布するとともに、検体の輸送体制を整備した。各実施医療機関から、タウリン投与開始前の検体(合計9検体)が検体集積機関(川崎医科大学および日本医科大学)に提供され、白血球細胞の抽出液ならびにRNAが凍結保存された。

D. 考察

プライマー伸長法によりタウリン修飾を分析している過程で、健常人においてもタウリン修飾が欠損しているミトコンドリアtRNAが存在していることを発見した。これはtRNA生合成過程での微量の中間産物が検出されたことによるか、健常人においても変異ミトコンドリアDNAが存在することによるのか、原因は今のところ不明である。ごく最近、次世代シーケンサーを利用したヒト全ゲノムDNA解析により、健常人においてもごく微量に変異ミトコンドリアDNAが存在していることが報告された(Payne et al. 2013)。ミトコンドリアDNAの複製と修復過程で変異DNAが生じること、さらに加齢により変異DNAのコピー数が増加する可能性が示唆されている。詳細は今後の研究成果を待たねばならないが、ミトコンドリア病のみでなく加齢によっても変異DNAが蓄積・増加した結果、タウリン修飾が欠損し、ひいてはミトコンドリア機能の低下を引き起こす老化のメカニズムとも関連している可能性が示唆される。

E. 結論

タウリン投与前後でミトコンドリアtRNAのタウリン修飾および呼吸機能がどの程度まで改善するのか薬効判定を行う環境を整備することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Terada K, Misao S, Katase N, Nishimatsu

S, Nohno T: Interaction of Wnt Signaling with BMP/Smad Signaling during the Transition from Cell Proliferation to Myogenic Differentiation in Mouse Myoblast-Derived Cells. *Int J Cell Biol.* 2013:616294. doi: 10.1155/2013/616294. (2013)

2. 学会発表

Nishimatsu S, Hino J, Kangawa K, Matsuo H, Nohno T. Differentiation and morphogenesis controlled by proprotein convertase PCSK5. 第36回 (平成13年度) 日本分子生物学会、神戸、12.4. 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 村上 龍文 川崎医科大学 神経内科学・准教授

研究要旨

ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の効果を判定するため、当治験では MELAS ストローク判定基準として、①突発性局所神経徴候を有すること、②頭部 MRI で拡散強調画像での高信号病変が確認されること、の両者が存在することを再発の判定基準としている。そのため MRI 撮影条件の標準化が不可欠である。本治験では「MRI イメージング手順書」を作成し、それに基づき、治験開始前の頭部 MRI 撮影条件調査書の作成と提出、頭部 MRI 撮影条件確定書の発行、それから前観察期間での頭部 MRI の撮影と、画像データの CD-ROM での提出、検査記録、読影結果の提出を行い、治験開始の条件を整えた。

A. 研究目的

ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の効果を判定するため、発作の再発の判定が重要なポイントなる。

当治験では MELAS ストローク判定基準として、①突発性局所神経徴候を有すること、②頭部 MRI で拡散強調画像での高信号病変が確認されること、の両者が存在することを再発の判定基準としている。

本研究では各治験実施医療機関の MELAS 患者の治験開始時の頭部 MRI 撮影条件の調査と、その撮影条件の確定、前観察期間の頭部 MRI の実施状況と MRI データの提出について報告する。

B. 研究方法

本治験で登録した全治験実施医療機関での頭部 MRI 撮影条件調査書の作成と、当施設での頭部 MRI 撮影条件確定書の発行、それから各実施医療機関で実際に施行された前観察期間の頭部 MRI 検査のデータ、検査記録とその読影結果の提出について、問題点も含め報告する。

（倫理面への配慮）

本治験は、ヒトゲノム遺伝子解析研究・介入研究（侵襲なし）に相当し、2008 年版ソウル版ヘルシンキ宣言に基づく”ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”を遵守して施行している。

頭部 MRI 撮影条件調査書の写し、頭部 MRI 撮影条件確定書の写し、検査記録の写し、読影記録、画像データの保存された CD-ROM は施錠された棚に保存しており、個人情報連結匿名化され個人情報漏洩の防止について徹底管理する。

C. 研究結果

頭部 MRI 撮影条件調査書はまず 9 月 5 日作成の当院の調査書が院内中央放射線部より送付された。その後 10 月に 6 施設から、11 月には 2 施設、12 月にさらに 1 施設から FAX にて送付を受けた。途中で 1 施設から MRI 機種の変更があり、FAX の再送付を受けている。MRI の機種はフィリップス、GE、シーメンス、東芝と様々で、磁場強度は 1.5T が 5 施設、3.0T は 5 施設であった。

送られてきた撮影パラメーターの検討

では、拡散強調画像、MRA 画像、FLAIR 画像、T2 強調画像、T1 強調画像、T2*強調画像の各シーケンスで、各々の治験実施医療機関とも画像を詳しく解析できるよう工夫されていた。ADC map は、1 医療機関以外は作成可能であった。どの医療機関の撮影条件も本治験の画像検査としては充分再発を検出できるもので、妥当であった。

撮影条件の確定は上記のように撮影パラメーターを詳しく確認したのち、頭部 MRI 撮影条件確定書が記入され、治験調整医師の署名が行われ、原本は各実施医療機関に郵送された。大部分は頭部 MRI 撮影条件調査書 FAX 受領後、翌日ないし翌々日に送付された。

確定書を受け取った各実施医療機関で、確定撮影条件下で前観察期間の定時の頭部 MRI が撮影された。撮影された頭部 MRI 画像は CD-ROM に保存され当機関に送付された。その際多くの実施医療機関から CD-R メディア雛形の提供、送付依頼があった。

全治験実施医療機関から、MRI 検査記録は CD-R データとともに送付されてきた。検査記録と CD-R データは撮影条件確定書と照らし合わせ、各シーケンスが撮影条件どおり存在するかを確認した。各実施医療機関の MRI 画像には特に問題はなかった。治験調整医師から点検を受けた MRI 検査記録は署名され、治験実施医療機関に返送された。

治験担当医による読影結果は、PDF 形式で送られてきたが、放射線科医の読影所見で代行している治験実施医療機関もあった。

D. 考察

本治験で登録した全治験実施医療機関での「MRI イメージング手順書」に基づく、治験開始前の頭部 MRI 撮影条件調査書の

作成と提出、当機関での頭部 MRI 撮影条件確定書の発行、それから各実施医療機関で施行された前観察期間での頭部 MRI の撮影と、その画像データの CD-ROM、検査記録、読影結果の提出には大きな問題はなく順調に施行された。

本研究の治験実施医療機関が大学附属病院ないし、主要医療機関であったため頭部 MRI の撮影条件調整の問題がほとんどなく、治験開始前の頭部 MRI 撮影準備が整えられたと考察される。

E. 結論

治験をスムーズに遂行していく上で、各実施医療機関との頭部 MRI 撮影条件の調整は不可欠で、問題が生じた際は相互の密な連絡が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murakami T, Shimada Y, Imada Y, Nakamura A, Sunada Y. Vascular endothelial growth factor electro-gene therapy improves functional outcome in a mouse model of ALS. *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.* 2(13):107-111, 2013

Murakami T, Kutoku Y, Nishimura H, Hayashi M, Abe A, Hayasaka K, Sunada Y. Mild phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4B1. *J Neurol Sci* 334(1-2):176-179, 2013

2. 学会発表

村上 龍文、三五 一憲、渡部 和彦、大澤裕、李 正花、山村 研一、砂田 芳秀「ヒト異型トランスサイレチン遺伝子を発現する不死化シュワン培養細胞の確立」第 54 回日本神経学会学術大会 2013 年 5 月 30 日 東京

村上 龍文、久徳 弓子、西村 広健、林 真
貴子、阿部 暁子、早坂 清、砂田 芳秀
「軽度の表現型を呈した Charcot-
Marie-Tooth 4B1 の検討」第 24 回日本末
梢神経学会学術集会 2013 年 8 月 23 日
新潟

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

研究分担者 大澤 裕 川崎医科大学 神経内科学・講師

研究要旨

希少難病 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の医師主導治験における患者登録を目的として、全国 MELAS 患者アンケート調査を実施した。厚労省ミトコンドリア病調査研究班のバックアップにより、日本小児神経学会専門医と日本神経学会専門医の所属する全国 911 認定施設の診療部長宛てに、患者アンケート票を郵送した。回答率は 53.8%で、これまで最大の MELAS 患者が集計された。このうち、本タウリン治験の候補となる脳卒中様発作を反復する患者に対して二次調査、さらに三次調査を行い、全 10 名の患者候補と治験実施医療機関を選定し登録することができた。この患者登録の経験から、希少難治性疾患の治験の実施には、National registry の拡充が必須であると考えられた。

A. 研究目的

MELAS は、わが国からミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子領域の点変異 (A3243G) (Goto Y, et al. Nature 348, 651-651, 1990)、変異 tRNA^{Leu(UUR)} のアンチコドンのタウリン修飾の欠損 (Yasukawa T, Ohta S, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000)、タウリン大量投与による A3243G-MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害の改善と 2 名の患者の脳卒中様発作の長期間の防止が報告された希少難病である。この疾患の医師主導治験を開始するにあたり、MELAS 患者疫学および自然歴について検索したが、世界的にみても MELAS 患者疫学および自然歴については小規模なコホート研究に限られている (Yasuga S, Koga Y, et al.)

そこで本研究では、タウリン治験患者登録を目的に、まず本邦 MELAS の実態について一次アンケート調査を行った (分担研究者後藤の稿参照)。集計された過去最大の MELAS 患者について、脳卒中様発作の頻回再発患者数、その発作回数、タウリン等のミトコンドリア病治療薬併用の有無、他疾患の合併について、さらに二次および三次

アンケート調査を実施した。このアンケート調査の結果を基盤として患者登録・医療機関選択を実施した。

B. 研究方法

①一次アンケート調査：まず全国 MELAS 患者の疫学研究について、厚生労働省ミトコンドリア病研究 (後藤) 班・日本小児神経学会、日本神経学会に共同研究を依頼し調査協力体制を構築した。次いで、日本小児神経学会専門医 1,083 名、日本神経学会専門医 4,887 名が所属する 911 認定施設 (小児科 141 施設、神経内科 770 施設) の診療部長宛に、はがきによる MELAS 一次アンケ

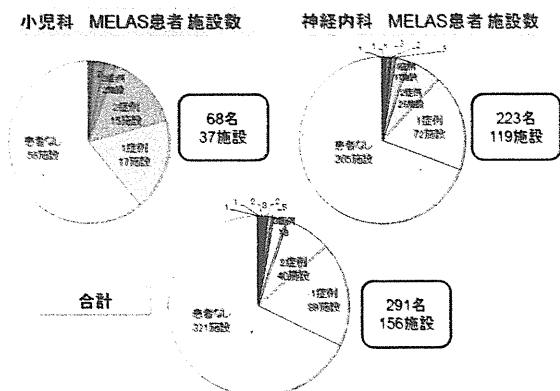


図1. 一次調査・本邦MELAS患者数