

201415023B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業
(難治性疾患実用化研究事業)

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

平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 砂田芳秀

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業
(難治性疾患実用化研究事業)

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

平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 砂田芳秀

平成 27(2015) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告

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

砂田芳秀	1
------------	---

II. 分担研究報告

1. 砂田芳秀	11
2. 後藤雄一	15
3. 古賀靖敏	19
4. 太田成男	23
5. 萩原宏毅	28
6. 西松伸一郎	32
7. 村上龍文	35
8. 大澤 裕	40
9. 武藤多津郎	44
10. 尾上祐行	50
11. 内山 剛	53
12. 白石裕一	56

13. 小川 厚	58
14. 中村道三	61
15. 西田勝也	63
16. 高橋哲也	66
Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表	69
Ⅳ.研究成果の刊行物・別刷	77

I. 総合研究報告

「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」

研究代表者 砂田 芳秀

川崎医科大学 神経内科学・教授

研究要旨

DNA 二重らせんモデルを発見した Click は、tRNA のアンチコドン 1 文字目 (wobble nucleotide) には正確なコドン 3 文字目の認識のために、Watson-click 水素結合モデルに加えて何らかの転写後化学修飾が存在すると結晶解析研究によって予言した (Click, J Mol Biol 19, 1966)。ミトコンドリア脳筋症 MELAS は tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子領域のクローバー構造の一塩基変異により発症することが分担研究者後藤らによって発見された (Goto, Nature 348, 1990)。一方、分担研究者太田らは、正常 tRNA^{Leu(UUR)} ではアンチコドン 1 文字目がタウリン修飾を受けるが、MELAS 変異 tRNA^{Leu(UUR)} ではその修飾が欠損し (Yasukawa, JBC 275, 2000)、ミトコンドリア蛋白質の翻訳が障害される (Yasukawa, EMBO J 20, 2001) ことを発見して、世界に先駆け「tRNA 転写後化学修飾異常病」の概念を提唱した。われわれは、この独創的知見から、太田らとの共同研究によりタウリン大量投与によるモデル細胞のミトコンドリア機能障害の改善、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作の 9 年余の抑制効果を証明して非臨床 POC を得た (Rikimaru, Intern Med 51, 2012)。その後、精神発達遅滞など 19 疾患で tRNA 転写後修飾異常病が報告されたが、われわれの他に治療介入研究はない (Torres, Trends Mol Med 20, 2014)。本研究は MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として、タウリン大量経口投与の有効性と安全性について臨床 POC を取得し、薬事承認を獲得する目的で平成 24 年 10 月に開始された。前観察期間 78 週、試験薬投与 54 週の小規模・オープン・第 3 相試験プロトコルを作成し、既に「うっ血性心不全・高ビリルビン血症」を適応にタウリンの薬事承認を得ている企業 (大正製薬) から GMP 基準試験薬の提供を受けた。厚生労働省ミトコンドリア病調査研究 (後藤) 班の協力を得て、日本神経学会と日本小児神経学会との共同研究によってこれまで国内最大 291 名の MELAS 患者を集積し、このうち脳卒中様発作を反復する 83 名から 10 施設 10 被験者を登録した。PMDA・IRB 承認を経て平成 25 年 10 月から平成 26 年 1 月まで期間 1 年で試験薬タウリンを投与した。これまでの集計では、主要評価項目「100%レスポンス率 (発作完全抑制)」が 6 被験者で達成された。また FIH (First-in-human) で検討した、バイオマーカー候補のうち白血球 tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率は解析した 9 被験者中 5 被験者で投与後に有意に上昇した。総括報告書を提出し企業による優先薬事承認を、論文作成によって支援する。今後は、平成 27-29 年度の 3 年間で、タウリン療法で脳卒中様発作再発抑制効果について長期投与によって検証し、併せて白血球 tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率の簡易薬効バイオマーカーキット開発を目指す日本医療研究開発機構 (AMED) 採択研究を実施する。これにより、この希少疾患の包括的克服事業と PCT 出願による国際標準化治療への展開を目指す。

研究分担者

砂田芳秀 川崎医科大学神経内科学 教授
(治験調整医師・治験責任医師)
後藤雄一 (独) 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

太田成男 日本医科大学大学院医学研究科 教授
古賀靖敏 久留米大学医学部 小児科 教授
(治験責任医師)
萩原宏毅 帝京科学大学医療科学部 教授
大澤 裕 川崎医科大学神経内科学 講師

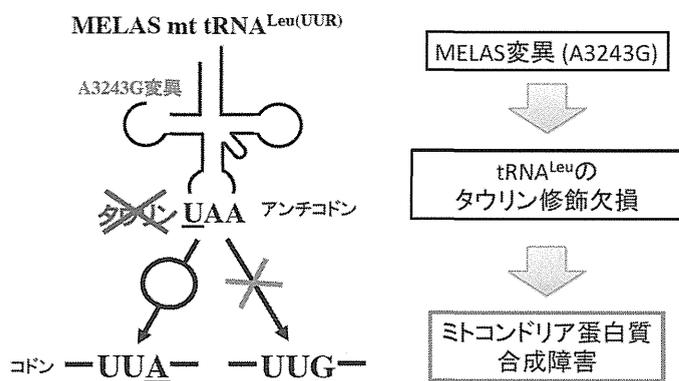
萩原宏毅 帝京科学大学医療科学部 教授
 西松伸一郎 川崎医科大学分子生物学1 講師
 村上龍文 川崎医科大学神経内科学 准教授
 武藤多津郎 藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学 教授
 尾上祐行 防衛医科大学校病院神経抗加齢血管内科 助教
 内山 剛 聖隷浜松病院神経内科 部長
 白石裕一 長崎大学病院神経内科 助教
 小川 厚 福岡大学筑紫病院小児科 教授
 中村道三 (独)国立病院機構京都医療センター神経内科 医長
 西田勝也 (独)国立病院機構兵庫中央病院神経内科
 高橋哲也 広島大学病院脳神経内科 講師 (治験責任医師)

A. 研究目的

本研究は厚生労働省難治性疾患等克服研究事業として平成24年10月に採択された。希少難病ミトコンドリア脳筋症の 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の実施し有効性と安全性を検証し国内薬事承認を得ることを目的とする。

MELAS は希少疾患ミトコンドリア病で最も頻度の高い病型で、ミトコンドリア DNA がコードしている tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子のクローバーリーフ構造の点変異が原因とされているが、発症のメカニズムの全容は未だ解明されていない。脳卒中様発作を繰り返しながら中枢神経系にダメージが蓄積していく進行性の経過をとるため、その再発を抑制する治療法の確立が急務となる、いわゆる unmet medical needs に該当する。これまでは急性期には脳梗塞急性期に準じた治療が、慢性期にはエネルギー代謝改善を目的とした治療が行われてきたが、その効果は十分とはいえない。

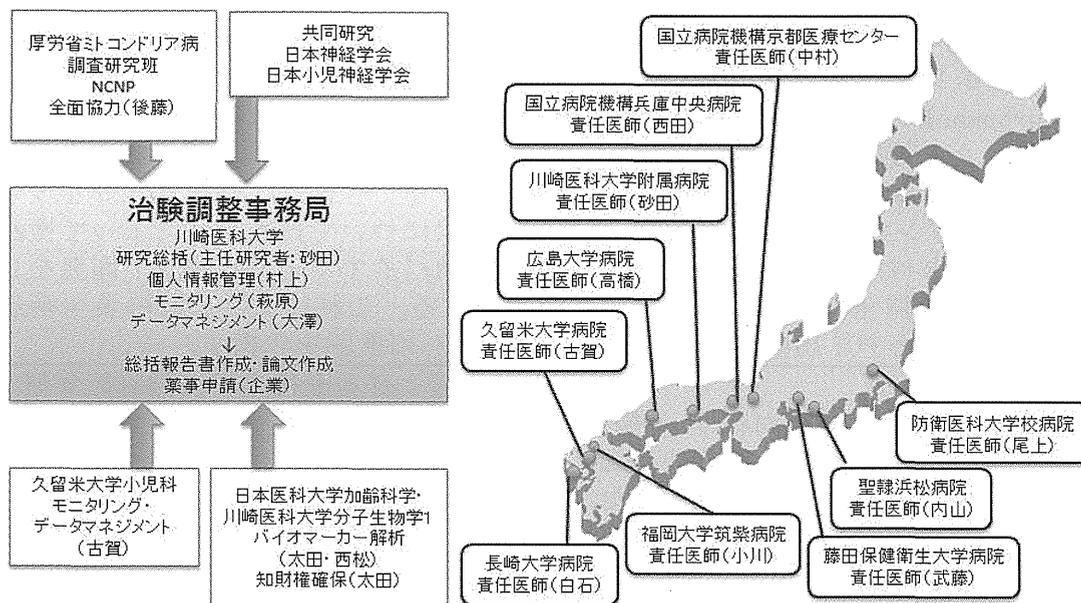
分担研究者後藤らは、ミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子領域の点変異 (A3243G 変異) によって、MELAS が発症することを発見し、この希少難病の原因を明らかとした (Goto, Nature 348, 1990)。その後、同一の遺伝子領域の点変異 (T3271C, G3244A, T3258C, T3291C) でも MELAS が発症することが明らかとなっ



Kirino, Ohta et al. PNAS 101,2004

図1. 本研究の作業仮説。MELASはtRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾欠損病：タウリン大量投与によりMELAS基本病態は改善する。

<研究体制と役割分担>



たがその基本病態は不明であった。分担研究者太田らは、世界に先駆け MELAS の A3243G 変異 tRNA^{Leu(UUR)}においてアンチコドン1文字目(U)のタウリン修飾が欠損していることを発見した (Yasukawa, Ohta, et al. *JBC* 275, 2000)。このタウリン修飾は翻訳におけるコドン認識に重要な役割を果たし、MELAS ではタウリン修飾欠損の結果、蛋白質合成障害が惹起されることから、その基本病態を RNA 転写後化学修飾異常症であると世界に先駆け提唱した (Yasukawa, Ohta, et al. *EMBO J* 20, 2001, 図 1)。太田らは、さらに MELAS モデル培養細胞にタウリンを

(wobble nucleotide) の転写後化学修飾 (Click, *J Mol Biol* 19, 1966) の欠損病態と考えて矛盾しない。

タウリンは1987年にうっ血性心不全と高ビリルビン血症に対する保険適応が承認 (大正製薬) され、これまで重篤な副作用報告がなく安全性の高い既存医薬と考えられる。昨年度までに厚生労働省ミトコンドリア病研究班のバックアップのもと、将来の国際標準治療を見据えたタウリン療法の医師主導治験のプロトコルを整備し、これまで国内最大数 (全 294 症例、このうち脳卒中様発作反復症例が 81 名) の MELAS 疫学

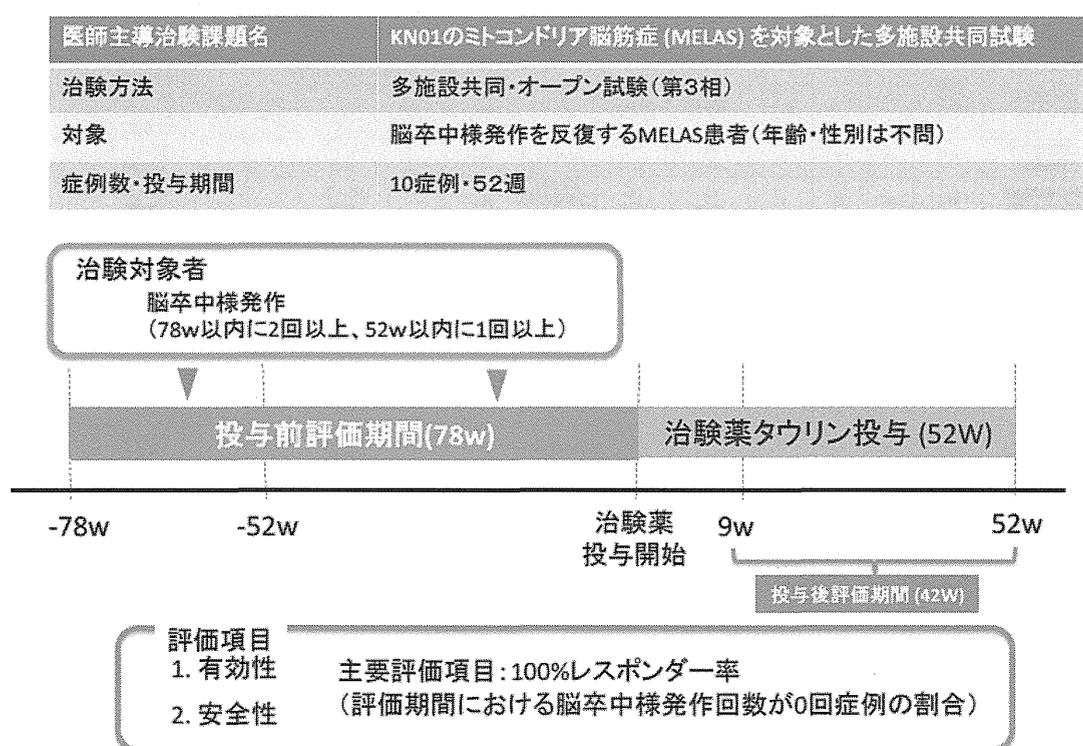


図2. 医師主導治験プロトコル概要.

添加するとミトコンドリア機能が改善することを証明した。こうした独創的な基礎研究に基づき、われわれは2例の MELAS 患者に1日12gのタウリン大量経口投与を行ったところ、反復していた脳卒中様発作が9年以上にわたって完全に抑制されることを報告した (Rikimaru, Ohta, Sunada, et al. *Intern Med* 51, 3351-3357, 2012)。これらの先行非臨床 POC 試験の結果からは、MELAS は1996年に二重らせんモデルを発見した Click が予言したコドンの正確な認識のための tRNA アンチコドン1文字目

調査を実施した。平成25年10月から投与期間1年間の計画で治験を実施し有効性・安全性を評価し、薬事承認申請に取り組んだ。

MELAS 脳卒中様発作の再発抑制治療の開発研究としては、分担研究者の古賀らによる L-アルギニン療法を除いては国内外で類似研究はない。また、これまでに MELAS を含む19疾患で確認されている tRNA 修飾異常病で、われわれの他に病態介入研究は皆無である (Torres, *Trends Mol Med* 20, 2014)。

研究班全体として、①医師主導治験によ

り MELAS 脳卒中様発作予防に対するタウリンの有効性・安全性の立証（多施設共同・オープン・Phase III）、②MELAS 脳卒中様発作の新規バイオマーカーの開発（モデル動物がないため First-in human で検討する）、③タウリン有効投与量の確認、を目標とした。

本研究で有効性および安全性が証明されれば、企業（大正製薬）もよる薬事承認申請を支援できる。また新規バイオマーカーが確認できれば国際標準化を見据えた PCT 出願も可能となる。

B. 研究方法

医療機関名	実施状況	年齢	性別	投与量 (g/日)	投与開始日	投与終了日	DNA 点変異	アルギニン併用	治験薬投与前開始後 脳卒中様発作回数・ このうちMRI高信号発作回数 /期間	治験薬投与前開始後 脳卒中様発作回数・ MELASストローク判定基準による 発作回数 /期間
川崎医科大学 附属病院	終了	46	女	9	13/ 10/3	14/ 10/2	A3243G	あり	3回/3回 /49週	0回/0回 /52週
国立病院機構 兵庫中央病院	終了	45	男	12	13/ 10/28	14/ 10/22	A3243G (G点変位率 20%)	あり	2回/2回 /66週	1回/1回 /52週
国立病院機構 京都医療 センター	終了	30	女	12	13/ 10/31	14/ 11/6	A3243G	あり	6回/6回 /56週	0回/0回 /52週
藤田保健衛生 大学病院	終了	19	男	12	13/ 11/2	14/ 11/7	A3243G	あり	2回/0回 /78週	1回/1回 /52週
福岡大学 筑紫病院	終了	15	男	9	13/ 11/7	14/ 11/12	A3243G	あり	4回/0回 /78週	3回/0回 /52週
聖隷浜松病院	終了	31	男	12	13/ 11/14	14/ 11/13	T3271C	なし	3回/2回 /78週	0回/0回 /52週
長崎大学病院	終了	30	女	9	13/ 11/18	14/ 11/17	A3243G	あり	3回/2回 /78週	1回/0回 /52週
久留米大学 附属病院	終了	14	男	9	13/ 12/9	14/ 12/1	A3243G	あり	4回/1回 /78週	1回/1回 /50週
広島大学病院	終了	38	男	12	13/ 12/27	14/ 12/19	A3243G	あり	2回/1回 /78週	0回/0回 /47週
防衛医科 大学校病院	終了	23	男	12	14/ 1/7	14/ 12/22 予定	A3243G	あり	4回/0回 /78週	2回/1回 /46週
合計									33回/20回	9回/4回

* 2014年2月18日現在

図3. 試験薬タウリン投与前後の各被験者の脳卒中様発作回数。
水色=100%レスポonder。

計画とその役割分担について具体的に記載する。

①治験薬（タウリン）供与（砂田）：既に心不全と高ビリルビン血症を適応としてタウリン薬事承認をうけている企業（大正製薬）と交渉し、治験薬提供・GMPに従った治験協力・終了後の薬事承認の申請について合意を得た。

②治験薬概要書作成（砂田、太田、萩原）：企業と協議し、心不全・高ビリルビン血症承認時の薬事データを収集した。さらにミトコンドリア病に対する非臨床試験成績に関しても、*in vitro*, *in vivo*ともに、

POCデータを収集して治験薬概要書を作成した。

③治験患者登録・実施医療機関選定（砂田、後藤、古賀）：厚生労働省ミトコンドリア病研究（後藤）班、日本神経学会、日本小児神経学会のバックアップを得て全国 MELAS アンケート調査を実施し患者登録と医療施設選定の準備を行った。

④治験プロトコル・同意説明文書作成：医師が（砂田、大澤、萩原、村上）治験プロトコル原案を作成し、次いで川崎医科大学の各部門（薬剤部、中央検査部、中央放射線部、医事課、治験管理室、研究支援係、および購買部）の担当者からなる川崎医科

大学医師主導治験ワーキンググループを立ち上げ、プロトコルの問題点を検討した。この検討をもとに書類の改訂作業を行った。

⑤当局（PMDA）対応（砂田、大澤、萩原）：治験実施計画・症例報告書・同意説明文書・治験薬概要書・治験実施の科学的妥当性について書類一式を纏め、PMDA 対面助言に臨み、問題点をPMDA薬事戦略相談に提出し治験実施の承認を受けた。

⑥IRB 審査・患者登録（砂田、後藤、古賀）：患者同意説明文書を含む治験審査委員会申請書類を川崎医科大学及び治験実施医

療機関の治験審査委員会に申請して審査を受けた。承認後直ちに治験の概要についてUMIN治験webサイト（UMIN000011908：KN01のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同試験）にアップして公示した。治験参加候補患者への説明と同意を経て患者登録を実施した。

	全例 (N = 10)	アルギニン非併用 (N = 1)	アルギニン併用 (N = 9)
100%レスポ ンダー数 (%)	6 (6.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
95%信頼区間	(26.2, 87.8)	n/a	(21.2, 86.3)

図4. 試験薬タウリンの脳卒中様発作再発抑制効果。
10症例中6症例は主要評価項目である脳卒中様発作完全消失を達成。95%信頼区間の下限は、全例で26.2%、アルギニン併用例で21.1%であり、プロトコルで定めた閾値100%レスポンス率5%を大きく上回り、臨床的有用性が示された。

⑦**バイオマーカー候補のFIH解析（太田、西松）**：検体（白血球）を用いたミトコンドリア遺伝子変異率（ヘテロプラスミー）測定、プライマー延長法によるtRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率アッセイ、ウエスタンブロットによるLeu(UUR)アミノ酸含量が豊富なND6蛋白質質量測定、血中ミトコンドリア障害マーカー測定（乳酸、ピルビン酸）について、それぞれ測定条件を設定し、被験者白血球による薬効判定の準備を行い実施した。

⑧**知財権確保（太田、砂田）**：本研究の基本特許となるタウリン特許（太田：登録番号5028639）から⑦で進歩性が得られればPCT出願を行う。特許基本情報についての収集・検討を行った。

⑨**治験実施（治験調整医師・各実施医療施設の治験責任医師）**：平成25年10月から平成26年1月までに、全10施設で観察期間1年の治験薬投与を実施した。投与期間中SAE報告はなく、平成27年1月末までに全参加施設で治験が終了した。

⑩**モニタリング・データマネージメント（砂田、村上、大澤、萩原、西松）**：昨年度引き続き医師主導治験を継続し、手順書に則して、治験受託会社と協力して、SDVを主体とするモニタリングおよびデータマネージメントを担当した。

⑪**治験終了届書提出（砂田、大澤、萩原）**：全参加施設で治験が終了した後、平成27年1月30日治験終了届書を作成し、当局に提出した。

⑫**成果報告会実施（全員）**：平成27年2月7日に、全参加医療施設からの治験責任

医師および担当者の参加による成果報告会を実施した。個別の症例検討を行った後、データを固定させた。

⑬**総括報告書の作成（砂田、村上、大澤、萩原、西松）**：EDCデータマネージメントにより、期間1年間のタウリン投与により「100%レスポンス率＝脳卒中様発作完全抑制」を主要評価項目とした有効性と安全性を検証し、総括報告書を作成する。

⑭**長期継続投与への取り組み（砂田、村上、大澤、萩原、西松）**：EDCデータマネージメントにより、平成25年10月から平成27年9月までの期間2年間のタウリン継続投与を実施する「臨床研究」プロトコルを作成し、治験受託会社の協力を得て実施している。

（倫理面への配慮）

本研究は、2008年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成25年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成23年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づいた医師主導治験として実施する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令（GCP）」に該当する医師主導治験として実施する。

C. 研究結果

・研究班全体としての研究成果

タウリンのMELAS脳卒中様発作に対する再発防止の薬事承認を目指す医師主導治験のプロトコルは、PMDAと各治験実施医療機関の承認を受け、平成25年10月から平成26年1月までに10患者10施設で治験薬投与が開始された。主要評価項目は100%平成25年10月から平成26年1月迄に全施設で投与が終了した。

①**治験薬（タウリン）供与**：既に心不全と高ビリルビン血症を適応としたタウリン薬事承認をうけている企業（大正製薬）とGMP基準に従った治験薬の提供・治験協力・終了後の薬事承認申請について合意した。平成25年6月からタウリンを治験薬（KN01）としてGMP基準で製造し、各治験実施医療機関に提供し、試験終了後廃棄した。

②治験薬概要書作成: 医師が大正製薬と協議し、心不全・高ビリルビン血症承認時の薬事データとMELASに対する非臨床試験成績のPOCデータを収集して治験薬概要書を作成した。PMDA事前審査（第一回：平成24年12月、第二回平成25年3月）では問題点は指摘されず、平成25年7月の薬事戦略相

$$\text{タウリン修飾率 (\%)} = \frac{t\text{m}^{\text{p}}U_{34}}{U_{34} + t\text{m}^{\text{p}}U_{34}} \times 100$$

主要評価項目	タウリン修飾率			
	登録例数	測定例数	上昇例数**	上昇割合 (95%信頼区間)
100%レスポnder	6	5	3	60.0% (14.7%, 94.7%)
Non-100%レスポnder	4	4	2*	50.0% (6.8%, 93.2%)
合計	10	9	5	55.6% (21.2%, 86.3%)

図5. mt tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率。試験薬投与前後(0週、52週)の被験者白血球検体から、それぞれプライマー伸張法で測定。タウリン修飾率の上昇割合は、100%レスポンスの有無に関わらず50-60%を示し、タウリンの有効性を支持する結果であった。

談で治験承認を得た。

③治験患者登録・実施医療機関選定: 治験患者登録を目的として、ミトコンドリア病研究（後藤）班のバックアップ（平成24年10月）により日本小児神経学会および日本神経学会の共同研究承認（平成25年1月）を受け、それぞれの専門医認定施設（合計911施設）の診療部長宛ての全国MELAS一次アンケート調査を実施した。これまで最大のMELAS患者: 291名（小児科68名/神経内科223名）が集計され、このうち過去2年間に2回以上の脳卒中様発作のあった脳卒中様発作反復患者数は83名（小児科33名/神経内科50名）で全MELAS患者数に占める比率は小児科が高率であった。二次調査は過去1年間で2回以上の脳卒中様発作があった脳卒中様発作頻発症例28例（神経内科14例/小児科14例）を対象に実施し、アルギニン併用が多い実態が明らかとなった。三次調査は二次調査のうちプロトコルの基準をみたす登録候補症例とした。内訳はアルギニン非併用: 2例; アルギニン併用例: 11例、非併用例では、未回答例が1例、アルギニンウォッシュアウト見込み例が1例あり、全ての候補症例の平均発作回数は3.08回であった。

④治験プロトコル・同意説明文書作成・PMDA対応: プロトコル作成ワーキンググループを立ち上げ、治験プロトコル原案を作

成し検討を重ね、PMDA事前面談を受けた。(i)対象患者年齢制限の撤廃(当初は成人のみ)、(ii)治験症例数の設定根拠の明確化(当初は10例)、(iii)タウリン経口投与量設定の理論的根拠(当初は0.25g/kg/day)の提示、(iv)主要評価項目の設定根拠、(v)アルギニン併用症例の薬効評価、などについて批判と助言を受けた。これに対応するため、先行研究におけるタウリン血中濃度の再測定・再評価を行い、対象患者・症例数・投与量について検討し、プロトコルに準拠した患者同意説明文書を作成した。科学的・倫理的妥当性についての書類一式を整え平成25年7月PMDA薬事戦略相談を受け、治験承認を得た。

本治験のデザインは多施設共同・オープン・第3相で、目標症例は、過去1.5年間で2回以上かつ1年で1回以上の脳卒中様発作を反復したA3243G-及びT3291C-MELASの10症例である(治験実施医療機関と役割分担図参照)。タウリンは体重区分により規定された1日用量(たとえば40kg以上では12g)を1日3回食後経口投与として、治験薬提供者(大正製薬)がGMP基準にて製造、提供し、投与期間1年とする。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nder率(発作完全抑制)とし、発作の定義は、「突発性局所神経徴候(片麻痺・感覚消去・皮質盲・失語・失行・失認)があり頭部MRI拡散強調像で高信号が確認されるもの」とする(図2)。副次評価項目としてミトコンドリア病重症度スコア(JMDRS)、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)、頭部MRI所見について解析する。安全性については自覚症状、他覚所見及び各検体検査を総合し治験責任医師及び治験調整医師がタウリン自体の有害事象か判定した。

⑤IRB審査・UMIN治験登録・患者登録: PMDA薬事戦略相談でプロトコルが承認されたため患者同意説明文書を含むIRB関連書類一式を各治験実施医療機関の治験審査委員会に申請し審査を受けた(平成25年8月-12月)。承認後は直ちにプロトコルをUMINデータベースへ登録し公表

(UMIN000011908: KN01のミトコンドリア脳筋症(MELAS)を対象とした多施設共同

試験)、治験登録候補の患者へ説明・同意を経て患者登録を実施(平成25年6月-12月)し、10施設10被験者を登録した。

⑥薬効バイオマーカー候補のFIH解析:白血球を用いたミトコンドリア遺伝子変異率、プライマー延長法によるtRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率、ウエスタンブロットによるミトコンドリアのLeu(UUR)-rich蛋白質であるND6蛋白質量測定、血中尿中ミトコンドリア障害マーカーによる薬効判定アッセイについて正常ヒト対象者検体によって試行し、それぞれ条件設定を行った。次いで治験前後の被験者検体でFirst-in manでの解析した。

⑦タウリン大量療法の脳卒中様発作再発防止効果・安全性:現在までの責任医師による成果報告会(症例検討会)及び、モニターによるそのSDVによる集計から、全10被験者での、投与前評価期間78週と、投与期間52週の脳卒中様発作回数を比較した(図3、2015年2月7日現在)。100%レスポンス(投与期間・評価期間における脳卒中様発作回数0回=完全抑制)は10被験者中6被験者で達成された。この結果はプロトコル作成時に設定した閾値5%を大きく上回り、臨床的有用性が示された。

一方、First-in manでの解析したバイオマーカー候補のうち、被験者白血球検体からプライマー延長法で解析したtRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率は100%レスポンスの有無にかかわらず50-60%を示しタウリン有効性を支持する結果であった。

タウリン投与との因果関係のある有害事象および重篤な有害事象(SAE)は全経過中、報告されなかった。

・研究分担項目の成果

砂田: 治験薬供与交渉・治験薬概要書作成・治験患者候補選定と実施医療機関選定・治験プロトコル作成・IRB審査・患者登録・PMDA事前審査・治験調整医師(治験総括)・治験責任医師(川崎医科大学附属病院)
後藤: 治験患者候補選定・実施医療機関選定・ミトコンドリア遺伝子解析・バイオマーカー解析
古賀: プロトコル作成・治験患者候補選定・患者登録・実施医療機関選定

治験責任医師(久留米大学病院)

太田: 治験薬概要書作成・薬効モニタリング準備・知財担当

萩原: 治験プロトコル作成・治験患者候補選定・実施医療機関選定。薬効モニタリング

西松: 薬効モニタリング準備

村上: 同意説明文書作成・ワーキンググループ立ち上げ・MRI撮影条件・画像データ管理・個人情報管理担当

大澤: 治験プロトコル作成・IRB審査・治験患者候補選定と実施医療機関選定・薬効モニタリング

武藤多津郎: 治験責任医師・報告書作成

尾上祐行: 治験責任医師・報告書作成

内山 剛: 治験責任医師・報告書作成

白石裕一: 治験責任医師・報告書作成

小川 厚: 治験責任医師・報告書作成

中村道三: 治験責任医師・報告書作成

西田勝也: 治験責任医師・報告書作成

高橋哲也: 治験責任医師・報告書作成

・研究目的の達成度

平成24-26年度の目標である治験インフラ整備及びその実施は概ね当初計画したタイムテーブルに沿って進捗した。2013年世界神経学会で主任研究者が発表し「Poster Award: XXI World Congress of Neurology」を受賞した。希少難治性疾患MELASに対するユニークな病態介入療法の取組みとして国際的にも注目されているものと考えている。

・達成できた目的・目標

治験実施体制の立ち上げ・治験薬供与体制の確立・治験薬概要書作成・治験プロトコルのPMDA承認 IRB承認・アンケート調査・患者登録・治験薬投与・治験実施。

・達成できなかった目的・目標

バイオマーカーの新規性によるPCT出願(現在検討中)

MELASは、未だモデル動物が作成できていないため、疾患特異的なバイオマーカーが存在しなかった。本研究で明らかとなったFIHバイオマーカー候補である血中白血球tRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率については、簡易検出キット開発に取り組み、新規医療

技術として獲得済みのタウリン特許（太田：登録番号 5028639）に付加する。これにより PCT を出願し、国際標準治療への展開をはかる。

D. 考察

本邦で遺伝子変異が発見され、疾患概念が確立した MELAS は、特定疾患に認定されている希少疾患で、予後を規定する脳卒中様発作の再発予防治療が待望されている難病である。ところがミトコンドリア病及び tRNA 転写後修飾異常病に対し有効性が証明され保険適応を獲得した薬剤は世界的に皆無である (Pfeffer G, et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD004426, Torres, Tends Mol Med 20, 2014)。

一方、MELAS 患者の疫学・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のが現状である (Yasuga S, Koga Y, et al. *BBA* 1820:619-624, 2012)。今回、治験患者の登録の過程で明らかとなった本邦 MELAS および、その脳卒中様発作についての最新疫学調査では、これまでの報告と比較し最大症例数を集積することに成功した。このうち反復する脳卒中様発作患者の占める頻度については、小児科患者が神経内科患者を上回り、小児期発症 MELAS が成人発症 MELAS と比較して、より重症と考えられた。この結果および情報は、現在、厚生労働省ミトコンドリア病調査研究（後藤）班が推進している、本邦の MELAS-national registry の基盤となると考えられる。今後は、自然歴、とりわけ脳卒中様発作の年間再発率についての基盤データの検討に取り組む方針である。

本研究で示された、タウリン投与による脳卒中様発作防止効果は、unmet medical needs に対する優先薬事承認に該当するものと考えられる。現在、企業（大正製薬）による優先薬事承認申請に協力すべく、学術論文を作成している。EDC データマネジメントにより、平成 25 年 10 月から平成 27 年 9 月までの期間 2 年間のタウリン継続投与を実施する「臨床研究」プロトコルを作成し、治験受託会社の協力を得て実施している。この結果を平成 26 年 1 月 6 日の厚生労働省難治性疾患実用化研究ヒアリング

で発表したところ、長期投与治験の有効性の結果を得て国際展開するように強く勧告されたため、長期継続投与医師主導治験（ステップ 2-3）として、日本医療研究開発機構研究費を申請したところ、平成 27-29 年度の長期継続投与試験が採択された。

MELAS は、これまでモデル動物が作出できていないため、本治験では被験者検体を用いた FIH による薬効バイオマーカーアッセイ法の開発と、その測定を実施した。このうち血中白血球検体によるプライマー延長によるミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率測定では、100%レスポンスの有無にかかわらず 50-60%を示しタウリン有効性を支持する結果であった。さらに tRNA^{Leu(UUR)}-rich ND6 蛋白質（全アミノ酸残基の 5%に相当）についてもタウリン投与によって有意に低下した被験者が存在することは、MELAS 基本病態を mt tRNA^{Leu(UUR)} 転写後化学修飾異常症であるとする、本研究の作業仮説に合致する可能性がある。これらの測定値と、血清および髄液タウリン値の相関について、現在解析を進めている。また、今後は、タウリン大量投与によって、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾酵素（未同定）の「酵素誘導」が惹起されるか、についての詳細な基礎研究も必要となる。

本研究は「臨床研究・治験活性化 5 ヶ年計画 2012」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 (Goto, *Nature* 348, 1990) され、tRNA 修飾異常症 (Yasukawa, Ohta, et al. *EMBO J* 20, 2001) と新規疾患概念とその世界初の基本病態介入治療 (Rikimaru, et al. *Intern Med* 51, 2012; Torres, Tends Mol Med 20, 2014) 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。日本の医療水準の向上ばかりでなく、日本発のシーズを国際標準治療として世界に発信できれば、厚生労働科学研究費補助金事業の卓越性をアピールできるものと考えられる。

本研究は 3 年間の期限があり、治験薬投与前評価を 1-1.5 年、試験薬投与を 1 年という、短期評価をせざるを得なかった。そ

ここで、平成 27 年度から 29 年度の長期継続投与を AMED に申請し、採択された。今後は、本タウリン療法及び分担研究者古賀によるピルビン酸療法と連携し、AMED 採択時の課題である、①「National registry」および②「治療アルゴリズム」構築に取り組み、この希少難治性疾患の包括的克服に取り組む。

E. 結論

MELAS 発症の基本病態がタウリンによる RNA 修飾異常症であるとする独創的基礎研究を基盤に、本邦 MELAS の最新疫学調査と、既存薬タウリンの大量経口投与による医師主導治験を実施した。100%レスポンド（投与期間・評価期間における脳卒中様発作回数 0 回＝完全抑制）は 10 被験者中 6 被験者で達成された。この結果はプロトコル作成時に設定した閾値 5% を大きく上回り、臨床的有用性が示されたと考えている。また First-in man での解析したバイオマーカー候補のうち、被験者白血球検体からプライマー延長法で解析した tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率は 100% レスポンスの有無にかかわらず 50-60% を示しタウリン有効性を支持する結果であった。論文を取り纏め、協力企業（大正製薬）によるの優先薬事承認申請に協力する。

今後は、AMED 採択研究となった試験薬タウリンの長期継続投与治験に取り組み、タウリン療法の国際展開を図る。

健康危険情報

現段階では治験調整事務局（川崎医科大学神経内科）に有害事象の報告・該当はない。

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

Murakami T, Sunada Y. Expression of the transthyretin gene in Schwann cells and familial amyloidotic polyneuropathy-mediated neurodegeneration. In: Sango K, Yamauchi J, eds. *Schwann Cell Development and Pathology*. Tokyo, Japan: Springer, 103-115, 2014

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 Charcot-Marie-Tooth 病 4B1 と myelin

outfoldings. *Peripheral Nerve*, 25(1): 52-58, 2014

Murakami T, Sango K, Watabe K, Niimi N, Takaku S, Li Z, Yamamura K, Sunada Y. Schwann cells contribute to neurodegeneration in the transthyretin amyloidosis. *J. Neurochem.* DOI:10.1111/jnc.13068, 2015

Takayama K, Noguchi Y, Aoki S, Takayama S, Yoshida M, Asari T, Yakushiji F, Nishimatsu S, Ohsawa Y, Itoh F, Negishi Y, Sunada Y, Hayashi Y. Identification of the minimum Peptide from mouse myostatin prodomain for human myostatin inhibition. *J Med Chem.* ;58(3):1544-9, 2015

(著書・総説)

砂田 芳秀: カルパインノパチー (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

砂田 芳秀「マトリックスペロテアーゼを介するサルコグリカン欠損筋ジストロフ

イー発症機構の解析」第 55 回日本神経学会学術大会 2014 年 5 月 23 日 福岡

砂田 芳秀「ミオパチーupdate」第 32 回日本神経治療学会総会 2014 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. 知的所有権の取得状況 (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

II. 分担研究報告

「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 砂田 芳秀 川崎医科大学 神経内科学・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点変異によって発症する。MELAS 変異 tRNA^{Leu(UUR)} アンチコドンでは、正常で認められるタウリン修飾が欠損し (Yasukawa, Ohta, JBC 275, 2000)、転写が障害される (Yasukawa, Ohta, EMBO J 20, 2001)。一方、タウリン大量投与によって MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害が改善し、2 名の MELAS 患者の脳卒中様発作が 10 年以上完全に抑制された (Rikimaru, Sunda, Ohta, Intern Med51, 2012)。この POC 試験の結果から、MELAS 基本病態は tRNA 修飾異常症と提唱し、平成 24 年度にタウリン特許を取得し、脳卒中の再発予防効果を効能効果とする薬事承認を目指す医師主導治験（多施設・オープン・第 3 相）実施を骨子とする本研究を開始した。平成 24-25 年度は川崎医科大学内に医師主導治験ワーキンググループを立ち上げ、全国疫学調査による患者登録と治験インフラ整備を実施した。エントリー基準は試験薬同意取得前 78 週以内に 2 回以上、かつ 52 週以内に 1 回以上の発作性突発性局所神経徴候とした。試験薬タウリンの投与期間は 52 週で、評価期間は 42 週間、主要評価項目は 100%レスポンド：脳卒中様発作完全抑制とした。薬効バイオマーカーとして、本治験では、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} のタウリン修飾率、ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6 蛋白質量、及びミトコンドリア遺伝子変異率（ヘテロプラスミー）について検討した。平成 25-26 年度には川崎医科大学内に治験調整事務局を設置して、試験薬タウリンの全 10 施設 10 患者の投与を実施した。川崎医科大学病院では、エントリー基準の脳卒中様発作回数 3 回の 40 代 MELAS 女性患者 1 名を登録し治験を担当した。試験薬タウリン経口投与によって脳卒中様発作は完全に抑制され、薬効バイオマーカーのうち白血球ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)} タウリン修飾率が有意に上昇した。この患者では、タウリン大量経口投与による脳卒中様発作再発予防効果の有効性が検証できたものと考えられた。

A. 研究目的

MELAS は、本邦でミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu(UUR)} 遺伝子領域の点変異 (A43243G) を同定し (Goto, 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欠損が発見された (Yasukawa, Ohta, et al. JBC 275, 4251-4257, 2000) 希少難病である。われわれ

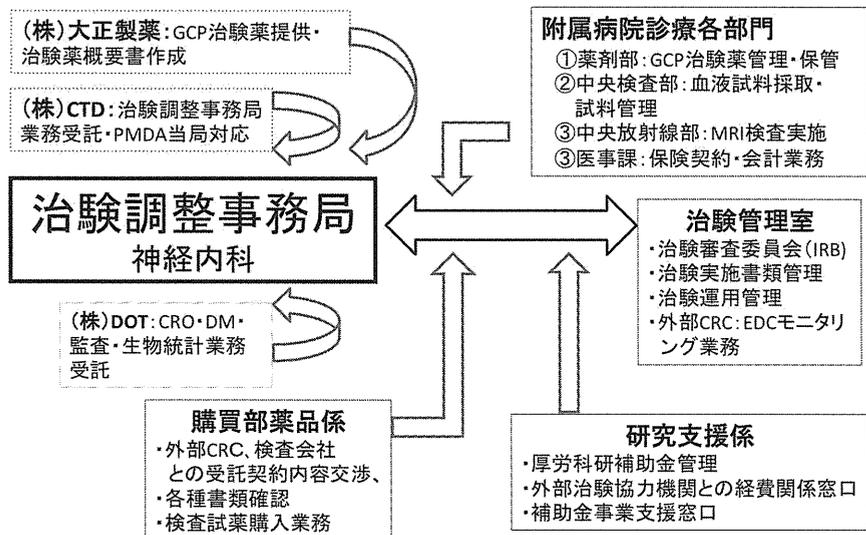


図1. 川崎医科大学治験実施体制

れと分担研究者太田らとの共同研究により、タウリン大量投与によってモデル細胞のミトコンドリア機能異常が是正され、2名の MELAS 患者の脳卒中様発作が9年以上抑制されることを報告し非臨床及び先行 POC が得られた(Rikimaru, et al. Intern Med 51, 3351-3357, 2012)。

タウリンは、すでに1987年に高ビリルビン血症と心不全を適応に薬事承認されている既知薬である。本研究は、タウリン大量投与についての、これら先行 POC 研究を基盤として、新規に MELAS 脳卒中様発作の再発予防を対象とした追加薬事承認獲得を目標とする医師主導治験を骨子とする。

分担研究者として中核医療機関である川崎医科大学で、1名の患者を対象に、期間1年間の試験薬タウリン投与を実施し、その脳卒中様発作予防の有効性についての検討を担当した。

B. 研究方法

まず、川崎医科大学内にタウリン治験ワーキンググループを立ち上げた(図1)。このグループによって治験説明会を開催し、プロトコルの問題点を抽出して、PMDA 事前面談及び本審査で承認を得た。次いで川崎医科大学治験審査会(IRB)に本治験プロトコルを申請し承認を得た。

プロトコルに従い、附属病院神経内科外来に通院中の1例の40代女性 MELAS 患者について、その同意を得て治験登録を実施した。平成25年10月からGMP試験薬タウリンの期間1年の投与を実施し、その脳卒中様発作再発予防効果について検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は、2008年「ソウル版ヘルシンキ宣言」に準じ、平成25年「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び平成23年版「医療における遺伝子検査・診断に関するガイドライン」を遵守する。治験は、平成24年発令の「臨床研究・治験活性化5か年計画」に基づき、「医薬品の臨床研究の実施に関する省令(GCP)」に該当する医師主導治験として実施する。

C. 研究結果

被験者：40代女性

高校生のころから頭痛もちで、低身長、

感音性難聴があった。[治験同意取得 54週以内]脳卒中様発作①：平成24年10月25日右後頭部に頭痛が出現した。他院を受診し、左視野に欠損が認められ、頭部MRI上、右後頭葉皮質を中心に拡散強調画像で高信号域が描出されたため緊急入院となった。髄液検査で乳酸、ピルビン酸高値、筋生検で gaged red fiber を認め、ミトコンドリア遺伝子解析の結果、ミトコンドリア遺伝子A3243G変異が認められたため、MELASと診断された。入院時にL-アルギニン静注が施行され頭痛、視野欠損は次第に改善していた。発作②：退院が予定されていた平成24年12月6日突然、左不全片麻痺が出現して左半身の感覚消去も認められた頭部MRIが撮影された。左前頭葉・頭頂葉・側頭葉皮質を中心に拡散強調画像で高信号域が描出され、L-アルギニン静注が施行され症候は徐々に改善した。発作予防としてL-アルギニン経口投与(18g/日)が開始され退院した。発作③：平成25年3月4日昼、急に家族との意思疎通が悪くなり、話しかけても反応しないため、他院救急外来を受診し、翌3月5日当科紹介となった。身長147cm、体重32.8kg、感覚性失語を認め、頭部MRI上、左側頭葉に拡散強調画像で高信号域が認められた。入院のうえ、エダラボン及びL-アルギニン静注が施行された。翌朝一旦、頭痛、軽度意識障害が出現したが、その後は消失し、感覚性失語も次第に改善したため退院となった。L-アルギニン経口投与(18g/日)が継続され川崎医科大学外来に定期通院していた。

以上のように背景調査では、平成24年10月25日、平成24年12月6日、平成25年3月3日に「発作時突発性局所神経徴候」が認められ、本治験の「選択基準による「脳卒中様発作カウント」は3回であった(このうち全発作で局所神経徴候に該当するMRI異常が確認されている)。選択除外基準に照らし、患者登録が可能であると判断され、アルギニン併用例に分類された。[治験同意取得]治験プロトコルについて説明し、平成25年10月3日に同意を取得した。[治験薬投与量・投与期間]試験薬KN01投与量は、体重区分により規定された9g/日とした。投与期間は平成25年10月3日-平成26年10月2日

迄の1年間。[評価期間]平成25年12月12日-平成26年10月2日までの42週間。[有効性評価]投与期間・評価期間とも本治験の「MELAS ストローク判定基準による脳卒中様発作カウント=発作時突発性局所神経徴候+頭部MRI 拡散強調像高信号」は0回であった。[安全性評価]投与期間・評価期間とも有害事象はなかった。[FIH(First-in-human)バイオマーカー候補測定]①白血球ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)}のタウリン修飾率:(投与前0週) 30.97±1.97%→(投与後52週) 42.28±4.96%(P<0.05で有意上昇)②ミトコンドリア Leu(UUR)-rich ND6 蛋白質量(内部コントロールβ-actin比):(0週) x 1.0 → (52週) x 0.96. ③ミトコンドリア遺伝子変異率(ヘテロプラスミー):(0週) 28.7%→(52週) 33.8%.

D. 考察

本被験者は、試験薬タウリンの1年間の投与によって脳卒中様発作が完全抑制された。FIHで検討した薬効バイオマーカー候補のうち、白血球検体で測定したミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率が有意に上昇していた。

E. 結論

川崎医科大学の1症例は、試験薬タウリン経口投与による脳卒中様発作再発抑制効果の主要評価項目である「100%レスポンス」に該当して、有効であると考えられた。試験薬投与前後で有意に上昇した白血球ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率からは、このバイオマーカー候補が有用である可能性を示した。試験薬投与による有害事象はなく安全性についても問題ないと考えられた。

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 Aβ 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

Murakami T, Sunada Y. Expression of the transthyretin gene in Schwann cells and familial amyloidotic polyneuropathy-mediated neurodegeneration. In: Sango K, Yamauchi J, eds. *Schwann Cell Development and Pathology*. Tokyo, Japan: Springer, 103-115, 2014

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
Charcot-Marie-Tooth 病 4B1 と myelin
outfoldings. *Peripheral Nerve*, 25(1):
52-58, 2014

Murakami T, Sango K, Watabe K, Niimi
N, Takaku S, Li Z, Yamamura K, Sunada
Y. Schwann cells contribute to
neurodegeneration in the transthyretin
amyloidosis. *J. Neurochem.* DOI:10.1111
/jnc.13068, 2015

Takayama K, Noguchi Y, Aoki S, Takayama
S, Yoshida M, Asari T, Yakushiji F,
Nishimatsu S, Ohsawa Y, Itoh F, Negishi
Y, Sunada Y, Hayashi Y. Identification
of the minimum Peptide from mouse
myostatin prodomain for human
myostatin inhibition. *J Med Chem.*
;58(3):1544-9, 2015

(著書・総説)

砂田 芳秀:カルパインノパチー(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

砂田 芳秀「マトリックスプロテアーゼを
介するサルコグリカン欠損筋ジストロフ
イー発症機構の解析」第 55 回日本神経学
会学術大会 2014 年 5 月 23 日 福岡

砂田 芳秀「ミオパチーupdate」第 32 回日
本神経治療学会総会 2014 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. 知的所有権の取得状況 (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