

## 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システム および臨床指標に関する検討

研究分担者：辻 省次 東京大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：三井 純 東京大学医学部附属病院神経内科

### 研究要旨

多系統萎縮症（MSA）は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法が見つかっていない。今後、治療法を開発していく上で検討すべき多くの課題のうち、特に以下の2点を挙げ、現状と問題点を整理し検討した。

・MSAのような希少疾患の場合、速やかなリクルートを行うためにはレジストリー・システムが必要である。特に遺伝子変異の有無によって治療反応性が異なる可能性がある場合、ゲノム解析とセットにしたシステムを構築する必要がある。

・MSAの病態を正確に反映し、臨床指標との関連が証明されたバイオマーカーは存在せず、現状ではdisease-modifying therapyを開発するためには、長期間にわたって臨床指標の評価を行う必要がある。日本国内で治験を行うためには、臨床指標の標準化、信頼性・妥当性の評価が前提となる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法

（disease-modifying therapy）が見つかっていない。最近、我々の研究グループは、2家系の家族性MSAの発症者にホモ接合性・複合ヘテロ接合性のCOQ2遺伝子変異を同定し、さらにCOQ2遺伝子変異のキャリアが孤発性MSAの発症リスクになることを報告した<sup>1)</sup>。COQ2遺伝子は、体内でコエンザイムQ10（CoQ10）の生合成を行う酵素をコードする遺伝子である<sup>2)</sup>。このことから、MSA発症の分子病態の少なくとも一部に、CoQ10の相対的な欠乏が関与している可能性が示唆され、disease-modifying therapy 開発の手掛かりになると期待されている。

今後、治療法を開発していく上で検討すべ

き多くの課題のうち、特にレジストリー・システムの構築と、臨床指標の標準化は必須であり、その将来的な実現のためには、まず現状とその問題点について調査する必要がある。

### B. 研究方法

・レジストリー・システムのデザインについて、既に運営実績のある神経・筋疾患患者登録システム Remudy について調査した。

・国際的に標準とされるMSAの臨床指標 UMSARS の日本語版の現状について調査した。

#### （倫理面への配慮）

ゲノム解析を含むレジストリー・システムの構築に関しては、今後、東京大学医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会および参加医療機関の倫理委員

会の承認を受けて実施する必要があると考えられる。

UMSARS の日本語版を用いた信頼性・妥当性の評価に関しては、今後、東京大学医学系研究科・医学部研究倫理審査委員会および参加医療機関の倫理委員会からの承認を受けて実施する。

### C. 研究結果

Remudy は、患者が主体となって登録することを前提にしたシステム構築がなされているが、MSA では臨床診断やその根拠についての情報が必要である点、また新たに行うゲノム解析について、説明と同意を得ることを想定している点から、医師が主体となって登録する必要があることが分かった。その前提に基づくレジストリー・システムの構築に向けて、個人情報および生体試料の管理の方針についての予備的検討を行った。

UMSARS の日本語版は 2 種類あることが分かり、両者の比較検討を行うなど統一版の作成に向けて予備的検討を行った。

### D. 考察

今後、考案したレジストリー・システムの枠組みについて、参加医療機関との会議を持ち、詳細な運用条件を整備していく。また、倫理委員会への研究倫理申請を進める。

今後、UMSARS 日本語訳の関係者と会議を持ち、統一版の作成を実現する。また、統一版を用いて信頼性・妥当性の評価を進める。

### E. 結論

MSA の治療法開発のために必須と考える、レジストリー・システムの構築と臨床指標の標準化について、現状とその問題点を調査した。この調査を踏まえて、今後、実現に向けた作業を進めていく。

### [参考文献]

1. The Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy. N Engl J Med 2013; 369: 233-244
2. Forsgren M, Attersand A, Lake S, Grünler J, Swiezewska E, Dallner G, Climent I. Isolation and functional expression of human COQ2, a gene encoding a polyprenyl transferase involved in the synthesis of CoQ. Biochem J. 2004; 382: 519-26.
3. Goetz CG1, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Poewe W, Tanner CM. Teaching program for the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS). Mov Disord. 2010; 25: 1190-4.

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 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

特になし

