

厚生労働科学研究委託費
(生活習慣病・難治性疾患克服実用化研究事業(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)))
委託業務成果報告(総括)

運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班

業務主任者 水澤 英洋

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 病院長

研究要旨

脊髄小脳変性症(ポリグルタミン病、非翻訳 RNA リピート病など)、多系統萎縮症、痙性対麻痺を対象に、病態解析研究、治療薬開発のための標的分子の同定研究、モデルを利用した治療薬候補の有効性検討研究、連続変数を用いたバイオマーカーの開発研究を実施した。同一病名であっても病型の異なる多様な疾患群がその構成基盤にあることから、運動失調症の医療基盤に関する調査研究班と連携し、研究成果の実用化に当たって考えられる課題とその克服法を整理し、研究の効率化を図った。その結果今年度は代表的成果として、ポリグルタミン病ではアンチセンスオリゴヌクレオチドの有効性をモデルマウスで明らかにし、マーモセットを用いた霊長類モデルの作出に成功し、非翻訳 RNA リピート病では新規 RNA 分解システムの発見とその解析を行った。多系統萎縮症ではミトコンドリア蛋白質 TPPP が疾患時には病変細胞であるオリゴデンドロサイトの核膜周囲に局在することを初めて示し、また新規介入点として抑制性インターニューロンが重要である可能性を見いだした。痙性対麻痺では疾患原因となる遺伝子変異を同定するなど多くの成果をあげた。いずれの成果も多施設共同研究の実施によるところが大きく、今後も将来の臨床試験実施を見据え、モデル動物の解析を経た病態解明と標的分子同定、原因遺伝子変異同定、既知薬剤のリポジショニング推進、客観的病状評価法の開発を推進する。

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター
祖父江元 名古屋大学
貫名信行 順天堂大学
後藤 順 東京大学
岡澤 均 東京医科歯科大学
小野寺理 新潟大学
平井宏和 群馬大学
和田圭司 国立精神・神経医療研究センター
阿部康二 岡山大学
池田佳生 群馬大学
松浦 徹 自治医科大学

佐々木秀直 北海道大学
若林孝一 弘前大学
武田 篤 仙台西多賀病院
石川欽也 東京医科歯科大学
宮嶋裕明 浜松医科大学
瀧山嘉久 山梨大学
笥慎治 東京都総合医学研究所
宇川義一 福島医科大学
田中真樹 北海道大学

A. 研究目的

本研究では脊髄小脳変性症（ポリグルタミン病、非翻訳RNAリピート病など）、多系統萎縮症、痙性対麻痺を取り上げ、新しいシーズ解明と既知薬剤のリポジショニング推進、

現有・新規モデル動物の解析を経た病因解明、原因不明疾患での原因同定、客観的病状評価法とバイオマーカーの開発を目的とした。

罹患者は3万人以上存在すると考えられているが、同一疾患名が付いても、個々の病型は異なることが多く、希少かつ多様と言うことがこれらの疾患の特徴となっている。これらの課題を克服するために多施設共同研究体を構成した。

有効な根本治療法が全く無い疾患群を対象とすることは、その成果が国や厚生労働行政に直接的に貢献しうることを意味する。そのため、医師主導型治験を含めて実績のあるグループが、独創性の高い研究を分担し展開する。また、厚生労働科学研究費補助金「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班とも連携し、リポジショニングも含め臨床研究への速やかな移行を進める。

B. 研究方法

分子神経科学、神経生理学などの研究手法を導入し、モデル動物、ヒト由来試料などを使用して研究を展開した。具体的には、ポリグルタミン病におけるシーズ探索は、原因蛋白が関与する病態解析を行うとともに、iPS細胞由来ヒト神経細胞や画期的な霊長類モデルなどを用いた運動失調症の治療薬・治療法開発研究を実施した。in vitroモデルでの成果をin vivoで検証する発展研究を行った。

非翻訳RNAリピート病においては、日本人特有あるいは日本人で高頻度に認められるSCA31やSCA36を中心にRNA fociの形成機構の解明とシーズを発見する研究を実施した。

多系統萎縮症については、申請者らが既に見出したマイクロRNAの変動から創薬ターゲットを見出す研究、一卵性双生児を用いた発病素因の解明研究、沈着蛋白質である α シヌクレインの伝播機構、およびミトコンドリア蛋白TPPPマウスの作製を通してミトコンドリア異常分裂機構を明らかにする病態研究を実施した。痙性対麻痺については全国コンソーシアム(JASPAC)の試料収集システムを活用した痙性対麻痺の原因遺伝子解明研究を実施した。バイオマーカーの探索として、医薬品開発に繋げることを念頭にした患者症候の連続変数による評価システム開発研究を進めた。

(倫理面への配慮)

ヒトを対象とした全ての研究においては、対象者の個人情報の保護など十分に配慮し、対象者に対する不利益・危険性について予め十分に説明を行い、インフォームドコンセントを得て研究を行う。研究成果の公表においては、個人が特定されることのないように十分に配慮する。ヒト遺伝子解析研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守する。ヒト髄液や血液等の生体採取試料を用いた研究は、臨床研究に関する倫理指針及び、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針を遵守する。疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。臨床情報を用いた研究についてはヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に従って進める。実験動物を用いる場合は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準じる。いずれの研究も各施設の医の倫理委員会、自主臨床研究審査委員会など、それに準ずる倫理委員会等で研究の審査と承認を得て行うこととする。組換えDNA実験、動物実験は各施設のDNA実験施設安全委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

個々の業務項目の成果は別添の分担研究者が作成する業務委託成果報告に記載した。

今年度より、**従来の調査研究事業が政策研究事業と本研究班担当の実用化研究事業に分けられたことから、2014年7月31日に合同で最初のワークショップを開催し、研究方針等を確認し、政策研究事業班とも協力しつつ、それぞれのテーマ毎に研究を推進した。**今年度の代表的成果は以下の通りである。

ポリグルタミン病：変異 SCA1、SCA3 遺伝子発現 AAV の小脳注入によりマーモセットで新規の運動失調モデルを作出することに成功した。SCA3 トランスジェニックマーモセットについても作製に成功した。またヒト疾患遺伝子特異的な遺伝子サイレンシング法を DRPLA マウスで確立した。いずれの成果も実用化に向けた重要な基盤開発である。また、創薬に関してもペオニ抽出物 paeonefrolin が熱ショック蛋白質や転写因子 TFEB の発現レベルを増加させ蛋白質分解系を活性化し神経変性を抑制することを見いだした。今後臨床応用をめざす。

非翻訳型リピート病：Asidan 患者脳で GGCCUG リピートをもつ Giant RNA foci が存在することを見いだした。また、SCA36:GGCCTG リピートについて培養細胞で RNA foci の形成・判定系を構築した。いずれもシーズ開発の基盤となる成果である。新規 RNA 分解システムである RNautophagy を見いだしその機序を明らかにした。

多系統萎縮症：遺伝子解析で本疾患に偏在する頻度の高い領域を特定することに成功した。またミトコンドリア蛋白質 TPPP が疾患時には病変細胞であるオリゴデンドロサイトの核膜周囲に局在することを初めて見いだした。新規介入点として抑制性インターユéronが重要である可能性を示唆する知見を

得た。

痙性対麻痺：痙性失調症一卵性双生児例について、PLA2G6 遺伝子新規複合ヘテロ接合性変異を同定した。無セルロプラスミン血症の変異遺伝子をヘテロで有し運動失調が中心となる 13 家系の臨床的特徴を明らかにした。いずれも病態機序解明に役立つ成果である。

バイオマーカー研究：モーションキャプチャー法などを使用して連続変数による評価系の構築をめざした。運動能力を評価する系としてタッピング課題法を考案した。ヒトで有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

D. 考察

研究成果の実用化に当たって考えられる課題とその克服法及び期待される成果を次のように整理し、研究を実施した。

1. 多様な疾患の集合であり研究ステージが非同一のため研究の一律的实施が困難である。

対応策：診断基準、除外診断基準の明確化(医療班との連携)

期待される効果：スムーズで効率的なエントリー

2. 客観的症候評価指標が未整備であり、定量的連続変数による測定法の確立が喫緊の課題である。

対応策：モーションキャプチャーシステムの活用など

期待される成果：早期軽症・微細な変化の評価可能、臨床試験の精度向上

3. シーズが不足しており、その原因として標的分子がまだ不明確な場合が多いことが考えられる。

対応策：病態機序研究の一層の推進、基礎・臨床研究者の参入促進

期待される成果：シーズ・リード化合物等の開発促進

今年度の成果はいずれの研究も、海外を含めてまだ知見の無い当該領域におけるトップクラスの研究であり、他国に例のない高い独創性が維持されたものである。対象とする疾患は、「致命的で、病気の進行が不可逆かつ日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」であるため、その発症や進行の遅延化が実現できれば、国の重点分野である「ライフイノベーション」における「国民が心身ともに健康で豊かさや生きていることへの充実感を享受出来る社会の実現を目指すこと」の達成に貢献できる。本研究が目指す革新的な医薬品・医療機器の開発に向けたシーズの発見は、厚生労働行政の施策としての、医薬品産業の振興に繋がる。またすでに分担研究者らは既存薬剤が対象疾患のモデル動物系で有効であることを確認しているため、もし既存薬剤が真に有効な薬剤であることが発見されれば、医療ニーズの高い未承認医薬品の迅速なリポジショニングという施策と医師主導型治験にすぐに発展できる。また、素因遺伝子・原因遺伝子研究は、先進医療 A に定められている「神経筋疾患の遺伝子診断」に直結する。さらに、患者症候の評価システム開発は、将来的に医療機器産業の振興に繋がり、遺伝子解析技術と共に、技術水準の向上と、民間での利活用に発展する可能性が大きい。研究グループ内には別の疾患に対しての医師主導型治験の研究代表者・分担者を多数含むため、5年・10年の長期では医薬品や医療機器の開発に発展する可能性が大いに期待できる。

E. 結論

希少かつ多様と言う対象疾患の特徴を勘案し、多施設共同研究を実施した。ポリグルタミン病については H29 年度からの臨床試験実施が期待され、非翻訳 RNA リピート病、多系統萎縮症についてはリード化合物の同定

と最適化に向けた成果が蓄積した。痙性対麻痺についても治療薬候補の同定に繋がる成果が生み出されつつある。連続変数に基づいた新規バイオマーカーについては H29 年度からの臨床試験への導入をめざしている。

F. 健康危険情報

該当するものは無し。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

個々のものは分担研究者の委託業務成果報告書に記載。

2. 学会発表

個々のものは分担研究者の委託業務成果報告書に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特願 2014-209340「異常核酸分解誘導剤」、出願人：国立精神・神経医療研究センター、発明人：株田智弘、藤原悠紀、和田圭司、相澤修、長谷勝徳、出願日：2014 年 10 月 10 日

特願 2014-244034「ALS の原因タンパク毒性を軽減する核酸」、出願人：東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研究センター、発明人：石川欽也、水澤英洋、永井義隆、横田隆徳、石黒太郎、佐藤 望、和田圭司、出願日：平成 26 年 12 月 2 日

特願 2014-244350「脊髄小脳失調症 3 1 型 (SCA31) 治療剤」、出願人：東京医科歯科大学/国立精神・神経医療研究センター、発明人：石川欽也、水澤英洋、永井義隆、石黒太郎、佐藤 望、和田圭司、出願日：平成 26

年 12 月 2 日

PCT/JP2014/077258 (基礎出願 : 特願
2013-214155) 「 脊髄小脳変性症を予防又は治療
するための薬剤」、出願人 : 東京医科歯科大学、
発明者 : 岡澤 均

米 国 特 許 登 録 US 8,792,977 B2
「 Quantitative motor function evaluation
system」、発明人 : Kakei S , Lee JH、特許
登録日 : Jul. 29, 2014

国内特許登録特許第 5623759 号「筋電図信号
に基づいた脳内の並列運動制御機能の同定及
び評価法」、発明人 : 笥 慎治 , 李 鍾昊 , 鏡
原 康裕、登録日 : 平成 26 年 10 月 3 日

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。