

## 多系統萎縮症に対する治験に向けたレジストリー・システムの構築 および臨床スケールの標準化に関する検討

研究分担者：辻 省次	東京大学神経内科
研究協力者：三井 純	東京大学神経内科
松川 敬志	東京大学神経内科
安田 勉	東京大学神経内科
尾方 克久	東埼玉病院神経内科

### 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（disease-modifying therapy）が見つかっておらず、新たな治療法を開発するための治験の実現が望まれる。治験を実現するためには、レジストリー・システムの構築、臨床スケールの標準化の2点が必須であると考え、実現に向けて具体化作業を継続している。

### A.研究目的

多系統萎縮症（multiple system atrophy, 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）が見つからない。我々の研究グループは、*COQ2* 遺伝子変異が家族性 MSA・孤発性 MSA 患者の発症に関与していることを報告した。*COQ2* 遺伝子は、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。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と考え、CoQ10 補充療法が治療法として有効かどうかを検討するため、治験を計画している。治験を実現するためには、レジストリー・システムの構築、臨床スケールの標準化の2点が必須であると考え。

### B.研究方法

希少難病である MSA に対して、全国的

なレジストリー・システムがあれば治験の計画や実施が大きく推進されるものと期待され、これを実現させる。レジストリー・システムのデザインに際して以下の点に留意した。

レジストリーに関わる事務作業は、秘密保持契約を結んだ医薬品開発業務受託機関に業務を委託する。

登録患者に対して定期的な ADL 調査を行う。これによって、どの重症度の患者がどれくらい登録されているかを把握でき、治験の計画に役立つとともに historical cohort としての自然歴の蓄積につながる。

レジストリー・システムの中に予めゲノム解析を組み込む。これによって遺伝子変異の有無で層別化したリクルート、治験のデザインが可能になる。

現時点では、MSA の臨床的な評価尺度として UMSARS が広く使われているため、UMSARS の標準化に関する作業を行った。

複数の日本語版が存在したため、翻訳関係者と協議を行い、原著者である Dr. Gregor Wenning の意見も求めながら、統一日本語版 UMSARS ver1.2 を作成した。

カテゴリー尺度である UMSARS においては、スケール本文に加えて、タスクの具体的な指示、重症度を反映する具体例などを補足資料として作成し、検者間一致性を高める必要がある。

今後、統一日本語版 UMSARS ver1.2 に対して、妥当性・信頼性を検証するための試験を行う。

### **(倫理面への配慮)**

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに研究を計画・実施している。被験者に対しては、書面を用いてインフォームド・コンセントを取得した。また、個人情報の取り扱いについて十分に配慮し、研究を行った。

### **C.研究結果**

主たる研究機関である東京大学において、上述の業務委託、自然歴調査、ゲノム解析を組み込んだレジストリー・システムの設計を行い、今年度、東京大学の研究倫理審査委員会で条件付き承認を得た。今後、医薬品開発業務受託機関との業務契約を具体化し、契約書などの関連書類を精査のうえ、承認となる見込みである。

今年度、UMSARS ver1.2 を完成させた。今後、スケールに関する補足資料の作成を計画する。また、妥当性・信頼性を検証するための試験を計画する。

### **D.考察**

治験の実現に向け、レジストリー・シス

テムの構築、臨床スケールの標準化に関する作業を継続している。一研究者、一施設では成し遂げられない事業であり、本研究班全体のご理解・ご協力のもと推進することができた。

### **E.結論**

#### **[参考文献]**

[雑誌]

・三井 純．多系統萎縮症．医学のあゆみ．2015 年；255；p.1047-1051

・三井 純．多系統萎縮症の遺伝学．Annual Review 神経内科 2015．2015 年；p.35-41

[書籍] なし

### **F.健康危険情報**

なし

### **G.研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）**

#### **1.論文発表**

- ・ Mitsui J, Tsuji S. Genomic Aspects of Sporadic Neurodegenerative Diseases. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 452: 221-5.29 .
- ・ Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U,

Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, and Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2: 417-426

## 2.学会発表

- ・ 三井 純, 松川 敬志, 石浦 浩之, 市川 弥生子, 後藤 順, JAMSAC, 村山 繁雄, 高嶋 博, 佐々木 秀直, 辻 省次. 多系統萎縮症の疾患関連遺伝子の探

索 第55回神経学会学術大会,博多,2014年5月23日.

## H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

なし

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他