シンポジウム

2. 我が国の内科領域のトランスレーショナルリサーチとEBM

トランスレーショナルリサーチ

1) 神経変性疾患のトランスレーショナルリサーチ

勝野 雅央¹⁾ 坂野 晴彦^{1) 2)} 鈴木 啓介¹⁾ 橋詰 淳¹⁾
足立 弘明¹⁾ 田中 章景¹⁾ 祖父江 元¹⁾

Key words : 神経変性疾患, トランスレーショナルリサーチ, 臨床試験, エンドポイント, バイオマーカー

はじめに

神経変性疾患は、特定のニューロンの選択的脱落を特徴とし、進行性に認知・運動機能障害を呈する疾患の一群であり、代表的疾患として Alzheimer 病, Parkinson 病, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), およびポリグルタミン病などが挙げられる。近年の分子生物学的手法を用いた基礎研究により、異常蛋白質の蓄積が神経変性疾患に共通する分子病態であることが明らかとなり、病態に基づいた分子標的治療法が開発されている。しかし、これまでに動物モデルを用いた前臨床試験で有効性が示された薬剤の多くが臨床試験では期待された効果を示さず、治療法とし

て確立されたものは現在のところほとんどない。このことは、従来他の疾患分野で用いられてきた方法論が神経変性疾患には必ずしも通用しないことを示唆している。本稿では、神経変性疾患に対する disease-modifying therapy のトランスレーショナルリサーチの現状を踏まえ、今後の展望について解説したい。

1. 神経疾患研究の歴史と現状

神経疾患の研究の黎明期は 19 世紀後半から 20 世紀初頭にかけてであり、この間フランスのシャルコー (Jean Martin Charcot, 1825-1893) に代表されるヨーロッパの医師らにより、神経症候学と解剖学・病理学を基盤として多くの疾患が

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科, ²⁾ 名古屋大学高等研究院

109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 2. Translational Research and Evidence-Based Medicine (EBM) in Internal Medicine in Japan, Translational Research ; 1) Translational research on neurodegenerative diseases.

Masahisa Katsuno¹⁾, Haruhiko Banno^{1) 2)}, Keisuke Suzuki¹⁾, Atsushi Hashizume¹⁾, Hiroaki Adachi¹⁾, Fumiaki Tanaka¹⁾ and Gen Sobue¹⁾ : ¹⁾ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan and ²⁾ Institute for Advanced Research, Nagoya University, Japan.

本講演は、平成 24 年 4 月 14 日 (土) 京都市・みやこめっせにて行われた。

図 1. 神経変性疾患における異常蛋白質の蓄積

多くの神経変性疾患では、疾患特異的な蛋白質の異常蓄積が報告されており、これが病態において重要な役割を果たしていると考えられている。

記載・分類されてきた。1930 年前後には脳波・筋電図などの電気生理学的検査が、また 1970 年代からはCT・MRI・SPECT/PETなどの画像検査の手法が開発・実用化され、患者の病態を客観的に把握し、診断に結びつけることが可能となった。一方、治療に関しては、1960 年代以降多くの神経疾患における神経伝達物質の異常が明らかにされ、Parkinson病に対するL-dopa療法に結実した。

シャルコーらによって体系的学問として確立した神経学に更なる大きなインパクトを与えたのは、20 世紀半ばの分子生物学の登場である。例えば、家族性Alzheimer病におけるアミロイド前駆体蛋白質 (APP) 変異¹⁾や家族性ALSにおけるSOD1 変異²⁾など、20 世紀末の約 10 年間にポジショナルクローニングを用いて多くの遺伝子が遺伝性神経変性疾患の原因として同定され、その成果はトランスジェニックマウスに代表される動物モデルの開発へと受け継がれた。さらに、動物モデルや患者剖検組織を用いた検討により、ほとんどの神経変性疾患においてニュー

ロンの内外に異常な蛋白質の沈着・凝集がみられることが明らかとなり、構造異常を有する異常蛋白質が蓄積することが神経変性の病態において極めて重要な役割を果たしていると考えられるようになった(図 1)。現在、こうした異常蛋白質の蓄積を中心とした病態仮説に基づいて、神経変性疾患の分子病態をターゲットとした治療法が動物モデルを用いて開発されており、その一部は臨床試験による有効性・安全性の検証が進められている。

2. 神経変性疾患に対するdisease-modifying therapy開発の現状

Parkinson病に対するL-ドーパに代表される従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは、神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法はいわば対症療法として神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な神経変性疾患の分子病態が明らかとなってきた

たことから、神経変性における分子病態そのものを阻止しようとするdisease-modifying therapyの開発と応用が急速に進められている。その中でも最もニーズが高く、最も期待が寄せられている治療法がAlzheimer病に対する抗アミロイド治療法である。Alzheimer病の病理学的マーカーのひとつである老人斑の主要構成成分がアミロイド β 蛋白質であることは1980年代の生化学的解析によって知られていたが、これが病気の原因であるか否かについては長らく議論が続いていた。1990年代に同定されたAPPやプレセニリンといった家族性Alzheimer病の原因遺伝子が、いずれもアミロイド β の産生・代謝に深く関与する分子をコードしていることが判明し、アミロイド β の蓄積がニューロンの変性を惹起するというアミロイド仮説が一般に受け入れられるようになった。それに引き続く動物モデルの解析により、アミロイド β 蛋白質の異常集積がAlzheimer病の根本的病態として確立され、アミロイドを標的とした抗体療法やワクチンなどが次々と開発されている。その一部は患者脳においてもアミロイド β 蛋白質の集積を抑えることが示されているにもかかわらず、現在のところ臨床的効果が確実に証明された治療法はない³⁾。同様の状況は他の神経変性疾患にも共通しており、動物モデルを用いた治療研究から臨床応用へと展開するトランスレーショナルリサーチの方法論が見直しを迫られている。とくに運動ニューロン疾患であるALSについては、動物モデルを用いて数十種類以上の治療薬候補が見出されているにもかかわらず、臨床的効果が示されている薬剤はグルタミン酸受容体拮抗薬のriluzoleのみという、極めて厳しい状況である⁴⁾。

3. 神経変性疾患に対するトランスレーショナルリサーチの課題と展望

1) トランスレーショナルリサーチにおける課題

神経変性疾患に対するdisease-modifying therapyの開発が困難である理由として、いくつかの因子が考えられる。その主なものは、神経症状の発症時には既に病態が進行しており分子標的治療による病態の抑止効果が期待しにくいこと、疾患の進行を抑制するという薬効を評価するための指標（エンドポイント）が確立されていないこと、患者数が少ないため大規模試験の実施が困難であること、症状の進行が緩徐であるため短期間の臨床試験では薬効の評価が困難であること、などである⁵⁾。こうした多くのハードルを乗り越えていくためには、患者の病態を忠実に反映する動物モデルや、治療効果を評価するための鋭敏な重症度指標、病態抑止効果を反映するバイオマーカーなどを開発することが必要と考えられる。

2) 早期・発症前の治療介入

現在開発されているdisease-modifying therapyの主なものは、ニューロンの内外に蓄積する異常蛋白質そのものを標的とし、蓄積を阻止することによって病態を抑えようとする治療法である。しかし、こうした異常蛋白質の蓄積がニューロンの機能障害をおこし、それが非代償性のレベルに達して初めて臨床症状が出現すると考えられることから、臨床的に神経脱落症状が見られる際にはすでに神経変性過程はかなり進行していると予想される（図2）。事実、Parkinson病では神経症状の発症時にすでに中脳黒質のドーパミンニューロン数は正常の30~40%程度に減少していることが知られており⁶⁾、ポリグルタミン病の一つである球脊髄性筋萎縮症に対するアンドロゲン低下療法の臨床試験では罹病期間が薬効に影響を与えることが明らかとなっている⁷⁾。

図2. 神経変性疾患の病態と症状の推移

異常蛋白質の蓄積は病態の上流における分子変化と考えられており、これがニューロンの機能障害をおこすと想定される。さらに、ニューロンの機能低下が代償機転を凌駕するレベルに達すると、臨床症状が出現すると考えられることから、臨床的に神経脱落症状が見られる際にはすでに神経変性過程はかなり進行していると予想される。

こうしたことから、神経変性過程を抑えるためには発症前あるいは発症後できる限り早期の治療介入開始の必要性が指摘されている。しかし、自覚症状の発症前の患者における重症度評価や、孤発例における発症前診断法の感度・特異度、発症前診断における倫理的問題など、解決すべき問題も多い。今度、早期・発症前診断のための優れたバイオマーカーの開発とその健康診断などへの導入についても検討が必要である。

3) エンドポイントの選択

治療効果を判定するための指標であるエンドポイントは、臨床試験成績の鍵を握る極めて重要な因子である。先にも述べたとおり、神経変性疾患は緩徐進行性であり、その進行を抑制する薬剤の効果を検出するのは容易ではない。神経変性疾患に対するエンドポイントとしては、イベント・臨床的重症度指標・バイオマーカーなどがあるが、イベントを判定するには長期間の観察が必要であり、またバイオマーカーは臨床症状との対応など検証すべき点も多いことなどから、現在の臨床試験の多くは機能スコアなどの重症度指標をプライマリーエンドポイントとして採用している(図3)。しかし、こうした

スコアには検者・被験者の主観が影響する可能性があり、プラセボ効果が生じやすいことも指摘されている⁸⁾。より客観性の高い神経機能測定法などと機能スコアを組み合わせるなど、エンドポイントの特性を踏まえた臨床試験のデザインが重要である。

4) 孤発性疾患の病態解明

神経疾患患者の多くは単一遺伝子の変異を有さない孤発例であるが、これら孤発性疾患の病態はほとんど解明されていないため、その多くは根本的な病因が把握されていない。これまでの病態研究における進歩の多くは、遺伝性疾患の動物モデルを用いた解析結果によるところが大きいが、孤発性疾患の動物モデルは開発が極めて困難であり、このことが孤発性疾患の病態研究を困難にしている。患者由来のiPS細胞をニューロンなどに分化させて病態を解析する場合においても同様の問題があり、神経疾患の多くを占める孤発性疾患の病態を実験室レベルでどのように再現するかが、今後の大きな課題である。その解決策のひとつは神経遺伝学による感受性遺伝子や孤発例における遺伝子変異の同定であり、次世代シーケンサーを用いた網羅

図 3. 神経変性疾患におけるエンドポイント

神経変性疾患に対するエンドポイントとしては、イベント・臨床的重症度指標・バイオマーカーなどがある。前2者は治療法の効果を検証する試験で用いられることが多いのに対し、バイオマーカーは臨床症状との対応など検証すべき点も多いことなどから、探索的要素が強い。

的探索やゲノムワイド関連解析など新しい遺伝子解析の手法により、孤発性疾患の病因を明らかにすることができれば、更なる病態理解と治療ターゲットの同定へと繋がる可能性が大きくなる。また、ALSにおけるTDP-43のニューロン内蓄積のように、孤発例の患者組織における病理学・生化学異常を同定することにより、孤発性疾患の病態を部分的に再現するモデルの開発も進められており、今後これらの解析で得られた情報を統合し、病態モデルの提唱に繋げていくことが必要である。

5) 多様化する分子標的

これまで、神経変性疾患の病態仮説に基づく治療法は、Alzheimer病に対する抗アミロイドβ免疫療法に代表されるように、異常蛋白質の集積とそれによって惹起されるニューロン内の分子変化をターゲットとして開発されてきた。しかし、ALSの病態関連分子であるTDP-43については、ニューロン内における凝集が毒性を発揮する可能性に加え、TDP-43が本来有している機

能であるRNA代謝制御に異常が生じることが注目されている⁹⁾。また、ニューロンの周囲に存在するアストロサイトやミクログリア、血管内皮などの非ニューロン細胞が神経変性の進行を制御していることや¹⁰⁾、ニューロン内に蓄積した異常蛋白質が近隣のニューロンに伝播するという可能性も示唆されており¹¹⁾、神経変性疾患に対するdisease-modifying therapyの標的分子は多様化しつつある。今後、こうした多彩な分子を標的とした多剤併用療法についても検討が必要である。

6) 疾患の希少性への対策

神経変性疾患の多くは希少疾患であり、このことが自然歴などの臨床データ解析や臨床試験の実施を困難にしている。希少疾患に対する開発戦略としては、患者のレジストリーシステムを確立し、国内における医師主導の臨床試験・治験や国際共同試験を推進していくことが必要である。また、短期試験による有効性評価と長期試験による薬効評価とを組み合わせるなど、

従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる開発・承認のストラテジーを規制当局とも議論していく必要がある。患者数が少ない疾患については、少しでも多くの薬剤の臨床試験を実施していくために、プラセボを使用しない探索的臨床試験をまず行い、その結果でどの薬剤を検証的臨床試験に進めるかを決めていくfutility studyやselection studyが考案されている¹²⁾。

おわりに

神経変性疾患に対する治療法開発は、分子生物学的手法の導入により確実に研究成果が挙げられており、「治らない病気」の克服も絵空事ではなくなる時代に突入しつつある。しかし、現状では基礎研究の成果が患者に十分還元されるまでには至っていないのも事実である。今後、従来の研究を進展させるのみならず、新しい手法を導入することで、少しでも多くの治療法が臨床の場で使用できるようになるよう研究を持続していくことが必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Goate A, et al: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349: 704-706, 1991.
- 2) Rosen DR, et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59-62, 1993.
- 3) Holmes C, et al: Long-term effects of Aβ42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372: 216-223, 2008.
- 4) Zinman L, Cudkovic M: Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 10: 481-490, 2011.
- 5) Katsuno M, et al: Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 329-335, 2012.
- 6) Shulman JM, et al: Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 6: 193-222, 2011.
- 7) Katsuno M, et al: Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR (JASMITT) study group: Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 9: 875-884, 2010.
- 8) Hashizume A, et al: Difference in chronological changes of outcome measures between untreated and placebo-treated patients of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol* 259: 712-719, 2011.
- 9) Cohen TJ, et al: TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. *Trends Mol Med* 17: 659-667, 2011.
- 10) Boillée S, et al: Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 312: 1389-1392, 2006.
- 11) Goedert M, et al: The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 33: 317-325, 2010.
- 12) Cudkovic ME, et al: Toward more efficient clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 11: 259-265, 2010.