

2016年12月1日
第39回日本分子生物学会年会ランチョンセミナー

第4回ヤング・サイエンティスト・シンポジウム
～あなたの研究が世界を変える／基礎と臨床の架け橋 トランスレーショナルリサーチの未来～

トランスレーショナルリサーチ入門 研究が実用になるまで

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

トランスレーション (Translation)

翻訳

Airplane

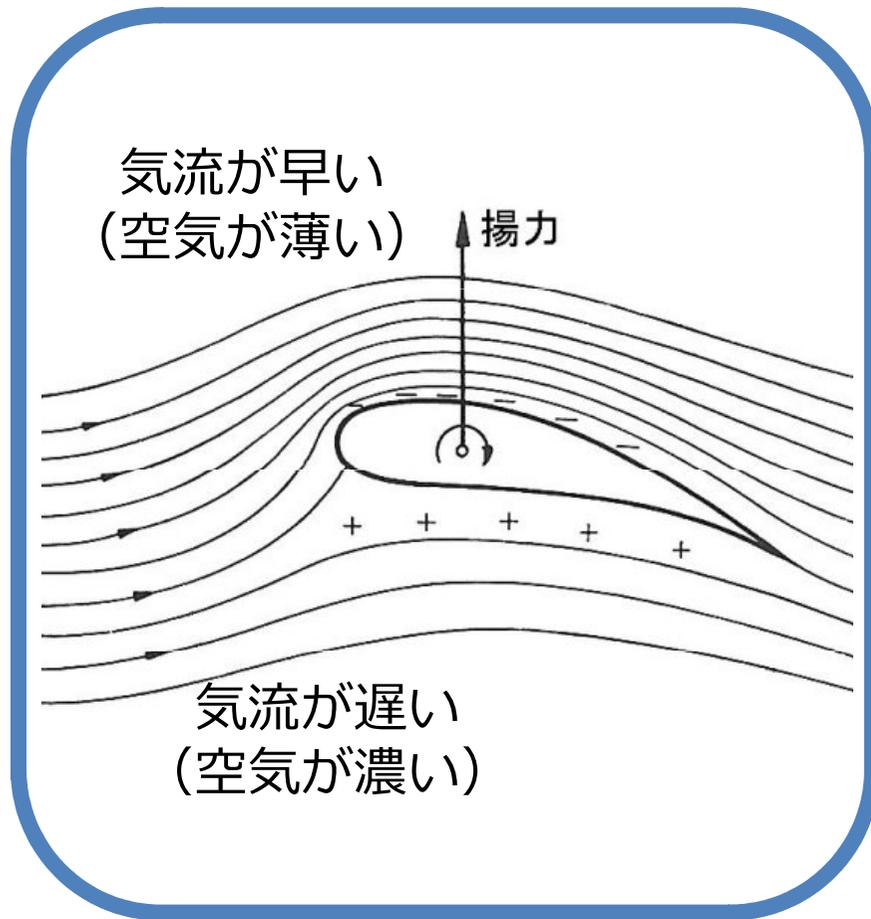


飛行機



もう一つのトランスレーション

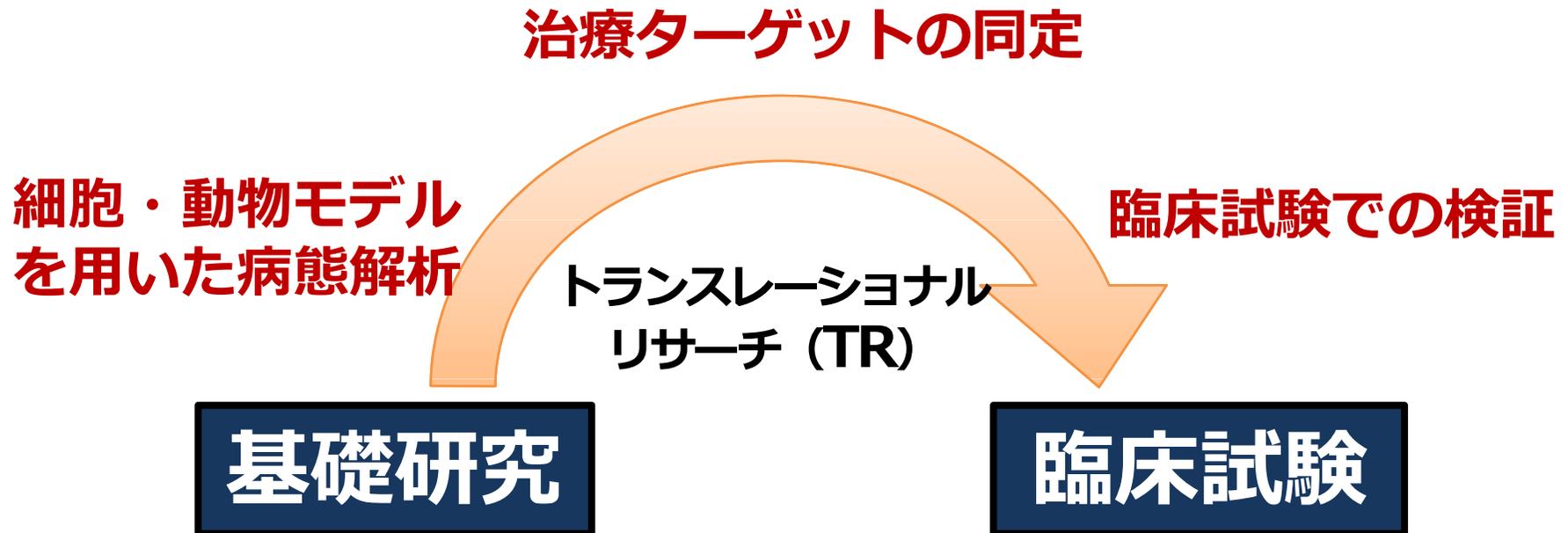
原理



実用

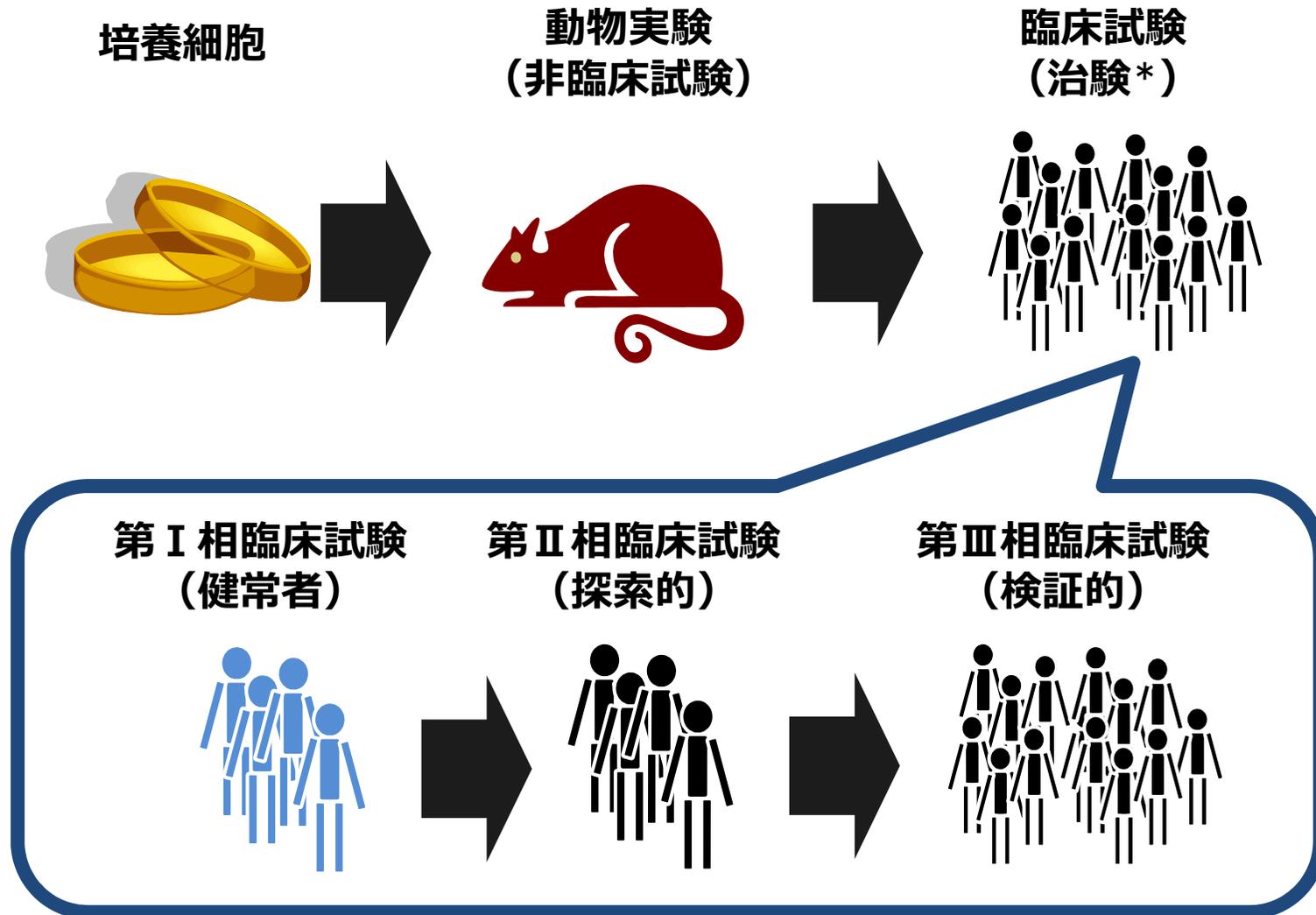


トランスレーショナルリサーチ (TR)



基礎研究で見出したことを、
患者さんの治療や診断に繋げる！

基礎から臨床への道のり



*薬事承認を目指して行なう臨床試験のことを「治験」といいます

神経変性疾患

臨床

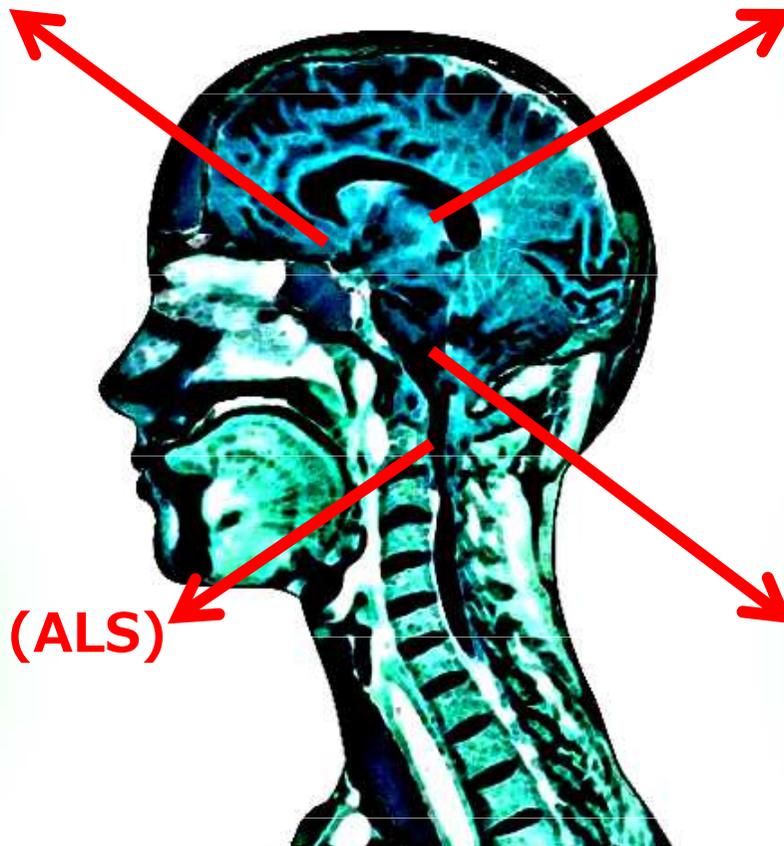
中高年で発症し、進行性の神経脱落症状を呈する難治性疾患

アルツハイマー病
認知機能障害

ハンチントン病
運動/認知障害

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
運動機能障害

パーキンソン病
運動機能障害

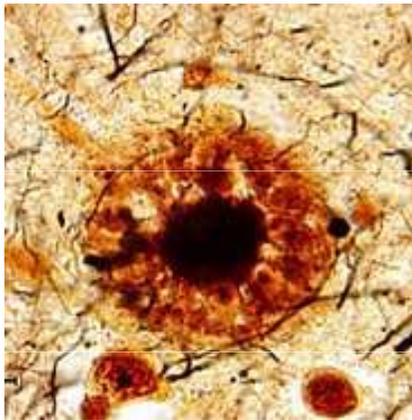


病理

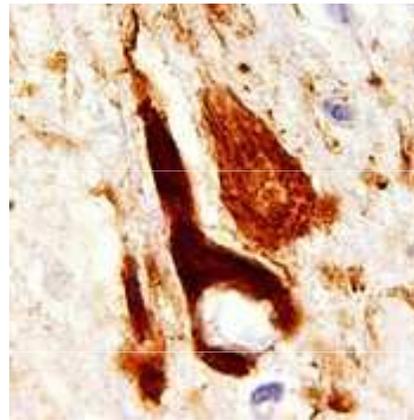
中枢神経における選択的ニューロン脱落（神経細胞死）

神経変性疾患における異常蛋白質と遺伝子異常

アルツハイマー病

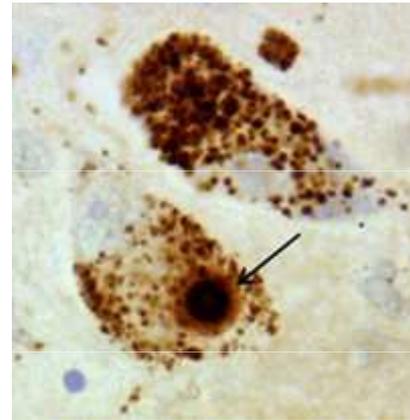


アミロイドβ



タウ

パーキンソン病



αシヌクレイン

ALS



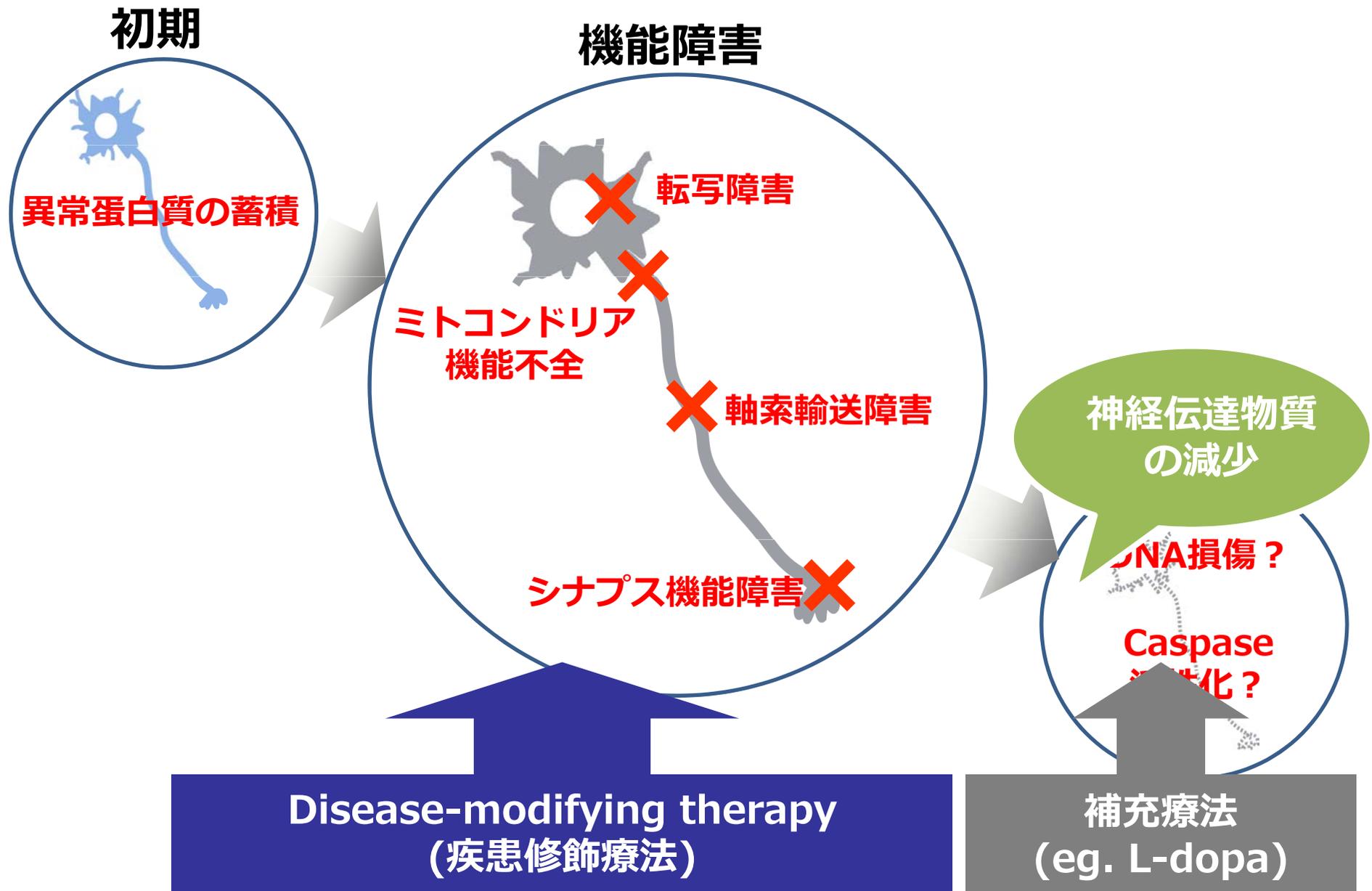
TDP-43

患者さんの脳では**異常な蛋白質の蓄積**がみられる

しかも

これらの**遺伝子異常**を持っていると神経変性が**遺伝**する

神経変性疾患の病態と治療



球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

疾患概念

男性にのみ発症

運動ニューロンと骨格筋が変性

有病率 1-2/100,000

症候

四肢・顔面・咽頭などの筋力低下・筋萎縮

血清CK高値, 血清クレアチニン低値

15~20年の経過で緩徐に進行

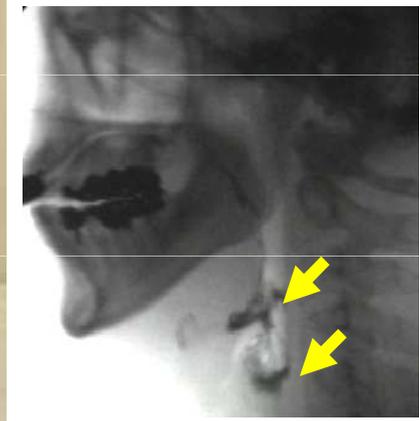
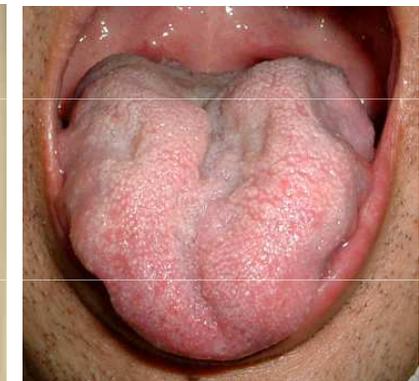
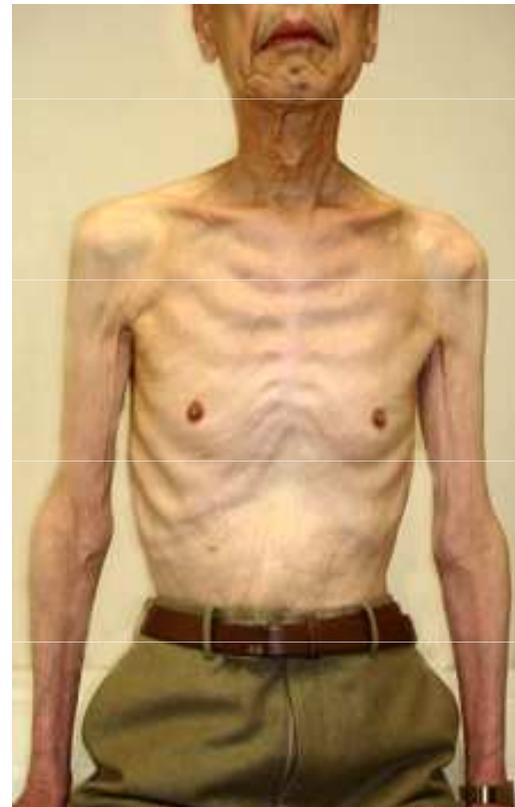
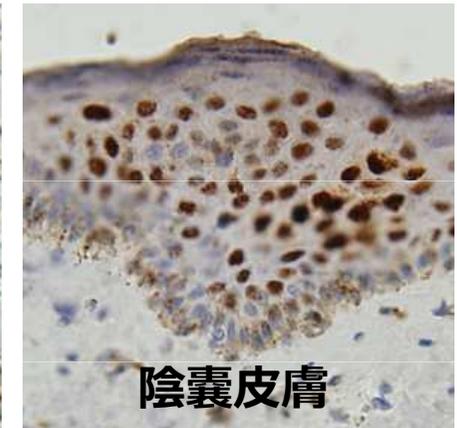
原因

アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子翻訳領域
におけるCAG繰り返し配列の異常伸長

病理

脊髄・脳幹の運動ニューロンの脱落

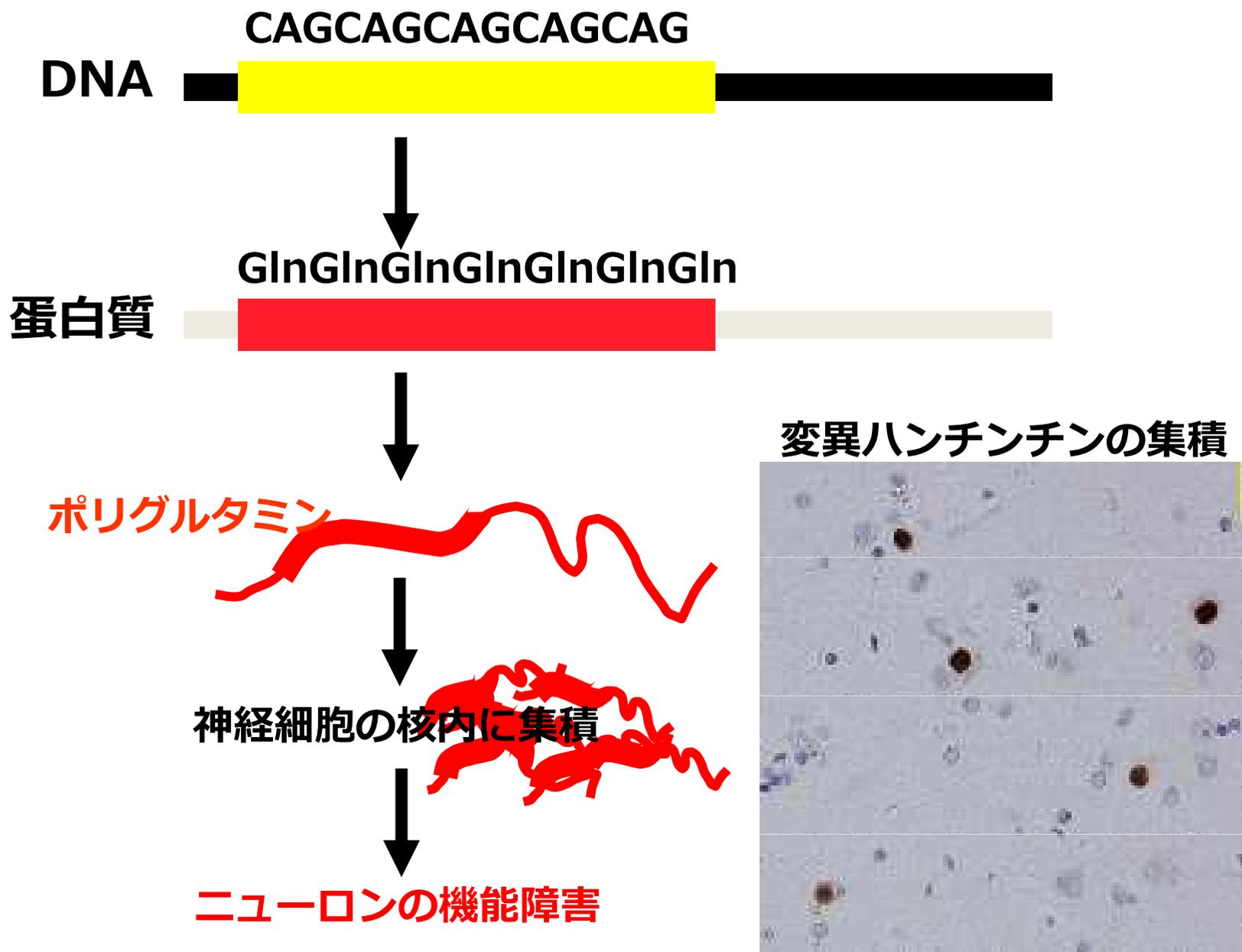
変異ARの核内集積



ポリグルタミン病（CAGリピート病）

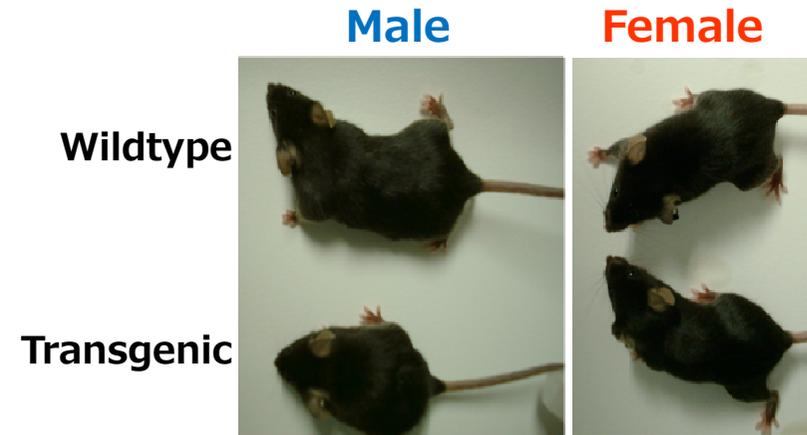
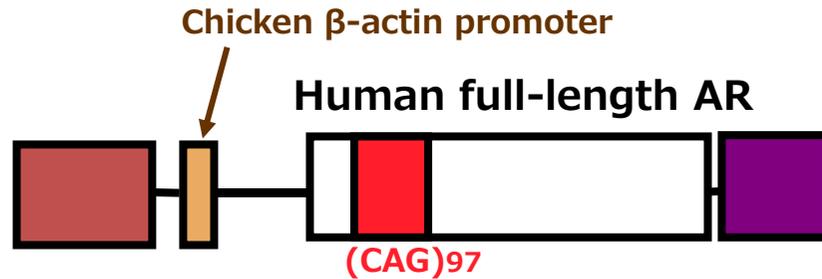
疾患	遺伝形式	原因遺伝子	主な症状
SBMA	X-linked	アンドロゲン受容体	筋力低下
ハンチントン病	AD	ハンチンチン	不随意運動・認知症
脊髄小脳失調症			
SCA1	AD	アタキシン1	小脳失調
SCA2	AD	アタキシン2	小脳失調
SCA3	AD	アタキシン3	小脳失調
SCA6	AD	カルシウムチャンネル	小脳失調
SCA7	AD	アタキシン7	小脳失調・視力障害
SCA17	AD	TATA結合蛋白質	小脳失調
DRPLA	AD	アトロフィン	小脳失調・認知症

ポリグルタミン病の病態メカニズム

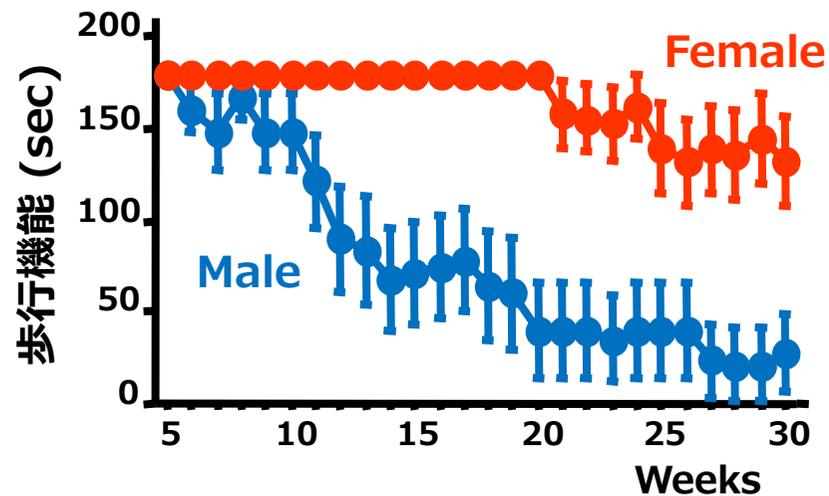


SBMAのトランスジェニックマウスモデル

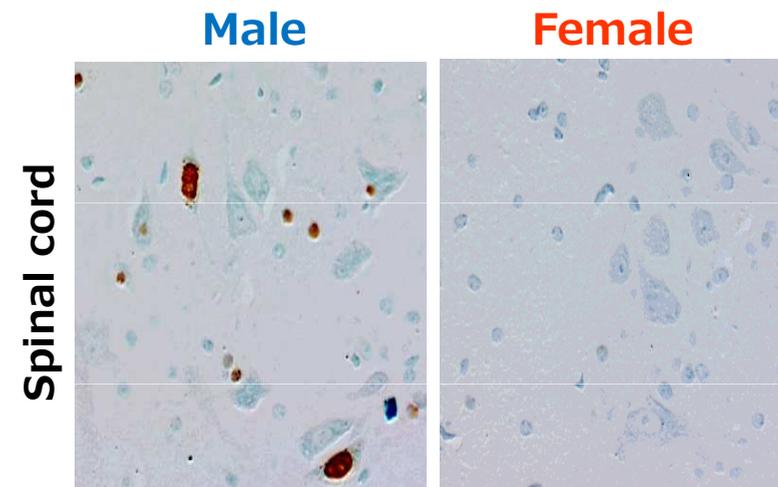
Transgene Construct



運動機能における性差



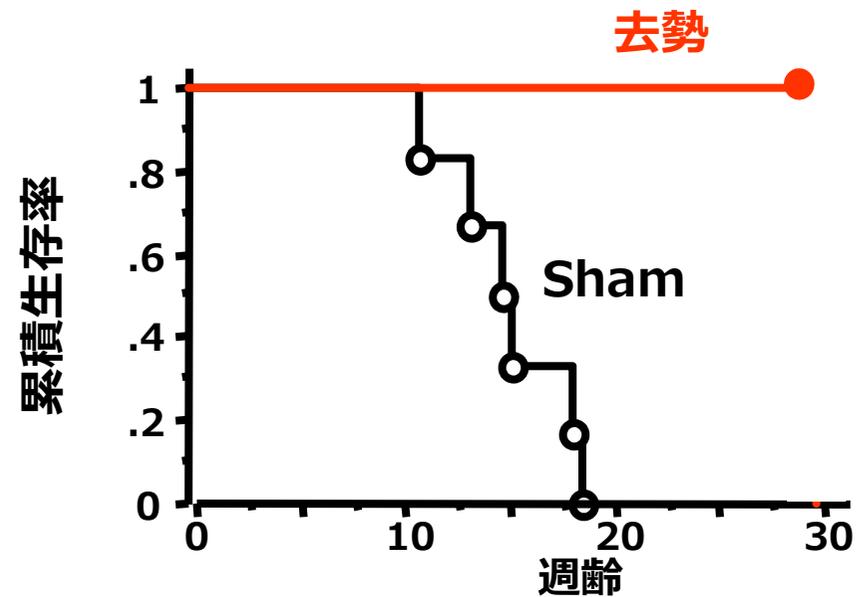
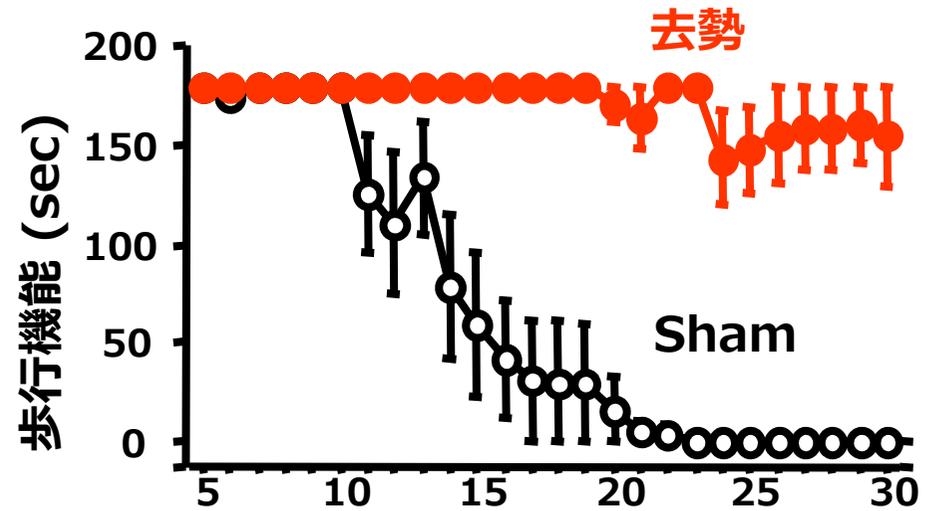
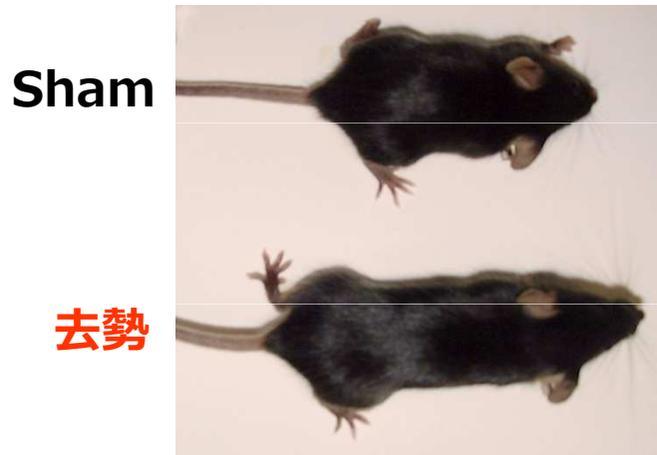
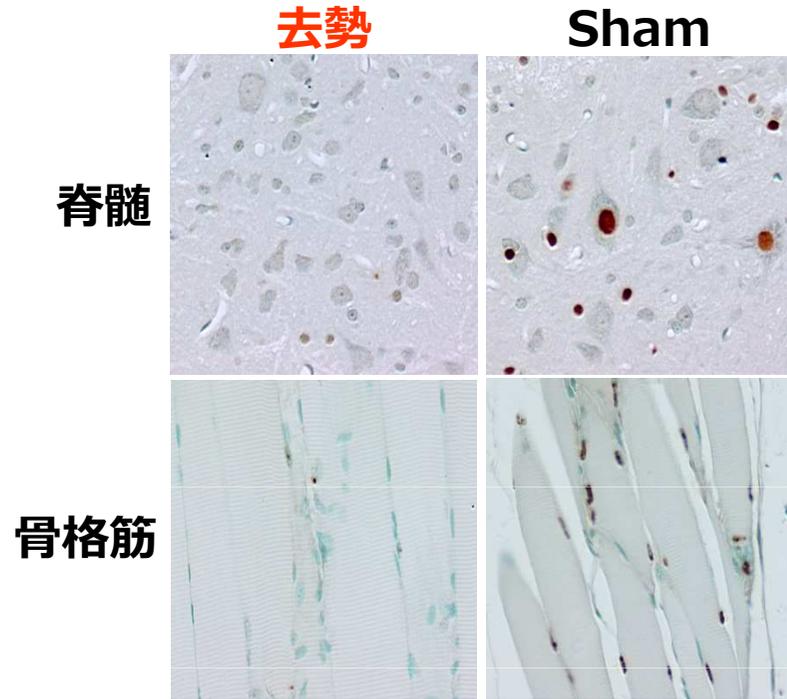
Immunohistochemistry (1C2: anti-polyglutamine)



Katsuno et al. *Neuron* 35: 843-54, 2002

SBMAマウス (♂) に対する去勢

Immunohistochemistry (1C2)

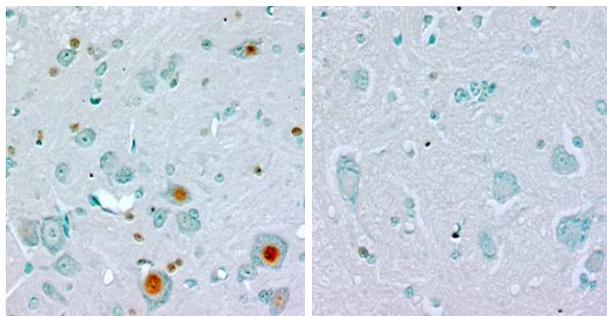


SBMAマウス（♀）に対するtestosterone

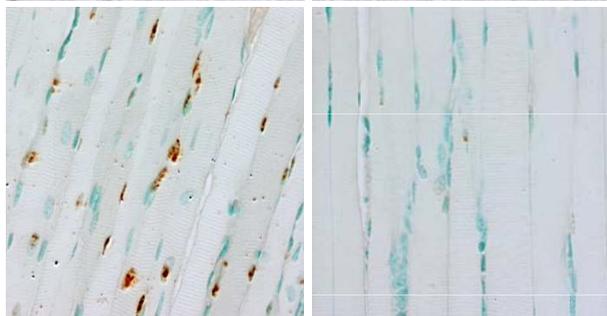
Immunohistochemistry (1C2)

Testosterone Vehicle

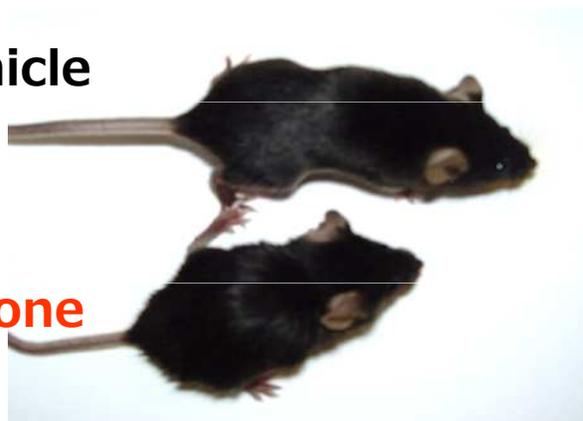
脊髄



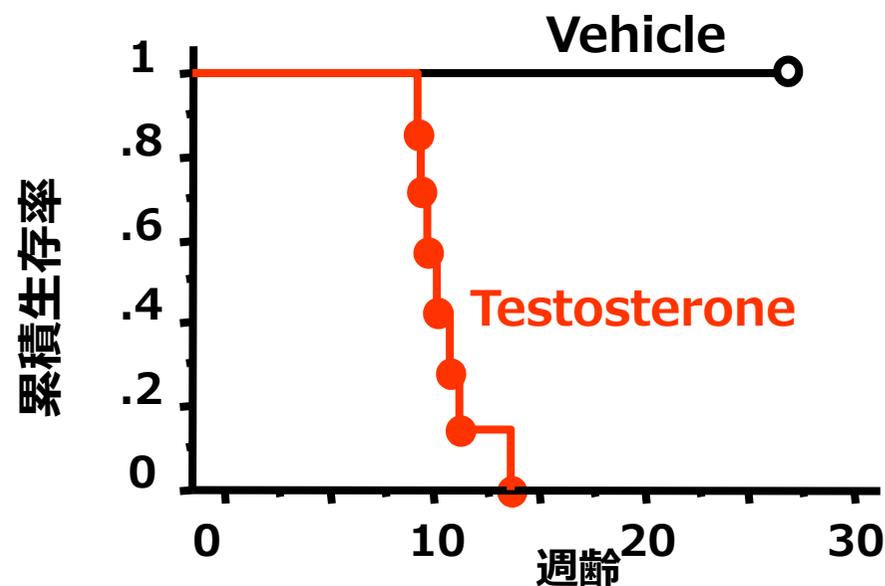
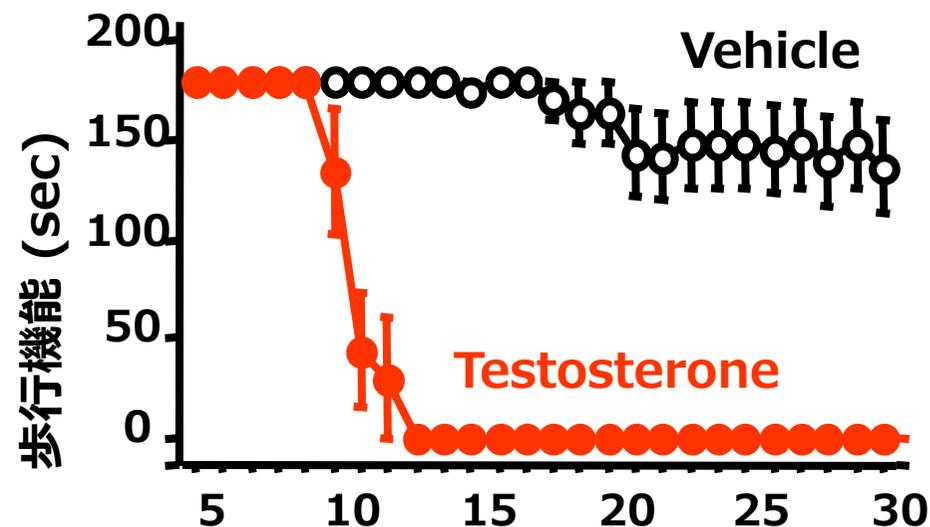
骨格筋



Vehicle



Testosterone

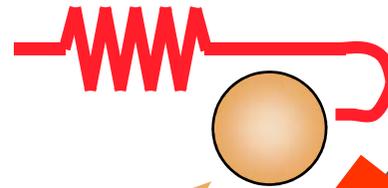


SBMAの病態仮説

変異AR蛋白質



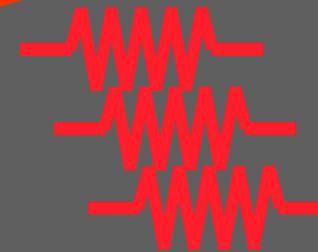
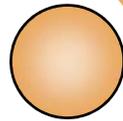
細胞質



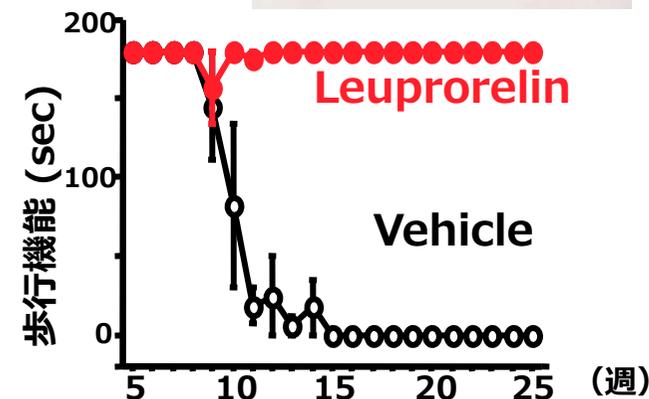
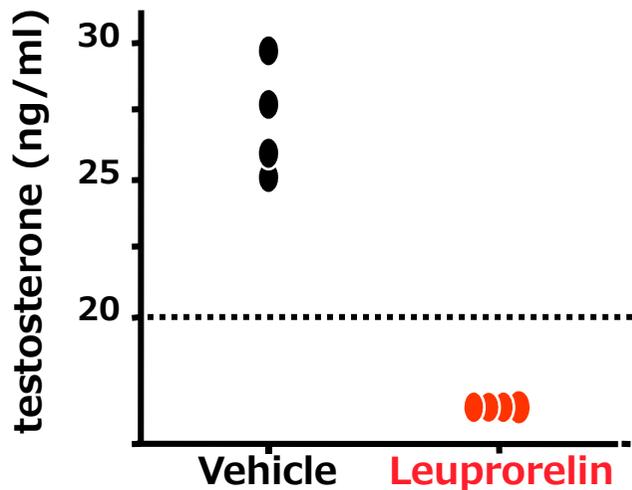
核



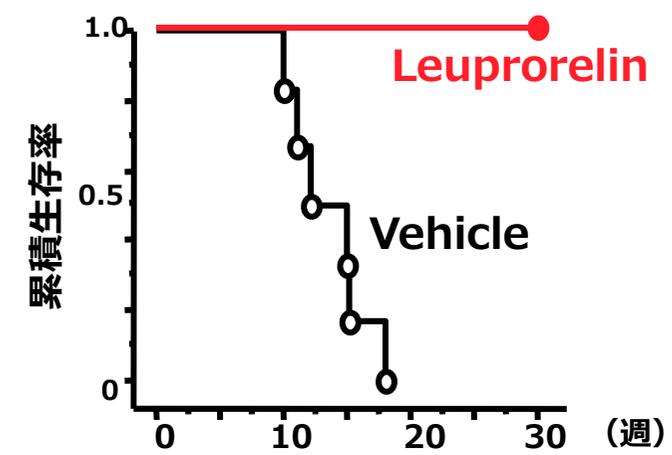
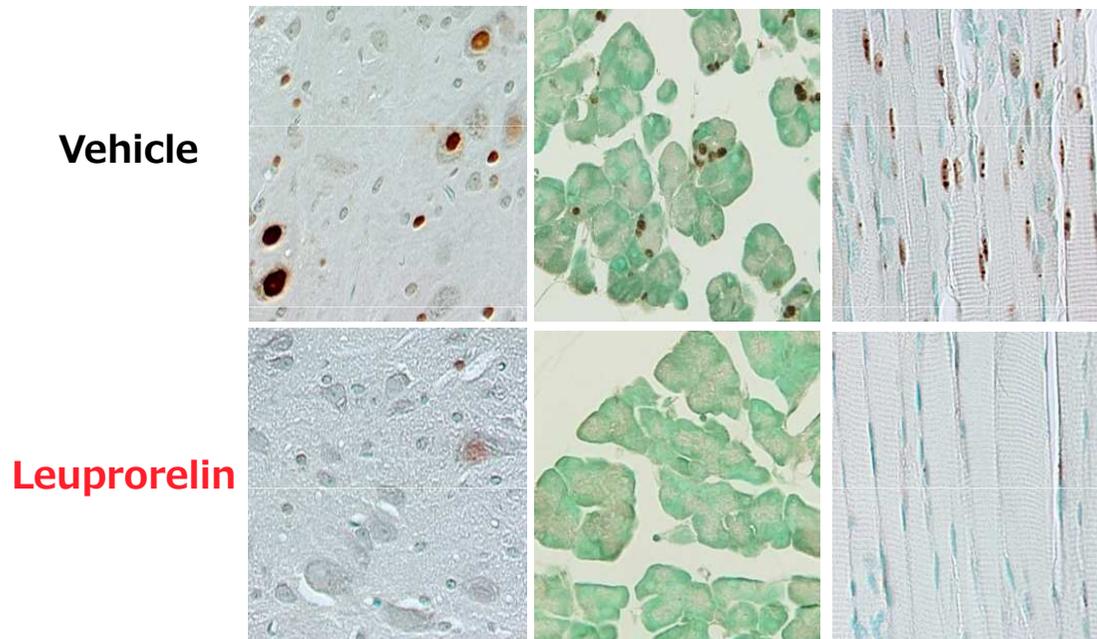
テストステロン
(Androgen)



SBMAモデルマウスに対するtestosterone低下療法



脊髄前角 睪臓 骨格筋



Katsuno et al. *Nat Med.* 9:768-773, 2003

Leuprorelinの第II相臨床試験

0週

48週

リュープロレリン 11.25 mgを12週毎に投与

リュープロレリン 11.25 mgを12週毎に投与

プラセボを12週毎に投与

本試験（二重盲検）

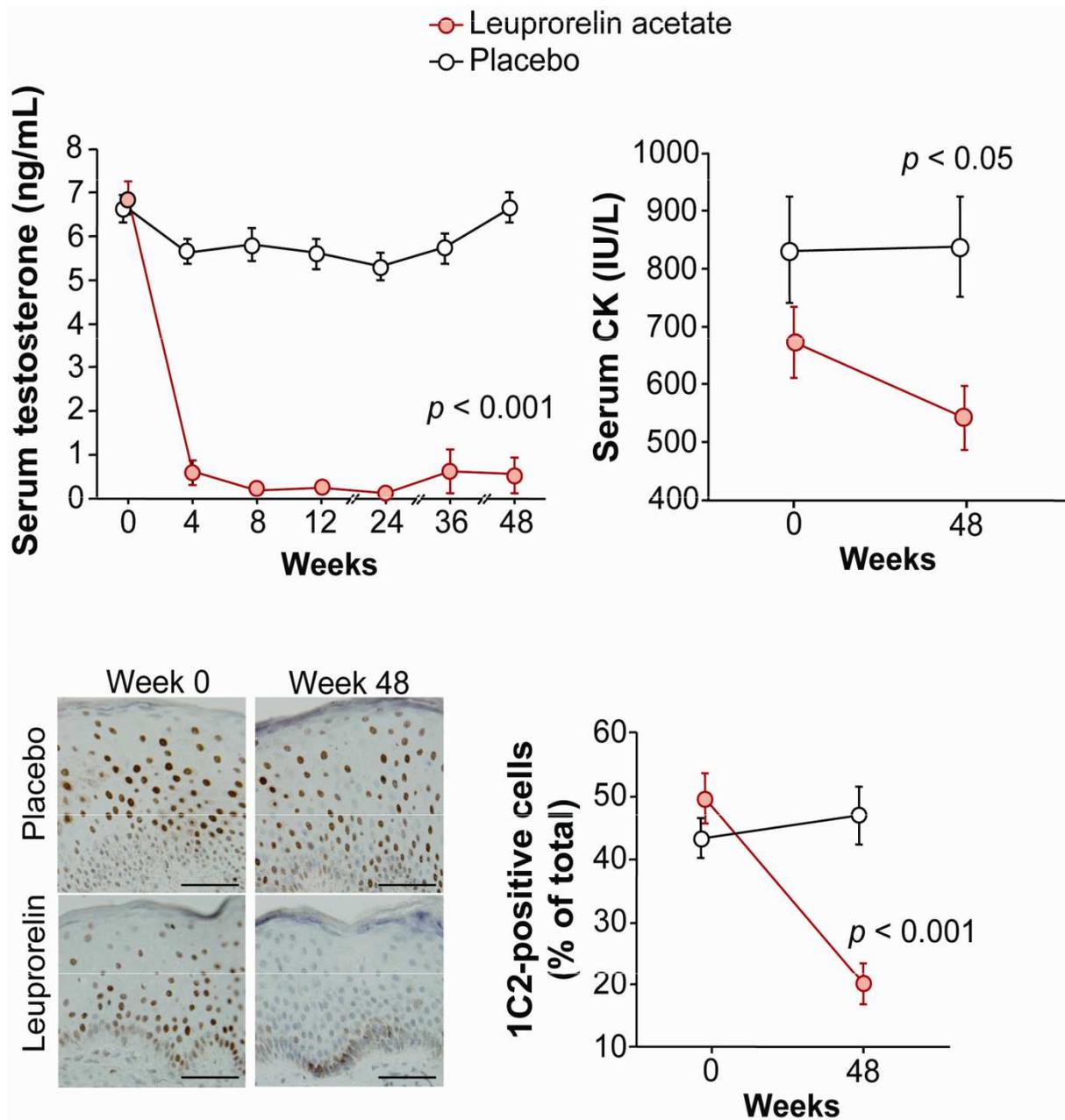
継続試験（非盲検）

主要評価項目：運動機能スコア

副次評価項目：血清CK、陰囊皮膚生検、嚥下造影、など

被験者数 1群25例 合計50例（単施設）

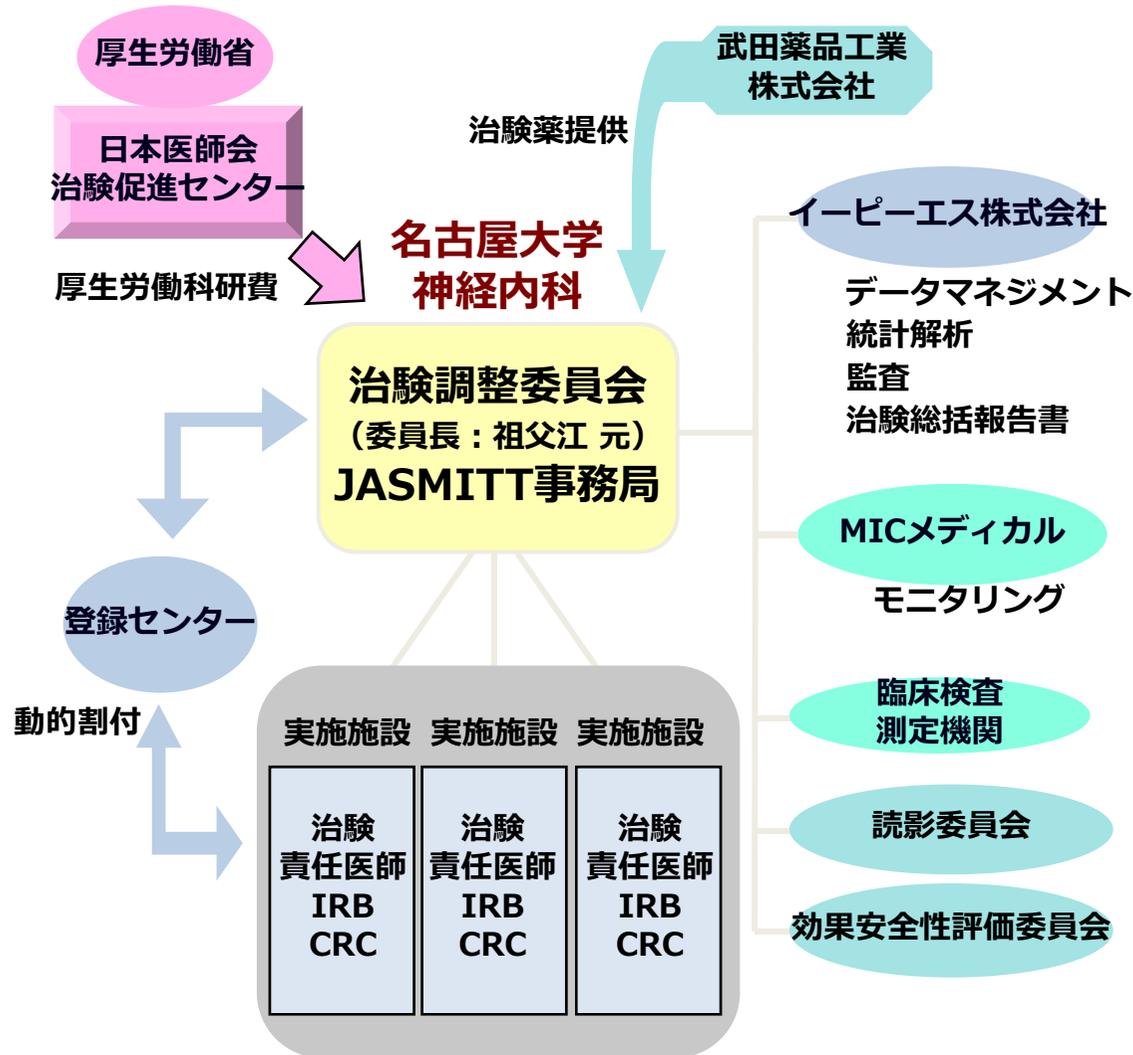
第Ⅱ相臨床試験の結果



Banno et al.,
Ann Neurol
 65: 140-150,
 2009

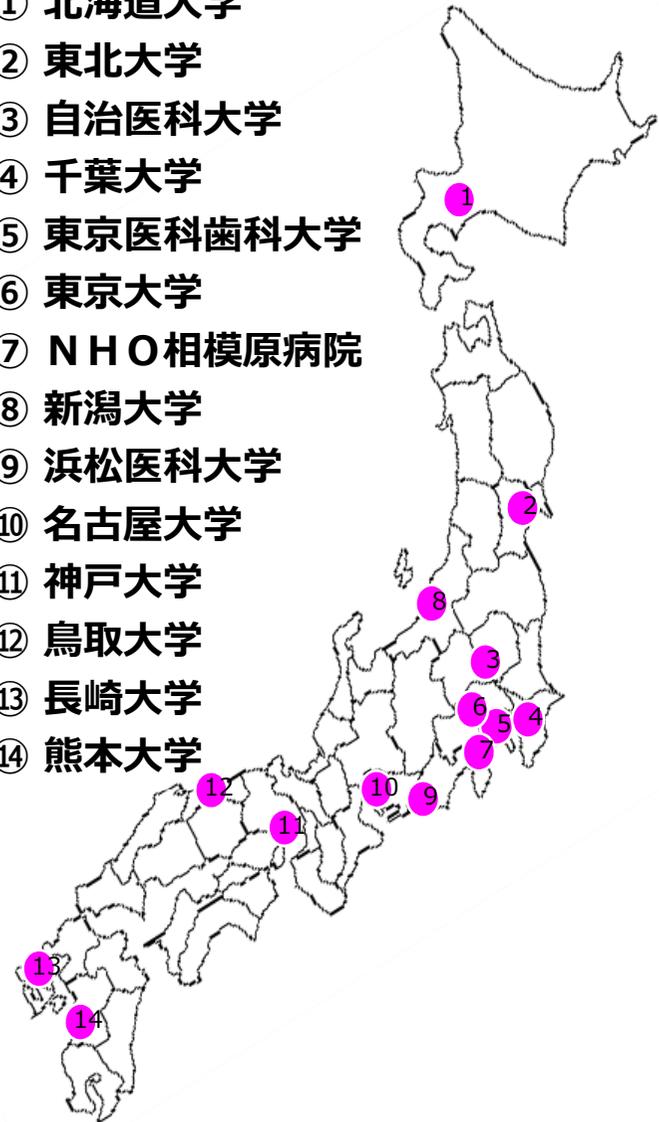
Leuprorelinの医師主導治験 (JASMITT)

JASMITT 体制



JASMITT実施医療機関

- ① 北海道大学
- ② 東北大学
- ③ 自治医科大学
- ④ 千葉大学
- ⑤ 東京医科歯科大学
- ⑥ 東京大学
- ⑦ NHO相模原病院
- ⑧ 新潟大学
- ⑨ 浜松医科大学
- ⑩ 名古屋大学
- ⑪ 神戸大学
- ⑫ 鳥取大学
- ⑬ 長崎大学
- ⑭ 熊本大学



JASMITTの試験デザイン

0週

48週

96週

144週

TAP-144-SR (3M) 11.25 mgを12週毎に投与

TAP-144-SR (3M) 11.25 mgを12週毎に投与

プラセボを12週毎に投与

本治験 (二重盲検)

継続治験 (非盲検)

主要評価項目：嚥下造影における咽頭部バリウム残留率

副次評価項目：運動機能スコア、QOLスコア、血清CKなど

被験者数

計画被験者数

1群85例 合計170例

登録被験者数

合計204例

治験と並行して自然歴の前向き観察研究

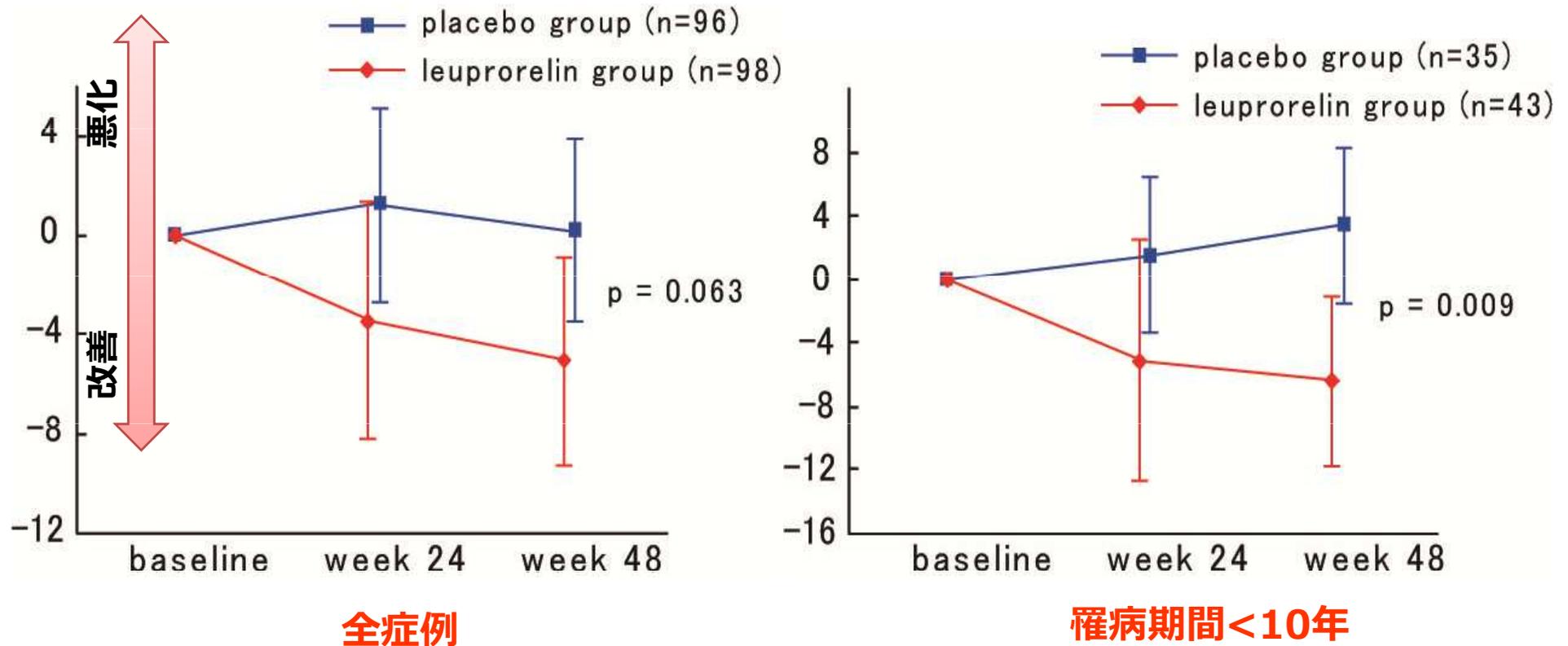
JASMITTの結果①

	48週の変化		<i>p</i>
	Leuprorelin	Placebo	
主要評価項目			
咽頭部バリウム残留率 (初回嚥下後)	-5.1 ± 21.0	0.2 ± 18.2	0.063
咽頭部バリウム残留率 (複数回嚥下後)	-1.6 ± 12.9	1.7 ± 9.3	0.049*
副次評価項目			
陰囊皮膚 変異AR陽性細胞数	-11.9 ± 13.0	2.7 ± 12.1	<0.0001
血清CK	-121.5 ± 245.1	-20.0 ± 273.2	0.006
運動機能スコア (ALSFRS-R)	-0.4 ± 2.8	-0.1 ± 2.4	0.537
6分間歩行距離	-24.2 ± 48.8	-14.0 ± 46.8	0.132

*調整解析の結果、有意差なし

JASMITTの結果②

咽頭部バリウム残留率の変化



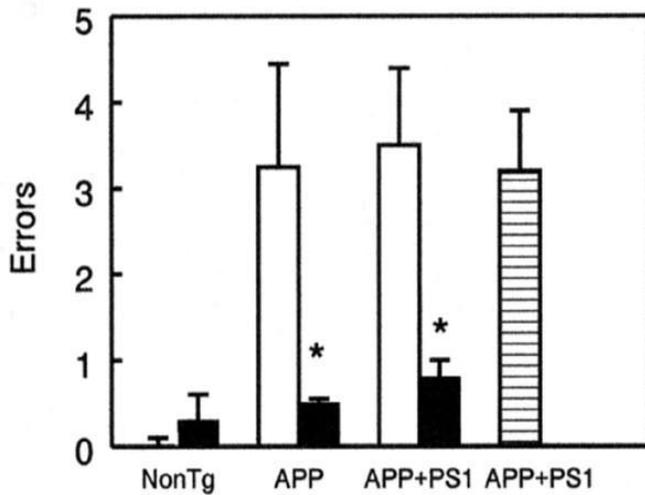
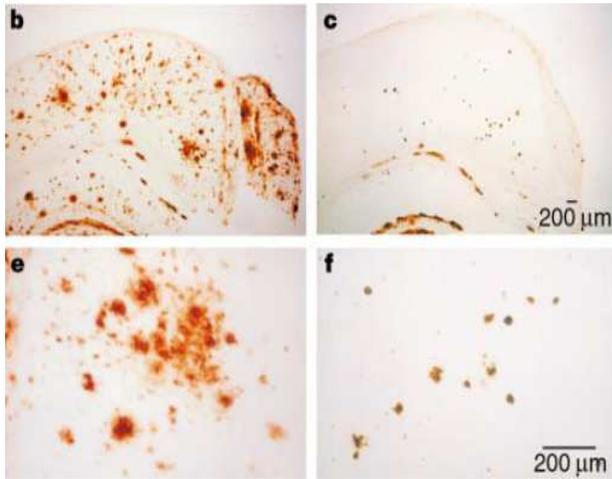
➡ 罹病期間の短い患者に絞った追加治験を実施

アミロイドβに対するワクチン療法



無治療
18ヶ月齢

ワクチン投与
18ヶ月齢

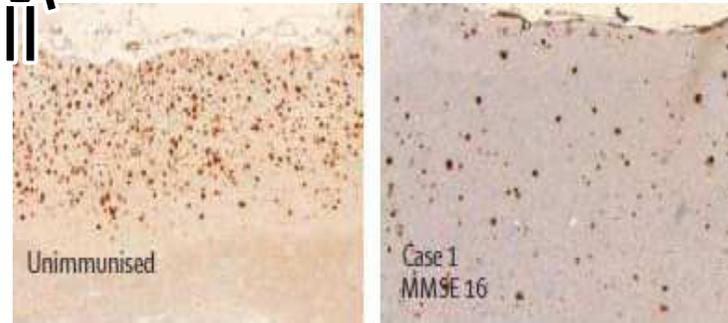


Schenk et al. *Nature* 1999
Morgan et al. *Nature* 2000

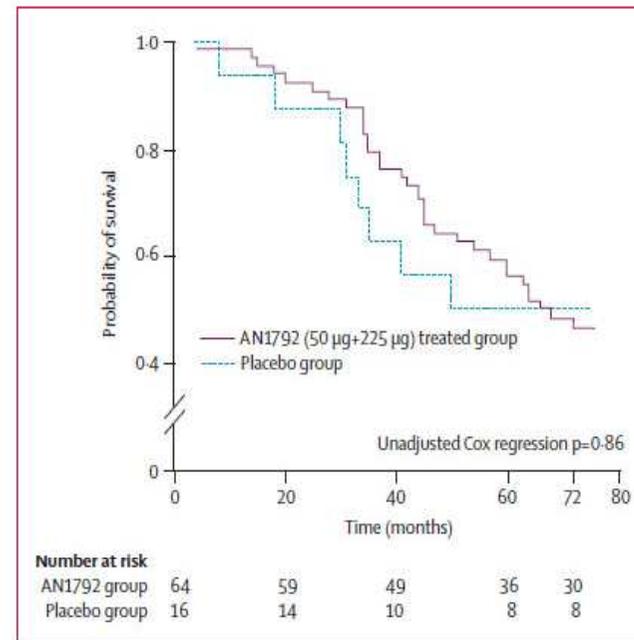


無治療

ワクチン投与



Time to severe dementia



Holmes et al. *Lancet* 2008

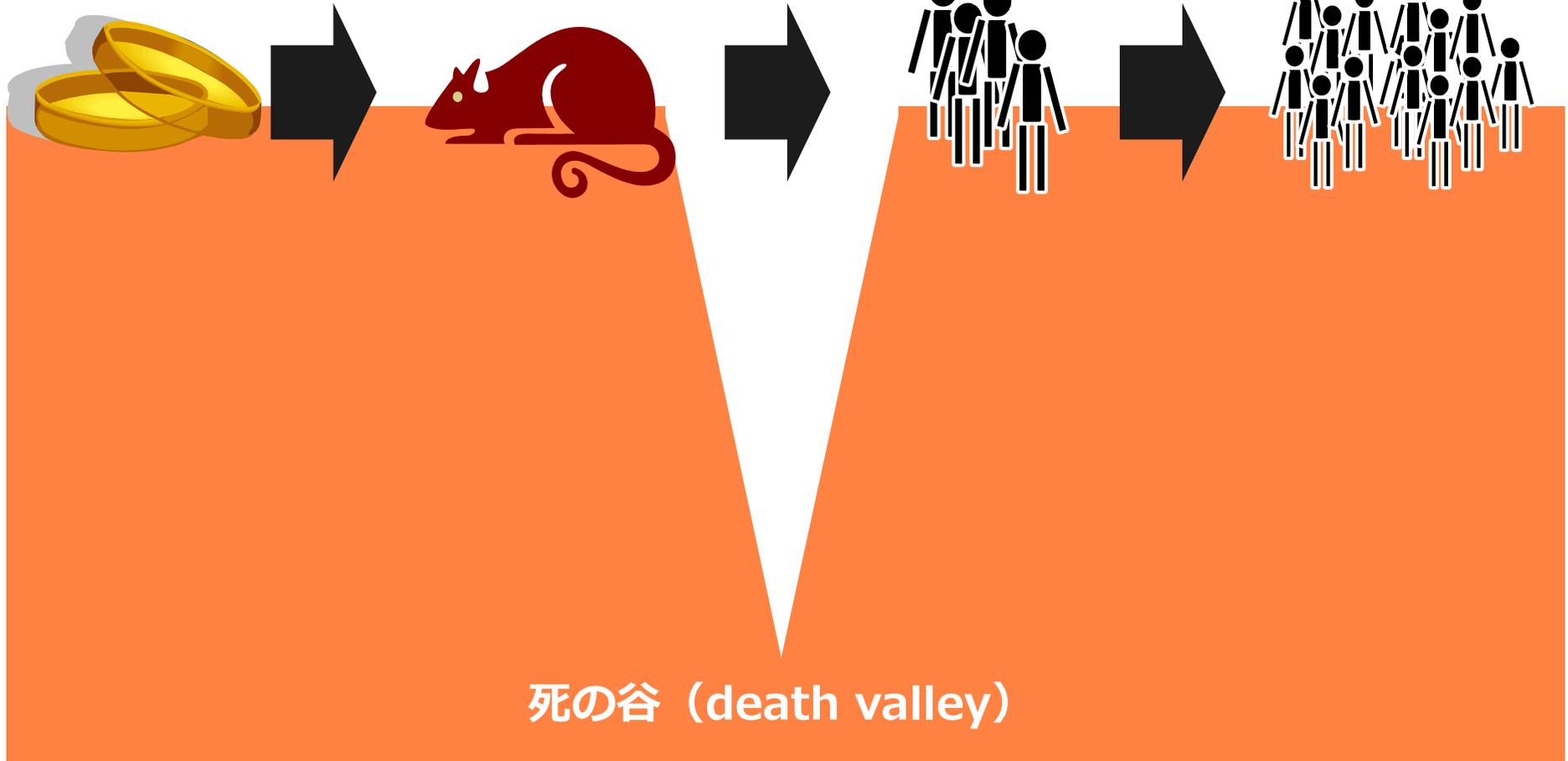
トランスレーショナルリサーチの問題点

培養細胞

動物実験
(非臨床試験)

第Ⅱ相臨床試験
(探索的)

第Ⅲ相臨床試験
(検証的)

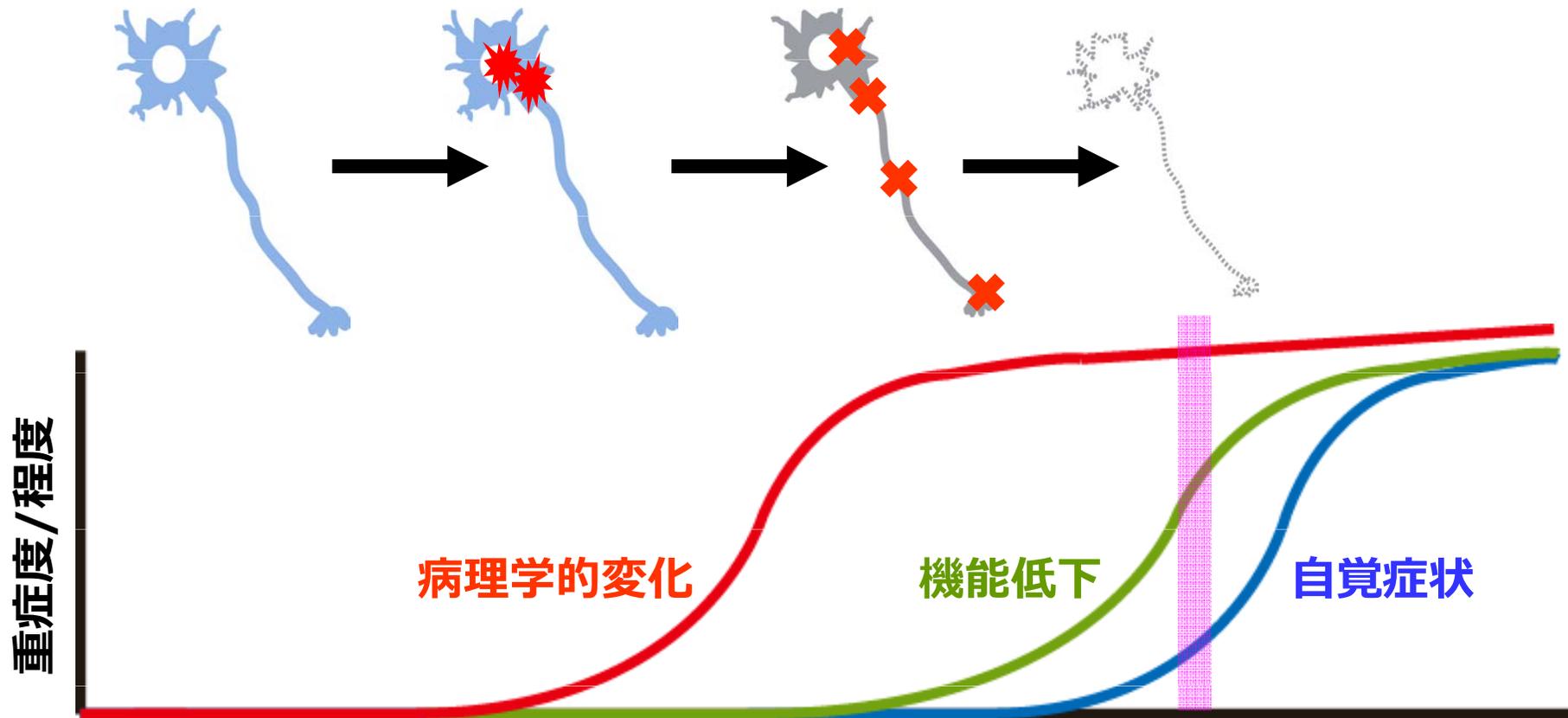


トランスレーショナルリサーチの推進に向けて

1. 発症前へのアプローチ
2. ヒトの病態に基づく治療法開発

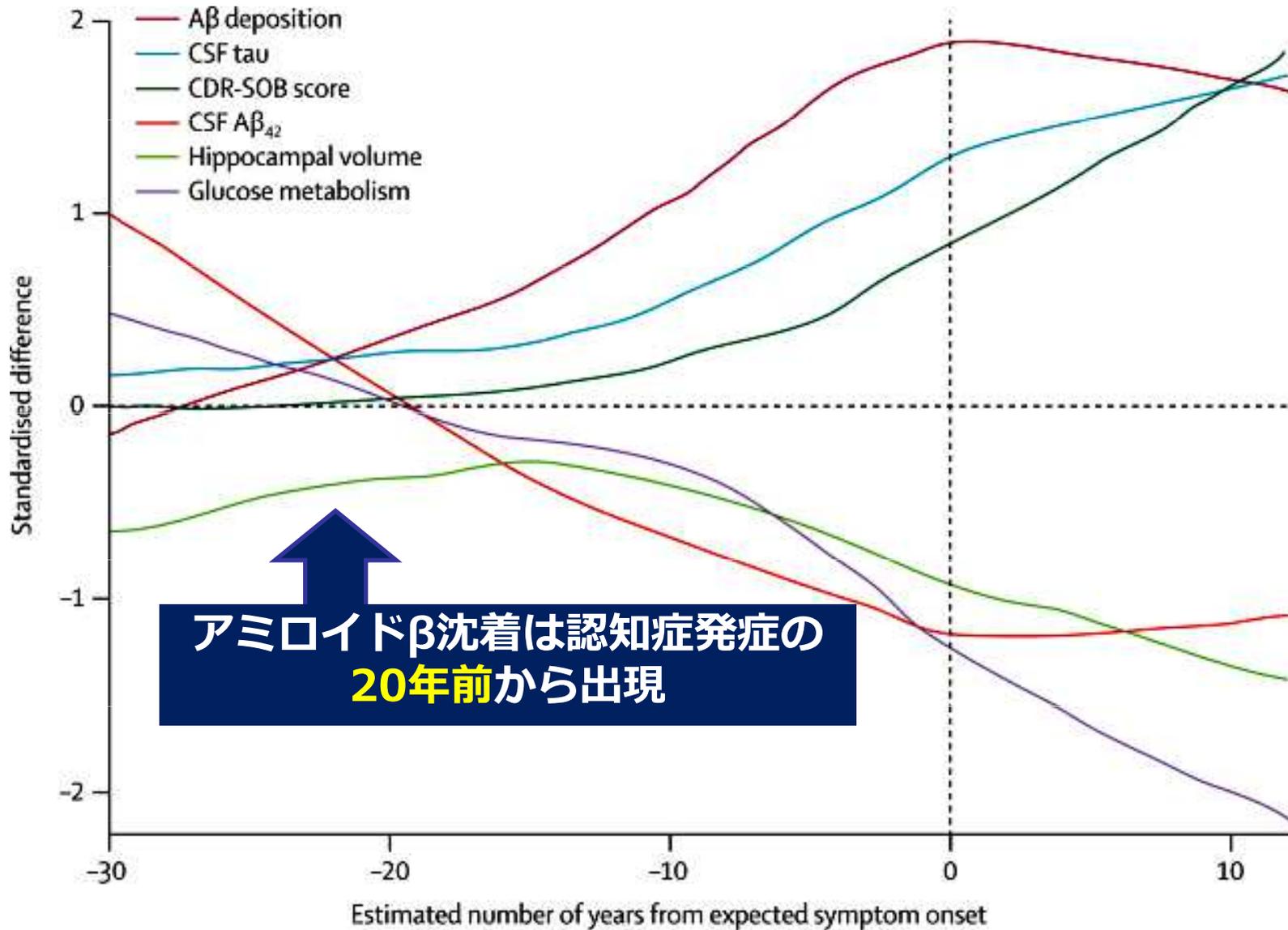


早期介入/予防の必要性



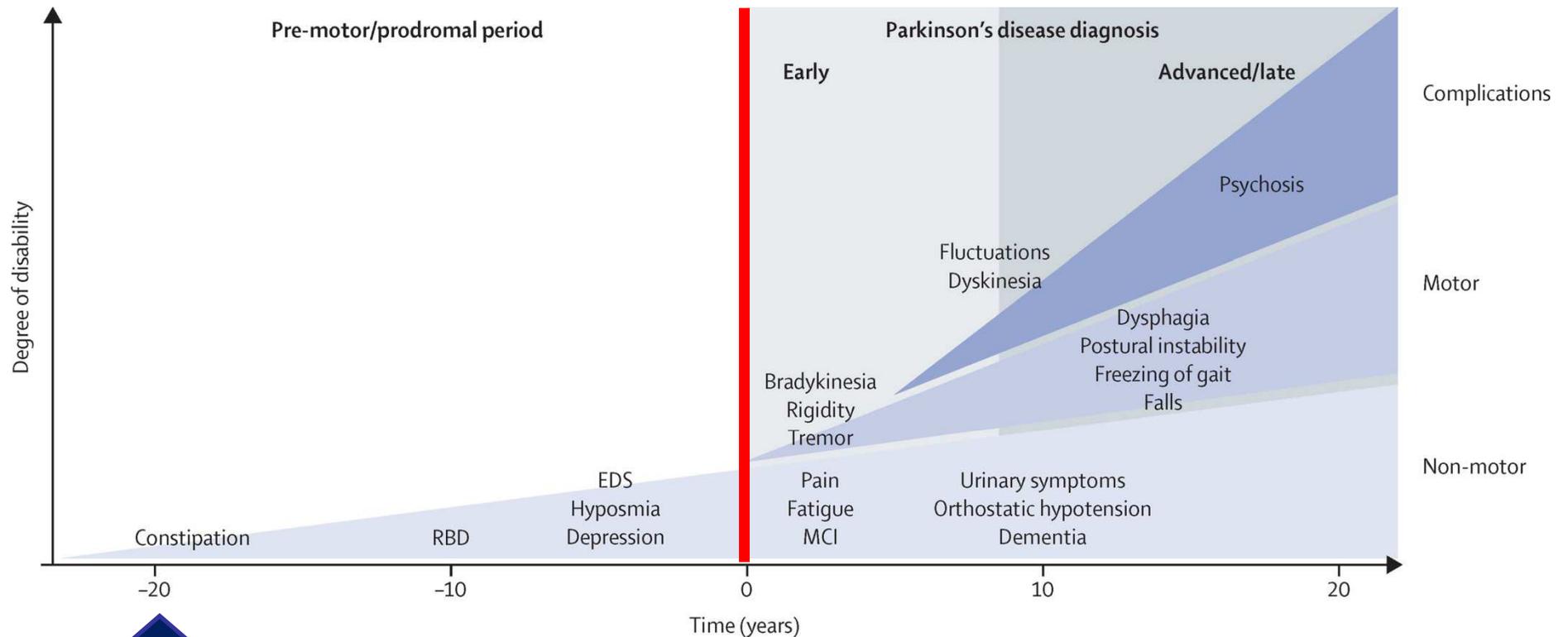
➡ 早期/発症前へのアプローチが必要

アルツハイマー病における病態変化



アミロイドβ沈着は認知症発症の
20年前から出現

パーキンソン病における病態変化

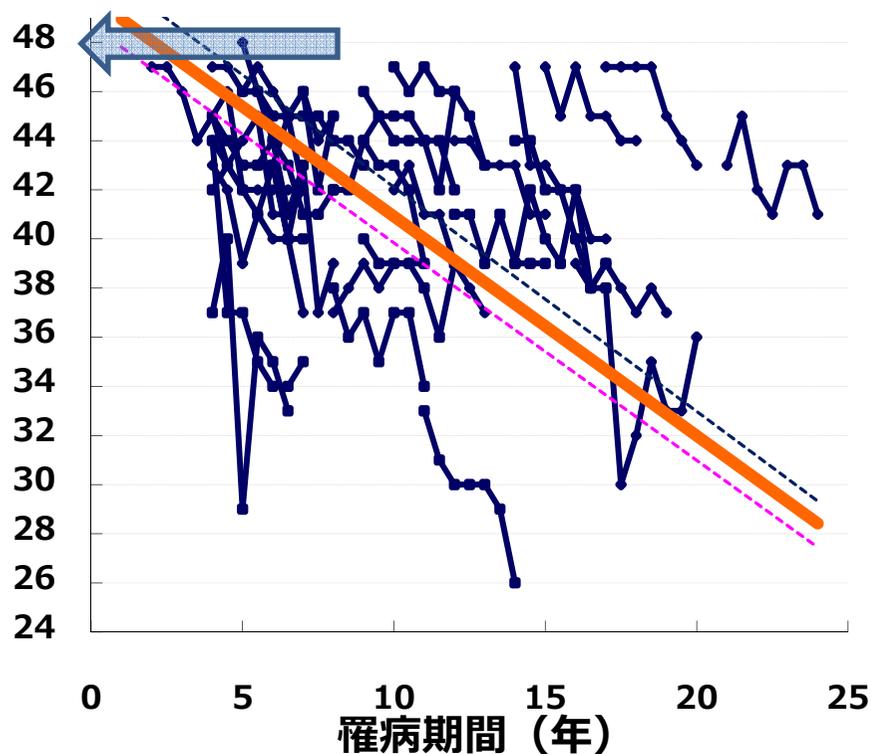


Kalia & Lang, *Lancet* 386: 896-912, 2015

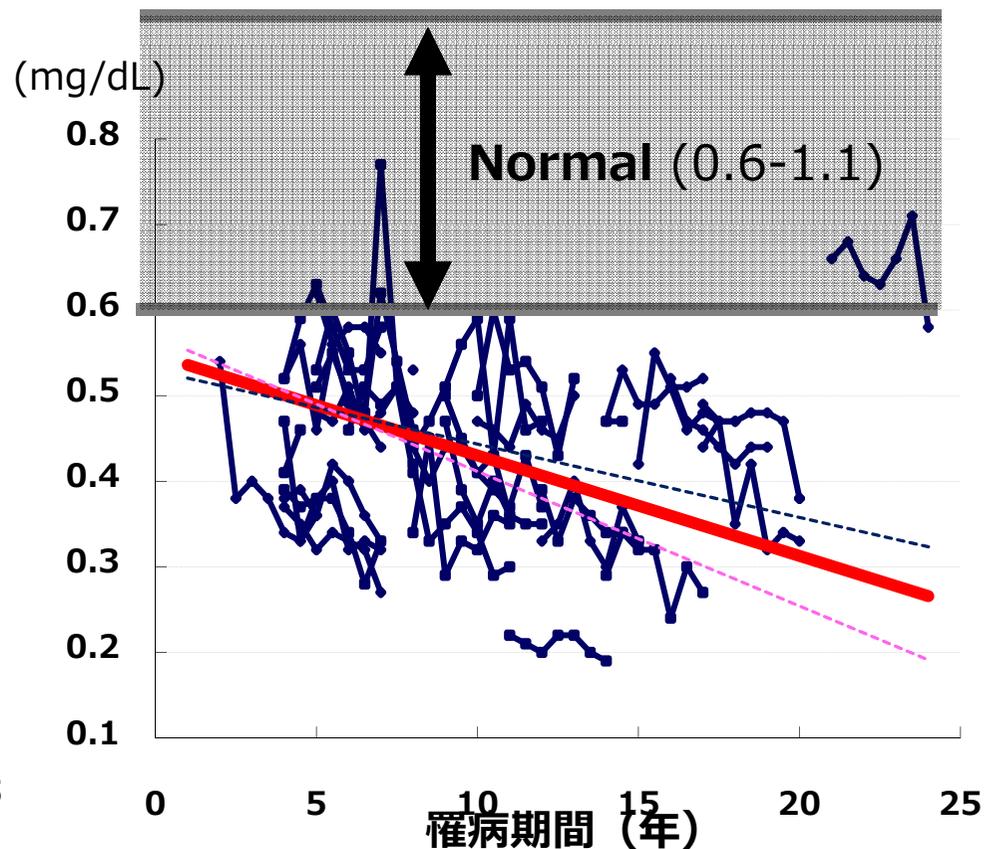
便秘は運動症状発症の
20年前から出現

SBMAにおけるバイオマーカーの経時変化

運動機能スコア (ALSFRS-R)
正常 = 48



血清クレアチニン



Hashizume et al. *Brain* 135: 2838-2848, 2012
Hijikata et al. *Ann Clin Transl Neurol.* 3: 537-546, 2016

血清クレアチニンは発症時すでに低値である = 発症前から低下？

神経変性疾患のパラダイムシフト

臨床

中高年で発症し、進行性の神経脱落症状を呈する難治性疾患

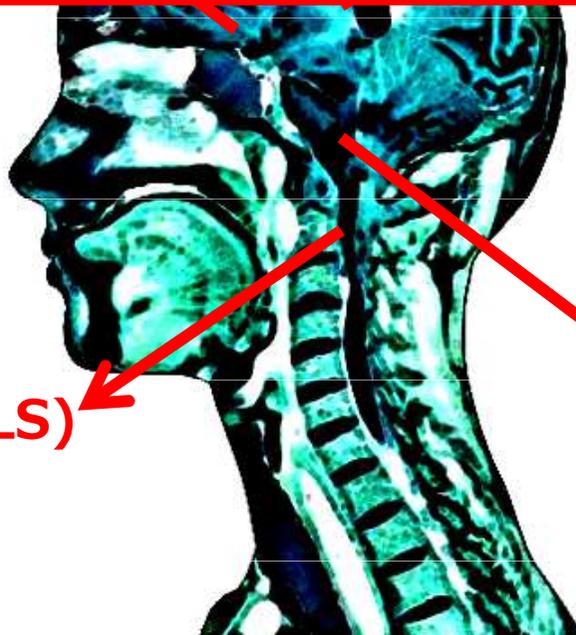
アルツハイマー病
認知機能障害

分子のレベルでは
若年期で「発症」

ハンチントン病
運動/認知障害

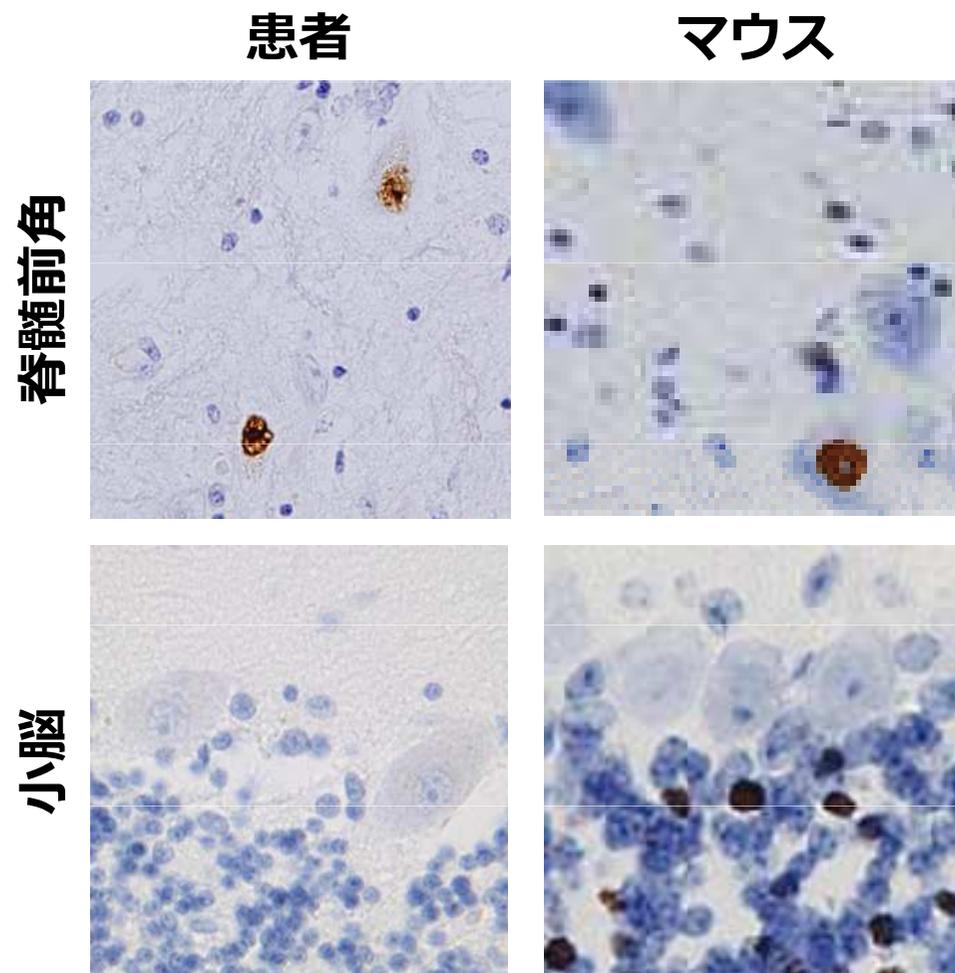
筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
運動機能障害

パーキンソン病
運動機能障害



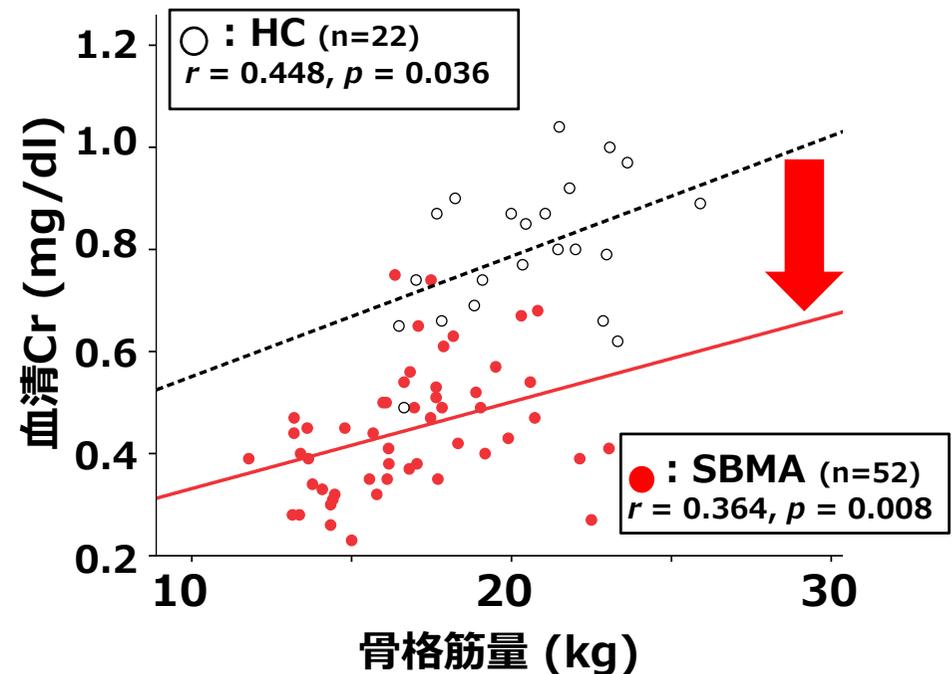
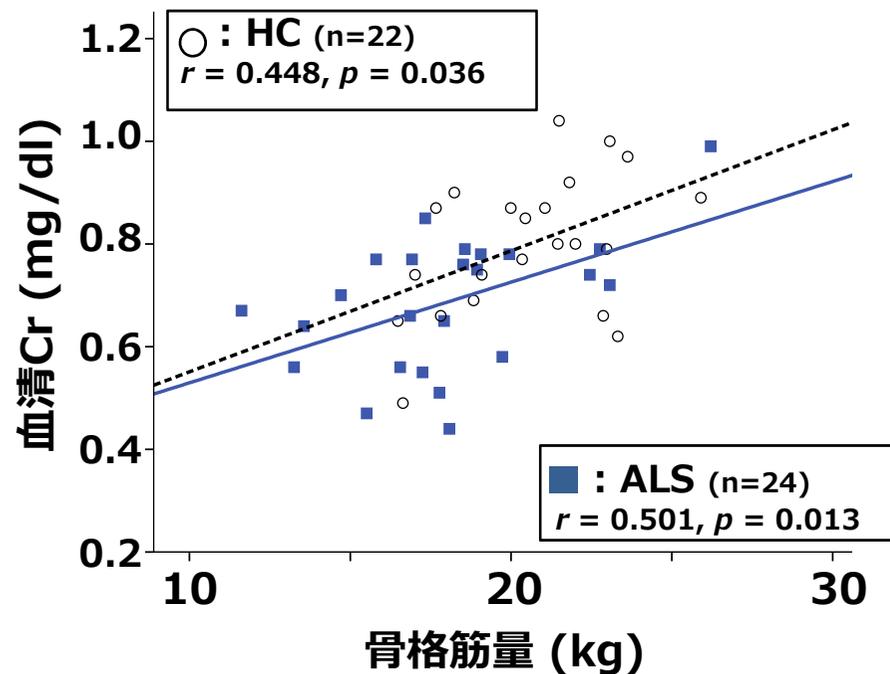
動物モデル = 患者 ではない

SBMAにおける変異ARの集積



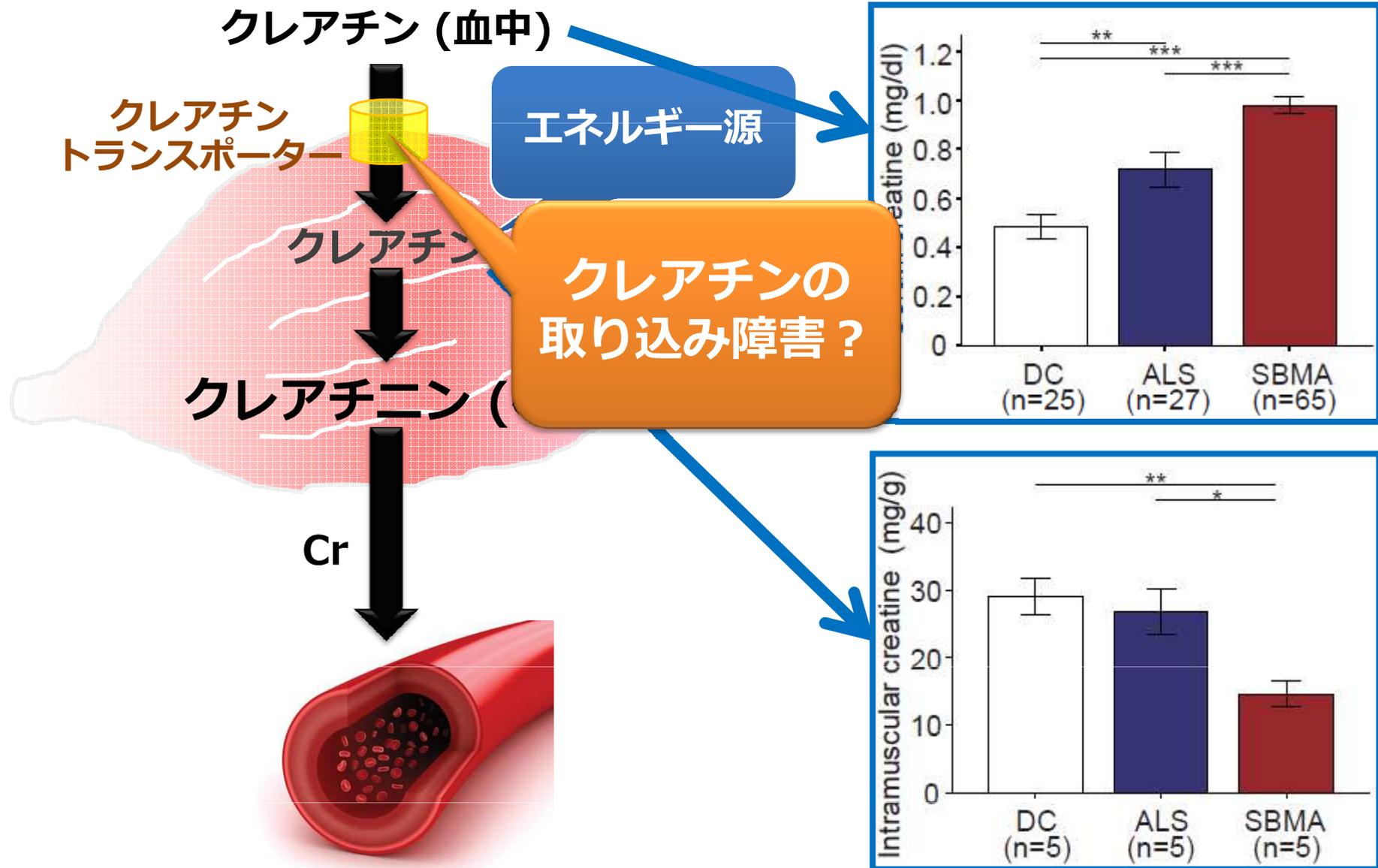
➡ ヒトの病態に基づいた治療開発が必要

SBMA患者における血清クレアチニン低下



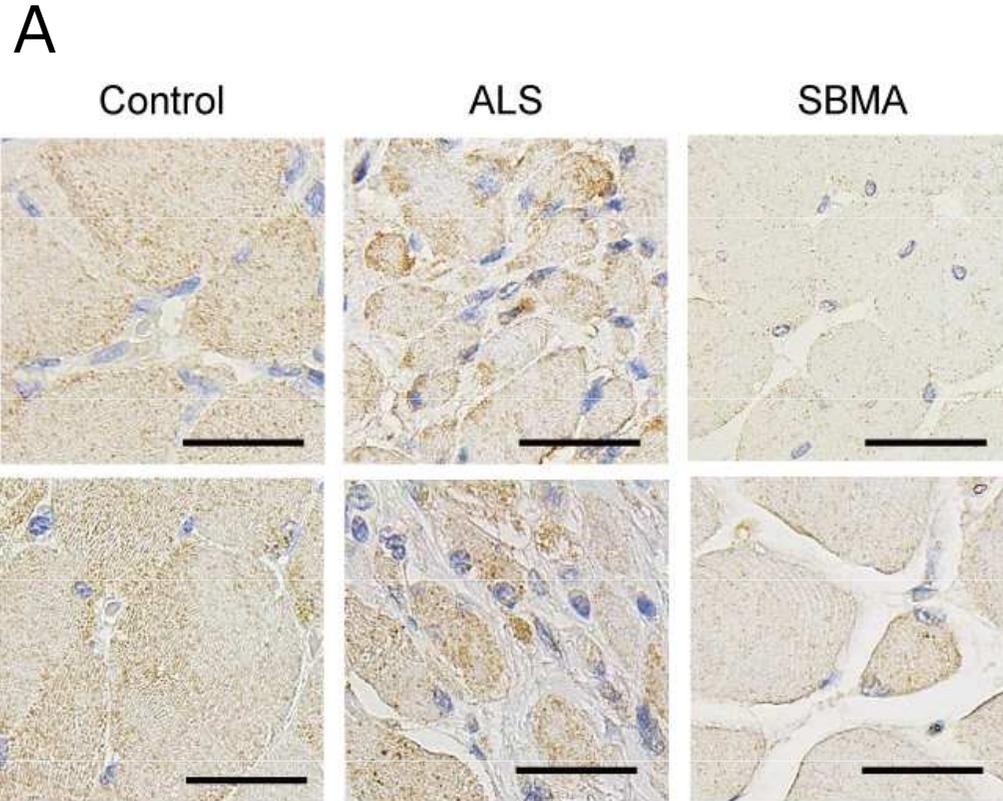
単に筋肉量減少にともなって血清クレアチニンが低下したのではない

クレアチン-クレアチニン代謝

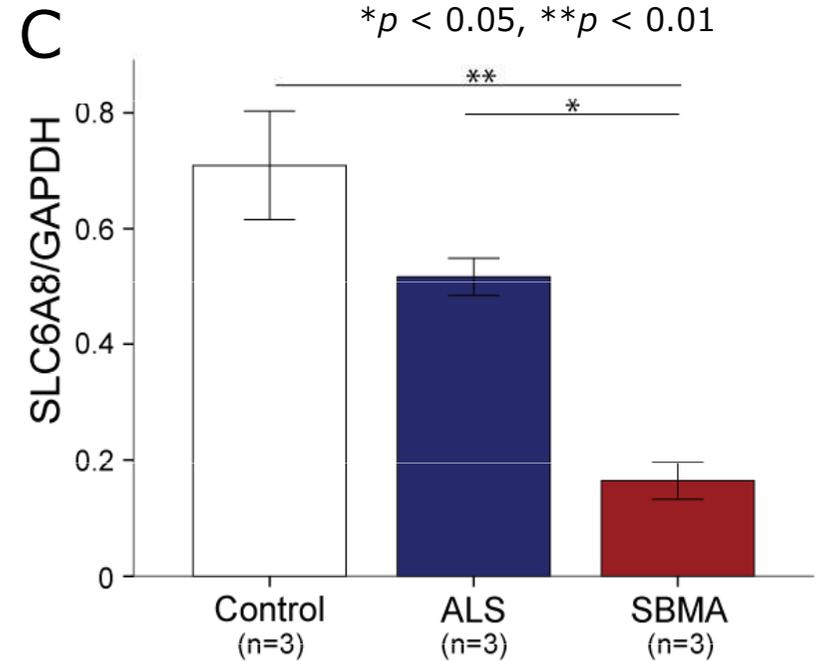


SBMA骨格筋におけるクレアチントランスポーター

免疫染色（患者骨格筋）



ウェスタンブロッティング



ヒトの病態に即した「リバーSTR」

