

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：新評価方法を用いたフォールディング病の分子シャペロン療法の検討
2. 研究開発代表者：脳研究所 教授 小野寺 理
3. 研究開発の成果

本研究申請の目的はフォールディング病に対し、化学シャペロンの病態進行抑制効果を検討する事である。その目的のために新たな臨床評価方法を確立する。近年多くの神経変性疾患が蛋白質のフォールディング異常で引き起こされる事が明らかとなった。このフォールディング異常を標的とした治療は、病態の進行を抑制する画期的な治療法に繋がる。我々はポリグルタミン病をモデルとして蛋白質フォールディング異常を抑制する化学シャペロンを探索し、治療薬候補を見出した。この治療効果は、培養細胞を用いた二量体形成阻害アッセイ、ポリグルタミン病モデル線虫、モデルショウジョウバエ、モデルマウスにても確認した本剤は臨床応用されている薬剤であり、有力な治療薬候補化合物である。しかし、今までに見いだされた多数の候補化合物のヒトへの臨床応用は、現実には成功していない。この要因の一つが治療効果の評価方法にある。十分な検出力を持つ介入研究に必要な症例数は、薬効を一定とした場合、一般に評価方法の鋭敏度と誤差の少なさにて決定される。本症は稀少疾患であるため、十分な症例数を確保するためには多施設共同研究が必要であるが、多施設共同研究は評価者の影響を受けやすく、現有の評価方法では評価者間、内変動が大きい。この問題を打破するためには、主観の入らない客観的評価方法の開発が不可欠であった。本研究では、申請者らが iPad にて開発した、簡便、鋭敏で、評価者間変動のない評価方法を用いて進行抑制効果を検討する。聴診器の開発が医療に革新的な進歩をもたらしたように、近年の高性能デジタルデバイスを医療診断デバイスとして再定義する。評価方法に基づく疾患進行速度の検討を行い、本方法の実用性を立証するための臨床試験を行う。この成果によりリポジショニングによる臨床開発への道筋を開く。

本研究の成果としては、1) デジタルデバイスによる定量的な小脳失調症状の計測方法の開発。iOS6.0/7.0 上で作動する 2 種類の検査プログラムを開発し、Apple 社のタブレット型携帯端末 iPad に実装した。その結果、空間的ずれの平均値および速度の変動係数が各々 SARA 合計と有意に相関した。とくに、速度の変動係数は等速直線反復運動、および等速曲線反復運動ともに SARA 合計と極めて高い正の相関を示した。この視標追跡課題における速度の変動係数と SARA 合計との相関係数は、従来の定量的評価法である重心動揺検査の総軌跡長、矩形面積と SARA 合計との相関係数よりも高値となった。2) フォールディング病に対する探索的な治療研究による iPatax の有用性の検証。バレニクリン酒石酸塩 (varenicline) はマチャド・ジョセフ病/脊髄小脳失調症 3 型を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、小脳性運動失調の臨床評価スケールの改善効果が示された。そこで MJD/SCA3 以外の病型を含む脊髄小脳変性症の日本人患者を対象として、varenicline の有効性および安全性を検討した。SARA 合計スコアの変化量に両群間で差は認めなかったが、歩行のサブ項目において有用性を認めた。3) 薬剤 X の有効性に関する動物実験 X はすでに他疾患に対して使われており、毒性の検証が終了している薬剤である。我々は、本薬剤が科学シャペロンとしてフォールディング病に対して、有効性を示す可能性があることを見出した。本研究では、本薬剤の有用性について知財の確立を進めると共に、論文化に向けて、その効果をさらに、複数の系で検証した。本研究で開発したタブレット端末を用いた評価方法は、これらを解決する画期的な医療診断デバイスとなる可能性がある。また本研究で対象とした X はすでに臨床で使用されている薬剤であり、薬剤のリポジショニング研究によるこれらの疾患の画期的な治療方法の開発に道を開く。