

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化
2. 研究開発代表者：川崎医科大学 教授 砂田芳秀（当該年度 3 月 31 日時点の所属）
3. 研究開発の成果

DNA 二重らせんモデルを発見した Click は、tRNA のアンチコドンには正確なコドン認識のため何らかの転写後化学修飾が存在すると予言した (Click, *J Mol Biol* 19, 1966)。希少難病ミトコンドリア脳筋症 MELAS は、tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 遺伝子領域のクローバー構造の一塩基変異により発症する。日本医科大学の太田らは、正常ミトコンドリア tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> ではアンチコドン 1 文字目がタウリン化学修飾を受けるが、MELAS 変異型 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> ではこの修飾が欠損し (Yasukawa, *JBC* 275, 2000)、ミトコンドリア蛋白質の翻訳が障害される (Yasukawa, *EMBO J* 20, 2001) ことを発見し、世界に先駆け新規疾患概念である「tRNA 転写後修飾異常病」を提唱した。この独創的知見を基盤として、われわれはタウリン大量投与による MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能障害の改善と、2 名の MELAS 患者でその主要徴候である脳卒中様発作の長期抑制効果を示した (Rikimaru, *Intern Med* 51, 2012)。これまでに、精神発達遅滞など 19 の遺伝性疾患で「tRNA 転写後修飾異常病」が提唱されてきたが、治療介入の報告は未だない (Torres, *Trends Mol Med* 20, 2014)。本研究は、これまでの 1 年間のタウリン短期投与治験 (H24-難治等 (難) 一版-068) における脳卒中様発作防止効果の有効性 (10 被験者中 6 被験者：60%で発作の完全再発防止) を基盤として、平成 27 年 7 月発令「先駆けパッケージ戦略：(新) 未承認薬スキーム」を利用し、連携企業 (大正製薬) による早期保険適応および一刻も早い薬事承認を目指している。また、試験薬タウリンの平成 27-29 年度の 3 年間の長期投与治験プロトコルを作成し、平成 27 年 10 月から全国 9 施設 9 被験者で試験薬投与を開始し、その長期再発防止効果の検証を始めた。さらに、First-in-human (FIH) で検証してきた新規薬効マーカー白血球 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> タウリン修飾率の簡易アッセイ系を開発し、その実用化に取り組みとともに、このマーカーによる新規特許を出願した。われわれが実施した全国アンケート調査では、MELAS 患者は 277 名、このうち脳卒中様発作頻発患者は 74 名で、希少疾患 MELAS の生命予後を短縮する脳卒中発作再発抑制療法の一刻も早い実用化が待望されている。ところがミトコンドリア病に対し有効性が証明され保険適応を獲得した薬剤は世界的に皆無である。本研究によりタウリンによる脳卒中様発作の長期抑制効果を立証し、安価な既存薬タウリン (1987 年薬事承認：適応：うっ血性心不全、高ビリルビン血症) によって希少難病対策を可能としたい。本研究は本邦が推進する「臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012」の 3 大目標のうち、①迅速に国民に医薬品を届ける、②独創的シーズの実用化：日本で疾患概念確立・遺伝子変異が同定された希少疾患 MELAS (Goto, et al. *Nature* 348, 1990)、tRNA 転写後修飾異常病の新規疾患概念 (Yasukawa, Ohta, et al. *EMBO J* 20, 2001)、その修復治療 (Rikimaru, et al. *Intern Med* 51, 2012)、③市販後医薬品による最適治療法を見出すためのエビデンス構築、にいずれも合致する。日本の医療水準の向上ばかりでなく、このシーズを将来的に国際標準治療として世界に発信できれば、わが国の Basic science と Regulatory science の卓越性をアピールできる。

4. その他