

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究
2. 研究開発代表者：山野嘉久（聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター）
3. 研究開発の成果

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性疾患であるため、革新的な新薬の開発が急務である。しかし HAM は希少な疾患であるうえ、創薬開発のさかんな欧米先進国では特に患者が少ないことから、新薬開発研究はほとんど行われておらず、自然歴などの疫学情報すら収集できていないのが現状である。そのため仮に新薬の候補が発見されたとしても、その有効性を検討するモデル動物は存在せず、また新薬の治験を実施する際に必須となる標準的な有効性評価指標やサロゲートマーカーも未確立であるなどの様々な障壁が存在する。そこで本研究では、この問題を解決し HAM の新薬開発を推進するための臨床、疫学、生物統計、ゲノム、プロテオミクス、ウイルス免疫、実験動物の専門家から構成されるオールジャパンの研究グループを組織し、HAM の新薬開発を促進するために必要な(1) 有効性評価指標の開発、(2) 大規模 HAM データベースの構築、(3) 新規創薬シーズ探索、(4) HAM の分子病態解明とモデル動物作製を進める。これにより、臨床情報にリンクした患者検体(患者登録・バイオバンク)→オミックス解析を駆使した次世代の新薬シーズ同定→モデル動物での検討→治験による実用化といった、HAM の新薬開発を促進する研究スキームの確立を目指す。

2015 年度は、(1)有効性評価指標の開発に関する多施設共同前向き研究において、全国 17 の共同研究施設で倫理委員会の承認が得られ、目標症例数 150 例のうち 137 例の登録を完了し、前向き観察研究を進めた。本研究で収集したデータに対して生物統計解析を行い、10m 歩行時間を primary endpoint とした多施設共同の検証的試験における必要症例数の算出に成功した。この成果を「HAM に対するステロイドの多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較試験」の立案につなげ、HAM の治療法開発を促進させた。また、髄液マーカーと臨床情報との相関性解析により、髄液 CXCL10 濃度が HAM におけるステロイドの治療反応性予測マーカーとして有用であることを示した。さらに、難治性疾患実用化研究事業「集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築」(代表:松田文彦)と連携したゲノム解析により、ヒト白血球抗原(HLA)領域に HAM 発症と強く関連する遺伝子変異の同定に成功した。(2) 大規模 HAM データベースの構築については、全国的な HAM 患者レジストリ(HAM ねっと)の活動を推進させ、登録患者は 2015 年度末の時点で 477 名となった。この世界に類を見ない HAM の大規模前向きコホートデータを用いて、世界で初めて HAM の標準化死亡比(SMR)を算出した。その結果、HAM の SMR は 1.58 と高く、HAM 患者の生命予後は一般人口より悪いことが明らかとなった。また HAM の自然歴(発症様式)について統計モデルを用いたパターン分析を行い、HAM は急速進行群と緩徐進行群に分類されることが証明された。さらに分類した各群の予後について比較し、急速進行群が有意に予後不良であることを示した。(3) 新規創薬シーズ探索研究では、HAM 患者から HTLV-1 感染細胞を分離してオミックス解析を行い、感染細胞を標的とした新薬シーズ候補 2 種類の同定に成功し、企業と連携して有効性に関する前臨床試験を進めた。(4) HAM の分子病態解明とモデル動物作製については、HAM の主病態である「HTLV-1 に起因する中枢での慢性炎症」を再現した遺伝子改変モデル動物の作製を進め、HTLV-1 tax/HBZ と MOG 特異的 TCR のダブル Tg マウスが HAM の新規モデルマウス候補となる可能性が示された。このように本研究は、HAM の新薬開発の阻害要因を解決するための研究を着実に進めた。