

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 多系統萎縮症の治療法開発研究
(英語) Developing new therapies for multiple system atrophy

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間： 平成28年4月1日～平成29年3月31日

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 助教 三井純
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Assistant Professor, Jun Mitsui

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター 教授 山崎 力
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, The Clinical Research Support Center,
Professor, Tsutomu Yamazaki

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 准教授 百瀬 敏光
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Associate Professor,
Toshimitsu Momose

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター 特任助教 上村 夕香理
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, The Clinical Research Support Center,
Project Assistant Professor, Yukari Uemura

研究開発分担者 (日本語) 東京工科大学 教授 山本 順寛
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo University of Technology, Professor, Yorihiro Yamamoto

研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 理事長 水澤 英洋
所属 役職 氏名 : (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, President

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学 教授 祖父江 元
所属 役職 氏名 : (英語) Nagoya University, Professor, Gen Sobue

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学 助教 伊藤 瑞規
所属 役職 氏名 : (英語) Nagoya University, Assistant Professor, Mizuki Ito

研究開発分担者 (日本語) 新潟大学 教授 小野寺 理
所属 役職 氏名 : (英語) Niigata University, Professor, Osamu Onodera

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学 教授 桑原 聡
所属 役職 氏名 : (英語) Chiba University, Professor, Satoshi Kuwabara

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 教授 高橋 良輔
所属 役職 氏名 : (英語) Kyoto University, Professor, Ryosuke Takahashi

研究開発分担者 (日本語) 鳥取大学 准教授 古和 久典
所属 役職 氏名 : (英語) Tottori University, Associate Professor, Hisanori Kowa

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学 教授 阿部 康二
所属 役職 氏名 : (英語) Okayama University, Professor, Koji Abe

研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学 教授 高嶋 博
所属 役職 氏名 : (英語) Kagoshima University, Professor, Hiroshi Takashima

研究開発分担者 (日本語) 九州大学 教授 吉良 潤一
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University, Professor, Junichi Kira

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学 教授 佐々木 秀直
所属 役職 氏名 : (英語) Hokkaido University, Professor, Hidenao Sasaki

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 部長 尾方 克久
所属 役職 氏名 : (英語) Higashisaitama National Hospital, Chief, Katsuhisa Ogata

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 教授 横田 隆徳
所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo Medical and Dental University, Professor, Takanori Yokota

研究開発分担者 (日本語) 新潟大学 教授 西澤 正豊

所属 役職 氏名: (英語) Niigata University, Professor, Masatoyo Nishizawa

研究開発分担者 (日本語) 鳥取大学 教授 中島 健二

所属 役職 氏名: (英語) Tottori University, Professor, Kenji Nakashima

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 教授 石川 欣也

所属 役職 氏名: (英語) Tokyo Medical and Dental University, Professor, Kinya Ishikawa

II. 成果の概要 (総括研究報告)

多系統萎縮症は、原因不明の神経変性疾患で、有効な治療法がない。私たちは、これまでに、コエンザイム Q10(CoQ10)の合成障害を起こす *COQ2* 遺伝子変異が、多系統萎縮症の発症リスクを高めるということを見出した。この研究結果に基づき、本研究では、多系統萎縮症患者 (*COQ2* 遺伝子変異を持つ患者群と持たない患者群) に対して高用量の CoQ10 補充に基づく医師主導治験を実施し、CoQ10 補充療法の安全性と多系統萎縮症の進行を抑制できるかどうかの有効性を検証することを目的としている。CoQ10 製剤としては、bioavailability の高い、還元型 CoQ10 (ユビキノール) を採用した。多系統萎縮症に対する治療においては、薬剤が十分に中枢神経系に移行することが望まれることから、高用量の CoQ10 の投与が必要になると考えた。

本研究では、期間中に以下の成果を達成した。

1. 高用量の CoQ10 投与の安全性および薬物動態を把握するために、健常者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 I 相反復投与試験を完了した。
2. 患者を対象とした第 II 相試験の準備のために求められている非臨床試験の充足性を満たすために、サルを用いた 39 週間反復投与試験を実施し、安全性の点で問題がないことを確認した。
3. *COQ2* の変異の有無に基づく治験を計画しており、患者のリクルートをスムーズに進めること、多系統萎縮症の自然歴を把握すること、本症のバイオリソースの収集を進めることを目的に、多施設共同の患者レジストリーを構築し、運用を開始した。
4. 第 II 相試験の準備として、治験薬 GMP 下での第 II 相試験用治験薬 (細粒剤) の製剤化検討を行い、さらに、スケールアップした製造の検討を行い、試作を完了し、第 II 相試験の開始の準備を整えた。

Multiple system atrophy (MSA) is an intractable neurodegenerative disease of unknown causes. We have recently revealed that variants in *COQ2*, resulting in impaired coenzyme q10 (CoQ10) biosynthesis, are associated with an increased risk of developing MSA. On the basis of these findings, this study aims to conduct an investigator-initiated clinical trial to determine whether CoQ10 supplementation is safe, well tolerated, and effective in retarding functional decline in patients with MSA (those carrying heterozygous *COQ2* mutations as well as those not carrying mutations in *COQ2*). We selected ubiquinol (reduced form of CoQ10) as an investigational drug, because ubiquinol has higher bioavailability than ubiquinone (oxidized form of CoQ10). Since CoQ10 has been reported to be poorly absorbed and difficult to deliver to the brain, we considered that high doses of CoQ10 are required to cross the blood-brain barrier and to provide the effects on brain.

We have achieved the following aims in this study.

1. A phase 1, randomized, double blind, placebo controlled, multiple dose study of ubiquinol (900 mg/day, 1200 mg/day, and 1500 mg/day) in healthy volunteers was completed in 2016. We confirmed the safety and tolerability of high doses of ubiquinol and assessed the PK of multiple doses of ubiquinol in adult healthy volunteers.
2. We have conducted a preclinical study to evaluate the safety and the PK of high doses of ubiquinol in monkey. We confirmed the safety of high doses of ubiquinol in monkey. The results fulfill the requirement for starting the phase II clinical trial.
3. We have built a large, prospective, multicenter patient registry for MSA in 2016, to facilitate recruitment of participants to clinical trials, to evaluate the natural history of multiple system atrophy and to collect biosources for the study of this disease.
4. We have investigated the preparation of drugs that comply with good clinical practice requirements since 2016. We have completed the study that makes the manufacturing of this drug available for the planned clinical trial.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 4件）

1. **Tsuji S**, Mitsui J. Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1296. doi: 10.1212/WNL.0000000000003782.
2. Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, **Tsuji S**. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum*. 2017 Feb 1. doi: 10.1007/s12311-017-0846-9.
3. Mitsui J, **Tsuji S**. Plasma Coenzyme Q10 Levels and Multiple System Atrophy-Reply. *JAMA Neurol*. 2016 Dec 1;73(12):1499-1500. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4133.
4. Mitsui J, Matsukawa T, Yasuda T, Ishiura H, **Tsuji S**. Plasma Coenzyme Q10 Levels in Patients With Multiple System Atrophy. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):977-80. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1325.
5. 三井 純, **辻 省次**. 多系統萎縮症 —患者レジストリーと治験—. 科学評論社, 神経内科 2016年12月 (2016; 85(6): 652-6)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 多因子疾患の病因解明へのアプローチ —患者レジストリーに基づくゲノム解析研究— 三井 純, **辻 省次**. 東京大学ゲノム医科学研究機構第2回シンポジウム, 2017/03/25, 国内.

(4) 特許出願