

神経難病、多系統萎縮症に対する世界初の治療法開発 ——医師主導第2相探索的試験により有効性を支持する成果が得られた——

発表のポイント

- ◆ 予後不良の神経難病の一つである多系統萎縮症を対象に、ユビキノールを用いた多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験を医師主導治験として実施し、多系統萎縮症の運動症状の程度を表す指標を用いた評価で進行抑制を支持する結果を見出しました。
- ◆ これまで、企業を始め、世界中の研究グループによって治療薬の開発が行われてきたにもかかわらず有効な治療が存在しなかった多系統萎縮症に対し、病気の進行を抑制する新たな治療法の可能性を示した、世界初の成果であるといえます。
- ◆ 今回の成果を踏まえ、多系統萎縮症の運動症状の進行抑制に対する治療法開発を推進します。

発表概要

辻省次東京大学名誉教授と、東京大学大学院医学系研究科の三井純特任准教授らによる研究グループは、多系統萎縮症に対する多施設共同医師主導治験（治験調整医師 辻省次、治験責任医師 三井純）を行い、高用量のユビキノール服用によって多系統萎縮症の運動症状の進行抑制を支持する結果を世界に先駆けて見出しました。

多系統萎縮症は、自律神経症状、小脳性運動失調、パーキンソン症状など様々な神経障害をきたす神経疾患であり、厚生労働省が定める指定難病に認定されています。平均50代半ばで発症し、発症から約5年で50%の方が自立歩行困難になるなど、進行性の予後不良な神経難病です。原因は十分には解明されていませんが、研究グループは遺伝因子の研究により、コエンザイムQ10（注1）を合成する酵素の一つをコードしているCOQ2遺伝子の変異が多系統萎縮症の発症と関連することを見出し、その成果をもとに還元型コエンザイムQ10（ユビキノール）による治療開発を行ってきました。これまでに健康成人を対象とした第1相治験を実施してユビキノールの安全性を確認し、今回、多系統萎縮症患者を対象に有効性と安全性を調べる第2相治験を実施しました。今回の治験では、ユビキノール投与群とプラセボ投与群の運動症状スケール（運動症状の程度を表す指標）の48週間の変化を主要評価項目として、ユビキノールの有効性と安全性を科学的に調べました。その結果、ユビキノールが、多系統萎縮症の運動症状の進行抑制を支持する結果を世界で初めて見出しました。

なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の橋渡し研究戦略的推進プログラムおよび革新的医療シーズ実用化研究事業の支援を受け、東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認のもと実施されました。本治験の結果は、英国誌 eClinicalMedicine 誌（オンライン版：英国夏時間4月14日）に掲載されました。

発表内容

(1) 研究の背景

多系統萎縮症は、自律神経症状、小脳性運動失調、パーキンソン症状など様々な神経障害をきたす神経疾患です。国内では、約12,000人が罹患していると推測されており、厚生労働省が定める指定難病に認定されています。病理学的には、アルファ・シヌクレインというタンパ

ク質が、主として脳のグリア細胞に異常に蓄積していることがわかっており、パーキンソン病などとともにアルファ・シヌクレイン関連の神経変性疾患と考えられています。病気の原因は十分には解明されておらず、多系統萎縮症に対する治療については症状を緩和する対症療法にとどまっており、病気の症状進行を抑制する治療法（疾患修飾療法（注2））は見つかっていません。発症年齢は平均50代半ばで、発症から約5年で50%の方が自立歩行困難になるなど、進行性の予後不良な神経難病です。

研究グループは、多系統萎縮症の家族例・孤発例に対する詳細なゲノム解析から、コエンザイムQ10を合成する酵素の一つをコードしているCOQ2遺伝子の変異が多系統萎縮症の発症と関連することを見出しました [Mitsui J, et al. *New Engl J Med.* 2013;369(3):233-44]。さらに、COQ2遺伝子変異を持つ、家族性の多系統萎縮症患者に対するコエンザイムQ10補充により脳の酸素代謝率が改善すること [Mitsui J, et al. *Cerebellum.* 2017;16(3):664-672]、COQ2遺伝子の変異がない患者においても血中のコエンザイムQ10量が低下していることを示してきました [Mitsui J, et al. *JAMA Neurol.* 2016;73(8):977-80]。

それらの成果をもとに、研究グループは、高用量の還元型コエンザイムQ10（ユビキノール）が、多系統萎縮症の患者に広く有効ではないかと考え、治療法の開発を行ってきました。これまで健康成人を対象とした第1相治験によってユビキノールの安全性と薬物動態を明らかにした上で [Mitsui J, et al. *Neurol Clin Neurosci.* 2022;10(1):14-24]（UMIN-CTR: UMIN000016695）、今回の多系統萎縮症患者を対象に有効性と安全性を調べる第2相治験を実施しました。

(2) 研究の内容

基礎研究によって見出された新しい治療法の有効性を科学的に証明し、保険適用の中で使えるようにするためには、治験と呼ばれる厳密に管理された環境下で行われる臨床研究を行う必要があります。今回、研究グループは、多系統萎縮症に対する高用量のユビキノールの有効性と安全性を検討するために、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験を実施しました。この治験は、辻省次東京大学名誉教授を調整医師、三井純特任准教授を責任医師として、東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター（センター長 森豊隆志教授）の全面的な協力のもと、医師主導治験として2018年に開始されました（UMIN-CTR: UMIN000031771）。国内の13施設が参加し、合計139人の多系統萎縮症患者が参加しました。主要評価項目として設定された運動症状の指標である統一多系統萎縮症評価スケール・パート2スコア（注3）の0週から48週までの平均変化量は、プラセボ投与群が7.1点に対して、ユビキノール投与群では5.4点でした。両群の差は-1.7点（95%信頼区間は-3.2点から-0.2点）、統計学的な検定ではp値0.023と有意な差を認めました。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の出現頻度は、ユビキノール投与群（23.8%）、プラセボ投与群（30.9%）と同程度でした。

(3) 今後の展望

これまで、様々な治療法が多系統萎縮症に対して試みられてきましたが、有効性を示す結果を得た研究は存在しませんでした。従って、今回の治験の対象となった患者群で多系統萎縮症の運動症状の進行抑制を支持する結果を初めて見出した先駆的な研究と言えます。

発表者

東京大学

大学院医学系研究科

辻 省次（東京大学名誉教授）〈国際医療福祉大学ゲノム医学研究所（教授）〉

プレシジョンメディスン神経学講座

三井 純（特任准教授）

医学部

森豊 隆志（教授）〈東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター（センター長）〉

論文情報

〈雑誌〉 eClinicalMedicine

〈題名〉 High-Dose Ubiquinol Supplementation in Multiple-System Atrophy: a multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial

〈著者〉 Jun Mitsui, Takashi Matsukawa, Yukari Uemura, Takuya Kawahara, Ayaka Chikada, Kristine Joyce L. Porto, Hiroya Naruse, Masaki Tanaka, Hiroyuki Ishiura, Tatsushi Toda, Haruko Kuzuyama, Mari Hirano, Ikue Wada, Toshio Ga, Takashi Moritoyo, Yuji Takahashi, Hidehiro Mizusawa, Kinya Ishikawa, Takanori Yokota, Satoshi Kuwabara, Nobukatsu Sawamoto, Ryosuke Takahashi, Koji Abe, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Dai Matsuse, Ryo Yamasaki, Jun-Ichi Kira, Masahisa Katsuno, Ritsuko Hanajima, Katsuhisa Ogata, Hiroshi Takashima, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki, and Shoji Tsuji

〈URL〉 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537023000974>

研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の橋渡し研究戦略的推進プログラム「多系統萎縮症の革新的治療法の開発研究（課題番号：211m0203141h0002）」、革新的医療シーズ実用化研究事業「多系統萎縮症の革新的治療法の創出を目指した研究（課題番号：191k1403008h0003）」の支援により実施されました。

用語解説

（注1）コエンザイム Q10：細胞内のミトコンドリアには、酸素を還元してエネルギーを産生する仕組みがあり、複数のタンパク質複合体（呼吸鎖複合体）が関与しています。コエンザイム Q10 は、電子を受け取って、呼吸鎖複合体の間を伝達する役割を持っています。その他、活性酸素種による傷害作用を、その強い還元力により緩和する作用も知られています。

（注2）疾患修飾療法：病気の結果、起こってしまった症状を和らげるために行う対症療法に対して、病気の自然の経過を「修飾」することによって、病気の進行を抑制することを目指す治療です。

(注3) 統一多系統萎縮症評価スケール・パート2スコア：多系統萎縮症患者の運動障害の程度を評価するために開発された評価尺度の一つです。14項目を0点から4点まで、1点刻みで採点します(最小0点、最大56点)。点数が高くなるほど、症状が重いことを示しています。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学名誉教授

辻 省次(つじ しょうじ)

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp