

稀少遺伝性難病の開発研究の現状と課題



医療と技術

高橋正紀*

Current status and future prospect of therapeutic development
for rare inheritable disorders.

Key Words : Genome medicine, Muscular dystrophy, RNA,
Patient reported outcome, Patient registry

はじめに

稀少難病の研究・医療を取り巻く環境は近年大きく変化している。まず、技術革新によりゲノム情報を網羅的にかつ超高速に解析することが可能になった。これら次世代シーケンサを用いた全エクソン（エクソーム）解析を行い、原因が未解明の稀少遺伝性患者の臨床診断に用いる、未診断疾患イニシアチブ IRUD（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases）が、AMED の重点研究課題となっているように、いわゆるゲノム研究の医療応用（ゲノム医療）が積極的に推進されようとしている。いっぽう、ポンペ病など一部の稀少疾患で治療薬が上市され成功をおさめたことに刺激されて開発企業の関心が高まり、さらに行政施策的にもアンメットメディカルニーズとして資金助成や優先審査などの誘導がなされるようになり、稀少難病に対する治療開発がブームとなっている。しかしながら、患者数が少ないという稀少性に加え、ほとんどは慢性緩徐進行性であるということから、患者での薬剤の効果判定には common disease にはない困難さが伴っている。新春の読み物のひとつとして、稀少難病へのゲノム医療の適用への流れや、開発研究の現状と課題について、この分野に縁のない方々にも気楽にお読みいただければ幸いである。

ポストゲノムの遺伝性疾患研究は RNA へ

ヒト全ゲノムは約 30 億個の塩基で構成されているが、そのうちタンパクをコードする部分（翻訳部分）が存在するエクソンは、全体の 1.5 パーセント程度である。これまで多くの遺伝性疾患では、コードするアミノ酸が変化してしまう変異（ミスセンス変異）により、タンパク機能に影響が生じることが疾患につながるという考え方が主であった。そのため、これまでの遺伝子の解析は、コストや情報量の関係などから、エクソン部分の解析（エクソーム解析）が主である。

しかしながらエクソン上のコードするアミノ酸が変化しない変異（同義置換）やイントロン上の変異であっても、疾患の原因となることが示されてきている。その主な理由は、mRNA へのスプライシングなどへの影響による。mRNA スプライシングは、スプライス部位のイントロンの塩基配列だけでなく、エクソンやイントロンに存在するスプライスエンハンサーやサプレッサーといった領域（スプライスエレメント）の塩基配列情報により、コントロールされている。15%の疾患変異はスプライス部位に存在し、20%のミスセンス変異はスプライスエレメントに存在するとの報告もある¹⁾。実際に我々も、骨格筋の Na チャネルに存在する、AT-AC タイプ 2 イントロンという非常に特殊なタイプのイントロンのスプライス部位の変異により、スプライス異常を呈しチャネル機能の変化をきたした症例を報告している²⁾。また、エクソン領域のサイレント変異が、スプライス異常を呈しミオパチーを呈した例も経験している（投稿準備中）。

このようなことから、診断的ゲノム解析の流れとして、エクソーム解析はスクリーニングとして有用ではあろうが、全ゲノム解析が今後増加すると考えられる。ただ現時点での全ゲノム解析は、ウエット



* Masanori TAKAHASHI

1964年12月生

大阪大学・大学院医学系研究科

(1994年)

現在、大阪大学大学院 医学系研究科

保健学専攻 機能診断科学講座 臨床神

経生理学 教授 博士 神経学・生理学

TEL : 06-6879-2583

FAX : 06-6879-2587

E-mail : mtakahas@sahs.med.osaka-u.ac.jp

の部分は技術的に確立して来ているが、実際に得られたデータ処理・解析については、データ量の膨大さ、RNA 制御機構のあいまいさ・情報の不足などから十分な分析ができる状態ではない。紙面の都合で略するが、ゲノム上には機能を持つノンコーディング RNA (機能 RNA) が数多く存在し、遺伝子発現を制御したりしていることが明らかにされてきている。これら複雑な機能 RNA の世界の解明の進歩とともに、患者の全ゲノムデータの解析も進歩していくと思われる。

RNA 異常が病態の中心を担う疾患

RNA 異常が病態に中心的な役割を果たすことがよくわかってきた疾患の一つに、筋強直性ジストロフィーがある。筋強直性ジストロフィーは最も多い遺伝性筋疾患の一つである。その遺伝的原因は、非翻訳領域における CTG (1 型) あるいは CCTG (2 型) 繰り返し塩基配列 (リピート) の伸長による。表現

促進現象および多彩な全身症状という、二つの特徴がある。リピート数は遺伝的に安定ではなく世代を重ねると増加し、重症化する傾向を表現促進現象と呼び、本症の場合フロッピーインファントで出生する先天型から白内障しか示さないような軽症まで症状・重症度に非常に違いがある。また、本症は筋強直および筋萎縮を示す筋疾患というよりも、心臓伝導障害、耐糖能異常、白内障、禿頭、認知機能障害、平滑筋障害、腫瘍など様々な臓器障害を呈する全身疾患である。

非翻訳領域の繰り返し配列伸長が、どのような機序で本症の多彩な病態を呈するのか、長らく不明であった。我々のグループを含む最近の研究により、繰り返し配列が異常に伸びた RNA が核内で蓄積し、スプライス因子と一緒に蓄積し、スプライシング因子の量的変化が生じ、二次的にさまざまな遺伝子のスプライス異常が生じることが分かってきた。たとえば、筋強直が骨格筋型塩化物イオンチャネル、心臓伝導障害が心筋型ナトリウムチャネルのスプライス異常によることを、我々が世界に先駆けて明らかにしている^{3, 4)}。

このように、いわゆる RNA 病としての病態が明らかになったことから、様々な治療開発研究が近年進み、一部の薬剤がすでに治験の段階に至っている。最も有力なものは、長年の共同研究者であるロチェスター大学の Thornton 博士のグループによる、異常 RNA の分解をめざした核酸医薬である⁵⁾。天然核酸の両端に人工核酸を配した gapmer 型アンチセンス核酸をモデルマウスに皮下注射したところ、gapmer が結合した異常 RNA が内在性の RNase H により効率的に分解され、筋強直症状が改善し、投与後 1 年という長期にわたる効果の持続を報告した。この成果をもとに、企業による患者治験が開始されている。

いっぽうで、異常 RNA の分解ではなく、スプライシング制御因子の凝集抑制を目指したアプローチもさかんに検討されている。ロチェスター大学から帰国した中森雅之助教 (神経内科学) は、様々な既認可薬について検討し、慢性呼吸器疾患患者に対し日常診療で長期に投与されている抗生物質が細胞モデル・マウスモデルで有効なことを見出している⁶⁾。ヒトに投与されたことのない新規化合物であれば動物での安全性試験などが必要となるが、既認可薬で

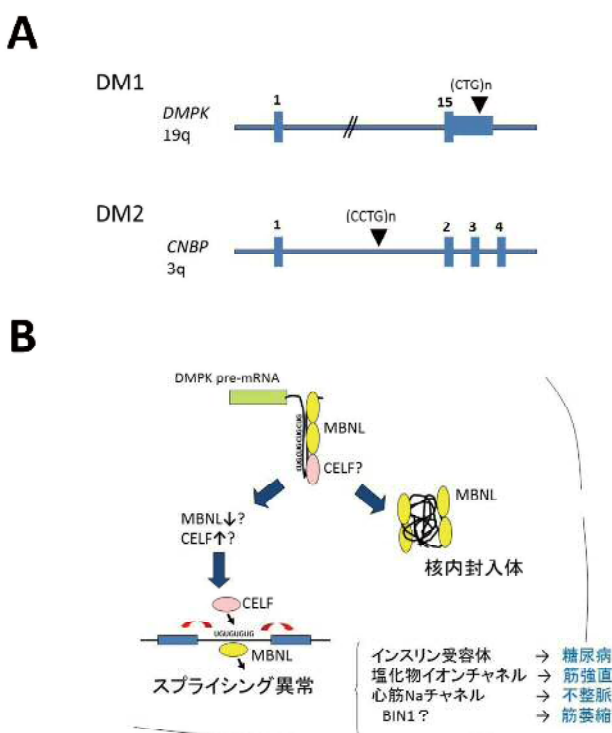


図1 筋強直性ジストロフィーの遺伝的原因と病態機序

- A. DM の遺伝的原因は非翻訳領域のリピート伸長による。1 型は DMPK 遺伝子の 3' 非翻訳領域の CTG リピート、2 型は CNBP 遺伝子のイントロンの CCTG リピートの異常伸長がそれぞれ原因である。
- B. DM の病態機序として、異常伸長リピートを含む RNA の核内蓄積し、スプライス因子に量的・質的变化が生じ、その結果二次的に様々な他の遺伝子のスプライス異常が生じることによって考えられている。

あればそのステップをかなり省略し、治験が早期に開始できる可能性があり、今後が期待される (drug repositioning 戦略)。

治療効果をいかに評価するか

最初に述べたように、医薬品開発の流れは、高血圧・胃腸薬といった common disease の薬から希少難病治療薬をはじめとするアンメットメディカルニーズの解消に向かっている。効果にさほど差のない類似薬が多い common disease では新規薬剤を開発しても差別化が図りにくいというえ、特許保護終了後に後発薬にマーケットを奪われることは間違いなく、確実に収益が上がるとは言えない。いっぽう患者数が少ない疾患の場合は、マーケットを独占することも可能であり、ビジネスとしても成立することがいくつかの薬剤ですでに示されている。しかしながら、希少難病の薬剤開発は、common disease に比して治療効果をいかに評価するかいろいろな難しさをはらんでいる。

慢性の経過をたどる多くの難病では、短い限られた治験期間の中で変化を定量化するための、臨床成果指標 (アウトカム) を確立することがむずかしい。従来から通常用いられるのが、生理的な測定によるアウトカムである。血圧や血糖値といった確立したものがあればよいが、多くの稀少疾患では血液そのほかの検体を用いたバイオマーカーの探索を行う必要がある。遺伝的背景が全く同一であるマウスなどの実験動物とは異なり、患者での個体差などの影響を凌駕するものを見出すのは難しい。また、鋭敏さ (感度) をもとめすぎても、後述のように果たして臨床的に意義のある変化なのかという問題が残ってしまう。

また、著者が専門とする神経筋疾患の領域では、患者の運動機能をベッドサイドで計測したものをアウトカムとすることも多い。筋ジストロフィーでは6分間歩行距離が、現時点で頻用されるアウトカムであるが、いかなる身体機能を反映しているのか判然とせず、その意義について批判も多いのが現状である。また、徒手筋力テストなど医師や理学療法士などの用手的評価であれば、詳細な測定手順決定、評価者間・施設間の格差の解消なども行わなければならない。

確立した臨床成果指標 (アウトカム) の確立が難

しいうえに、後述するように患者数が少ないことによる問題もある。市場調査、実施可能性調査などの基礎的なデータが不足しがちであり、実際実施に当たっても単施設での治験は無理であり、多施設国際共同治験が必要となる。とくに、国際共同治験は、主要先進国で特許切れ前に確実に開発経費を回収するためにも必要である。

患者中心の成果指標 (Patient-centered outcome)

薬剤・機器などの評価に、有効性・安全性のみならず有用性の観点を取り入れられてきている。医療経済の面からは、これまで治療のなかった難治性疾患だとしても、バイオマーカーが統計的に優位に改善したことのみをもって、限られた財源を投入して良いのかという問題である。このような考え方は、英国の National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) のガイダンスに取り入れられており、アルツハイマー型認知症の治療薬として日本で開発され諸外国でも承認されていたドネペジルが、英国では費用対効果の点で軽症患者には2007年のガイダンスで推奨されず、患者団体・製薬企業が訴訟を提起したという報道について、ご記憶の方も多いのではと思う (なお、2011年には軽症にも推奨は拡大された)。また、わが国でも、ニボルマブ (商品名オプジーボ) が当初の悪性黒色腫からその他のガンにも広く適応が拡大されるにあたり、その高額さから保険財政上の問題として浮上している。このように、医療経済の面も勘案しながら、本当にその薬剤が患者にとって有用なのかという評価が重視されている。

また近年の動向としては、Patient-focused Drug Development の考え方から、治療の有用性を評価する臨床成果指標として、伝統的なこれまでの生理学的指標のみではなく、患者自身による、患者の生活の質 (Quality of Life (QOL)) などの評価が用いられるようになってきている⁷⁾。すなわち、疾患あるいは治療介入が患者の主観的健康状態や日常生活活動にどのような影響を与えているかを、医師その他医療関係者が判断を下さずに、患者 (場合によっては介護者) が、直接評価し定量化するものである。いわばアンケートであり、患者報告アウトカム (Patient reported outcome (PRO)) と呼ばれる。

PRO の中で健康一般人をもとに作られ、広く適

用可能な包括的 QOL 尺度として、米国を中心に作成された SF-36 やヨーロッパを中心に作成された EQ-5D などが知られている。特に、後者は、世界 100 以上の言語の版が作成されており、医療経済評価で用いられる QALY (Quality-adjusted Life Year: 質調整生存年)、いわゆる健康寿命の算出にも用いられる。なお、QALY とは生存期間をあらわすときに、単なる年数ではなく QOL を表す指標で重みづけしたものである。これらの PRO は適当に作成したらいいものではなく、スコアが臨床的意義を十分に反映するよう、信頼性、妥当性を保証する方法で、臨床心理士なども加わり作成される。

疾患 (症状) 特異的尺度としての PRO は痛みなどでは以前から開発が行われ、実際に治療開発にも多く利用されてきたが、そのほかの領域では十分ではない。欧米では薬剤開発ツールとしての新規 PRO 開発が盛んにおこなわれている。米国 FDA は、臨床試験の登録を開始する前に尺度の測定特性を十分確立し、臨床試験プロトコルを確定する前に、新規またはその試験に特有の PRO 尺度について FDA と協議すべきであるとしている⁸⁾。

稀少難病では、先述のように国際共同治験が承認申請直前の第 3 相試験で行われるが、評価に用いられる PRO の日本語版がないと同等の治験が実施できないということになってしまう。PRO の他言語への翻訳についても、作成と同様に手順・方法論が標準化されている。特に、言語や文化、生活様式、社会システムの異なる中で、PRO の同一性を担保することは重要であり、医師・医学研究者だけで行うことは十分ではない。そこでわれわれは、外国学部の先生方の協力を得ながら、人間科学研究科の臨床心理学の井村修教授のグループとともに、MDHI (Myotonic Dystrophy Health Index) など筋疾患に関係する PRO の日本語版作成とその妥当性の評価を行っている。

患者登録 (Patient Registry)

開発企業の関心が向いてきたとはいえ稀少難病の患者数は少ないことから、営利企業として、開発を推進して果たして採算が取れるのか、国内外のマーケット規模や臨床試験の実行可能性 (フィージビリティ) を検討するためのデータが必要である。また、臨床試験の立案のためには、病気の進行などのいわ

ゆる自然歴データも必要である。これらのデータは稀少疾患の場合、患者・臨床医・開発企業いずれも持ち合わせていないことが多い。そこで稀少疾患領域では、患者登録を利用して、患者・臨床医・開発企業をつなぎ、薬剤開発、臨床試験、医療標準化などのためのデータを収集し、関係者の相互のコミュニケーションを円滑に進めることが期待されている。運営主体は、患者団体・個々の研究者・研究グループと様々であり、運用の規模も地域単位から・全国レベルまで患者登録によりさまざまなものがあるが、データの正確性、患者網羅性など一長一短がある。

われわれは、2014 年 10 月より筋強直性ジストロフィーの患者登録を、国立精神・神経医療研究センターの Remudy (Registry of Muscular Dystrophy) の枠組みの中で、ナショナルレジストリーとして共同で運用を開始した。情報の正確さを担保するため、主治医に同意とデータ記載協力を求め、患者が主体的に登録を申し込むという方式である。本症が多様な合併症を伴う疾患であるうえに、国際登録で収集推奨とされている全項目を網羅していることもあり、データ収集項目はかなり多数となっている。現時点で全国から 500 名以上の登録があり、すでにデータ更新も行っており、自然歴の根幹となるデータが収集できると考えている。また、この登録データはヨーロッパを中心とした神経筋疾患の研究者・患者団体などの連合組織である TREAT-NMD の国際登録にも、匿名化のうえデータを提供することとなっており、国際共同治験の本邦での実施にもつながると考えている。

従来の患者登録は、その疾患の研究者あるいは研究グループが主体となったものが大部分であり、研究者の異動や研究費獲得状況により運営継続ができず、データが散逸してしまうことがしばしばであった。データサーバやシステム運用を IT 企業に委託する場合、そのコストが特に問題となる。われわれの患者登録は現時点では幸いにも公的研究費を主な資金として運営できているが、いかにサステナビリティを担保するかが今後の課題である。登録情報を開発企業に提供する際の対価請求はもちろんのこと、患者団体との協力、他の患者登録との共通プラットフォーム化などが必要である。さらに今後はオープンソースソフトウェアの利用、ICT 技術者によるプロボノ活動による支援など、ICT コミュニティーも



図2 筋強直性ジストロフィー患者登録サイト
大阪大学が事務局となり、国立精神・神経医療
研究センターと筋強直性ジストロフィーの患者
登録を運営している

巻き込んだ、患者・市民参加型の患者登録運営が期待される。

また、Patient-centered という考えに基づき、オックスフォード大の協力を得て、医の倫理と公共政策学の加藤和人教授や医療情報部の松村教授とともに、あらたな試みを2016年中の開始に向け準備中である。これまでの患者登録は、どちらかという医師側が情報を断片的に集めるという傾向が強かった。われわれは、PROなど患者にしかできない評価を定期的にインターネット上で行ってもらい、患者との間での継続的な双方向性のコミュニケーションに役立てようと考えている。また、新規薬剤は製造承認後に副作用や効果などを検証することが求められるが、このシステムはそのような評価にも将来使用可能ではと考えている。

おわりに

遺伝性希少難病について、ゲノム解析が技術革新とともに脚光を浴びている。特に全ゲノム解析については、今後の分子生物学的知見の集積に加え、ビッグデータ解析方法の確立が非常に重要である。

また、病態研究が進み様々なシーズが見出されてきている。しかしながら、効率よく開発研究を展開し、承認薬として早期に患者に届ける方策の確立が必要である。患者のQOLを確実に向上させる医療の推進のためには、患者の積極的参加が欠かせない。欧米では患者団体や民間団体が、研究者に対する資

金提供、行政当局への働きかけを行っており、ある意味 patient-centered になっているとも言える。わが国でも、患者・市民参加型の開発研究へ向かっていくのか今後興味深い。

文献

- 1.) Lim KH, Ferraris L, Filloux ME, Raphael BJ, Fairbrother WG. Using positional distribution to identify splicing elements and predict pre-mRNA processing defects in human genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Jul 5;108(27):11093-8.
- 2.) Kubota T, Roca X, Kimura T, Kokunai Y, Nishino I, Sakoda S, Krainer AR, Takahashi MP. A mutation in a rare type of intron in a sodium-channel gene results in aberrant splicing and causes myotonia. *Hum Mutat*. 2011 Jul;32(7):773-82.
- 3.) Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, et al. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell*. 2002 Jul;10(1):35-44.
- 4.) Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun*. 2016;7:11067.
- 5.) Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, et al. Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. *Nature*. 2012 Aug 2;488(7409):111-5.
- 6.) Nakamori M, Taylor K, Mochizuki H, Sobczak K, Takahashi MP. Oral administration of erythromycin decreases RNA toxicity in myotonic dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Jan;3(1):42-54.
- 7.) Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care—an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):777-9.
- 8.) 国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) 日本部会
<http://ispor-jp.org/html/kankou.html>