

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) に対する抗アンドロゲン療法

勝野 雅央¹⁾ 坂野 晴彦¹⁾²⁾ 鈴木 啓介¹⁾ 橋詰 淳¹⁾
足立 弘明¹⁾ 田中 章景¹⁾³⁾ 祖父江 元¹⁾

要旨：球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子における CAG くりかえし塩基配列の異常延長を原因とする運動ニューロン疾患であり、伸長ポリグルタミン鎖を有する異常 AR 蛋白質がテストステロンと結合することによってニューロンの核内に蓄積することが病態の本質と考えられている。テストステロンの分泌を抑制するリュープロレリン酢酸塩の SBMA に対する第 III 相臨床試験では、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率について、被験者全体の解析では統計学的有意差はみとめられなかったが、罹病期間が 10 年以内の被験者のみを対象としたサブ解析では残留率が酢酸リュープロレリン群で有意に低下したことから、発症からの期間が薬効に影響をおよぼすことが示唆された。早期の治療介入や鋭敏なエンドポイントの開発が今後のトランスレーショナルリサーチに重要であると考えられる。

(臨床神経 2012;52:1207-1209)

Key words：球脊髄性筋萎縮症, リュープロレリン酢酸塩, トランスレーショナルリサーチ, 臨床試験, エンドポイント

1. はじめに

近年の分子生物学的手法をもちいた基礎研究により、多くの神経変性疾患に共通して異常蛋白質の蓄積がみられることが明らかとなり、こうした病態に基づいて病態を抑制する治療法 (disease-modifying therapy) が開発されている。しかし、これまでに動物モデルをもちいた非臨床試験で有効性が示された薬剤の多くが臨床試験では期待された効果を示さず、治療法として確立されたものは現在のところほとんどない。このことは、従来他の疾患分野でもちいられてきた方法論が神経変性疾患には必ずしも通用しないことを示唆している。

2. 球脊髄性筋萎縮症に対する抗アンドロゲン療法の開発

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は成人発症の遺伝性運動ニューロン疾患である¹⁾。男性のみが発症し、緩徐進行性の四肢筋力低下・筋萎縮と球麻痺を呈する。SBMA の原因はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子における CAG くりかえし塩基配列の異常伸長であり、ポリグルタミン病の一つである。AR は通常熱ショック蛋白質 (HSP) などの蛋白質と複合体を形成し不活化された状態で細胞質に存在するが、リガンドである男性ホルモンの存在下ではこれらの蛋白質と離れて核内へと移行する。SBMA の動物モデルでも患者と同様の進行性筋力低下や神経原性筋萎縮がみとめられるが、これらの所見は去勢によるテストステロン低下で著明に改善する²⁾³⁾。テストステロン

分泌を抑制する黄体形成ホルモン刺激ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone : LHRH) アナログの投与によっても SBMA モデルマウスの脊髄運動ニューロンなどの核内に集積する変異 AR の量はいちじるしく減少し、運動障害などの症状も劇的に改善する⁴⁾。これらの結果は、テストステロン濃度に依存して変異 AR がニューロンの核内に集積することが本疾患の病態の根幹であることを示唆しており、テストステロンを標的とする治療法が SBMA の disease-modifying therapy となりうることを示唆する。

SBMA 患者に対する第 II 相臨床試験では、リュープロレリン酢酸塩の投与により陰囊皮膚における変異 AR 蛋白質の核内集積が有意に抑制され、血清 CK が有意に改善することが明らかとなった。また、嚥下造影による嚥下機能の評価において、本剤が患者の嚥下障害を改善することが示された。また、臨床試験中に不整脈のため突然死した症例の病理学的解析により、運動ニューロン内に蓄積した変異 AR の量が減少していることも示唆された⁵⁾。第 III 相臨床試験では、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の 0 週から 48 週の変化量は、被験者全体を対象とした解析では有意差がみられなかったが、発症 10 年未満の群でサブ解析をおこなったところ、leuprorelin 群で -6.4%、プラセボ群で 3.4% と有意差を示した (Fig. 1, p=0.009)⁶⁾。以上より、48 週間の leuprorelin 投与は発症からの期間が短い SBMA 患者においては嚥下機能を改善する可能性があると考えられた。米国 NIH で実施された、テストステロンの活性化を抑制する 5 α 還元酵素阻害剤である dutasteride の臨床試験でも、運動機能に対する効果は明確には示されなかったものの、嚥下機能の改善を示唆する結果が

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

²⁾名古屋大学高等研究院

³⁾横浜市立大学大学院医学系研究科神経内科学・脳卒中医学

(受付日：2012 年 5 月 25 日)

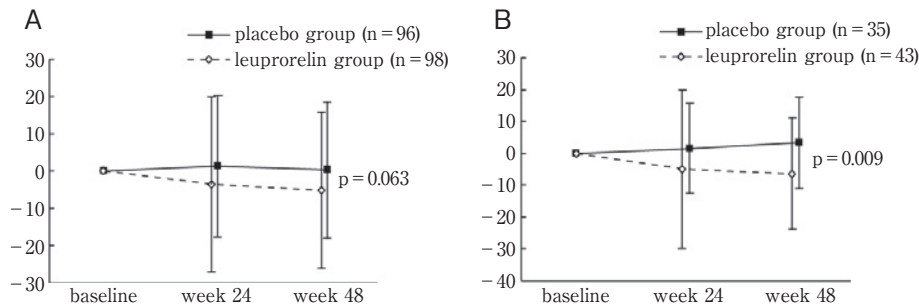


Fig. 1 Effects of leuproneolin acetate on swallowing function of SBMA patients.

(A) Total patients. (B) Subgroup analysis. Data are mean (95% CI). Although no effects were detected in the analysis of the total population, leuproneolin acetate significantly decreased the pharyngeal barium residue, a parameter of swallowing function, in the SBMA patients whose disease duration was less than 10 years. (Reproduced from Ref. 6)

えられており⁷⁾, 今後更なる検証が必要と考えられる。

3. 神経変性疾患に対するトランスレーショナルリサーチの課題

1) 早期・発症前の治療介入

現在開発されている disease-modifying therapy の主なものは、ニューロンの内外に蓄積する異常蛋白質そのものを標的とし、蓄積を阻止することによって病態をおさえようとする治療法である。しかし、こうした異常蛋白質の蓄積がニューロンの機能障害をおこし、それが非代償性のレベルに達してはじめて臨床症状が出現すると考えられることから、臨床的に神経脱落症状がみられる際にはすでに神経変性過程はかなり進行していると予想される⁸⁾。したがって、神経変性過程をおさえるためには発症前あるいは発症後できるかぎり早期に治療介入を開始することが必要と考えられる。しかし、自覚症状の発症前の患者における重症度評価や、孤発例における発症前診断法の感度・特異度、発症前診断における倫理的問題など、解決すべき問題も多く、今度、早期・発症前診断のためのすぐれたバイオマーカーの開発とそのスクリーニング方法について検討が必要である。

2) エンドポイントの選択

神経変性疾患は緩徐進行性であり、薬物治療によりその進行が抑制されたか否かを判定するのは容易ではない。神経変性疾患に対するエンドポイントとしては、イベント・臨床的重症度指標・バイオマーカーなどがあるが、現在の臨床試験の多くは機能スコアなどの重症度指標をプライマリーエンドポイントとして採用している。しかし、こうしたスコアには検者・被験者の主観が影響する可能性があり、プラセボ効果が生じやすいことも指摘されている⁹⁾。エンドポイントの特性を踏まえた臨床試験のデザインが重要であり、またこうした評価指標の自然歴を把握することも必要である。

3) 非臨床試験と臨床試験のギャップ

動物モデルをもちいた治療法の検討(非臨床試験)と患者を対象とした臨床試験の結果が一致しない理由として、動物モ

デルにおける病態が患者の病態を必ずしも反映していないこと、動物実験では発症前に治療介入を開始しているものが少なくないこと、臨床試験にはGCPなど品質に関する様々な規定があるが非臨床試験には方法に関する明確な規定がないこと、などが揚げられる。今後トランスレーショナルリサーチを円滑に進めていくためには、患者の病態を忠実に反映する動物モデルの開発や、非臨床試験に関するガイドラインの適用などを検討していく必要がある¹⁰⁾。

4. おわりに

神経変性疾患の病態解明は分子生物学的手法の導入により確実に進められており、病態に直接関与すると考えられる分子を標的とした治療法が開発されつつある。しかし、臨床試験の結果有効性が証明された disease-modifying therapy は皆無といってよい。この現状を打破していくためには、今後基礎研究・臨床研究両面からの革新的アプローチが必要と考えられる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Molecular Pathophysiology and Disease-Modifying Therapies for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Arch Neurol* 2012;69:436-440.
- 2) Katsuno M, Adachi H, Kume A, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuron* 2002;35:843-854.
- 3) Chevalier-Larsen ES, O'Brien CJ, Wang H, et al. Castration restores function and neurofilament alterations of aged symptomatic males in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurosci* 2004;24:4778-4786.

- 4) Katsuno M, Adachi H, Doyu M, et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med* 2003;9:768-773.
- 5) Banno H, Katsuno M, Suzuki K, et al. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Neurol* 2009;65:140-150.
- 6) Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:875-884.
- 7) Fernandez-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:140-147.
- 8) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement* 2012;8 (Suppl):S1-68.
- 9) Hashizume A, Katsuno M, Banno H, et al. Difference in chronological changes of outcome measures between untreated and placebo-treated patients of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol* 2011;259:712-719.
- 10) Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, et al. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:38-45.

Abstract

Anti-androgen therapy for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)

Masahisa Katsuno, M.D.¹⁾, Haruhiko Banno, M.D.¹⁾²⁾, Keisuke Suzuki, M.D.¹⁾, Atsushi Hashizume, M.D.¹⁾, Hiroaki Adachi, M.D.¹⁾, Fumiaki Tanaka, M.D.¹⁾³⁾ and Gen Sobue, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

²⁾Institute for Advanced Research, Nagoya University

³⁾Department of Neurology, Medical Center, Yokohama City University

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), or Kennedy's disease, is an adult-onset lower motor neuron disease caused by the expansion of a trinucleotide CAG repeat encoding a polyglutamine tract within the first exon of the androgen receptor (AR) gene. The testosterone-dependent nuclear accumulation of polyglutamine-expanded AR protein is central to the pathogenesis. This hypothesis is supported by pre-clinical studies showing that testosterone deprivation ameliorates motor neuron degeneration in animal models of SBMA. In a randomized placebo-controlled multi-centric clinical trial, leuprorelin, which suppresses secretion of testosterone, showed no definite effect on motor functions, although there was the improvement of swallowing function in a subgroup of patients whose disease duration was less than 10 years. Elucidation of the entire disease mechanism, early initiation of therapeutic intervention, and sensitive outcome measures to evaluate drug effect appear to be the key to a successful translational research on SBMA.

(*Clin Neurol* 2012;52:1207-1209)

Key words: spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), leuprorelin acetate, clinical trial, translational research, end-point