


 最新のトピックス

TOPICS

 家族性アミロイドポリニューロパチーに対する新規治療
 —神経変性疾患治療の新たな時代の幕開け—

信州大学医学部内科学第三講座

関島良樹

I はじめに

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (TTR) 遺伝子の変異を原因とする常染色体優性の遺伝性疾患である。本症は従来、本邦では長野県や熊本県などの限られた集積地のみに認められる非常に稀な疾患と考えられていたが、近年の診断技術の進歩により、本邦で比較的頻度の高い遺伝性のニューロパチーであることが明らかになった。FAP に対しては既に肝移植の有効性が確立しているが、移植の適応外の患者が多く、より一般的で侵襲性の低い新しい治療法の開発が望まれている。このような状況下で、FAP の蛋白質・細胞レベルでの発症メカニズムが明らかになり¹⁾、病態に基づいた治療研究が発展している。この中で、TTR 四量体安定化薬であるタファミジス (ビンダケル[®]) はその有効性が臨床試験で証明され、2013年末に本邦でも FAP 治療薬として承認販売された。本稿では、最近の FAP 治療研究の進歩および今後の展望について解説する。

II FAP に対する肝移植の有効性と問題点

血中の TTR はその90%以上が肝臓で産生されることから、1990年にスウェーデンで初めて FAP に対する肝移植療法が試みられ、移植により血中の変異 TTR 濃度が速やかに減少することが報告された。以来、世界の多くの施設で FAP に対する肝移植が行われ、その有効性が実証されている。Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Register in Sweden (FAPWTR: <http://www.fapwtr.org/>) によれば、現在までに約2,000例の FAP 患者に肝移植が施行されており、移植後の5年生存率は80%以上である。しかしながら肝移植には、①ドナー不足、②患者および生体ドナーの精神的・身体的な負担、③移植後の眼・中枢神経・心臓のアミロイドーシスの進行などの

問題が存在する。さらに、病気の進行や年齢などの理由により約8割の患者が移植手術の適応とならない。また、FAP 患者の肝臓を再利用したドミノ移植は既に全世界で900名以上に実施されているが、最近 FAP 患者肝の移植を受けたセカンド・レシピエントでの FAP 発病の報告が相次いでいる。以上のような状況下において FAP 患者に対するより一般的で侵襲性の低い新しい治療法の開発が望まれている。

III TTR 四量体安定化薬

TTR アミロイド形成の機序としては、TTR の天然構造 (native state) である四量体が単量体に解離し、解離した単量体が変性 (ミスフォールディング) することにより線維が形成されると考えられている (図1)。TTR のアミロイド形成の律速段階は四量体の解離であるが、TTR のリガンドであるサイロキシン (T_4) が TTR 四量体に結合すると、四量体構造が安定化されアミロイド線維形成が抑制される。しかし、生体内では TTR 四量体の T_4 結合部位の99%以上が T_4 と結合しない状態で存在している。そこで、この T_4 結合部位に結合する低分子化合物を使って四量体構造を安定化させ、アミロイド線維形成を阻害することが可能ではないかと考えられる (図1)。TTR 四量体安定化薬として FAP に対する有効性が証明された薬剤にジフルニサルとタファミジスがある。

ジフルニサルは1960年代に開発された消炎鎮痛剤 (NSAIDs) で、40カ国以上で、変形性関節症などに対する処方薬として使用されている。本邦でも1984年に認可を受け、2002年まで製造・販売されていた実績がある。筆者らは健常者を対象にした第I相臨床試験で、経口投与されたジフルニサルはほぼ全ての血中 TTR の T_4 結合部位に結合して、TTR の四量体構造を安定化することを示した²⁾。この結果を受けて、FAP 患者を対象とした国際的な医師主導型の第III相臨床試験が行われた。臨床試験は24カ月間の治療期間

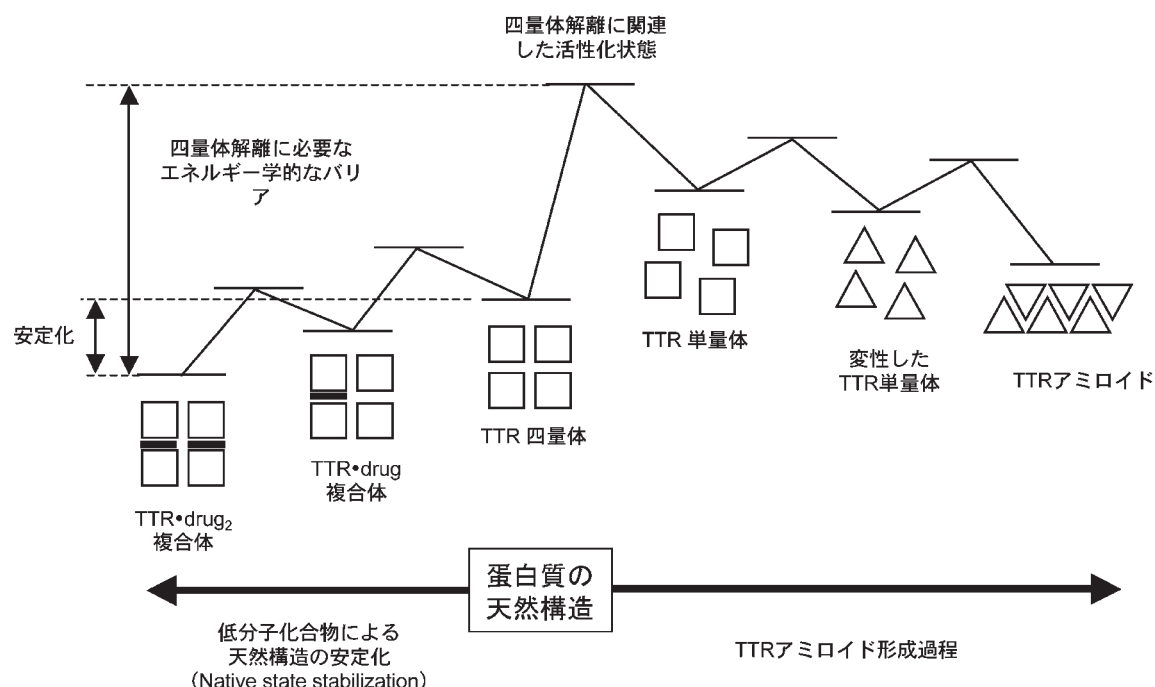


図1 TTRアミロイドの形成過程とTTR四量体安定化薬の作用機序

TTRアミロイドの形成には天然構造である四量体から単量体への解離と単量体の変性（ミスフォールディング）が必要である。ジフルニサルやタファミジスがTTRの四量体のT₄結合部位に結合すると、四量体構造がエネルギー学的に安定化され（native state stabilization）アミロイド線維形成が抑制される。

で行われ、ジフルニサルはプラセボに比べ、FAP患者の末梢神経機能、栄養状態、quality of lifeを有意に改善させることが示された³⁾。

タファミジスは米国のFoldRx社によりFAP治療を目的に開発された新薬である。タファミジスの化学構造はジフルニサルと類似しているが、シクロオキシゲナーゼ阻害作用がなく、消炎鎮痛剤（NSAIDs）には分類されない。FoldRx社は2007年からFAPに対するタファミジスの第II/III相臨床試験を開始し、2009年に結果が公表された。臨床試験は18カ月間の治療期間で行われ、この期間内に明らかな神経症状の進行を認めなかった患者がプラセボ群では38%であったのに対し、タファミジス群では60%（ $p=0.041$ ）であった⁴⁾。さらに、全身状態の指標であるmodified BMIが、プラセボ群では平均で31.1低下したのに対し、タファミジス群では40.3上昇していた（ $p<0.0001$ ）⁴⁾。タファミジス（ビンダケル[®]）は2011年にヨーロッパで、2013年には本邦でFAP治療薬として認可され、処方開始されている（Pfizer社が製造・販売）。ジフルニサルおよびタファミジスの臨床試験から、蛋白質天然構造の安定化というストラテジー（図1）の、TTRアミロイドーシスに対する有効性が証明された。

IV 遺伝子治療

FAPは、① TTR遺伝子変異による機能獲得型の疾患であること、② 動物実験でTTR遺伝子をノックアウトしても明らかな臨床型を呈さないこと、③ TTR蛋白のほとんどが肝臓で産生され核酸治療薬のデリバリーが容易なことから、遺伝子治療の良いターゲットであると考えられ、antisense oligonucleotides (ASOs) や small interfering RNA (siRNA) などを利用したTTR mRNAの発現抑制（遺伝子サイレンシング）による治療研究が進行している。

ASOsを用いた治療は、サイトメガロウイルス網膜炎や家族性高コレステロール血症に対して既に臨床応用されているが、FAPに対しても米国のIsis社により治療薬（ISIS-TTR_{RX}）の開発が進められている。ISIS-TTR_{RX}は、健常人を対象にした第I相臨床試験で、週1回400 mgの投与を4週間継続することにより、血清中TTR濃度を81%減少させた。この結果を受け、2013年からFAP患者を対象にしたISIS-TTR_{RX}の第II/III相試験が開始されている。

米国のAlynlyam社により開発が進められているsiRNA（ALN-TTR02）は、FAP患者を対象とした

第 I 相臨床試験で、0.3 mg/kg の単回点滴静注により患者血清中の TTR 濃度を 1 カ月間にわたって約 80 % 低下させた⁵⁾。この結果を受け、2014 年に FAP 患者を対象にした ALN-TTR02 の第 III 相試験が開始される予定である。

V おわりに

今回紹介した FAP に対する新規治療は、これまで多くの神経疾患で行われていたような単に症状の緩和を目指すのではなく、病態そのものを阻止することにより疾患の進行抑制を目的とする disease-modify-

ing therapy である。また、「TTR 四量体構造の安定化」や「TTR 遺伝子のサイレンシング」といった治療戦略はより患者数の多い老人性全身性アミロイドーシス（野生型 TTR アミロイド沈着による孤発性アミロイドーシス）に対しても応用可能であり、本症に対する初めての原因療法となることが期待される。近年の研究で神経変性疾患の多くは FAP と同様に蛋白質の構造変化（ミスフォールディング）に伴う異常蛋白質の蓄積が原因であることが判明している。今回紹介した FAP に対する治療研究の成功が、神経変性疾患治療の新たな時代の幕開けになると期待される。

文 献

- 1) Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, Hammarström P, Miller SR, Sawkar AR, Balch WE, Kelly JW: The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 121 : 73-85, 2005
- 2) Sekijima Y, Dendle MA, Kelly JW: Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis. *Amyloid* 13 : 236-249, 2006
- 3) Berk JL, et al: Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 310 : 2658-2267, 2013
- 4) Coelho T, et al: Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 79 : 785-792, 2012
- 5) Coelho T, et al: Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 369 : 819-829, 2013