

難病指定ミトコンドリア病の患者に光 ～既存薬タウリン、MELAS 脳卒中様発作への適応～ 日本初の承認薬に

平成 31 年 2 月 19 日
学校法人川崎学園 川崎医科大学
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

学校法人川崎学園 川崎医科大学(理事長 川崎誠治、学長 福永仁夫、岡山県倉敷市)は、大正製薬株式会社(社長 上原茂、本社 東京都豊島区)と協力して行ったタウリン散 98%「大正」の「MELAS における脳卒中様発作の抑制」の効能・効果および用法・用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請について、平成 31 年 1 月 31 日、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において承認が了承されました。

タウリンは、日本で初めて、ミトコンドリア病の一種 MELAS に対して保険適用された治療薬となる予定です。

【概要】

ミトコンドリア病 MELAS (ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群)^{※1}は、ミオパチー(M)、脳症(E)、乳酸アシドーシス(LA)、および脳卒中様発作(S)を特徴する疾患で、脳卒中様発作の発症から平均 16.9 年で死亡する難病です。川崎医科大学神経内科学講座の砂田 芳秀 教授および大澤 裕 講師は、同自然科学 西松 伸一郎 准教授、帝京科学大学理学療法学科 萩原 宏毅 教授らと協力し、タウリン大量療法の医師主導治験を実施し、MELAS の脳卒中様発作の再発抑制効果を証明し、基本病態であるミトコンドリアロイシン tRNA^{※2}のタウリン^{※3}修飾率が増加することを発表しました。

この研究成果をもとに、厚生労働省 難治性疾患等克服研究事業および国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業の研究開発課題「タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」の支援のもと、川崎医科大学神経内科学 砂田 芳秀 教授らによる医師主導治験が進められました。この治験結果に基づき、日本神経学会から要望書が厚生労働省に提出され、2017 年 8 月「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討結果を受け、厚生労働省より大正製薬株式会社に既存薬タウリン散(1987 年:うっ血性心不全・高ビリルビン血症(閉塞性黄疸を除く)における肝機能の改善)の稀少難病 MELAS における脳卒中様発作の再発抑制を効能・効果とする開発要請を行いました。

2018 年 4 月 16 日に「MELAS における脳卒中様発作の抑制」の効能・効果および用法・用量追加に係る一部変更承認申請が行われ、2019 年 1 月 31 日、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において承認が了承されました。これまでミトコンドリア病 MELAS に対する保険適用されている薬剤はありません。タウリンは日本で初めて、難病であるミトコンドリア病に対する保険適用された治療



薬となる予定です。本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受けています。

【研究の背景】

ミトコンドリア病 MELAS は、その 90%以上はミトコンドリアのロイシン tRNA 遺伝子領域の点変異が原因であることが国立精神・神経医療研究センターの後藤雄一博士らにより発見されましたが、基本病態は不明でした。順天堂大学 太田 成男 客員教授、東京大学 故渡辺 公綱 教授および鈴木 勉 教授は、この点変異によってロイシン tRNA のアンチコドンに正常では存在するタウリン修飾が欠損するため、mRNA のコドン認識が障害されることを発見し、MELAS は新しい疾患概念である tRNA 修飾欠損病であると提唱しました。

【成果の概要と意義】

タウリンは体重の 0.1%を占めるアミノ酸ですが、ヒトではその生合成系が貧弱で、食事から直接摂取する必要があります。日本で遺伝子変異が発見され、その疾患概念が提唱されたミトコンドリア病 MELAS に対し、医師主導治験により廉価な既存薬であるタウリン散の tRNA 修飾欠損の改善効果・脳卒中様発作再発防止効果を証明することができました。国が提唱する「臨床研究・治験活性化 5 ヶ年計画 2012」の目標を達成しました。

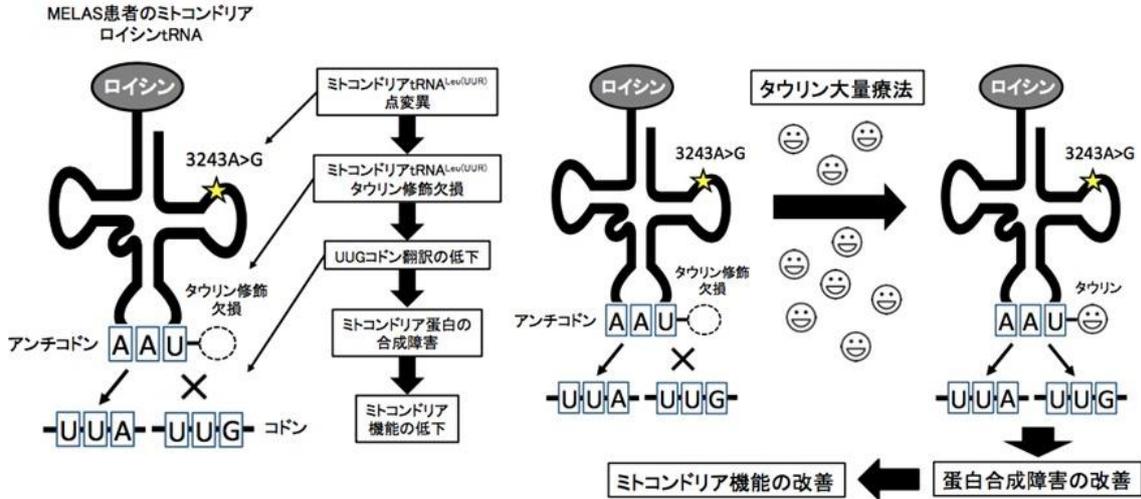
【研究支援】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）：H24-難治等（難）-一般-068

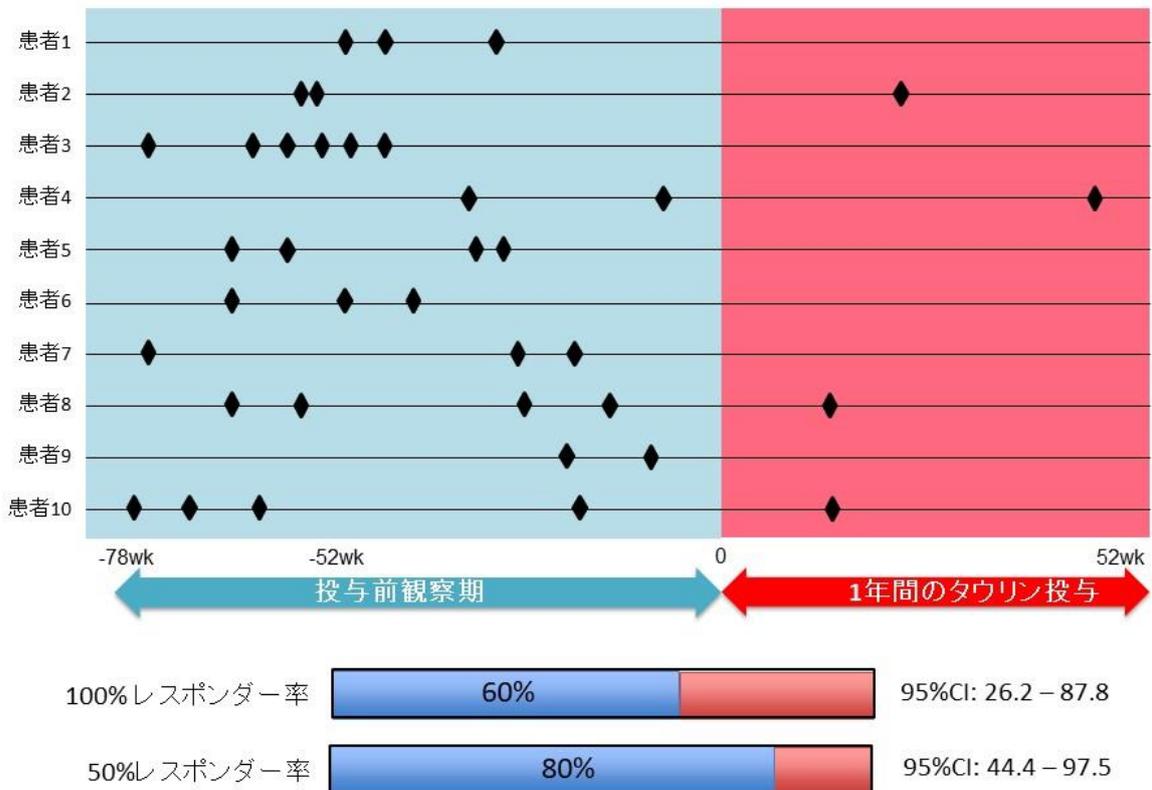
「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」

日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業：

「タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」

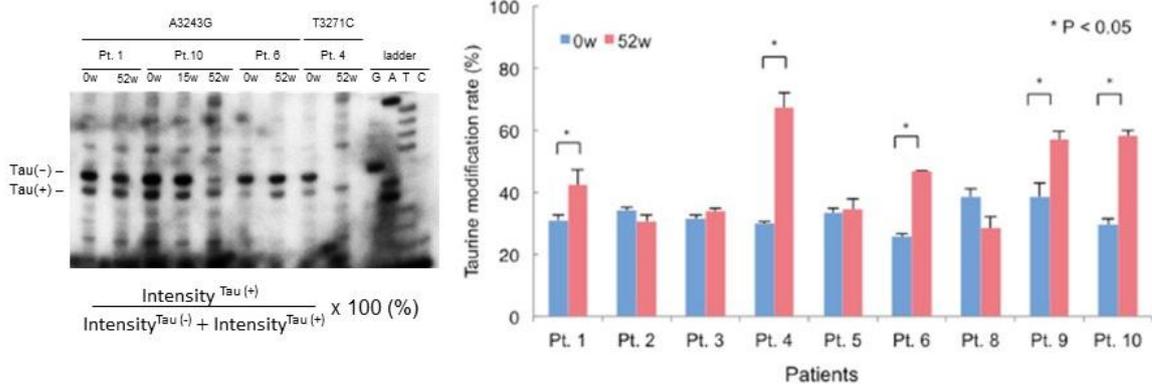


正常なミトコンドリアのロイシントRNAのアンチコドンのウラシル(U)は、タウリン修飾により、mRNA上のコドンのグアニン(G)が認識できます。一方、MELAS点変異(A3243G)ミトコンドリアのロイシントRNAではタウリン修飾が欠損し、UがGを認識できず、蛋白質翻訳障害から脳卒中様発作が発症します。タウリン大量療法により、ロイシントRNAのタウリン修飾欠損が改善して脳卒中様発作の発症を抑制できました。



タウリン療法によるMELAS脳卒中様発作の再発抑制効果:

1年間のタウリン投与で頻発していた脳卒中様発作(◆)は減少、完全抑制が60%、発作の50%以上減少が80%を占めました。



タウリン療法による末梢白血球ミトコンドリアロイシンtRNAのタウリン修飾率の変化:
1年間のタウリン投与で9例中5例でミトコンドリアロイシンtRNAのタウリン修飾率は有意に増加しました。

【用語説明】

※1 MELAS

ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群。

ミトコンドリアミオパチー (Mitochondrial myopathy)、脳症 (Encephalopathy)、乳酸アシドーシス (Lactic acidosis)、脳卒中様発作 (Stroke-like episodes)の略。

※2 tRNA

転移 RNA は mRNA 上の塩基配列(コドン)を、そのアンチコドンで認識し、対応するアミノ酸を合成中のポリペプチド鎖に転移させる蛋白質合成(翻訳)の主役。

※3 タウリン

蛋白質の構成成分ではない含硫アミノ酸の一種で、多様な生理作用を有する。

【論文情報】

・タイトル:

Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial (タウリンによる MELAS 脳卒中様発作再発防止療法: 多施設・オープン・52 週間の第 III 相治験)

・著者名:



Yutaka Ohsawa, Hiroki Hagiwara, Shin-ichiro Nishimatsu, Akihiro Hirakawa, Naomi Kamimura, Hideaki Ohtsubo, Yuta Fukai, Tatsufumi Murakami, Yasutoshi Koga, Yu-ichi Goto, Shigeo Ohta, Yoshihide Sunada (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018.

pii: jnnp-2018-317964)

【総説】

・タイトル:

タウリンが MELAS の脳卒中様発作を抑制

・著者名:

大澤 裕, 砂田芳秀. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 47(5): 380-384, 科学評論社, 2018 年 11 月

【お問い合わせ】

本件に関するお問い合わせ

学校法人川崎学園 広報連携室

室長 川西 礼美

TEL: 086-462-1111(代)

研究に関するお問い合わせ

川崎医科大学 神経内科学教室

教授 砂田 芳秀

TEL: 086-462-1111(代)

AMED 事業に関するお問い合わせ

日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

TEL: 03-6870-2223

E-mail: nambyo-info@amed.go.jp