

2024年11月25日

報道機関 各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
大阪科学・大学記者クラブ、厚生労働記者会、厚生日
比谷クラブ、東大阪市政記者クラブ、河南記者クラブ

新潟大学
近畿大学

脊髄小脳失調症の新しい治療薬候補を発見

～L-アルギニンの脊髄小脳失調症 6 型に対する治験結果～

新潟大学脳神経疾患先端治療研究部門の石原智彦特任准教授、脳神経内科学分野の小野寺理教授、近畿大学医学部内科学教室（脳神経内科部門）の永井義隆主任教授らの研究グループは、神経難病の一つである脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）（注 1）に対する新たな治療薬候補の治験を行いました。治験薬の候補として、L-アルギニン（注 2）の有効性と安全性を調べるために、日本国内の 5 施設で二重盲検無作為化試験を実施しました。40 人の患者さんが参加し、48 週間の治療後、症状評価スケール SARA（注 3）スコアはプラセボ（注 4）群で 0.56 点悪化したのに対し、L-アルギニン群では 0.96 点改善しました。一定の効果が得られましたが、残念ながら統計的な有意差は確認できませんでした（ $p=0.0582$ ）。今後はより大規模な第 3 相試験（注 5）が行われることが期待されます。

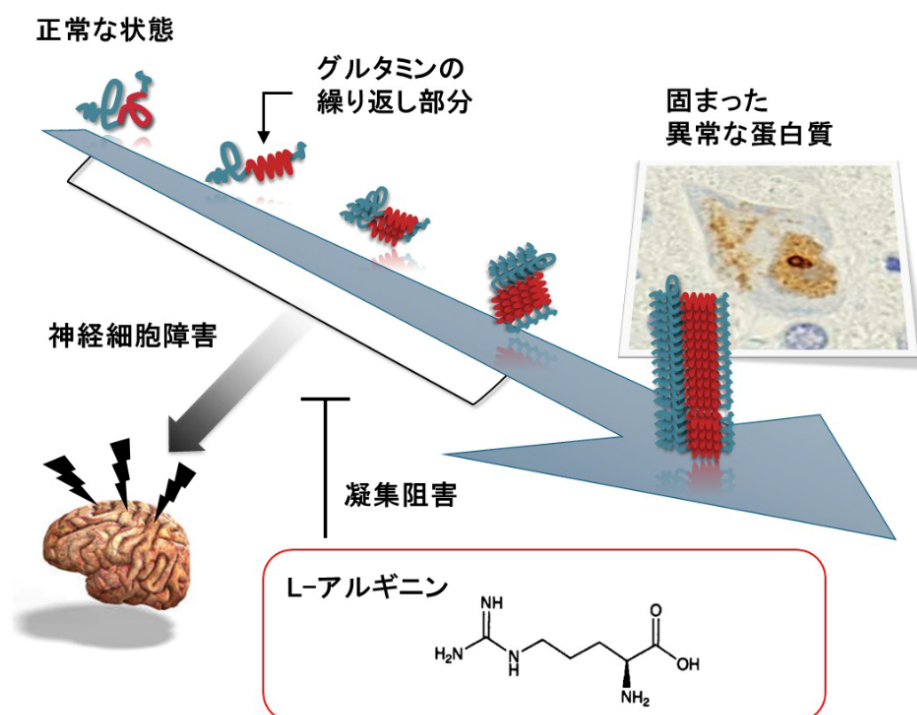
【本研究成果のポイント】

- 脊髄小脳失調症の新規治療薬の第 2 相試験（注 6）を行いました。
- 脊髄小脳失調症 6 型患者さんで有効な可能性が示されました。
- より大規模な第 3 相試験の実施が望まれます。

1. 研究の背景

脊髄小脳失調症は小脳という脳の一部が病気になり、うまく歩けない、呂律が回らないなどの症状（失調症状）をおこす神経の病気です。日本ではおよそ 3 万人の患者さんがおられ、遺伝性のものが 1/3 を占めます。遺伝性の脊髄小脳失調症のうちの多くは同じ仕組みで発症し、ポリグルタミン病（注 7）と呼ばれます。これは、グルタミンというアミノ酸が繰り返される配列が異常に長くなったポリグルタミン蛋白質によりおきる病気です。ポリグルタミン蛋白質が神経細胞の中で集まり、固まっていくことが病気の原因と考えられています。新潟大学の小

野寺理教授や近畿大学の永井義隆教授らの研究グループは、L-アルギニンという物質がポリグルタミン蛋白質の固まりを作らないようにすることを見出し、ポリグルタミン病の動物モデルで治療効果があることを報告しました（Minakawa EN et al. Brain 2020）。L-アルギニンはアミノ酸の一種で既に医薬品として使用されている物質です。本研究グループは、ヒトにおける L-アルギニンの安全性とポリグルタミン病に対する治療効果を確認するための治験を行いました。



図：L-アルギニンの効果

L-アルギニンはポリグルタミン蛋白質が凝集するのを防ぎます。

II. 研究の概要

この治験（AJA030-002、jRCT2031200135）は日本国内の 5 施設（新潟大学、国立精神・神経医療研究センター、東京医科歯科大学（当時）、大阪大学、近畿大学）が参加して、多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験として 2020 年 9 月から 2022 年 9 月まで行われました。40 人の患者さんが参加し、20 人は L-アルギニンを、20 人はプラセボを 48 週間内服しました。比較的少数の患者さんについて、有効性と安全性などを調べる探索的試験、第 2 相試験の位置づけです。薬剤の効果をしっかりと検証するために、試験対象は脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）の患者さんに統一しました。SCA6 は日本に患者さんが比較的多く、患者さん毎の症状の差が少ないからです。治療効果は小脳の病気の評価に使われる SARA という方法で評価し、治験開始時と 48 週間後での変化を調査しました。

III. 研究の成果

48 週間後の治療効果判定では、L-アルギニンを内服した患者さん群では、SARA が 0.96 ± 0.55 点改善していました。一方でプラセボを内服した患者さん群では SARA は 0.56 ± 0.55 点悪化していました。2 つの群の差からは、1 年間でおよそ SARA 1.5 点分の治療効果が見られたと言えます。残念ながらこの効果は統計学的には有意ではありませんでした ($p=0.0582$)。

安全性では治験薬の影響が否定できない重篤な有害事象が 2 例で見られました（肺炎 1 例（死亡）、肝障害 1 例（改善））。

IV. 今後の展開

L-アルギニンが SCA6 に対して一定の効果があることがわかりました。統計学的な違いをはっきりさせ、脊髄小脳失調症の治療薬として安全に使用できるようになるために、今後はより大人数での第 3 相試験が行われることが期待されます。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2024 年 11 月 25 日 23 時 30 分（英国時間）、科学誌「eClinicalMedicine」に掲載される予定です。

【論文タイトル】 L-arginine in patients with spinocerebellar ataxia type 6: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

【著者】 Tomohiko Ishihara, Masayoshi Tada, Yoshitomi Kanemitsu, Yuji Takahashi, Kinuya Ishikawa, Kensuke Ikenaka, Makito Hirano, Takanori Yokota, Eiko N. Minakawa, Katsuhisa Saito, Yoshitaka Nagai and Osamu Onodera

【doi】 10.1016/j.eclinm.2024.102952

VI. 謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（22ek0109459h0003）、厚生労働科学研究費（JPMH23FC1010）などの支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）：遺伝性脊髄小脳失調症のひとつ。主に中年以降に発症し、比較的ゆっくりと進行します。

（注 2）L-アルギニン：食品にも含まれるアミノ酸の 1 種です。医薬品としても製造、販売されています。

（注 3）SARA：scale for the assessment and rating of ataxia の略。運動失調症の評価尺度です。歩行や手の動きなどの 8 つの項目で、0 点（失調なし）から最重度の 40 点まで評価さ

れます。

（注 4）プラセボ：治験の際に、目的とする薬との比較に用いる、治療効果のない薬のことです。偽薬ともいいます。

（注 5）第 3 相試験：別名を検証的試験ともいいます。多数の患者さんについて、有効性と安全性を確認する試験です。

（注 6）第 2 相試験：別名を探索的試験ともいいます。比較的少数の患者さんについて、有効性と安全性などを調べる試験です。

（注 7）ポリグルタミン病：原因となる遺伝子の中で、「CAG」というグルタミンを作らせる DNA 配列の繰り返しが異常に長くなって発症します。9 種類の病気が知られており、そのうちの 7 種類が小脳の病気です。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学脳研究所

脳神経疾患先端治療研究部門

特任准教授 石原 智彦（いしはら ともひこ）

Tel：025-227-0666

E-mail：ishihara@bri.niigata-u.ac.jp

近畿大学医学部内科学教室（脳神経内科部門）

主任教授 永井 義隆（ながい よしたか）

Tel：072-366-0221（代表）

E-mail：yoshi.nagai@med.kindai.ac.jp

【広報担当】

新潟大学広報事務室

Tel：025-262-7000

E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

近畿大学医学部・病院運営本部総務広報課

Tel：072-366-0221（内線 3873）

E-mail：med.koho@itp.kindai.ac.jp