

3

令和2年度国際シンポジウム開催事業 「第7回国際多系統萎縮症コンgres」

実行委員長：辻 省次（東京大学大学院医学研究科 特任教授）



辻 省次実行委員長

多系統萎縮症（指定難病17）は、オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、Shy-Drager症候群と呼ばれていた疾患が、これらに共通する病理学的所見として、 α -synuclein を主成分とするoligodendroglia内封入体が発見されたことから、これらの疾患は、本質的に同一の疾患であると考えられるようになり、多系統萎縮症という名称で、その疾患概念が確立された。本疾患の臨床症状は、自律神経症状に加えて、パーキンソニズム、小脳性運動失調などが、様々な組み合わせで出現することが特徴で、わが国の患者数は12,000人ほどで、比較的頻度の高い神経難病である。本疾患の進行を抑制することができる、有効な治療法は未だ確立されていない。その進行は早く、発症後5年で約半数の患者は自立歩行が困難となり、突然死も少なくない。

本疾患の発症機構は未解明であったが、最近になり、分子遺伝学、タンパク化学の研究が急速に発展しており、本疾患を対象とした治験が実施されるようになり、治療法開発研究が発展してきている。本コンgresでは、本疾患の臨床、画像、バイオマーカー、分子遺伝学、タンパク化学、生物学、治療法開発まで、すべての領域をカバーして、全世界の研究者が一堂に会して最新の知見を交換し、本疾患の分子病態機構の解明、その成果に基づく根本的な治療法の実現に向けた研究を最大限加速することを目的として開催した。

国際多系統萎縮症コンgres（International Multiple System Atrophy Congress）は、1997年に、Prof. Niall P. Quinn を大会長として第1回コンgresが英国ロンドンで開催された。その後、欧州を中心に開催され、2018年には第6回コンgresが米国ニューヨークで開催され、第7回国際多系統萎縮症コンgresを日本で開催することが決定された。アジア地区では、最初の国際多系統萎縮症コンgresの開催である。

第7回国際多系統萎縮症コンgresは、当初、令和2年3月20日～22日に東京で開催予定であったが、新型コロナウイルス感染の全世界的な感染拡大があり、開催を延期し、対面で開催できる機会を探したが、新型コロナウイルス感染の収束が見通せないことから、オンラインでの開催へと変更し、令和3年2月26日～28日にオンラインで開催をした。日本、欧州、米国の時差があり、リアルタイムでの開催が可能な時間帯としては、日本時間で、午後8時～午後10時という限られた時間帯での開催となり、プログラム構成については、困難を極めた。幸いなことに、実行委員会の皆様、海外の研究者の温かい理解とサポートがあり、開催にこぎつけることができた。リアルタイムで開催する講演の時間は限られたものの、会長講演を含めて10名の講演、さらに、VOD（video on demand）による講演として、36講演、ポスター発表として、45演題でプログラムを構成することができた。

本コンgresでは、多系統萎縮症の診断基準の改訂、本疾患の自然歴、 α -synucleinを中心とした、本疾患の分子病態機序、本疾患の分子遺伝学、本疾患のバイオマーカーの探索、本疾患の臨床治験の課題、間葉系幹細胞を用いた治療法の成果などについて、充実した内容の口演発表があった。多系統萎縮症の診断基準については、Gilmanらによる診断基準がよく用いられているが、発症早期の段階で、精度の高い診断に用いることができる診断基準への改訂が望まれており、改訂案が完成しつつあり、様々な角度から討議が行われた。新しい診断基準については、今後、論文としての執筆段階に進む予定になっている。

多系統萎縮症は、病理学的視点からは、 α -synuclein が、オリゴペプチドサイトを中心に異常凝集し、封入体を形成することが、特徴的な病理学的所見として見出されてきている。しかしながら、 α -synuclein の凝集がどのような機序で生じるのか、十分には解明されていない。 α -synuclein の凝集過程については、フランスのRonald Melkiによる詳細な構造解析の結果が発表され、多系統萎縮症においては、特徴的な α -synucleinの立体構造が観察されることが示された。

多系統萎縮症は、家族性の発症が観察されない、すなわち、孤発性の疾患であると考えられてきているが、近年になり、頻度は稀ながら多発家系の存在が見出されてきており、遺伝学的な背景の関与が示されるようになってきている。辻、三井らは、日本で、多系統萎縮症レジストリを立ち上げ、自然歴の収集、分子遺伝学的解析を進めてきている。三井により、多系統萎縮症レジストリの紹介、詳細な自然歴の研究結果が報告された。このレジストリの構築、自然歴の研究は、現在進められている、多系統萎縮症の臨床治験に大きく役立っている。Joyceらは、多系統萎縮症のリスク遺伝子としてCOQ2 V393Aに関する詳細なメタ解析の結果を報告した、V393Aが、日本を含め東アジア地域の人達に一定の頻度で存在し、本疾患の発症リスクを高めるリスク遺伝子であることが確認された。

治療法開発研究については、米国のメイヨークリニックから間葉系幹細胞を用いた治験、日本からは、高用量CoenzymeQ10を用いた治験の紹介があった。メイヨークリニックのWolfgang Singerから、自家間葉系幹細胞を用いて髄注する治療の報告があり、本疾患の進行抑制に対する治療効果が観察されたことが報告された。この成果を受けて、本格的な第2相試験の準備が進められているとの報告があり、今後の発展が期待された。辻は、多系統萎縮症多発家系におけるCOQ2遺伝子の発見、さらに孤発性多系統萎縮症の疾患感受性遺伝子としてのCOQ2 V393Aの発見の経過を紹介した。COQ2遺伝子は、コエンザイムQ10の合成系の酵素をコードしており、COQ2変異より、コエンザイムQ10の合成低下をもたらすことが考えられている。その後、多系統萎縮症におけるコエンザイムQ10の関与について、多くの研究成果が報告されており、COQ2遺伝子の変異を有していない場合であっても血漿、脳脊髄液、小脳などでコエンザイムQ10の低下が見出されてきている。このことから、高用量のコエンザイムQ10の補充が、多系統萎縮症の治療薬として有効ではないかと考えられるようになり、現在、日本で進められている臨床治験が報告された。これまで有効な治療法がなかった多系統萎縮症について、複数の有望な治療法が検討されていることが大きな成果であった。

本コンGRESSでは、北米の患者会 (Multiple System Atrophy Coalition) の積極的な参加があり、2月28日には、同時通訳を入れて、日本の患者会 (全国脊髄小脳変性症・多系統萎縮症友の会) との交流会が開催された。海外からは、北米だけでなく、豪州、英国の患者会の参加もいただいた。同時通訳がスムーズに行われ、活発な意見交換が行われたこと、さらに、今後、国際的な連携を深めて、その活動を継続的に発展させていくことになったことは、本コンGRESSの大きな成果となった。

