

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659471

研究課題名(和文)ステロイド療法の副作用克服に向けた探索的臨床研究の開発

研究課題名(英文) Explorative study for development of a novel therapy for steroid-induced muscle atrophy

研究代表者

田中 廣壽 (TANAKA, HIROTOSHI)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：00171794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本臨床試験では、市販中アミノ酸含有飲料アミノバリューコンクを用いてリウマチ膠原病患者におけるステロイド筋症に対する有効性を検討するとともに、X線CT、MRIなどの測定法に関しても開発することを目的とした。20例を目標症例数に設定し、現時点で15例が終了している。中間解析からは、私どもの提案した介入法が一定の効果を上げる可能性を強く示す結果が得られている。現在、多施設共同研究にすすめるべく準備を急いでいる。

研究成果の概要(英文)： We examined the effectiveness of branched-chain amino acids for steroid-treated rheumatic disease patients. We also developed the assays such as X-rays CT, the MRI for determination of muscle mass. I set 20 cases to aim number of cases, and 15 cases are finished at present.

From middle analysis, our intervention is suggested to give a certain effect. We are now preparing for multicenter investigation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 膠原病・アレルギー内科学

キーワード：膠原病 内科 臨床 筋萎縮

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋は身体の 40%以上を占める臓器であり、姿勢保持、運動、栄養の貯留と供給など、生存上重要な役割を担う。成人の骨格筋量は主として筋細胞内のタンパク質の合成速度と分解速度のバランスによって調節される。その破綻である筋萎縮は、移動能力の低下、転倒骨折リスクの上昇、病臥の長期化とさらなる筋萎縮の進行、という負のスパイラルをもたらす。超高齢化社会に向かう現在、筋萎縮の病態解明と治療法開発は喫緊の課題だが、領域横断的取り組みがないなど対策が遅れており、現在までアンメットニーズの状態である。ここで、GC 投与時に合併する筋萎縮は教科書的には軽微な副作用に分類されてはいる。しかし、潜在的に筋萎縮と筋力低下に悩む患者さんは決して少なくないことが申請者による膠原病友の会会員 5000 名を対象として行ったアンケート調査により判明した。驚いたことに、30%の患者がとくに退院後筋萎縮による日常生活障害を経験していたのである。積極的医学介入が乏しい現状を嘆く声も多かった。

申請者は GC のレセプターである核内レセプターの一つ、グルココルチコイドレセプター (GR) による遺伝子発現機構の研究を一貫して行い、GC 作用機構の理解に多大な貢献をしている (Nat. Med. 2009 & 2011, J.Clin. Invest. 2009, など多数の業績)。その中で、最近、骨格筋量が、異化のカギ分子 GR と栄養センサーで同化のカギ分子である mTOR の相互に排他的なクロストークによって制御されていること、GC 過剰によるそのバランスの破綻がステロイドの副作用である筋萎縮の分子機構であることを証明した (Cell Metabolism, 2011)。ラットにおいて GC 筋萎縮が最適化された BCAA 投与によって抑制されること、独自に樹立した骨格筋特異的 GR 遺伝子破壊 (GRmKO) マウスでは骨格筋の増加を認めたこと、も申請者のモデルを強く支持する。

## 2. 研究の目的

以上の成果を速やかに臨床に橋渡しするべく、所属施設附属病院において GC 投与中の膠原病患者を対象としたステロイド筋萎縮に対する mTOR 活性化療法の有効性を医師主導型臨床試験によって検証することを目的とする。また、骨格筋萎縮を治療標的とした臨床試験のプロトタイプは存在しないことから、本研究はサロゲートマーカーの開発と検証など、臨床試験プロトコルの開発・改良もあわせておこなうものである。

### 試験製剤投与の手順

【用法・用量・投与経路・投与期間など】本飲料を毎食後 2 本、一日 3 回計 6 本 (BCAA 量として 12g) を飲用する。ステロイドがいずれかの食後のみの投与の場合にも、本飲料は各食後飲用する。試験薬の投与期間は、3ヶ月間とする。なお、試験開始前の観察期間は特に設けず、登録、割り付けの直後から試験開始できるものとする。試験終了後は、被験者が、試験の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努める。

## 3. 研究の方法

本試験は、リウマチ性疾患・膠原病患者を対象に、ステロイド治療に伴う筋萎縮・筋力低下に及ぼす効果について、BCAA 含有飲料「アミノバリュー コンク」の投与群と非投与群との間での、徒手筋力テスト (MMT) による筋力評価、生体インピーダンス法を用いた体組成分析と X 線 CT スキャン、MRI による筋量評価を主要評価項目に設定し、比較検討する、単施設、オープンラベル、ランダム化、各群 20 名による並行群間比較臨床試験である。

BCAA のソースとしてアミノバリュー コンクを選択した理由は、

安全性 (市販後 5 年を経ているが有害事象の報告なし)

BCAA 濃度が市販飲料中最も高く (100ml 中 2 グラム)、1日 12 グラムの投与が可能

市販飲料であり、本試験結果は速やかに公開可能

であることによる。

なお、本試験により投与群で有効性が示唆された場合であっても、投与を終了する。一方、非投与 (観察) 群は三ヶ月後に「アミノバリュー コンク」の投与を三ヶ月受けるかを本人の希望により決めることができる。この際、投与期間のデータは本臨床試験の補助データとして取扱い、無投与期と投与期の変化を探索的に検証する、ただし、データ収集は実施計画書と同様に行い、安全性に関しても担保する。

【設定根拠】すでに上市されている BCAA 製剤リーバクトに関して、非代償性肝不全患者で低アルブミン血症を合併した患者を対象とした用量反応性試験では至適投与量が一日に BCAA 量として 12g (毎食後 3 回に分けて服用) と確認されており、今回の試験で用いる量と同等である。

ここで、リーバクトの BCAA 組成は、1

包(4.15g)中

L - イソロイシン 952mg

L - ロイシン 1904mg

L - バリン 1144mg

である。今回の申請者らの検討では、ラットのステロイド筋萎縮モデル実験において、ステロイド投与と同時に、0.75/kg 体重のBCAA（バリン、ロイシン、イソロイシンの組成はリーバクトと同様）を連日経口投与することにより、筋量及び筋力低下の抑制効果がみられている。この場合のラット血中のBCAA濃度の上昇は、ヒトにおいて同組成のBCAA 約4g（リーバクト1包に相当する）を投与した量に相当することが確認されている。

### 主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）

#### 【筋力の評価項目】

徒手筋力テスト

#### 【筋量の評価項目】

生体インピーダンス法による体組成

X線CTによる筋量評価

MRIによる筋量評価

### 副次的評価項目（セカンダリー・エンドポイント）

#### 【筋力の評価項目】

筋力に関連している自他覚症状

- Performance Status
- Kagenの筋力grade
- しゃがみ立ち試験

#### 【筋・代謝関連検査項目】

筋疾患関連検査

- 血液検査：クレアチンキナーゼ（CK）、アルドラーゼ、乳酸脱水素酵素（LDH）
- 尿検査：尿中クレアチン/クレアチニン

蛋白質代謝関連指標

- 血清アルブミン
- 血漿・尿中アミノ酸

### 解析項目および解析方法

データの収集および集計は試験担当医師が行う。中止・脱落症例においては、中止時のデータを使用する。なお、本試験では、有効性評価項目としてどの項目が適切であるか、を探索することも目的であり、統計解析時に、ID、患者イニシャルを除く患者背景の項目と、有効性評価項目の試験開始時の値について、各群間の不均衡を評価する。有効性の評価に関する群間の平均の比較にはt検定を使用し、分布の比較には二乗検定を使用する。

#### 4. 研究成果

本稿作成時点で15名の患者をエントリーした。重篤な副作用もなく、試験は概ね順調に進捗している。試験期間を本年中に延長する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計1件)

1. Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy - comparison among bioelectrical impedance analysis, computed tomography, and magnetic resonance imaging.  
Osamu Hosono, Noritada Yoshikawa, Noriaki Shimizu, Shigeru Kiryu, Masaaki Uehara, Hiroshi Kobayashi, Ryo Matsumiya, Akiko Kuribara, Takako Maruyama, Hiroto Tanaka.  
Modern Rheumatol. In press

〔学会発表〕(計12件)

1. Shimizu N, Yoshikawa N, Maruyama T, Kuribara A, Matsumiya R, Tanaka H  
Physiological Regulation of Skeletal Muscle Mass via Glucocorticoid Receptor  
Keystone Symposia 2013 "Nuclear Receptors and Friends: Roles in Energy Homeostasis and Metabolic Dysfunction" (Short Talk in the Plenary Session on Skeletal Muscle, Exercise and Diet)  
2013年4月7日  
Alpbach, Austria

2. Shimizu N, Yoshikawa N, Maruyama T, Kuribara A, Ma Y, Matsumiya R, Tanaka H  
Molecular mechanism of skeletal muscle glucocorticoid receptor regulating protein metabolism  
International Symposium on Transcription and Metabolism  
2013年11月12日  
Awaji, Japan
3. Shimizu N, Yoshikawa N, Maruyama T, Kuribara A, Ma Y, Tanaka H  
Molecular mechanism of skeletal muscle glucocorticoid receptor regulating systemic energy homeostasis  
The 36th Naito Conference "Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior"  
2013年9月12日  
Sapporo, Japan
4. 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 栗原明子, 馬艶霞, 松宮遼, 松橋智弘, 佐野元昭, 福田恵一, 田中廣壽  
グルココルチコイドレセプターの骨格筋線維タイプ特異的な役割の解析  
第86回日本内分泌学会学術総会  
2013年4月26日  
仙台国際センター, 仙台市
5. 田中廣壽, 清水宣明, 吉川賢忠, 丸山崇子, 松宮遼, 栗原明子  
糖質コルチコイドと骨格筋  
第86回日本内分泌学会学術総会  
2013年4月25日-27日  
仙台国際センター, 仙台市
6. 上原昌晃, 松宮遼, 吉川賢忠, 小林弘, 細野治, 田中廣壽  
FDG の多発点状集積を伴う心膜肥厚にて発症した IgG4 関連疾患の1例  
日本内科学会 第599回関東地方会  
2013年9月14日  
東京
7. 上原昌晃, 松宮遼, 小林弘, 吉川賢忠, 細野治, 田中廣壽  
エタネルセプトによる薬剤性胸膜炎が疑われた関節リウマチ患者の1例  
日本内科学会 第600回関東地方会  
2013年10月12日  
東京
8. 田中廣壽  
生体代謝調節における骨格筋 GR の役割  
第21回日本ステロイドホルモン学会学術集会  
2013年11月16日  
千里ライフサイエンスセンター, 豊中市
9. 清水宣明, 丸山崇子, 伊藤尚基, 武田伸一, 栗原明子, 馬艶霞, 松宮遼, 小林弘, 吉川賢忠, 細野治, 田中廣壽  
グルココルチコイドによる骨格筋線維タイプ特異的な代謝の生理的調節機構  
第21回日本ステロイドホルモン学会学術集会  
2013年11月16日  
千里ライフサイエンスセンター, 豊中市
10. 細野治, 上原昌晃, 松宮遼, 吉川賢忠, 小林弘, 鈴木幸男, 田中廣壽  
多臓器障害および多彩な免疫異常を呈した IgG4 関連疾患の1例  
第24回日本リウマチ学会関東支部学術集会  
2013年12月7日  
東京

11. 上原昌晃、松宮遼、小林弘、吉川賢忠、細野治、田中廣壽

エタネルセプトによる薬剤性胸膜炎が疑われた関節リウマチ患者の1例

日本内科学会 第604回関東地方会

2014年3月8日

東京

12. 吉川賢忠、田中廣壽

HEXIM1による膠原病性肺高血圧症に対する新規治療方法創成の基盤研究

第57回日本リウマチ学会総会・学術集会

2013年4月18日

京都

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/Rheumatol/allergy/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中廣壽 (TANAKA HIROTOSHI)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 00171794

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号: