

## ハンチントン病治療薬会議 2023 - 3 日目

2022 年 HD 治療学会議#HDTC2023 3 日目の研究最新情報をチェックする  
ジョエル・スタントン、レイチェル・ハーディング博士、レオラ・フォックス博士、  
タマラ・マイウリ博士 2023 年 5 月 22 日

編集：サラ・ヘルナンデス博士 原文掲載：2023 年 4 月 28 日

クロアチアのドブロボニクから生中継される HD サイエンスの 3 日目、最終日へようこそ！

ツイッターの最新情報は以下にまとめられています。ハッシュタグ #HDTC2023 をつけて、会議最終日のライブアップデートを引き続きフォローしてください。1 日目の模様はこちら：<https://en.hdbuzz.net/343>、2 日目の模様はこちら：<https://en.hdbuzz.net/344>。

### ・バイオマーカー



PET トレーサーの画像を示すメッテ・スキンベルグ博士。人体でトレーサーを測定すると、このようなデータになる！

今朝のセッションでは、バイオマーカーに焦点を合わせましょう、すなわち人の健康状態や薬物に対する反応を画像化して測定することができるのです。バイオマーカー測定の種類は、発症の予測、個別 HD のモニタリング、薬剤の安全性の確認など多岐にわたる。昨夜聞いたように、NfL 値は脳の健康状態をよりよく把握するのに役立つが、この目的で研究されているタンパク質は他にもある。

## • HD の明瞭さ

まず最初に、コペンハーゲン大学のニールス・ヘニング・スコッテ博士が、HD 患者サンプルのバイオマーカー研究について話してくれる。彼は、HDClarity (<https://hdclarity.net/>) と呼ばれる大規模な髄液収集研究のサンプルを使用している。ニールス氏はまず、髄液サンプルの“品質管理”、すなわち汚染されていないことや適切に保管されていることを確認するための検査の重要性について話す。また、HD に関する様々な質問に答えるために、どれくらいの数が必要かを示す統計結果も紹介した。バイオマーカーとなる可能性のあるタンパク質の多くは、患者サンプル中には微量しか存在しない。

「ボルケーノプロット」と呼ばれる特殊なグラフがあり、HD 遺伝子を持つ人と持たない人の間で、髄液中のどのタンパク質が最も異なるかを見ることができる。バイオマーカーとなりうるものの中には、遺伝子陰性者と症状発現前の遺伝子保因者間の違いを示すものさえあり、症状発現前に投与可能な治療法の探索に役立つ可能性がある。血液と髄液の両方で、HD 患者とそうでない人の間で特定のタンパク質の濃度に差がある場合、研究者たちは、HD のさまざまな段階でその濃度がどのように、そして場合によってはなぜ変化するのかを理解するために、そのタンパク質を詳しく調べる。あるタンパク質の変化が多くの人で一貫している場合、それは HD の有用なバイオマーカーと考えられる。体内のさまざまなタンパク質の役割と、それらが互いにどのように相互作用しているかが検討され、HD で影響を受ける生物学的プロセスについての手がかりを得ることができる。

人工知能 (AI) の時代には、科学者は大規模なデータセットをコンピューター・システムに送り込み、複雑な要因を考慮させて、どのタンパク質がバイオマーカーとして最適かを判断させることができる。ニールスは、まさにこのために機械学習のアプローチを用いている。将来的には、症状が出る前に多くのタンパク質のグループ全体の変化を測定することで、病気が進行している段階を正確に追跡したり、HD 治療を開始すべき時期を決定したりするのに利用できるようになるかもしれない。

## • HD のバイオマーカーとしての脂肪分子

次の講演者はスウォンジー大学のウィリアム・グリフィス博士で、コレステロールやその他の脂肪分子が HD のバイオマーカーとしてどのように利用できるかについて話してくれる。ウィリアムは、体内のコレステロールの約 25% が脳にあり、その多くが脳内で作られていることを教えてくれる。コレステロールの種類によっては脳から排出されるものもあるので、そのレベルを測定することで脳の健康状態を知ることができるかもしれない。ハンチントン病では、コレステロールが作られる

過程が阻害され、コレステロール値が変化することが観察されており、実際、これらの変化を正しくすることに焦点を当てた薬剤開発が行われている。

ウィリアムの研究は、ハンチントン病の人とそうでない人のコレステロール値の違いを測定し、これらの分子をバイオマーカーとして使用できるかどうかを調べることに焦点を当てている。コレステロールを測定・分析するには、高度な生化学技術が必要である。彼らが探している特定の分子は、最上位の機器を用いても検出することが困難であった。そのため、“クリックケミストリー”と呼ばれる素晴らしい技術を使ってシステムを調整する必要があった。ウィリアムの説明によれば、これによってコレステロールのシグナルが草のサイズから木のサイズになるのだという。ウィリアムのグループは、神経細胞でのみ生成されるコレステロールの一種が、HD 患者の血液サンプルで減少しており、バイオマーカーとしての可能性があることを発見した。

#### • HD のバイオマーカーとしての体細胞不安定性

今度はグラスゴー大学のダレン・モンクトン博士が、体細胞不安定性が HD のバイオマーカーになりうるかどうかについての彼のグループの研究について話してくれる。

科学者たちは、HD 遺伝子の CAG リピート部分の体細胞不安定性のレベルを、あらゆる種類の異なる患者サンプルで測定することができる。ダレンは、HD 患者から提供された血液から採取した DNA について、可能な限り正確にこれを行うために、優れたシーケンシング技術を使用している。モンクトンのグループは、血液サンプル中の CAG リピートの経時的な拡大（体細胞不安定性）が、その人の年齢や元々の CAG 数によってどのように異なる割合で変化するかをマッピングした。

また、7 年間隔で採取した同一人物の血液サンプルについても調べた。これによって、それぞれの人の体細胞不安定性が時間とともにどのように増加するかを知る手がかりが得られる。このような膨大な時間枠の中でも、変化は一般的に非常に微妙で、ゆっくりと起こる。このような小さな変化を測定できることは非常に重要である。なぜなら、体性不安定性の割合を変化させる可能性のある薬剤も、おそらく非常に微妙な影響を及ぼすからである。

このような技術は、現在進行中の臨床試験のいくつかにおいて、非常に有用であることが証明されるであろう。体細胞不安定性を有する疾患はハンチントン病だけではない。モンクトン研究室が開発中の、DNA の微妙な変化を経時的に測定する技術は、ハンチントン病以外の遺伝性疾患やそれに対応する治療法の研究にも応用できるだろう。

### • PET によるハンチントン病の追跡

コーヒーブレークから戻り、今度はメッテ・スキンベルグ博士からハンチンチン PET トレーサーについて話を聞く。これについては以前、こちらで紹介した\*。トレーサーがなければ、ハンチンチンタンパク質がヒトの脳にどのように蓄積していくかを見るには、誰かが死んだ後のサンプルを見るしかない。トレーサーは生きている人の脳を調べる安全な方法であり、薬がどのように作用しているかを調べる素晴らしい方法である。（\* : Shining a spotlight on huntingtin: a tool to measure huntingtin-lowering in real time - HDBuzz - Huntington's disease research news.参照）

CHDI は、学術パートナーとともに、マウスやサルを含む多くの異なる HD 動物モデルで広範な特性を明らかにした HD 用トレーサーを開発し、タンパク質の塊の蓄積を経時的に追跡できるようにした。そして現在、動物モデルだけでなく、ヒトを対象としたトレーサーのテストにも着手している。トレーサーは放射能で標識されているので、科学者はターゲット（この場合は塊）に付着した場所を測定することができる。放射線被曝が安全な範囲に収まるように、トレーサーは投与後に体外に排出されることが重要だ。

トレーサーは人に使っても安全だと思われるが、残念ながら脳内のシグナルは科学者が期待したものとは違っていた。これは残念なことだが、このプログラムは HD 用のトレーサーを作る上で多くのことを教えてくれた。現在、チームは新世代のトレーサーの開発に取り組んでおり、より優れた性能を発揮することを期待している。研究室では、HD 動物で多くの試験を行い、物事は前進しているので、この次のラウンドがより良く機能することを期待している。

### • バイオマーカーと機械学習

次の講演者は、サセックス大学のピーター・ウィジェラトネ博士である。ピーターのグループは、バイオマーカーと機械学習を用いて、個人の HD の特徴を明らかにし、進行を予測することを目指している。とても素敵だ！

研究者たちは、体液や画像などからあらゆる種類の異なるバイオマーカーを特定し続けているため、一人の人間について多くのバイオマーカーを組み合わせることで、より優れた予測が可能になる。しかし、これらすべてのデータを組み合わせて理解することは、人間には難しいことです。そこで AI が役に立つ！

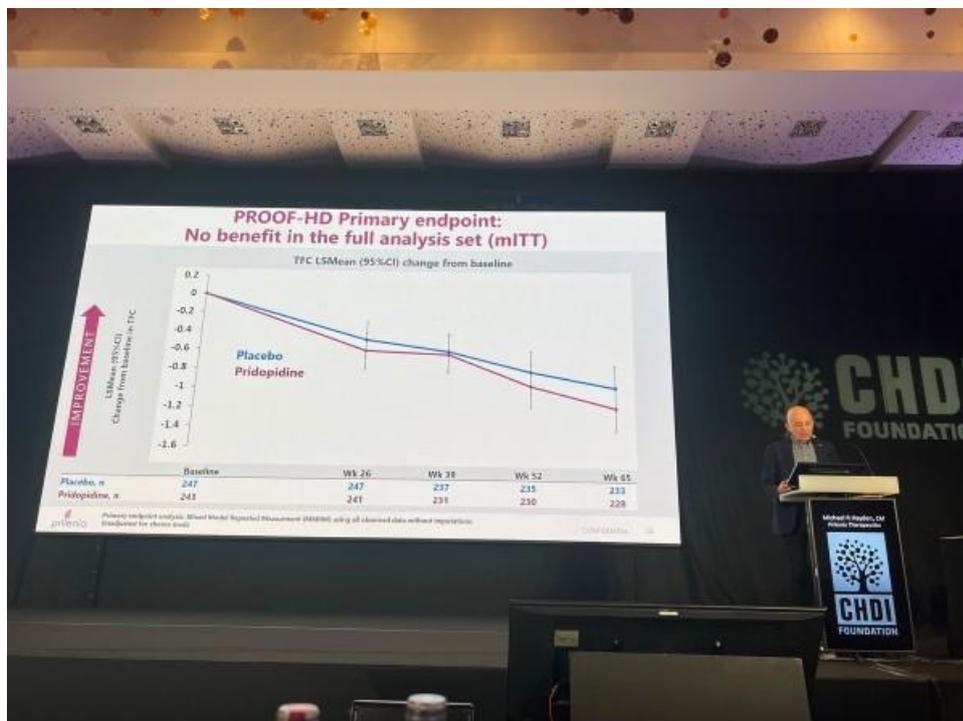
ピーターは楽しい ChatGPT の例を使って機械学習について説明した。すなわち、データのパターンに適応し、そこから推論を行うことができるアルゴリズムであ

る。彼は、これらのシステムがいかに素早く新しい情報を学習し、情報に基づいた決定を下すことができるかを示した！AIシステムを“訓練”するには、科学者がすでに答えを知っている質の高い訓練データがたくさん必要です。そうすれば、AIシステムはこのデータからパターンを発見することを学習し、答えがまだわかっていないテストデータから似たようなパターンや関連するパターンを発見できるようになる。

ピーターの研究グループは、HDのさまざまな脳構造が経時的にどのように変化するかを調べた3つの異なる研究から得られた脳画像データを調べている。これらの複雑で豊富なデータセットをAIにトレーニングさせることで、疾患の確実な予測が可能になることを期待している。その結果、病気の発症を予測することができ、その結果はHD-ISS病期分類とよく一致した。研究チームは、この結果が将来、個人レベルでの予測に役立つことを期待している。

### ・HTTレベルとトミネルセン

次の講演では、ブリティッシュ・コロンビア大学の臨床医・研究者であるブレア・レービット博士が、トミネルセンのGEN-EXTEND試験から得られたサンプルの研究について話す。彼はトミネルセンの治療によってハンチンチンレベルがどのように変化するかを深く研究している。



マイケル・ヘイデン博士はHDに対するプリドピジンを試験したPROOF-HD試験のデータを示している。プリドピジンは全解析セットにおいて有益性を示さなかった。

ブレア博士はまず、バイオバンクという資源を作るために、生体サンプルを惜しみなく科学者に提供してくれるHD患者家族に感謝する。このことは、HDを理解し、この病気の経過を変える可能性のある薬剤を理解する上で、科学者にとって非常に貴重なことである。ブレアは特に、亡くなったときに脳を提供したいと強く思ったある個人に注目している。彼が参加したトミネルセンの臨床試験から、豊富なデータセットと多くのサンプルが得られており、彼の脳組織とともに、薬効を知る貴重な手段を提供している。

ブレアのチームの科学者たちは、脳を見て、さまざまな部位の薬物レベルを測定し、以前のサル実験で予測された曝露レベルと比較することができた。一般に、この予測はかなり正しかった。次に、脳の様々な部位におけるハンチンチンレベルを測定し、コントロールの脳と比較した。ハンチンチンを低下させる治療法として予想されたように、この個体のレベルは対照群よりはるかに低かった。残念なことに、髄液中のハンチンチンレベルは低すぎて定量できなかった。つまり、ハンチンチンの脳内レベルと髄液レベルがどの程度相関しているのか、少なくともこの試験参加者についてはわからないということである。

治療が脳にどのような影響を及ぼしたかを深く調べることができるこの組織は、科学者にとってどれほど貴重なものであるか、言い過ぎはないだろう。会場にいる共同研究者たちは、この一人の臨床試験参加者から惜しみなく提供されたこの組織を使って、さらに質問をする予定である。

#### • 臨床試験

昼食休憩の後、#HDTC2023 会議最後の科学セッションに戻ります。午後のセッションは臨床試験に焦点を当て、試験デザインとヒト研究の進展についてお話を伺います。

#### • HD ステージの分類

アイオワ大学のジェフ・ロング博士は、HDの病期分類システムであるHD-ISSについて講演する。HD-ISSは臨床研究ツールであり、HDの初期段階にある患者をより適切に分類し、より効率的な試験デザインとリクルートを可能にする。

この新しいツールが広く使われるようになった今、ジェフのチームは、IMAGE-HD、PREDICT-HD、TRACK-HD、ENROLL-HDのような大規模観察試験から得られた情報のデータベースを開発し、HD-ISSの段階を経て進行する時系列をよりよく理解しようとしている。ジェフのチームは、これらのツールが臨床試験でどのように役立つのか、つまり、ある薬が効くかどうかを確信させる確かな知見を得るためには、特定の病期にあるHD患者が何人必要なのかを理解しようとしてい

る。

HD-ISS は、脳画像、バイオマーカー、遺伝学からのデータを組み込んでいるため、新薬が効いているかどうかを示すのにどの臨床測定値が最適かを定義するために、多くの変数を考慮することができる。観察試験のデータベースを使えば、ジェフのような研究者は、統計的手法を応用して、薬の効果を示すためにどれだけの被験者が必要で、どのような種類の評価が必要か、より正確に予測することができる。これは複雑かつ重要な数学であり、観察研究への参加の重要性を示している。

#### • 証拠はプリン（またはデータ）の中にある

次の講演は、プリドピジンの PROOF-HD 試験の初期結果に関する待望の講演である。火曜日の報道で、この試験が主要評価項目を満たさなかったことが分かったが、今、我々はデータを目の当たりにしている。

プリレニアの CEO であるマイケル・ハイデン博士がこのプレゼンテーションを行っている。彼はまず、この薬が神経細胞にどのように作用するか、特にシグマ 1 と呼ばれる神経細胞間のコミュニケーションを促進する受容体の一種に対する作用について説明している。

PROOF-HD 試験は、運動、行動、思考テストを組み合わせた特定の臨床評価を用いて、プリドピジンが約 1 年半の間に HD 症状の悪化を遅らせるかどうかを確認するようにデザインされた。試験は、「一次」、「二次」、「探索的」エンドポイントでデザインされる。薬剤が一次エンドポイントに影響を及ぼすことを示すことは、通常、その薬剤の開発を継続し、最終的に承認を得るための決定方法となる。この試験は募集が早く、ほとんどの参加者がずっと参加し続けた。これは HD 患者の動員力と真剣に取り組む信頼性（コミットメント）の証である。参加者の大多数が長期にわたる試験を継続することは、薬の安全性と忍容性を示すものでもある。

主な総合所見は、試験の主要評価項目が達成されなかったことである。この場合、それは日常生活能力の測定であった。平均して、プリドピジンを服用した人とプラセボを服用した人は、試験期間中同じように機能した。もう一つの重要なエンドポイントは、運動、行動、思考に関するさまざまな測定値の組み合わせであったが、これらもプリドピジン服用群では改善しなかった。プリドピジンは Q-motor と呼ばれる 1 つの運動測定でいくらかの効果を示したかもしれないが、これは統計的に有意ではなかった。

臨床試験が計画されたとき、しかしそれが開始される前に、スポンサー（この場合はプリレニア社）は、結果が出た後にどのような統計や分析を行うかについて決定

しなければならない。PROOF-HDにおいて、プリレニア社は、参加者のグループを神経保護薬（神経精神薬としても知られている）と呼ばれる薬を服用しているグループとそうでないグループに分けることを決定した。これは、プリドピジンが神経保護薬と同じ生物学的経路のいくつかに作用するからである。プリレニア社が神経保護薬を服用していない人だけのデータを調べたところ、いくつかの臨床測定値、特に最初の1年間において、潜在的な効果はより明らかであった。結局、これも統計的に有意ではなかった。

マイケル氏は現在、HDと生物学的に共通するALS患者を対象としたプリドピジンの試験データを示している。この試験でも、副次的な成果に効果がある可能性が示された。

プリレニア社は、HD治療におけるプリドピジンの有望性はまだ残っていると考えており、今後はデータの掘り下げに注力していく。特に、神経遮断薬による治療の違いが薬物反応にどのような影響を与えるかを理解する必要がある。

#### • ブラナプラムに赤信号

次に、ノバルティスのベス・ボロウスキー博士が、HD患者を対象としたブラナプラムという薬剤の試験結果について説明する。この薬とその驚くべき作用機序についてはここに書いた。

ブラナプラムは別の疾患（脊髄性筋萎縮症）の小児では安全であったが、いくつかの動物実験では、脳から体の皮膚や筋肉に投射される神経に損傷を与える可能性が指摘されていた。この懸念に基づき、ノバルティス社は、試験中にそのような症状が現れた場合に備えて、HD治療患者の中にその種の神経損傷の専門家を含めたのである。



ユニキュア社のタラハ・アリ博士が、AMT-130の臨床試験の募集状況を示す。

残念なことに、数週間のうちに、いくつかの微妙な動きと検査測定が、恐れられていたリスクが実際に出現したことを示唆し始めた。ノバルティスは独立した専門家である安全性モニターと相談し、まず投与を一時停止することにした。一時停止の時点で、患者は5週から22週まで治療を受けていた。慎重に検討した結果、治療を受けた患者の78%に神経損傷を示す徴候が1つ以上見られ、脳室と呼ばれる脳の構造にも変化が見られた。

ノバルティスは、患者にとっての利益とリスクを慎重に分析した結果、2022年12月に試験を中止する決定を下した。これについてはこちらで取り上げた。現在、試験参加者全員は、神経損傷の症状がないか、また服薬中止後の経時的変化を追跡するため、モニターを続けている。

ベスはノバルティスが収集したデータのスナップショットを持参して、ハンチントン病コミュニティに最新の情報を提供しました。まず、期待通り、ブラナプラムは髄液中のハンチンチンチン濃度を約25%低下させ、ブラナプラムが脳内のハンチンチンチン濃度を低下させたことを示唆した。

残念なことに、ノバルティス社はニューロフィラメント・ライト (NfL) と呼ばれる、元気でない脳細胞のマーカとなるタンパク質のレベルが高いことも発見した。NfLはHDの正常経過で増加するため、NfLについてこの会議のバイオマーカーのセッションで話しました (バイオマーカーとハンチントン病：基調講演を参

照)。ハンチントン病治療薬が効けば、NfL のレベルは時間とともに低下することが期待される。しかし、ノバルティス社はプラナプラム試験において、治療により血液中および髄液中の NfL 濃度が上昇することを発見した。これは、ノバルティス社に試験の一時中断を促す一助となった所見の一つである。

これらの検査と並行して、医師は参加者一人一人について入念な神経機能検査を行った。参加者の約 86%に何らかの神経症状があり、脳の画像検査では側脳室と呼ばれる液体が充満した空洞が大きくなっていた。

これらを総合すると、ノバルティスの薬剤は脳内のハンチンチンチンレベルを下げるという、彼らが考えた通りの効果を発揮したようだ。残念ながら、この薬には重篤な副作用が伴うため、安全な前途はない。重要なことは、ノバルティスが試験参加者のモニターを継続し、データを分析して今後の薬剤開発に役立てることである。

#### • 前進する AMT-130

続いて、ユニキュア社のタラハ・アリ博士が、AMT-130 と呼ばれる HD 遺伝子治療の最新情報を提供する。AMT-130 は無害なウイルスを脳細胞に注入することで、HTT レベルを下げる方法を脳細胞に教えるというものである。

このようなウイルスによる遺伝子治療の驚くべき点は、理論的には 1 回の注射で済むことである。すなわち、ウイルスは何年にもわたって、もしかしたら永遠に脳内に存在する。この欠点は、ウイルスを脳に送り込むために手術が必要なことである。この外科的アプローチは、アメリカとヨーロッパの 2 つの臨床試験でテストされている。これは最先端のものであるため、対象となる患者数は少なく、合計で 40 人程度である。

試験の患者は、ハンチントン病で最も影響を受ける脳深部構造のさまざまな部分に、非常に注意深く、非常にゆっくりと薬剤を注射される。この試験では、低用量と高用量の AMT-130 がテストされ、最初の 1 年間は参加者を注意深く観察し、その後最長 5 年間はより頻繁に観察される。uniQure は近日中に、おそらく 2023 年 6 月末までに、新しいデータと最新情報を共有する予定だ。

以前に取り上げたように、ユニキュア社はその過程で 3 人の患者にいくつかの気になる反応を示した。慎重に検討した結果、これらの症状をモニタリングしていた独立した医師が、リスクは許容できると判断し、試験は継続された。

素晴らしいことに、ユニキュア社は AMT-130 が髄液中のハンチンチンチンの脳内濃度を低下させるといういくつかの証拠を掴んでいる。しかし現在のところ、正確な推定を行うには、治療患者数が少なすぎる。次回、ユニキュア社から発表されるデータがもっとエキサイティングなものであることを期待したい！

#### ・トミネルセンの標的を絞り込む

次の講演は、トミネルセンと呼ばれる HD 治療薬を開発しているロシュ社のピーター・マコルガン博士によるものです。このプログラムの歴史、トミネルセンの臨床試験から得られた知見、そして現在進行中の GENERATION HD2 試験についてお話しいただきます。

イオニス社は当初、ASO（アンチセンスオリゴヌクレオチド）と呼ばれる脊髄に送達される遺伝子治療薬であるトミネルセンを開発した。初期の短期間の安全性試験で、ヒトのハンチンチンチン濃度を下げることができた最初の薬剤であった。その後、GENERATION HD1 として知られる、HD 症状に対する効果を検証する非常に大規模な試験が行われた。2021 年 3 月、私たちは GENERATION HD1 が安全性の懸念のために中止されたことを知った。

その後、ロシュ社はデータを詳細に調査し、GENERATION HD1 の参加者のなかにはトミネルセンの恩恵を受けた可能性のある人、特に年齢が若く、症状がそれほど重くない人たちがいることを発見した。このため、ロシュ社は GENERATION HD2 試験を計画し、開始した。この試験は、HD の初期段階にある若年層を対象にトミネルセンを試験する小規模試験である。この試験は現在募集中で、最終的には 15 カ国で 75 施設が参加する予定である。

ピーターは現在、神経細胞の損傷マーカーとなるタンパク質 NfL に関するデータを示している。GENERATION HD1 のデータを新たに分析したところ、NfL のレベルが低いことから、トミネルセンを低用量で投与した方が安全である可能性が高いことが示された。GENERATION HD2 試験では、2 つの異なる低用量のトミネルセンが試験されており、数学的モデリングによれば、これらの低用量は NfL の大幅な上昇をもたらさないため、より安全であると予測されている。

今ピーターは、GENERATION HD1 試験から得られた新しい NfL データを共有している。試験の終盤になると、トミネルセンの NfL レベルが低下しているように見える。これは、GENERATION HD2 で試験されている低用量が有望であることを示すさらなる証拠である。

これがトミネルセンに関するピーターのプレゼンテーションだ。

以上で、2023年HD治療学会議での研究発表を終了する。1日目、2日目、3日目のサマリーは <http://hdbuzz.net> !

レオラ・フォックス博士は米国ハンチントン病学会に所属しており、同学会は製薬会社との関係や秘密保持契約を結んでいます。私たちの情報開示方針についての詳細は、FAQをご覧ください...