

# 筋ジストロフィーに対する分子治療薬の発展と 医薬品承認に向けた課題

国立精神・神経医療センター

武田 伸一

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、X-染色体連鎖性遺伝形式をとり、ジストロフィンの欠損を原因とする遺伝性筋疾患であるが、未だ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はない。現在、最も注目されている治療法としてアンチセンス・オリゴヌクレオチド (AON) を用いたエクソン・スキップ誘導療法がある。

我々は、ジストロフィン遺伝子のイントロン6のスプライシング変異によりエクソン7が欠失し、ジストロフィンの発現を欠く筋ジストロフィー犬に対し、モルフォリノで合成したAONを投与した。その結果、エクソン6と8のスキップにより、全身骨格筋でジストロフィンが発現し、骨格筋障害の進行が抑制されることを明らかにした (Ann Neurol, 2009)。またより多くのDMD患者に応用可能な、ジストロフィン遺伝子のエクソン51スキップに関して、エクソン52を欠失したマウスモデル (mdx52マウス) に対し、同じくモルフォリノの全身投与による広範なジストロフィンの発現と骨格筋障害の改善効果を明らかにした (Mol Ther, 2010)。さらにエクソン欠失変異が集中し、ホットスポットと呼ばれるエクソン45-55全てをスキップすることにより、適応患者数を大幅に拡大可能なエクソン45-55マルチスキップについても、mdx52マウスで成功している (PNAS, 2012)。我々はこれらの成果に基づき、DMD患者に対する治験の

実施に向けた取り組みを続け、現在、ホットスポット領域内を対象としたエクソン・スキップ誘導療法の医師主導治験開始に向けた準備を進めている。

一方、AONを含む核酸医薬品の承認状況に関しては、いまのところ国内外で承認されているのはアプタマーおよびアンチセンス製剤が一品目ずつのみである。核酸医薬は低分子医薬や抗体医薬と異なり、mRNA等の特異配列、あるいは構造が既知の核酸やタンパク質を標的とするため、作用機序が明確で副作用も少ないとされ、また核酸合成機で人工的に作製可能で、品質的には安全性が高く、規格化、生産も容易と考えられている。一方で核酸は血液中では短時間で分解され、組織・細胞移行性が低いことから、化学修飾や細胞膜透過配列の付加、ならびにリポソーム封入などのドラッグデリバリーシステムが重要と考えられている。さらにオフ・ターゲット効果や免疫応答の副作用等も検討課題となっている。世界的に核酸医薬品の実用化の動きは加速しているが、各国の規制当局において確立した安全性・有効性評価のガイドラインは未だ存在しない。

本講演では、これまでの我々のDMDに対するエクソン・スキップ誘導療法の取り組みと、臨床治験の実施に向けた取り組みの過程で見えてきた、分子治療薬の医薬品承認に係る課題について概説する。