



共焦点レーザー顕微鏡を用いてアンチセンス核酸が骨格筋線維に取り込まれる分子機序を研究中の、青木吉嗣
神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 遺伝子治療技術開発室長(人物右)

神経 研究所

●遺伝子疾患治療
研究部

担当組織の特色

神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 遺伝子治療技術開発室では、国産初のアンチセンス核酸医薬品の開発を目指して、治療が難しい筋ジストロフィーおよび神経変性疾患を対象にエクソン・スキップ治療などの、RNAを標的とした画期的な治療法開発を行っています。アルバータ大学、オックスフォード大学、メルボルン大学などとの国際共同研究を軸に、世界レベルの研究を発信しています。

用語解説

●さきがけ審査

さきがけ審査指定制度は、有効な治療法がなく命に関わる病気に対し、日本初の画期的な医薬品等の開発を促進する制度です。対象品目は、薬事承認に関する相談・審査が優先され、国内の承認審査期間も短縮されます。

●アンチセンス核酸医薬品

アンチセンス核酸医薬品とは、DNA核酸と似た構造を持ち、疾患の原因になる遺伝子を標的とする薬剤です。遺伝子から作られる蛋白質の産生を止める、または調節することで効果を発揮します。従来の低分子医薬品では難しかった疾患の治療が期待されており、次世代の医薬品として注目されています。

筋ジストロフィー治療の“さきがけ”になる新薬を

未来の子どもたちに“スキップ”を。そんな夢への第一歩として、
新たな核酸医薬品エクソン53スキップ薬の
世界初承認を目指す。

研究成果

■新たな可能性をひらくエクソン・スキップ薬

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、新しく生まれた男の子3500人のうち1人が発症する重症な遺伝子性の筋疾患です。この疾患では、ジストロフィンと呼ばれる、筋肉の細胞の骨組みを作る重要な蛋白質の遺伝子に変化が起こることで、正常な蛋白質が作れなくなり、徐々に筋力が低下していきます。これまでステロイド剤以外に治療法がほとんど無かったのですが、アンチセンス核酸医薬品を用いた“エクソン・スキップ治療”の開発が大変有望視されています。当研究部では、筋ジストロフィーの発症メカニズムの研究で明らかになった知見を基に、疾患モデル動物(マウスおよび犬)を用いて、画期的なエクソン・スキップ薬の開発を行ってきました。

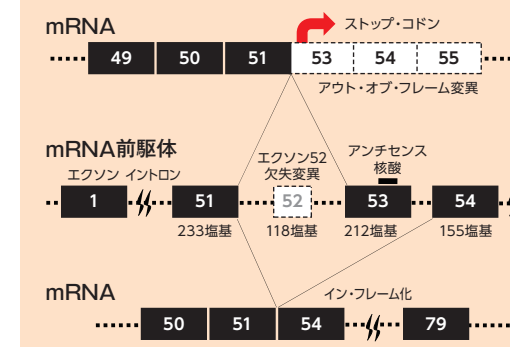
■エクソン53スキップ薬の「さきがけ審査」指定

エクソンとは遺伝子の中であって、蛋白質を作るための情報をもつ部分のことです。ジストロフィン遺伝子には79個のエクソンがあります。これまでの基礎研究成果を受けて、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者さんのエクソン53を標的にした、「エクソン53スキップ」の早期探索的臨床試験が、医師主導治験としてNCNP病院で世界に先駆けて実施され、エクソン53スキップ薬(NS-065/NCNP-01)の治療効果を予測するジストロフィンタンパク質の発現を確認することに成功しました。これを受けて、厚生労働省は本薬を「さきがけ審査」指定し、共同開発先である日本新薬株式会社による本薬の第I/II相臨床試験が進行中です。

■新しい核酸医薬品の開発を目指して

アンチセンス核酸を効率的に筋細胞(核内)に送達するシステムを確立することでデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療効果を向上できるばかりか、他の筋疾患および神経変性疾患を対象にした、新しい核酸医薬品の開発が加速するはずです。私たちは画期的な核酸医薬品の開発を目指して、基礎となる研究を続けます。

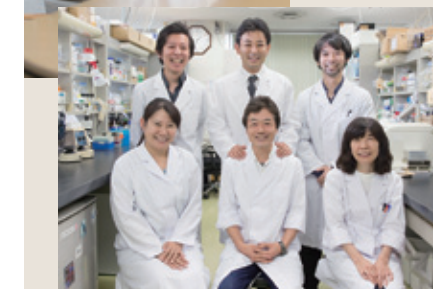
●図:エクソン52欠損DMD患者を対象にしたエクソン53スキップ



エクソン52欠失変異(118塩基の欠失)はアウト・オブ・フレーム変異であるため、ジストロフィン筋細胞膜から消失する。一方、エクソン53スキップを行うと、エクソン52+53を欠くことになり(118+212=330塩基)により、エクソン54からアミノ酸の読み枠が回復し、やや短い機能がもつジストロフィンが筋細胞膜に回復する



神経研究所
武田伸一 所長
遺伝子疾患治療
研究部長(兼任)



後列左より 満部吉高研究生、青木吉嗣室長、
宮武正太研究員 前列左より 藤本真美研究補助員、
滝澤歩武研究員、原裕子研究補助員

リファレンス

1. 先駆け審査指定制度の対象品目、デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬(NS-065/NCNP-01)の第I/II相試験が開始(2016/2/12) <http://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=89>
2. デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬NS-065/NCNP-01の早期探索的臨床試験の終了(2015/3/23) http://www.ncnp.go.jp/tmc/pressrelease_03.html
3. 筋ジストロフィーに対する画期的な核酸医薬品開発につながる発見(2015/6/11) http://www.ncnp.go.jp/press/press_release150611.html
4. モルフォリン人工核酸の取り込み機構に関する新たな知見と治療への応用について(2013/7/29) http://www.ncnp.go.jp/press/press_release130729.html
5. デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスに対するエクソン45-55スキップ治療の成果を米国科学アカデミー紀要に発表(2012/8/6) http://www.ncnp.go.jp/press/press_release120806.html