

2025年1月10日

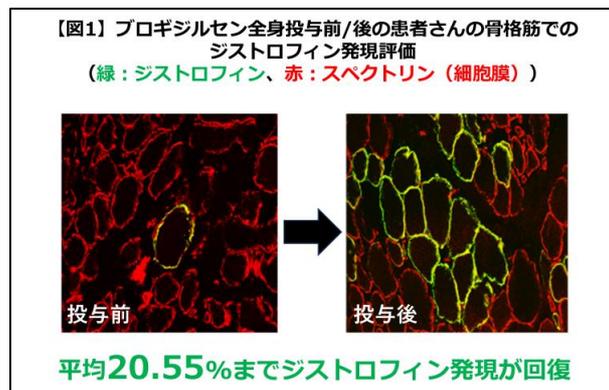
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療の新時代：世界初のエクソン 44 スキップ薬『プロギジルセン』が画期的なジストロフィン回復を実現

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター（東京都小平市、理事長：中込和幸、以下、NCNP）は、日本新薬株式会社（本社：京都市、社長：中井亨、以下、日本新薬）と共同研究を進めてきたアンチセンス核酸医薬品であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、DMD）治療薬（プロギジルセン：NS-089/NCNP-02）を用いた医師主導治験（First In Human 試験）の成果が、日本時間 2025 年 1 月 10 日（金）午前 1 時に、Cell Reports Medicine 誌に掲載されました。

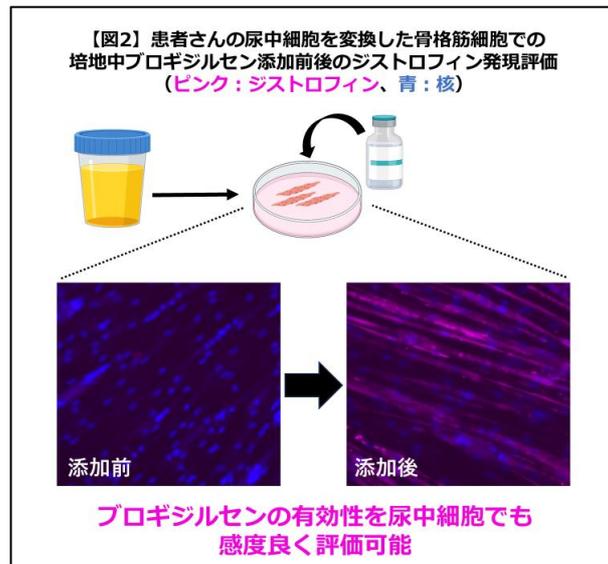
プロギジルセンは、NCNP と日本新薬が共同で開発した世界初のエクソン 44 スキップ薬です。モルフォリノ核酸が本来有する高い安全性に加えて、特許出願技術である新規高活性配列探索法を用いて開発したデュアルターゲティング（配列連結型）モルフォリノ核酸製剤であり、高いエクソン・スキップ活性を有しています。これまでに得られた非臨床試験の結果からは、エクソン 44 スキップに応答する変異形式の DMD 患者細胞における高い有効性が確認されていました。

本治験（UMIN: 000038505、ClinicalTrials.gov: NCT04129294 として登録）は、NCNP 病院と鹿児島大学病院で 6 例の DMD 患者さんに対して行われ、主要評価項目である安全性の他、プロギジルセン投与後の薬物動態、ジストロフィンタンパク質の発現確認、運動機能評価等の有効性について検討を行いました。プロギジルセンの全身投与により、平均 20.55%のジストロフィンタンパク質の発現が認められました（図 1）。また、ノース・スター歩行能力評価スコアを含め、運動機能の維持又は改善傾向が示唆されました。これらの結果から本剤は、DMD に対する治療効果が期待されます。本治験を通じて、有害事象の発生による投与中止例はありませんで

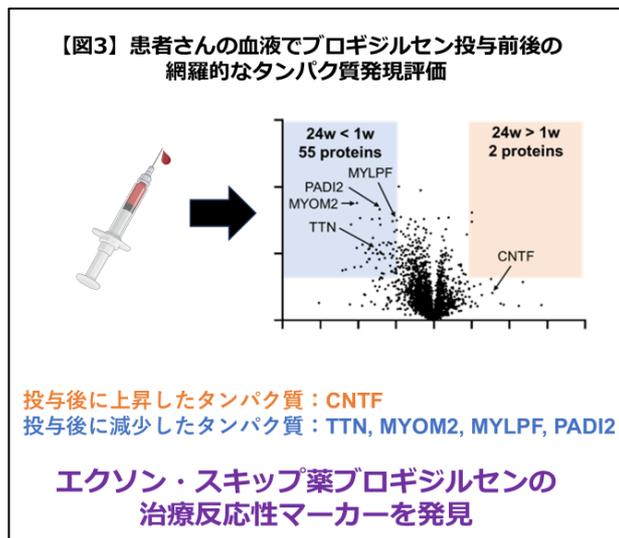


した。

本治験では、すべての患者さんより尿の中に含まれる幹細胞（以下、尿中細胞）を採取しました。筆頭著者の一人である邦武克彦研究員、責任著者の青木吉嗣部長らは、この尿中細胞をダイレクト・リプログラミング法で骨格筋細胞へ変換し、身体に負担をかけることなく、かつ効率的にエクソン・スキップ治療の効果を実験皿の上で検証する方法を既に確立していました。そこで、本治験でも、この方法を用いて、プロギジルセンの効果を検証したところ、実際の全身投与で有効だった患者さんでは、その尿中細胞由来の骨格筋細胞においても、同様に有効でジストロフィンの発現上昇がみられました（図2）。これまでの治験では、苦痛を伴う筋生検によって得られる骨格筋がエクソン・スキップ治療の有効性評価のためには必須でした。しかし、将来の DMD 関連の治験においても継続的に尿中細胞を用いた評価が有用であることが示せば、苦痛のない尿中細胞を主要評価項目とする治験実施も期待されます。



また、DMD に対するエクソン・スキップ治療では、日常診療で使いやすい治療効果判定の血中マーカーは確立されていないのが現状です。そこで、本治験ではプロギジルセンの投与前後の血漿を用いて、タンパク質の網羅的な発現解析を行いました（図3）。その結果、以前より DMD で高値であることが知られていたタイチン (TTN)、ミオメシン 2 (MYOM2)、ミオシン軽鎖 PF (MYLPF) が、いずれもジストロフィンの回復に伴い、低下することが分かりました。



さらに、これまで DMD ではほとんど注目されてこなかったタンパク質である繊毛神経栄養因子 (CNTF) の上昇、プロテインアルギニンデアミナーゼ 2 型 (PADI2) の低下もみられました。これらのタンパク質は、日常診療の治療反応性マーカーとなり得るばかりか、今後の DMD 関連治療薬の治験における測定項目となることが期待され

ます。

本医師主導治験の結果も踏まえ、日本新薬は、臨床試験を引き継ぎ、上市に向けて本医師主導治験継続投与試験とグローバル第II相試験を実施中です。

本治験にご協力を頂きました患者さまとご家族に、この場を借りて深く御礼を申し上げます。

■開発背景

DMD は、ジストロフィン遺伝子の変異が原因で、筋の細胞膜からジストロフィンタンパク質が失われ、徐々に筋力低下が進む難病で、男児に発症します。「エクソン・スキップ治療」は、アンチセンス核酸と呼ばれる短い DNA の様な合成核酸を用いて、メッセンジャーRNA 前駆体から成熟メッセンジャーRNA が作られる過程で、タンパク質に翻訳されるエクソン領域の一部を人為的に取り除く（スキップする）ことで、アミノ酸読み取り枠のずれを修正する治療法です（イン・フレーム化といいます）。この結果、正常なジストロフィンに比べると、タンパク質の一部が短縮するものの、機能を保ったジストロフィンが発現して筋機能の改善が期待できます。この治療でスキップの対象となるエクソンは患者の変異形式に応じて異なり、現在までに、本邦では、NCNP と日本新薬が共同で見出したビルトラルセンを有効成分としたエクソン 53 スキップ薬であるビルテプソ®点滴静注 250mg が製造販売承認を取得しておりますが、エクソン 53 スキップ薬が適応にならない患者に対して、別のエクソンを標的とした薬剤の開発が喫緊の課題となっています。

責任著者の青木吉嗣部長のコメント：「画期的に高いジストロフィンタンパク質の回復が得られました。また、尿中細胞を利用した新たな評価方法は、患者さんの負担を軽減できる可能性を示しています。さらに、今回新たに見出した血液中の治療マーカーは、治療効果をよりの確に追跡する有用な手段となる可能性があり、近い未来の治療に大きな期待を抱かせるものです」

筆頭著者の一人で治験責任医師の小牧宏文 TMC センター長のコメント：「世界で初めてヒトを対象に平均 20.55%以上のジストロフィンタンパク質の発現回復に成功したこと、ならびに運動機能への有効性が十分に期待できる結果が得られたことは画期的です」。

■助成金

プロギジルセンの開発は、以下の助成を受けています。

- ・日本医療研究開発機構（AMED）研究費
2015～2017 年度 難治性疾患実用化研究事業「新規配列連結型核酸医薬品を用い

たデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療の実用化に関する研究」

2016～2019 年度 臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの効果的活用に基づく筋ジストロフィーの医師主導治験、ならびに医薬品開発に資する臨床研究の実施」

2018 年度 橋渡し研究戦略的推進プログラム「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」

2019～2021 年度 橋渡し研究戦略的推進プログラム「デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する新規配列連結型核酸医薬品の医師主導治験」

■用語説明

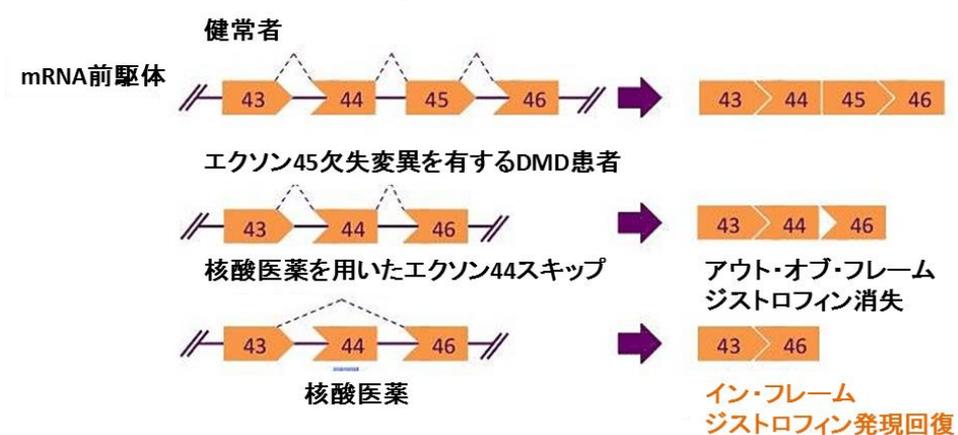
<デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) >

DMD は、男児に発症する、もっとも頻度の高い遺伝性筋疾患で、ジストロフィンと呼ばれる筋肉の細胞の骨組みを作るタンパク質（ジストロフィンタンパク質）の遺伝子に変異が起こることで、正常なタンパク質が作れなくなり、筋力が低下してやがて死に至る重篤な疾患です。現在、その進行を遅らせる目的でステロイド剤による治療が行なわれていますが、それ以外に有力な治療法は存在せず、新たな治療法の開発が必要とされています。

<エクソン・スキップ治療>

アンチセンス核酸と呼ばれる短い合成核酸（DNA の様なもの）を用いて、遺伝子の転写産物（メッセンジャーRNA）のうち、タンパク質に翻訳される領域（エクソン）の一部を人為的に取り除く（スキップする）ことで、アミノ酸読み取り枠のずれを修正（これをイン・フレーム化といいます）する治療法です。正常なジストロフィンタンパク質に比べると、その一部が短縮するものの、機能を保ったジストロフィンタンパク質が発現し、筋機能の改善が期待できます。この治療の対象となるエクソンは、患者の変異形式に応じて異なり、プロギジルセン（NS-089/NCNP-02）はエクソン 44 を対象としています。

エクソン・スキップ治療の概念図



最上段：健常者では、ジストロフィンのメッセンジャーRNA (mRNA) 前駆体から、スプライシングを経て成熟 mRNA が作られ、ジストロフィンタンパク質が翻訳されます。

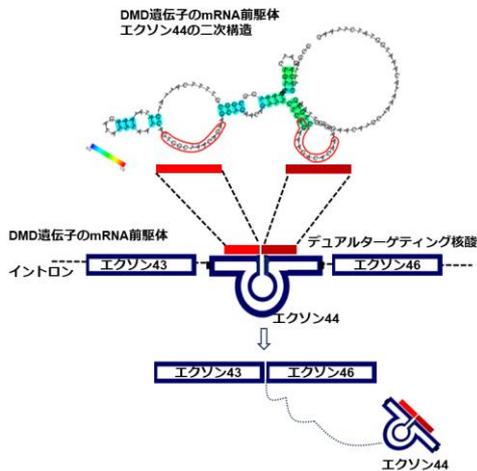
中段：エクソン 45 を欠失した DMD では、エクソン 44 とエクソン 46 が連結した mRNA ができますが、アミノ酸の読み枠にずれが生じ、ジストロフィンが発現しません(アウト・オブ・フレーム変異)。

下段：エクソン 45 を欠失した DMD を対象に、プロギジルセンを用いてエクソン 44 スキップを誘導し、エクソン 43 とエクソン 46 が直接連結出来る様になると、アミノ酸の読み枠のずれは解消し、やや短いですが正常に機能するジストロフィンが発現します(イン・フレーム化)。

<デュアルターゲティング（配列連結型）モルフォリノ核酸製剤>

本剤は、特許出願技術である新規高活性配列探索法を用いて開発した、2ヶ所の離れた塩基配列を標的とするアンチセンス核酸です。従来の1ヶ所の連続した塩基配列を標的とするアンチセンス核酸とは異なります。

デュアルターゲティング核酸の概念図



<ダイレクト・リプログラミング法>

分化した体細胞に、特定の制御因子（遺伝子やメッセンジャーRNA など）を作用させることで、細胞の性質を変換し、別の種類の細胞に分化させることを指します。筋制御因子である MYOD1 は、ダイレクト・リプログラミングを誘導する代表的な因子です。遺伝子疾患治療研究部では、MYOD1 を尿中細胞に導入することによる高効率な骨格筋細胞作出法を 2019 年に報告しています。

<タイチン（TTN）>

生体内に存在する最も大きなタンパク質で、骨格筋中の各筋線維をつなぐ役割を有し、筋収縮に関与します。血中あるいは尿中のタイチン上昇が DMD 患者でみられることが知られています。

<ミオメシン 2（MYOM2）>

成人の骨格筋あるいは心筋に存在するタンパク質で、骨格筋が収縮する仕組みの最小単位となる構造（サルコメアと呼びます）の配列を安定化する機能を持ちます。血中のミオメシン上昇が DMD 患者でみられることが知られています。

<ミオシン軽鎖 PF（MYLPF）>

新生児及び成体の骨格筋に特異的に発現しているタンパク質で、骨格筋の発達に重要な役割を果たしています。血中のミオシン軽鎖上昇が DMD 患者でみられることが知られています。

<繊毛神経栄養因子（CNTF）>

インターロイキン 6 ファミリーに属する免疫細胞から分泌されるタンパク質（サイトカインと呼びます）の 1 つです。全身の神経節細胞や中枢神経、眼の網膜に分布しています。神経保護あるいは再生の作用を有しますが、これまで DMD との関連は報告されていませんでした。

<プロテインアルギニンデイミナーゼ 2 型（PAD12）>

中枢神経あるいは骨格筋に存在するタンパク質で、アミノ酸の一つアルギニンをシト

ルリンに変換する酵素です。DMD 患者のアストロサイトで上昇することは過去に報告されてきました。

■原論文情報

論文名：“Phase I/II Trial of Brogirdisen: Dual-Targeting Antisense Oligonucleotides for Exon 44 Skipping in Duchenne Muscular Dystrophy”

著者：小牧宏文、竹下絵里、邦武克彦、石塚量見、本橋裕子、石山昭彦、佐々木征行、米衛ちひろ、丸山 慎介、飛田 英祐、青木吉嗣

掲載誌：Cell Reports Medicine

DOI：10.1016/j.xcrm.2024.101901

URL：[https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(24\)00672-4](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(24)00672-4)

【お問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 部長

青木 吉嗣（あおき よしつぐ）

TEL: 042-341-2712（内線 5221 or 2922）

E-mail: tsugu56@ncnp.go.jp

《治験に関すること》

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

トランスレーショナル・メディカルセンター長

小牧 宏文（こまき ひろふみ）

TEL: 042-341-2711(代表) or 2712（内線:3052）

E-mail: shigemori@ncnp.go.jp

《報道に関すること》

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 総務課広報係

E-mail: kouhou@ncnp.go.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を@に変えてご使用ください。