# デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬
# 核酸医薬ビルトラルセンの実用化について

青木吉嗣[1]、高垣　和史[2]、武田　伸一[1]

[1.] 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
[2.] 日本新薬株式会社・研究開発本部長
[3.] 国立精神・神経医療研究センター神経研究所・名誉所長

デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、出生男児3,500人のうち1人の割合で発症する重篤な遺伝性筋疾患である。現在、これまでステロイド剤以外の治療法がほとんどなかった同疾患を対象に、20-30塩基長のアンチセンス・モルフォリノ核酸を用いた、“エクソン・スキップ治療”の開発が有望視されている。国立精神・神経医療研究センターと日本新薬（株）は、2009年に共同研究契約を締結のうえ、DMD患者の約8%を治療対象にできるエクソン53スキップ薬である、NS-065/NCNP-01（一般名:ビルトラルセン）の開発を進めた。筋ジスマウスおよび筋ジス犬モデルを対象に、活性評価や安全性評価等の非臨床試験で概念実証を十分に行った。こうした状況を背景に本手法の臨床応用への期待が高まったことから、DMD患者を対象に、ビルトラルセンのファースト・イン・ヒューマン試験が、医師主導治験として当センター病院で世界に先駆けて実施され、治療効果を予測するジストロフィンの発現を確認することに成功した（Sci. Transl. Med. 10, eaan0713, 2018)。これを受けて、日本新薬（株）が実施した企業治験では、DMD患者を対象に、ビルトラルセンを週1回、 計24回経静脈投与し（用量80 mg/kg/回）、被験者由来骨格筋では、平均して正常の5%のジストロフィンタンパク質の発現回復を確認できた。本剤は、既承認薬と異なる新作用機序を持ち、運動機能に対する有効性が示唆されており、筋ジストロフィーの進行を抑制し得ることが期待出来る。ビルトラルセンは厚生労働省から、先駆け審査指定制度、希少疾病用医薬品の指定制度、条件付き早期承認制度の対象品目に指定され、2020年3月に本邦で、8月に米国で、それぞれ条件付き承認された。ビルトラルセンは、アカデミアが開発初期から製造販売承認まで関与し、国内製薬企業と共同で開発した国産初のアンチセンス核酸による筋ジストロフィー治療薬である。

一方、ビルトラルセン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である。そこで演者らは、DMD患者の約6%を治療対象にできる世界初のエクソン44 スキップ薬である、NS-089/NCNP-02の医師主導第1/2相試験を進めた（ClinicalTrials.gov: NCT04129294）。本試験の80 mg/kgを24週間投与された群では、世界で初めてヒトを対象に正常の平均15%以上のジストロフィンタンパク質の発現回復に成功し、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。今後は、より多くのDMD患者を治療対象とするため、50 番や51 番目等の様々なエクソンをスキップさせる薬剤の開発を進めると共に、DMD遺伝子欠失変異のホットスポットであるエクソン45－55を狙ったマルチエクソン・スキップ薬の開発を進める必要がある。さらに、心筋および骨格筋の治療効果向上のため、細胞膜透過性モルフォリノ核酸を用いたデリバリー研究も進めている。

略歴

名前　青木　吉嗣(あおき　よしつぐ)
2001 年　東北大学医学部医学科 卒業
2011 年　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程 修了(医学)
2012 年　オックスフォード大学生理・解剖・遺伝学部, 上原記念生命科学財団博士研究員
2014 年　オックスフォード大学, Faculty of Physiological Sciences, 上席研究員
2015 年　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 室長
2019 年　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(現職)
2023 年　国立精神・神経医療研究センター企画戦略局　局長補佐
東京医科歯科大学 連携教授、東京農工大学 客員教授、早稲田大学 客員教授、信州大学 特任教授、京都大学 非常勤講師 現在に至る

名前　高垣　和史(たかがき　かずちか)
1984年　大阪大学工学部醗酵工学科　卒業
1986年　大阪大学大学院工学研究科醗酵工学専攻修士課程修了
日本新薬株式会社入社　研究所配属
1991年-1993年京都大学化学研究所　受託研究員
1997年　日本新薬株式会社　東部創薬研究所
2004年　日本新薬株式会社　東部創薬研究所　分子薬理グループリーダー
2005年　学位取得(京都大学)
2014年　日本新薬株式会社　東部創薬研究所　所長
2016年　日本新薬株式会社　創薬研究所　所長
2021年　日本新薬株式会社　取締役　研究開発担当　兼　研究開発本部長(現職)

名前　武田　伸一(たけだ　しんいち)
1977年　秋田大学医学部医学科卒業
1981年　信州大学大学院博士課程修了(医学博士)
1984年　信州大学第三内科 助手
1987年　フランス・パリ・パストゥール研究所　博士研究員
1992年　国立精神・神経センター神経研究所　室長
2000年　同研究所　遺伝子疾患治療研究部長
2008年　同センタートランスレーショナル・メディカルセンター長
2015年　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長
2018年　国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター理事
2020年　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名誉所長