



## DNW-23033 の概要

課題名 : 色素性乾皮症 A 群の新規治療法の探索  
主任研究者 (Principal Investigator) :  
辻本 昌理子 (国立大学法人神戸大学大学院医学研究科)  
ステージ : 標的検証後期

### 【標的疾患】

色素性乾皮症 A 群 (Xeroderma pigmentosum : XP-A)

### 【創薬標的】

創始者変異を有する *XPA* 遺伝子

### 【創薬コンセプト】

核酸医薬 (SSO) を用いて重症型 XP-A 症例におけるエキソンスキップを誘導することで *defII*mRNA 発現を上昇させ、部分的な機能を有する XPA タンパク質を発現させる。これにより神経・皮膚症状の軽減化を図る。

### 【ターゲットプロダクトプロファイル】

*XPA* 遺伝子の創始者変異を有する重症型 XP-A 患者における皮膚・神経症状の治療のための外用剤又は注射剤である。本疾患に対する有効な治療法は存在しない。そのため、first in class の位置づけとなることが期待できる。

### 【モダリティの設定】

核酸

### 【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

重症 XP-A 患者由来の線維芽細胞において、*XPA* 遺伝子から発現する *defII* mRNA 由来タンパク質により、紫外線感受性が改善される。

以下のことが創薬プースター支援により明らかにされている。

先行課題である DNW-17005 (PI : 神戸大学・錦織千佳子) において、候補 SSO を投与された重症型 XP-A 患者由来の線維芽細胞は、RT-PCR によるエキソンスキップ効果、ウェスタンブロットによる *defII*mRNA 由来 XPA タンパク質発現及び紫外線照射後の致死感受性の改善を確認された。オフターゲット効果を考慮し、候補 SSO を一つ

に絞ることができた。

#### 【科学的、技術的な優位性】

- ・PIらはヒト重症型 XP-A を反映した紫外線高感受性を示すモデルマウスの作出に成功している。
- ・上記マウスを用いることにより、DNW-17005 で見出された最適候補 SSO の薬効検証が可能となっている。
- ・PIらのグループは難病プラットフォームでレジストリを構築しており、治験のための準備も容易である。

#### 【支援ステージにおける目標】

ヒト重症型 XP-A を反映したモデルマウスにて最適候補 SSO の薬効を確認する。

#### 【関連特許】

特許第 7033300 号（発明の名称：XPA pre-mRNA のプロセシングにおけるエクソンスキッピングを誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチド）

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp