

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ治療薬の臨床開発に資するバイオマーカーの探索

2. 研究開発代表者：

武田伸一（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）

3. 研究開発の成果

ジストロフィン欠損で発症する致死性の遺伝性筋疾患デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）に対する新規医薬品として、エクソン 53 スキップを作用機序とするモルフォリノ核酸としては世界初の DMD 治療薬（NS-065/NCNP-01）の first-in-human 試験が、平成 25 年より医師主導治験として国立精神・神経医療研究センターにおいて開始された。しかし本薬のように、ジストロフィンの発現回復を機序とする DMD 治療薬開発の歴史は浅く、試験デザイン及び有効性評価手法については模索が続いている状況である。このような中、エクソン・スキップ薬の有効性の代理指標となるジストロフィン発現量、またジストロフィン関連マイクロ RNA の発現状態と臨床症状の相関などが、DMD 治療薬の有効性評価における重要な要素として認識されつつある。

本研究事業では、DMD 治療薬の臨床開発に貢献しうる上記のバイオマーカー、また未だ見出されていない新規バイオマーカーについて、医師主導治験と連動しつつ被験者由来検体及びモデル動物等を用いた解析を通して探索を行う。これらを通して DMD 治療薬の臨床開発に資するバイオマーカーについての知見を明らかにすることを目的としている。本研究は平成 26 年度に開始され、初年度は DMD 患者等の血清マイクロ RNA の動態と各疾患の関連、ジストロフィン免疫染色画像による同タンパク定量方法の最適化、ジストロフィン発現を誘導する医薬品の投与に伴い懸念される抗ジストロフィン抗体の測定方法について検討を行った。これらの結果を受けて 2 年度目である平成 27 年度は、NS-065/NCNP-01 の医師主導治験で得られた被験者検体を用いて、抗ジストロフィン抗体の解析を完了し、これまでのところ全ての被験者において同抗体の出現が認められないことを確認した。デジタル画像処理技術を用いたイメージング解析によるジストロフィンの定量解析については、医師主導治験の被験者由来検体を用いた場合の解析アルゴリズムの最適化作業を完了し、この成果に基づき被験者由来検体の解析を終了した。その結果ジストロフィン発現の定量解析に成功し、うち 1 名の被験者では他の被験者と比較して著明なジストロフィンの発現が確認された。またマイクロ RNA 解析に関しては、血清中のエクソソームにおけるマイクロ RNA レベルが DMD 患者において増加していることを明らかにし、エクソソーム表面抗原を標的とした新たな解析手法の展開に繋がると考えられた。NS-065/NCNP-01 は医師主導治験で有望な成果が得られたことから、平成 27 年度に日本新薬株式会社による国内第 I/II 相試験及び米国第 II 相試験の開始が発表され、また同年度に開始された先駆け審査指定制度において同制度初の対象品目の一つとして指定を受けた。以上のとおり本研究では医師主導治験における臨床試験結果も踏まえ、実施期間の最終年度である平成 28 年度に向けて、エクソン・スキップ薬の有効性評価等で活用可能なバイオマーカーについて総合的な知見を得た。