

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革新的筋萎縮阻害医薬の実用化
2. 研究開発代表者：川崎医科大学神経内科学 教授 砂田芳秀（当該年度3月31日時点の所属）
3. 研究開発の成果

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、ジストロフィン遺伝子変異によって、骨格筋のジストロフィー性変化（筋線維壊死・不完全再生・線維化・脂肪化）から筋萎縮・筋力低下を惹起する希少難病で、一刻も早い治療法の開発が待望されている。現在、アンチセンス核酸によるエキソンスキップ、低分子医薬によるリードスルーといった変異ジストロフィン mRNA 修復療法の治験が進行中である。ところが、その対象は、特定の欠損や点変異患者に限定される。マイオスタチンは骨格筋量を負に、体脂肪量を正に制御する TGF- β 分子で、われわれは、マイオスタチンの活性亢進から筋萎縮が惹起される筋ジストロフィー病態を世界に先駆け報告した (Ohsawa, *J Clin Invest* 116, 2006)。また、ステロイドによる DMD 運動障害の部分的な改善効果が、マイオスタチンおよび関連 TGF- β 分子の阻害蛋白質である LTBP4 の遺伝子多型に起因することも明らかとなった。DMD における TGF- β /マイオスタチン活性亢進は、DMD の直接の原因ではないものの、disease modifier として世界的に注目されている (Flanigan, *Ann Neurol* 73, 2013)。最近われわれは、マイオスタチンの N-末端に存在する生理的な阻害領域であるプロドメインからその活性阻害中心配列を同定し、相当するペプチド医薬の国内及び国際特許を出願した。このペプチド医薬は、これまで知られていた血中リガンドの阻害ばかりでなく、細胞表面のリガンド-受容体結合を特異的に阻害する新たな薬理機構を発見した (Ohsawa, *PLoS One* 10:e0133713 2015)。

本研究は、このマイオスタチン阻害ペプチドを、マイオスタチン活性を簡便にモニタリングできる DMD モデルマウスへ全身投与し、筋萎縮・筋力低下の改善効果について非臨床 POC (proof-of-concept) の取得を目指す。平成 27 年度は、ペプチドの体内動態を検討し、これまでに体内安定性を増強する最適化マイオスタチン阻害ペプチドの候補を絞り込んだ。また、ペプチド医薬の N 末端側、および C 末端側をそれぞれ認識する特異抗体の作製に成功し、ELISA によるペプチド医薬の定量解析に取り組み、モニタリング DMD モデルマウスを作出した。平成 28 年度は、このモデルマウスへの最適化ペプチド医薬を投与し、そのジストロフィー性変化および筋萎縮への有効性を検証するとともに、用量漸増試験により安全性を検証して非臨床 POC を取得する。平成 29 年度までに、企業連携による GMP 基準試験薬製造・GLP 試験・患者登録による、ペプチド医薬の医師主導治験届けの提出を目指している。

米国 FDA は、2013 年マイオスタチン II 型受容体抗体医薬 (Bimagrumab) を孤発性封入体筋炎の “break-through therapy” に指定し、進行中の治験では 6 分間歩行の改善が発表された (Amato, *Neurology* 83, 2014)。この競合品は非生理的な抗体医薬であり、マイオスタチン以外の各種 TGF- β 分子で共用される受容体を標的とする。一方、われわれのペプチド医薬は元来血中に存在する生理的蛋白質由来のペプチド配列であり、血中ではマイオスタチンリガンドの高選択的阻害、細胞表面ではマイオスタチンリガンド-受容体結合の特異的阻害という革新的な薬理作用により、より高い安全性と卓越した有効性が期待される。独創的なシーズを基盤に国内・国際特許を取得し、希少難病 DMD の国際標準化医療を発信することを最終目標とする。

4. その他