

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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

2. 研究開発代表者： 武田 伸一（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

本研究の目的は、国立精神・神経医療研究センターと日本新薬が共同研究により創薬した新規エクソン・スキップ薬について臨床試験を見据えた開発計画を策定し、必要な非臨床試験を行い、臨床試験への移行を目指すことである。

初年度は、当センターのゲノムセンターから提供を受けた患者細胞を対象に、分担研究機関である日本新薬株式会社から提供を受けた新規エクソン・スキップ薬を用いて、薬効・薬理試験を実施した。この結果、新規エクソン・スキップ薬は、欧米グループが見出した既知の配列と比較して、**RT-PCR** で非常に高い効率でエクソン・スキップを誘導でき、ウエスタン・ブロットでジストロフィン・タンパク質を発現回復させることが確認できた。筋ジストロフィーのナショナル・レジストリである **Remudy** (<http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/index.html>) の協力を得て、治験対象患者レジストリの整備を進めており、2016年5月21日までにジストロフィノパチーの登録患者数は1520名に達し、本薬の対象患者を特定している。

国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター内に設置されたバイオバンクでは、骨格筋をはじめとする生体試料の登録数が15,000サンプルを超えた。現在、同バンクが所有する骨格筋検体をNCNP 遺伝子疾患治療研究部へ提供することを中心として、臨床試験におけるジストロフィン測定等の骨格筋サンプル評価体制の整備を行っている。併行して、治療効果判定に重要なジストロフィンの高度定量化を実現するための研究を開始した。また、モルフォリノ核酸の効果的な薬物送達法については、モルフォリノ核酸がエンドサイトーシスにより筋管細胞に取り込まれる分子機序を明らかにしつつある (Aoki *et al.*, *Nano Letters* 2015)。

4. その他