

神戸大学小児科の研究成果による、エクソンスキッピングを導入するデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬を開発する新会社が設立されました

2013年2月14日

Duchenne 型筋ジストロフィー（以下「DMD」）は進行性の筋萎縮を呈し、患者はほぼ 20-30 歳台に死亡する極めて重篤な遺伝病です。その原因はジストロフィン遺伝子の異常により、骨格筋でジストロフィンたんぱく質が産生されないことにあります。現在 DMD に対する有効な治療法はなく、世界中の研究者が、ジストロフィンたんぱく質を産生させるための治療法を確立するため、様々な研究を行っています。

神戸大学では、これまで DMD の治療法を確立するための研究を精力的に実施してきました。そして、松尾雅文（現神戸学院大学教授・神戸大学名誉教授・先端医療センター客員研究員）および竹島泰弘（神戸大学大学院医学研究科特命教授）らのグループは、2006 年、DMD 患者にアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することによってエクソンスキッピングを誘導し、ジストロフィンたんぱく質を発現させることができることを世界で始めて明らかにしました（*Pediatr. Res.*, 59:690-694）。その後、第一三共株式会社（代表取締役社長：中山譲治、本社：東京都中央区、以下「第一三共」）との共同研究で見出された、より強力なエクソンスキッピング作用を有する ENA®オリゴヌクレオチドを用い、DMD 患者の治療法の研究を進めています。

このたび、第一三共、株式会社産業革新機構（代表取締役社長：能見公一、本社：東京都千代田区、以下「INCJ」）、三菱 UFJ キャピタル株式会社（代表取締役社長：橋本仁宏、本社：東京都中央区、以下「MUC」）の三社は、当該三社の共同投資による新会社（会社名：株式会社 Orphan Disease Treatment Institute）を設立し、第一三共と当該新会社との共同開発にて、上記 ENA®オリゴヌクレオチドを有効成分とする新たな DMD 治療剤の開発に着手することを決定しましたので、お知らせ致します。

INCJ は、新会社の第三者割当を引受け、4 年間で総額 16.5 億円を上限とする投資を行います。また、新会社は、MUC の運用するファンドに対しても第三者割当増資を行う予定です。第一三共は、新会社に投資を行うとともに、神戸大学のグループと協力して、新会社と臨床での POC（Proof of Concept）取得を目的とする共同開発を実施します。

## 用語解説

### 1. Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）

DMD は、男児 3500 人に 1 人が発症する最も頻度の高い伴性劣性遺伝性疾患です。DMD は幼児期に筋力低下を示し始め、年齢が長ずるに従い一貫して筋萎縮が進行し、20-30 歳台に心不全・呼吸不全で死亡する極めて重篤な疾患です。DMD の診断は、血液化学検査で著明なクレアチンキナーゼ値の上昇から、乳児期の何も筋力低下症状のない時期でも可能となっています。この発症前に治療ができれば、その効果は極めて大きいものと期待されます。

## 2. ジストロフィン遺伝子

DMD の責任遺伝子であるジストロフィン遺伝子はヒト最大の遺伝子で、79 のエクソンから成っています。エクソンは実際にアミノ酸の配列を指令する情報を書き込んだ配列のことで、エクソンはイントロンという介在配列を有しています。遺伝子が働くとき、まず遺伝子が転写されて mRNA 前駆体が産生されます。この mRNA 前駆体はスプライシングを受けてイントロンが切り取られ、エクソン配列のみからなる mRNA となります。mRNA は、翻訳されてタンパクを産生します。DMD 患者の遺伝子診断では、エクソン単位の欠失が最も多くみられます。

## 3. ENA

ENA®(2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids)は、核酸の糖部フラノース環の 2'位と 4'位をエチレンで架橋した修飾核酸です。ENA®を含む短鎖修飾核酸、ENA®オリゴヌクレオチドは、相補的な DNA や RNA に対して高い結合力を示し、熱安定性やヌクレアーゼ耐性で優れた特性を持っています。ENA®は第一三共の商標です。

## 4. エクソンスキッピング誘導治療

遺伝子から産生される mRNA はエクソンのみからなり、3 塩基（遺伝子 3 文字）が 1 つのアミノ酸を指令するアミノ酸読み取り枠で、アミノ酸の配列情報が書き込まれています。DMD ではジストロフィン遺伝子のエクソン単位の欠失により、ジストロフィン mRNA のアミノ酸読み取り枠がずれ（アウトオブフレーム）、mRNA 上にストップコドンが出現して翻訳が途中で停止してしまい、ジストロフィン産生が出来ません。そのため骨格筋でジストロフィン欠損症となっています。一方、エクソンが欠失してもアミノ酸読み取り枠が維持されていれば（インフレーム）、一部のアミノ酸配列を欠いたジストロフィンが産生されます。

エクソンスキッピング誘導治療とは、DMD でみられる mRNA 上のアミノ酸読み取り枠のずれに対し、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて欠失に隣接するエクソンのスキッピングを誘導して、その配列を mRNA から取り除き、アミノ酸読み取り枠をインフレームにかえ、サイズの小さなジストロフィンを発現させようとするものです。

この方法については、松尾雅文らが世界で初めて提唱し、DMD 患者に対する治療を世界で始めて実施しました。そして、その有効性が明らかにされたことにより、この分子治療は、ジストロフィンを発現させる DMD の新しい治療として大きく注目され、最も応用性の高い DMD 治療として世界標準になりつつあります。このエクソンスキッピングの標的となるエクソンは、それぞれの患者が有しているエクソン欠失に隣接しているもので、遺伝子の異常に対応したオーダーメイドとなります。そのため、神戸大学ではエクソン 45 のスキッピング誘導に、オランダあるいはイギリスではエクソン 51 のスキッピング誘導に焦点を当てたアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発が行われ、現在国際治験も進められています。

### 連絡先

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学

竹島泰弘