



## ナンセンス変異を読み飛ばすことによるデュシェンヌ型筋ジスト

## ロフィーに対する新たな治療の治験を開始します

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下「DMD」）は小児発症の進行性の筋萎縮症で、20-30歳台で呼吸不全・心不全を合併して死亡する極めて重篤な疾患です。DMDは、出生男児3500人に一人が罹患する頻度の高い疾患でもあり、世界中の研究者がその治療法の開発に取り組んでいます。DMD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蛋白が産生されないため発症することが20年以上前に明らかにされました。しかしながら、現在においても、DMDでジストロフィンを発現させる有効な治療法はありません。

このたび神戸大学において、DMDでジストロフィン遺伝子のナンセンス変異を有する例に対して、「アルベカシン硫酸塩（NPC-14）」のナンセンス変異読み飛ばし作用を利用してジストロフィンを発現させる治療の医師主導治験（治験調整医師：神戸大学大学院医学研究科小児科学特命教授 竹島泰弘）を世界で初めて開始します。

アルベカシン硫酸塩は国産の抗生物質として長年に渡り使用され、安全性についても多くの情報が集積されている薬剤です。本治験に先立ち、松尾雅文（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）並びに松田良一（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系教授）らは、患者筋細胞およびモデル動物（マウス）を用いた研究により、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異にアルベカシン硫酸塩が作用することで、患者さんで先天的に欠失しているジストロフィン蛋白の発現を回復できることを明らかにしました。これは、アルベカシン硫酸塩によるナンセンス変異の読み飛ばし作用によるものです。DMD患者さんの19%はナンセンス変異が原因であり、今回の治験は、これらの結果に基づき、ナンセンス変異による患者さんに対するアルベカシン硫酸塩による治療法の安全性および有効性を明らかにすることを目的とした治験です。

今回実施する治験は、4歳以上の自立歩行可能なナンセンス変異によるDMD患者さんを対象としています。そして、厚生労働科学研究（治験推進研究事業）での日本医師会治験促進センターの支援・助成のもと医師主導治験として神戸大学医学部附属病院と独立行

政法人国立精神・神経医療研究センターの2医療機関で実施します。この試験の結果は平成26年度中に得られる予定です。今回の治験の成果により、多くのDMD患者さんに対する治療法が確立することが期待されます。

## 【詳細】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下「DMD」）は、筋細胞膜直下に発現するべきジストロフィン蛋白がジストロフィン遺伝子の変異により欠損することにより発症する遺伝性筋疾患です。本疾患は人種を問わず出生男児 3,500 人に一人発症する最も頻度の高い筋萎縮症です。幼児期に筋力低下で発症し進行性に筋力低下を認め、10 歳前後で歩行不能となり、20-30 歳台で心不全や呼吸不全にて死に至る重篤な疾患ですが、ジストロフィンを発現させる有効な治療法はありません。

本疾患の原因となるジストロフィン遺伝子変異は患者さんにより様々で、60%の患者さんでは1ないし数エクソンの欠失がみられ、19%の患者さんでナンセンス変異がみられます。ナンセンス変異とは、以下のようなものです。

遺伝子は、「A」「G」「C」「T」の4文字から構成されており、ジストロフィン遺伝子ではこの4文字が240万文字並んでいます。そして遺伝子の情報は、3文字が1組となり、蛋白のもとであるアミノ酸をつなげる命令となります。その3文字の組み合わせを「コドン」といいます。遺伝子の中の1文字の異常により「コドン」の命令がアミノ酸をつなげるのではなく、「蛋白合成終了」という命令になるような変異をナンセンス変異といいます。そのためナンセンス変異では有効な蛋白質は合成されません。

今回開発する治療法は、このようなナンセンス変異の「蛋白合成終了」という命令を読み飛ばすことにより、ジストロフィン蛋白の合成を最後まで進めるものであり、「ナンセンス変異リードスルー療法」とも言います（文末の図参照）。本治療により、正常と同じ長さの機能的なジストロフィン蛋白質の発現の回復が誘導され、筋力低下の抑制や改善が期待できます。

アルベカシン硫酸塩は国産の抗生物質として長年に渡り使用され、安全性についても多くの情報が集積されている薬剤です。本治験に先立ち実施された松尾雅文（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）並びに松田良一（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系教授）らの薬理試験成績から、DMDのモデルマウス、化合物のリードスルー活性を *in vivo* で確認することが可能なトランスジェニックマウス及び DMD 患者細胞において、アルベカシン硫酸塩の有効性が確認されています。

本治験はこれらの成績に基づき、厚生労働科学研究（治験推進研究事業）での日本医師会治験促進センターの支援・助成のもと、医師主導治験「アルベカシン硫酸塩（NPC-14）のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する安全性、ナンセンス変異のリードスルー作用に基づく有効性の検討を目的としたプラセボ対照無作為化試験」（治験調整医師：神戸大学大学院医学研究科特命教授 竹島泰弘）として計画・立案したものです。また、当該治験における治験薬は、ノーベルファーマ株式会社（代表取締役社長 塩村 仁）よりの提供を受けて実施いたします。

DMD の治療としてエクソンスキッピングを誘導する治療法の開発が進められています。この治療法が、ジストロフィン遺伝子に欠失変異を有する患者さんを対象とする治療であるのに対し、今回の治験はナンセンス変異を有する患者さんを対象としたものです。今回の治験の成果により、多くの患者さんに対する治療法が確立することが期待されます。

当該治験の内容は、以下の臨床試験登録サイトに登録済みです。ご参照ください。

- ・ 公益社団法人日本医師会治験促進センター臨床試験登録システム  
JMA-IIA00134
- ・ ClinicalTrials.gov  
NCT01918384

本件連絡先

竹島泰弘

〒650-0017

神戸市中央区楠町7-5-1

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学

TEL: 078-382-6090, FAX: 078-382-6099

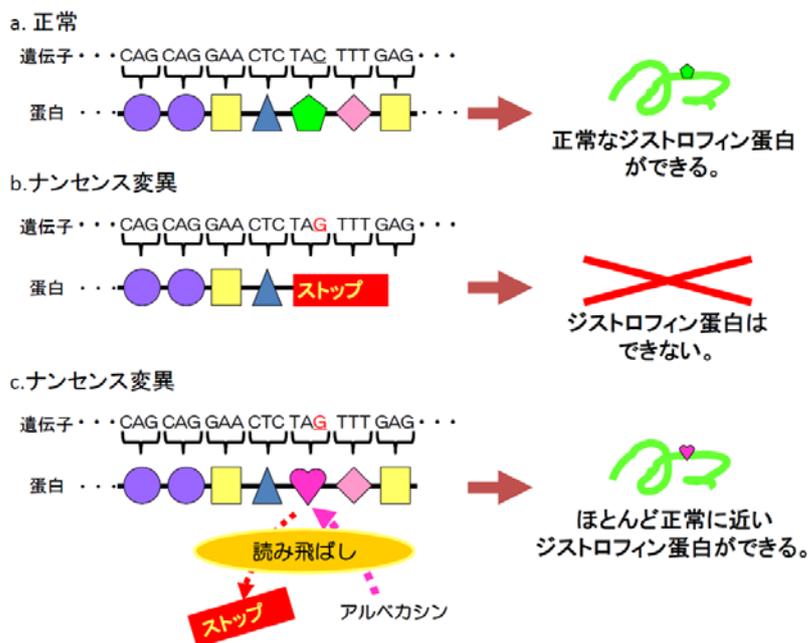


図. ナンセンス変異リードスルー療法の概念図。図aの下線「C」が、図bの下線「G」に変異（ナンセンス変異）したため、3文字の組み合わせが「ストップ（蛋白合成終了）」という命令となり、蛋白は合成されなくなる。図cのようにアルベカシンが作用し、この「ストップ（蛋白合成終了）」の命令を読み飛ばすと、蛋白が合成されるようになる。