

Duchenne 型筋ジストロフィー(以下 DMD)研究の2006年7月～12月の研究結果のまとめ

著 Guenter Scheuerbrandt

訳 栗野宏之

ここに述べる新しい研究の成果の大部分は 2006 年 10 月 21 日にロンドンで行われたイギリス親の会で発表された内容に基づいている。それ以外の内容については、今までの出版物や私信によるものである。また、ここに述べる新しい情報のいくつかは 2006 年 7 月 13～16 日にアメリカ、オハイオ州シンシナティで開かれたアメリカ筋ジストロフィー親の会の総会で私が発表した内容である。この報告や過去の報告はインターネット上で英語、ドイツ語、スペイン語の内容がダウンロードできる(www.duchenne-research.com)。このホームページでは研究者の名前(苗字は省略)のみ記載されている。研究者の大半がDMDの会に属しており、ほぼ全員が大学の教授であり博士号や医学博士号をもっている。

オランダでのエクソンスキッピングの臨床試験

Judith van Deutekom は4人の DMD の男児の前脛骨筋(下肢の筋肉)に 51 番目のエクソンスキッピングを誘導する薬である 2-O-メチルアンチセンスオリゴヌクレオチド(以下 AON)を 1 回注射し、四人とも副作用は認めなかったとロンドンで発表した。うち 2 人に筋生検を行ったところ、新しいジストロフィンを認めた。Judith はこの結果は期待に値するものであるとしながら、それ以上のことについては深く述べなかった。ジュディスは発表の最後で、私達はまだ十分に成果を得られる域まで達しておらず、この結果に対して慎重にならねばならないと述べた。たとえエクソンスキッピングが一人の患児に効果があったとしても、それは他の患児に当てはまるとは限らない。一つの筋肉でわずかな量の筋肉が増えたとしても、それは局所的なものであって私達の望むものではない。我々の望む治療は全身的なものであり、すべての筋肉への治療が必要である。それを行うためには AON の血管内投与することが必要である。来年になりエクソン46のスキッピング試験が始まる前に、AON の完成と適切な投与量の決定がなされなければならない。「われわれはもうすこしの所まできている。」と Judith は述べた。

イギリスでのエクソンスキッピングの臨床試験

Francesco Muntoni は MDEX 共同体が管理するイギリスにおける試験を統括しており、エクソン51をスキップさせるモルフォリノ AON を下肢伸筋に筋肉注射を行う試験を行う予定としている。Francesco は 12 月 18 日に3人のうち2人で治療に対する同意をとっており、のこりの1人についても近々同意を得る予定で、最初に試験をうけるものを決定するところだと述べた。この試験はおそらく2007年の第1週に行われる予定である。

まだ何も結果は報告されておらず、すべてのデータが解析・チェックをうけ、承認されたのち発表されるであろう。最初の試験が成功であった場合、2007年下半年には第2の試験がスタートする予定であり、2008年にはその結果が判明する。すべてが順調に進んだ場合、AON は企業により大量に製造され長期間の臨床試験が開始されることになる。

モルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチドは心臓にも移行する

現在まで、モルフォリノ AON は mdx マウスの心筋へ移行することはないとされていた。これはオランダで使用され、マウスの心筋のエクソンスキッピングを誘導することが判明している2-O-メチル化合物に比べ、イギリスで使用されるモルフォリノ化合物の最大の弱点であった。ロンドンで、Dominic Wells は、微小なアルブミン製剤である超音波造影剤 optison をモルフォリノ化合物とともに注射し、同時に心臓に超音波検査装置で超音波をあてた場合、モルフォリノが心臓に移行したことを認めたと発表した。これは、超音波には筋肉細胞膜の小孔を開ける作用があり、そのためモルフォリノ化合物が筋肉の膜を通過することができるという機序による。また超音波をあてるのをやめた場合、小孔は閉じることとなる。またこの機序が骨格筋におけるエクソンスキッピングの妨げにはならない。このとてもシンプルな技術が子供に適応となるにはあと数年かかる見込みである。

フランスにおけるエクソンスキッピング

パリの Luis García はこれまで筋細胞の核に、AON を組み込んだウイルスベクターを導入する方法についての研究を行っており、すでにその研究班の実験の結果は報告されている (www.duchenne-research.com)。この技術をもちいると、ナンセンス変異をもち完全なジストロフィンが産生されない mdx マウスで、最低1年間エクソン23のスキッピングが可能となる。Luis はロンドンで、DMD モデル犬でこの技術が有用であると報告した。しかし、この犬はエクソン6、7、8の複数のスキッピングを誘導することにより、やっと修復されるという複雑な遺伝子変異をもつ。そしてこれは何とか作用したのである！しかし、フランスの研究者たちは完全に犬を治療するために必要なU7-RNAとAON配列をもったウイルスを十分に保有していなかった。そこで、彼らは片方の足の血液の流れを止め、そこに 10^{14} 個のウイルスを15分以内に注射するという方法を行った。この方法では、浮腫は認められたが、分布すべき部位へウイルスが移行したため結果は悪いものではなかった。多量の新しいジストロフィンが産生されたが、このジストロフィンが下肢の筋肉に均等に分布しているわけではなく、ベッカー型筋ジストロフィーと同じ程度にしかならなかった。しかし、6ヶ月も、ジストロフィンはまだ認めていた！現在、DMD 男児でエクソン51をスキップさせる臨床試験第 I 相の準備中である。しかし、このようなウイルスベクターを用いた技術は将来的には免疫抑制が必要となる問題もある。

Luis と彼の同僚はこの治療と、ミオスタチン遺伝子を阻害する治療とをつなげようとしている。これはマウスでこれまで行われてきた治療であるが、治療された筋肉はすぐに消失し病的な筋肉が再生されるため、いままで十分な成果が得られていない。現在、犬でこの治療が行われている。この結果は来年報告される予定である。

アメリカでの遺伝子導入の臨床試験

Jerry Mendell はオハイオ州コロンブスで AAV ベクターを用いてミニジストロフィン遺伝子の導入の研究を始めた。Jerry は12月21日に研究に参加した6人のうち4人の男児に現在、二頭筋へのビオストロフィン筋肉注射をおこなっていると私に伝えた。4人目の男児はこれまで3人に行われた高用量のベクターの注射を行っている次の段階に入った。重篤な副作用はこれまでまったく認めていない。2007年の中ころまでに、予備試験のデータは詳しく検討されて、これまで順調に進んできた結果が明らかになるであろう。

PTC124を用いた停止シグナルの無効化

ニュージャージー州 PTC 製薬会社の Richard Finkel はロンドンで PTC124化合物を用いた臨床研究の詳細を発表した。この新薬の構造は秘密とされており、錠剤で扱われている。現在、ジストロフィン遺伝子内にナンセンス変異のため DMD を発症した26人の男児で臨床試験第 II 相を終えたところであり、18 mg/kg/日と40mg/kg/日の量の治療を受けた。また何人かはより高用量の治療を4週間うけ、完全なジストロフィン遺伝子を認めるかどうかの分析を行った。この研究では臨床試験第 I 相と同様に副作用は認めなかった。しかし、この新しく産生されたジストロフィンの量では、十分かつ確実な治療効果を得るには少ないものである。したがって、12人の DMD 男児による他の臨床試験第 II 相も開始する予定であり、PTC124の血中濃度が最低10 μ g/mlに維持できるように80mg/kg/日の投与を行う予定である。この最終データの報告は2007年に発表される。その後、3~6ヶ月の長期間の研究が行われる予定である。

もし、臨床試験がうまくいけば、この種の治療は現実の治療となるであろう。それは新しい、正常とほぼ同じ長さを持った完全なジストロフィンを作ることができるからであり、エクソスキッピングによる治療によって発現する、ベッカー型ジストロフィンとも異なったものになりうる。しかし一方で、PTC124は DMD 男児の中でもジストロフィン遺伝子にナンセンス変異を認める10~15%の者にしか、治療適応にならないといった問題がある。したがって、すべての DMD の正確な遺伝子異常を知るといことはとても大切なことである。

中胚葉性血管芽細胞による‘歩けない犬をふたたび走らせる治療’

(この表題はいくつかの新聞で使用されたものである)

血管壁幹細胞により筋ジストロフィーの犬で症状の劇的な改善をもたらす。ミラノの Giulio Cossu と共同研究者が雑誌 Nature の11月30日号に発表した論文である。この記事と Jeffrey Chamberlain による論評は私の e メールから得たものである。Giulio は12月9日のメールで私に、おそらく2月中にヒトの胎児血管壁から採取した幹細胞の分離についての情報を知らせると言った。これにくわえて彼はそのほかにも効果的な薬を発見したいが、今回その事については述べてきていない。

Utrophinの合成促進

オックスフォード大学の Kay Davies とオックスフォードの Vastox 社の Jon Tinsley はロンドンで、13000の物質について解析を行い、そのうち100個の培養細胞中の utrophin の合成促進を行う物質を発見したと発表した。そのうちのいくつかの物質は utrophin の濃度を4倍以上にもする作用を有する。これらの物質はさらに開発されていくであろう。VOX185化合物を用いたmdxマウスの治療は、筋肉細胞で A—プロモーターに作用し、utrophin 合成を促進することで、筋肉機能の著明な改善を認めるというものである。その他、2~3倍の utrophin 量をもつマウスを使った実験では、著明な治療効果を認めたという実験がある。また、そのうちの1匹のマウスに改良された VOX185化合物を用いたところ、5~6倍の utrophin 量に増加する可能性が示唆されている。2007年中頃には、錠剤で全身の筋肉に作用する効果的な新薬が準備される予定である。それ以降、必要な臨床試験が行われていく予定である。

ミオスタチンの阻害

アメリカにある Wyeth 製薬会社は現在、108人の筋肉疾患(ベッカー型筋ジストロフィーを含む)をもつ成人で、MYO108抗体の臨床試験第 I / II 相を行っている。この試験は現在終了しており、なんらかの期

待できる結果が2007年春に発表される予定である。

筋芽細胞の移植

9月の終わりにカナダ、キーベックシティの Jacques Tremblay が彼の研究である筋芽細胞移植についての詳細を知らせてくれた。Peter Law の研究と区別するためには筋原細胞（筋肉細胞の元となる細胞）の移植と呼ぶのが正しいかもしれない。9人の DMD の患者で、近親者から得た正常な筋原細胞を注射した臨床試験が行われたところ、8人の患者で26%以上の正常な新しいジストロフィンを持った筋線維の増加を認めた。筋原細胞は、脛骨筋の一部に1-2mmの間隔で筋肉注射をされた。

同時に、一つの筋肉に1回の注射で機能の改善を見込めるという次の研究も現在進行中である。この細胞移植はいくつかの利点がある。新たに産生されるジストロフィンが正常の遺伝子をもとに合成される。また、免疫抑制を行わなくてもよく、ミオスタチン阻害による治療と組み合わせることも可能である。さらに、もっとも重要なことは年長の DMD 患者にも適応となることである。

Guenter Scheuerbrandt, PhD., Im Talgrund 2, D-79874 Breitnau, Germany

私は2006年12月21日から22日にかけてこの要約を仕上げた。いままで私の手帳に連絡先がない方だけでなく、eメールを通じて研究成果のやりとりや討議を行いたい方は、次のメールアドレスまでメールを書いてほしい。(gscheuerbrandt@t-online.de)