

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: アンチセンス核酸による福山型筋ジストロフィー治療薬探索と非臨床試験
プロジェクトリーダー	: 日本新薬株式会社
所属機関	: 日本新薬株式会社
研究責任者	: 戸田達史(神戸大学大学院 医学研究科)

1. 研究開発の目的

福山型筋ジストロフィー(FCMD)は日本人特有の重篤な遺伝子疾患であり、重度の筋ジストロフィーに脳奇形を伴う。原因はフクチン遺伝子へ挿入されたトランスポゾンによる異常スプライシングである。本課題の目的は、治療法がない本疾患に有効な治療薬となるアンチセンス核酸を探索することである。この疾患は日本人に特有のものであり日本人による治療法開発が必要である。従来型の低分子化合物や抗体医薬品が分子の形によって薬効を示すのに対して、アンチセンス核酸はハイブリダイゼーションにより遺伝子に直接作用するのが特徴である。本課題によって、FCMD を治療対象とする核酸医薬品が上市されれば、患者さん及び開発企業のみならず、社会的に大きなメリットをもたらすと考えられる。

2. 研究開発の概要

大学の持つスクリーニング系と企業のもつ核酸医薬品開発の知識と経験を組み合わせ、高活性配列の探索を実施した。論文報告の時点では核酸配列3本必要であったところを1本で高い活性を示す候補配列を見出すことが出来た。次に、患者由来細胞およびFCMDモデルマウスを用いて候補品を評価したところ、フクチン遺伝子の発現回復と α ジストログリカンの糖鎖化を確認することが出来た。 α ジストログリカンの糖鎖化は、フクチン遺伝子が機能していることを示唆するものである。さらに、モルフォリノ核酸の大量合成を行い、簡易安全性試験・動態試験および物性・製剤検討を実施し、候補品はGLP試験に移行出来ることを確認した。

①成果

研究開発目標	成果および達成度
① 高活性配列のスクリーニング	① 達成度:100% 大学の持つスクリーニング系と企業のもつ核酸医薬品開発の知識と経験を組み合わせ、論文報告の時点では核酸配列3本必要であったところを1本で高い活性を示す配列を見出すことが出来た。
② 動物モデルによる配列の評価	② 達成度:100% FCMDモデルマウスを用いて候補品を評価した。筋肉内および静脈内投与でフクチン遺伝子の発現回復とフクチン遺伝子の機能していることを示唆する α ジストログリカンの糖鎖化を確認した。
③ モルフォリノ核酸の大量合成	③ 達成度:100% 簡易安全性試験・動態試験および物性・製剤検討に用いる候補配列の大量合成を実施した。

④ 簡易安全性試験・動態試験および物性・製剤検討	④ 達成度:100% 簡易安全性試験・動態試験および物性・製剤検討を実施し、候補品は GLP 試験に移行出来ることを確認した。
--------------------------	---

②今後の展開

福山型筋ジストロフィー(FCMD)は、日本人に多い遺伝性疾患で、1,000～2,000 人程度の患者がいると推測されている。症状は、ディシェンヌ型筋ジストロフィーより重篤であるが、現在有効な治療法はなく、核酸医薬による治療が最も早期実現性が高いと考えられる。我々は、本候補品の GLP 試験を早期に実施し、臨床試験へ進めるとともに、医薬品開発をサポートする基礎研究を継続し、抗体に次ぐ次世代医薬品である核酸医薬による治療法開発を行う。

3. 総合所見

- ・ 希少疾患であるが、社会的意義が高い課題であり、大学のシーズをもとに企業の技術を応用して発展させ、候補品を得て、本格開発が可能なレベルに達したことは高く評価できる。
- ・ 大学では臨床用のバイオマーカーも検討されており、開発の進むことが期待される。
- ・ 企業は、希少疾患を対象に核酸医薬の開発に意欲的に取り組んでおり、FCMD 患者に対する治療薬が、より早期に開発され、上市されることが強く望まれる。