

シンポジウム

1. 核酸医薬治療の最前線

司会 東京医科歯科大学脳神経内科 横田 隆徳
司会 聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科 新井 文子

司会者のことば

核酸医薬治療とは、DNAやRNAなど遺伝情報を担う物質「核酸」を、治療手段として用いる治療の事を指す。蛋白質のみならず、これまでの医薬品では標的にできなかったmRNA、microRNAも標的対象になり得、以下の利点がある。

- ①特定の遺伝子やRNAを標的にすることで、病気の原因そのものに根本的にアプローチできる。
- ②標的対象の自由度が高く、結果多くの疾患が対象となり得る。
- ③標的に対する高い特異性を持ち、副作用を最小限に抑えることが可能である。
- ④個別化医療への寄与：患者ごとの遺伝的背景に合わせて治療をカスタマイズできる可能性がある。

そのため、これまで難治とされてきた疾患の治療薬として大きく期待されている。本シンポジウム「核酸医薬治療の最前線」では、5人のエキスパートに最新のトピックスをお話しいただく。まず、高知大学の北岡裕章先生と信州大学

の関島良樹先生が、遺伝性ATTRアミロイドーシスの原因蛋白質であるトランスサイレチン(TTR)遺伝子を標的としたsiRNA治療薬について講演される。東京医科歯科大学の永田哲也先生にはDuchenne型筋ジストロフィーに対する核酸治療について、最新の開発状況をお話しいただく。りんくう総合医療センターの山下静也先生には高LDLコレステロール血症PCSK9を標的としたsiRNA治療薬の最新の知見を伺う。名古屋大学の佐橋健太郎先生は、希少難治性疾患の代表である脊髄性筋萎縮症に対するアンチセンス核酸治療について解説いただく。最後に、ハーバード医科大学の中山東城先生からは、神経希少疾患に対するアンチセンス核酸治療の可能性について総括をしていただく。

講演を通じ、核酸医薬の現状と将来性の認知が進み、臨床応用への着実な一步を踏み出すことを確信する。会員、特に将来を担う若手医師にぜひ会場に足をお運びいただき、実り多い時間を過ごしていただきたい。

1) 遺伝性ATTRアミロイドーシスに対するsiRNA治療

¹⁾ 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

²⁾ 信州大学バイオメディカル研究所

³⁾ 高知大学医学部老年病・循環器内科学講座

関島 良樹^{1) 2)} 北岡 裕章³⁾

ATTRアミロイドーシスは、トランスサイレチン (TTR) を前駆タンパクとする全身性アミロイドーシスで、遺伝性 (ATTRv) と野生型 (ATTRwt) に分類される。ATTRvは、TTR遺伝子変異に起因する常染色体顕性遺伝の疾患で、多発ニューロパチーと心不全が主な病態である。本邦の患者数は1,000名程度と推測される。本症に対する疾患修飾療法として1990年代から肝移植が実施され患者予後が劇的に改善したが、侵襲性や適応患者が限定されるなどの問題があった。2000年代に入りTTR四量体の不安定化が本症の原因であることが明らかになり、TTR四量体安定化薬であるタファミジスの有効性が証明され、2013年に本邦で認可された。しかし、肝移植やTTR四量体安定化薬のみでは疾患の進行を完全には抑制できないなどの課題が残っていた。

本症は典型的な毒性機能獲得型の疾患であり、また動物モデルでTTR遺伝子をノックアウトしても明らかな表現型を呈さないことが知られてい

た。また、TTRのほとんどが肝臓で産生されるため薬剤送達が比較的容易であることから、本症は遺伝子サイレンシングの手法を用いた核酸医薬の良い標的であると考えられていた。このような背景から、TTR mRNAを標的とした低分子干渉RNA (siRNA) 製剤であるパチシランが開発され、本剤が血中TTR濃度を約80%低下させ、末梢神経障害の進行を停止させることが示された。パチシランは世界初のsiRNA治療薬として2019年に本邦で認可された。本剤は、心臓の構造的・機能的改善をもたらすことも報告されている。さらに、2022年に第2世代siRNA製剤であるプトリシランも認可された。本邦未承認であるが、アンチセンス核酸薬であるinotersenとeplontersenの有効性も証明されている。

ATTRvの治療は、高齢者のcommon diseaseであるATTRwtにも応用されている。ATTRアミロイドーシスは治療可能な疾患であり、早期診断・治療が以前にも増して重要になっている。

2) Duchenne型筋ジストロフィーに対する核酸治療

東京医科歯科大学核酸・ペプチド創薬治療研究センター 永田 哲也

Duchenne型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy : DMD) はジストロフィン遺伝子の異常により、ジストロフィンが欠損するX連鎖性の遺伝性筋疾患である。出生男児3,500~6,000人に一人が発症し、幼児期に筋力低

下を認め思春期には歩行不能となる。進行性であり、20~30歳台にかけて呼吸不全、心不全で死亡する。2016年9月、米国食品衛生局、DMDに対してエクソン・スキップを機序とする核酸医薬品EXONDYS 51 (eteplirsen) を迅速承認した。変異によりout-of-frameになっているジストロフィンmRNA前駆体に対して核酸医薬品を投

各演者の略歴は129~131頁に記載

与することでスプライシングを制御し、エクソン51スキップをさせる。これによりin-frame変異の短縮型のジストロフィンが発現回復する。DMDに対する初の疾患修飾薬である。2020年は筆者らが開発したエクソン53スキップの治療薬VILTEPSO (viltolarsen)が国内初の核酸医薬品として承認され、米国でも承認されている。これはeteplirsenと同様にモルフォリノ核酸を用い

た治療薬である。これまでDMDに対しては4種類のエクソン・スキップ（いずれもモルフォリノ核酸）が承認されており、これ以外にも核酸にリガンドを結合させた新たなエクソン・スキップ治療薬等の開発が進行中である。今回はエクソン・スキップの原理、これまで研究の成果、および進行中の臨床試験の現状に触れ、今後の課題を概説する。

3) 高LDLコレステロール血症に対するsiRNA治療薬インクリシラン

地方独立行政法人りんくう総合医療センター 山下 静也

高LDLコレステロール(LDL-C)血症は冠動脈疾患の発症を増加させ、特に遺伝性の家族性高コレステロール血症(FH)では著明な高LDL-C血症と早発性冠動脈疾患を発症するために、早期発見・治療が重要となる。日本動脈硬化学会では「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」を発行し、冠動脈疾患・アテローム血栓性脳梗塞の一次予防・二次予防のための脂質管理目標値を設定した。高LDL-C血症にはスタチン、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬等が使用されるが、LDL-C管理目標値を達成した患者は必ずしも多くない。インクリシラン(INC)は肝臓のPCSK9産生を減らしてLDL受容体分解を防ぎ、LDL-Cを低下させるFirst in classのsiRNA製剤である。海外の試験では初回皮下投与、3カ月後、以降は6カ月毎の投与でINCは持続的なLDL-C低下効果を示した。日本人の高コレステ

ロール血症患者におけるINCの効果、安全性を検討するため、ORION-15(多施設共同、第II相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化)試験(NCT04666298)が行われた。心血管イベントリスクが高いLDL-C高値の日本人患者を対象に、INCを1年間投与し、有効性、安全性、忍容性を評価した。312人の成人日本人患者を4群(INC Na塩300mg, 200mg, 100mgまたはプラセボ)に分け、INCをDay 1, 90, 270に皮下投与した。主要評価項目はDay 180のLDL-Cの治療前値からの変化率とした。INCはプラセボに比し用量依存性にLDL-Cを低下させ、300mg投与後Day 180でLDL-Cは65.3%低下した。INCは半年に1回の投与で持続的にLDL-Cを低下させ、AEsやSAEsの頻度は各群で有意差はなく、心血管リスクが高いLDL-C高値の日本人患者に有効で安全性も問題なかった。

4) 脊髄性筋萎縮症に対するアンチセンス核酸治療

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 佐橋健太郎

スプライシングはRNA・タンパク質の発現・機能調節に関わる転写後プロセッシングである。

一本鎖アンチセンス核酸(ASO)は核酸修飾技術の進歩により、個体組織における標的RNA

配列特異的なスプライシング制御と、高い生体忍容性を取得し、治療法開発のツールとして活用されている。

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は常染色体劣性 (潜在) 遺伝形式をとり、SMN1 機能欠失変異を原因とする単一遺伝子疾患である。発生率は出生約 1 万人に 1 人であり、疾患修飾薬開発以前は乳児死亡最多の遺伝性疾患であった。SMNタンパク質欠乏による運動ニューロン変性に伴い、四肢近位筋・体幹筋の萎縮、呼吸不全がみられる。SMAではSMN1 重複遺伝子であるSMN2 が重要な疾患修飾遺伝子であり、SMN2 RNA エクソン 7 の選択的スプライシングの制御を通じ、SMNの発現回復をもたらすASOの開発が進められた。我々は企業と連携し、培養細胞系などにおけるスクリーニングにより全長型SMN2 RNA産生を大幅に誘導するASOを同定した。続いてモデルマウスにおいて、ASOの効率的な組織内SMN2 スプライシング是正とともに、神経

病理と運動機能、生存期間の改善が得られた。カニクイザルにおける非臨床安全性薬理試験の後、乳幼児及び小児対象の臨床試験が進められ、生命予後、運動機能獲得に対し明確な有効性が示された。また患者組織における有効ASO濃度、SMN発現誘導も確認された。ASO (薬剤名: ヌシネルセン) は 2016 年にSMA初の疾患修飾薬として、米国を端緒にEU、日本と各国で順次認可を受けた。さらに発症前新生児を対象とした試験により、早期投与の早急かつより高い効果が示されており、早期診断のための新生児マススクリーニングの整備が進められている。

一方、長期罹病例では著しい機能低下がみられ、治療介入の判断に資する根拠が不足しており、有益性と治療に伴う患者負担、医療経済面も考慮した検証が望まれる。そこで我々はオールジャパン体制の成人患者レジストリ研究 (jREACT-SMA) を立ち上げており、適正治療に関するエビデンスの創出を目指している。

5) 神経希少難病に対する核酸治療薬

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野

²⁾ 東京医科歯科大学核酸・ペプチド創薬治療研究センター (TIDE)

中山 東城 ^{1) 2)}

近年の核酸医薬の基盤化学技術の進歩とともに、神経希少難病に対するアンチセンス核酸 (ASO) や siRNA 医薬による治療はここ数年でより現実的なものとなった。今日までに脊髄性筋萎縮症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対し、複数の核酸医薬が臨床で使われている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対しては、Eteplirsen を始めとして、Golodirsen、Casimersen、日本で開発された Viltolarsen の 4 種類のモルフォリノ型核酸が上市されている。脊髄性筋萎縮症に対する Nusinersen は、髄注型の初の FDA 承認薬となった。トランスサイレチ

横田 隆徳 ^{1) 2)}

ン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対しては、ASO 医薬 Inotersen に加え、初の siRNA 医薬の Patisiran が認可されている。また、遺伝性筋萎縮性側索硬化症に対しては、家族性 ALS の最も頻度の高い原因遺伝子の一つである SOD1 を標的とした Tofersen が 2023 年 FDA で承認を受け、米国で使用が開始されている。

上市前の臨床試験としては、FUS 遺伝子を標的とした筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、難治性てんかんのドラベ症候群、筋強直性ジストロフィーなどの神経難病に対して開発が進められている。また、近年、対象患者数が少ないため通常の治験が難しい超希少疾病に対し

て核酸医薬による迅速な創薬を行い，臨床試験として実際の患者さんに投与するという超個別化医療 (N-of-1 創薬) の試みが米国を中心に展開されている。この新しいタイプの個別化医療が欧米で試みられている背景には，ゲノム技術の進歩によって遺伝学的診断のついた難病患者の多くに根本的な治療法がない現状に加え，他の

モダリティに比べて短時間で製剤化が可能である迅速性が要因であると考えられる。

既存核酸医薬の有効性を踏まえると，核酸医薬による神経希少難病疾患に対する治療アプローチは今後も有望な治療モダリティと考えられる。今後多くの神経希少難病に対して核酸医薬治療が実現することを期待したい。