

神経難病新聞

No17

神経難病と核酸医薬治療

難病医療等嘱託医 足立 克仁

1. はじめに

遺伝子治療については、核酸医薬治療からベクターを用いた遺伝子治療まで様々である。今回は神経難病と核酸医薬治療について取り上げる。

数年前に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸医薬のスピンラザ（ヌシネルセン）が登場した。すなわち、米国の神経学会で SMA の Werdnig-Hoffmann 病の患者さんがスピンラザにより、立って歩くことが出来るようになったとのことが示された。

また Duchenne 型筋ジストロフィーのアンチセンス核酸医薬のビルテプソ（ビルトラルセン）が市販されるに至った。この治療効果については、症状の改善や進行を遅らせることが可能であり、今後重篤な疾患が軽症化する時代を待ち望むところである。ここでは研究進歩が目覚ましい核酸医薬について述べる。

2. 分類\*

アンチセンス核酸をはじめとする核酸医薬は、従来の低分子医薬や抗体医薬が標的とできない分子（核酸）を治療の標的とするため、これまで治療困難であった希少疾患や難治性疾患に対する新規治療薬として期待されている。これまでのところアンチセンス法の開発が一步先をすすんでおり、今後も新しい医薬として市販される。

表1 核酸医薬の分類

	アンチセンス	siRNA	アプタマー	ヘテロ核酸
構造	1本鎖DNAまたはRNA	2本鎖RNA	1本鎖DNAまたはRNA	2本鎖DNA/RNA
塩基長	12~30	20~25	26~45	12~30 <sup>1)2)</sup> *
標的	mRNA Pre-mRNA miRNA	mRNA	タンパク質	mRNA Pre-mRNA miRNA
作用機序	mRNA分解 スプライシング制御 miRNA阻害	mRNA分解	機能阻害	mRNA分解 スプライシング制御 miRNA阻害

\* アンチセンスと同程度の塩基長と考えられる。

3. 開発の現状\* 脳神経内科疾患では下記が開発されようとしている。

表2 神経内科疾患に対する核酸医薬の開発の現状

疾患	投与経路	標的遺伝子	核酸医薬の種類	開発名	開発企業	開発段階
Duchenne型筋ジストロフィー	静脈投与	DMD	アンチセンス	Eteplirsen	Sarepta Therapeutics	承認
脊髄性筋萎縮症	髄腔投与	SMN2	アンチセンス	Nusinersen	IONIS Pharmaceuticals	承認
家族性アミロイドーシス	皮下投与	TTR	アンチセンス	Inotersen	IONIS Pharmaceuticals	承認
	静脈投与	TTR	siRNA	Patisiran	Alnylam Pharmaceuticals	承認
			アンチセンス	IONIS-HTTRx	IONIS Pharmaceuticals	Phase1/2
Huntington病	髄腔投与	HTT	アンチセンス	WVE-120101 WVE-120102	WAVE Life science	Phase1/2
筋萎縮性側索硬化症	髄腔投与	SOD1	アンチセンス	IONIS-SOD1Rx	IONIS Pharmaceuticals	Phase1/2

4. 治療の各論

1) 脊髄性筋萎縮症\*：2016年に本症に対するアンチセンス医薬であるスピンラザがFDAに承認された。責任遺伝子である SMN1 遺伝子と、修飾遺伝子として SMN2 遺伝子が存在し、これはスプライシング過程で、大半はエクソン7をスキップする。このスピンラザは SMN2 遺伝子におけるエクソン7のスキップ抑制を目指している。

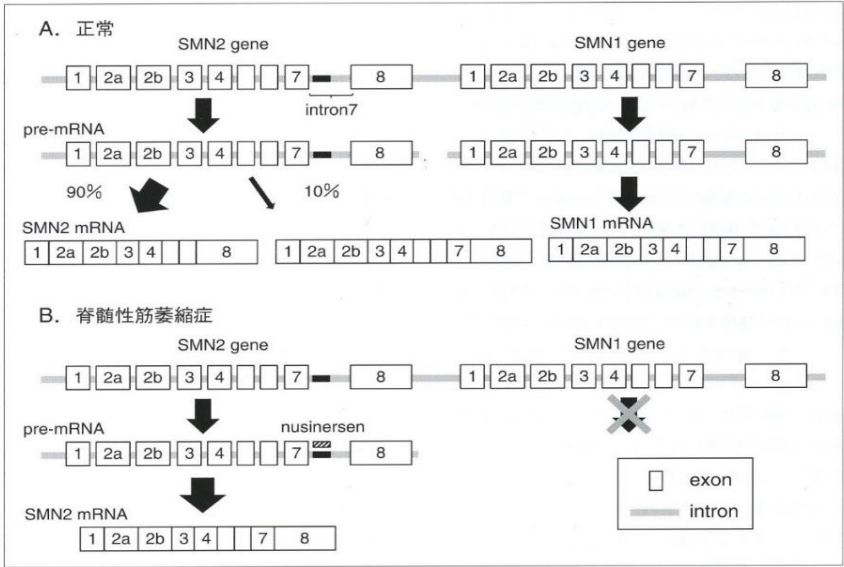


図4 Nusinersenの作用機序

A：正常では90%のSMN2 pre-mRNAはスプライシングにより exon7 が除かれた mRNA となる。  
B：SMN1 遺伝子が機能しない SMA において、nusinersen は intron7 に存在する splicing silencer に結合して exon7 が mRNA に残るようにし、SMN2 から全長の mRNA が産生されるようになる。

\* 大原正裕、他：核酸医薬総論とヘテロ2本鎖核酸. 神経内科 2018; 89:510-517

2) Duchenne 型筋ジストロフィー\*\*：原因遺伝子はX染色体（Xp21.2）に位置し、完全長のジストロフィン蛋白質は79個のエクソンで構成される。

本症に対する治療戦略で一番期待されているのが、25塩基程度の核酸医薬であるアンチセンス核酸を用いたエクソン・スキップ治療である。

[エクソン51スキップ治療薬の開発]（一口メモ参照）

Duchenne 型の13%程度が治療対象になりうる。米国が開発を進めているモルフォリノ・アンチセンス核酸（エテプリセン）である。

[エクソン53スキップ治療薬の開発]（一口メモ参照）

国産初のアンチセンス核酸で、エクソン51に次いで対象者の数が多い（ビルトラルセン）。

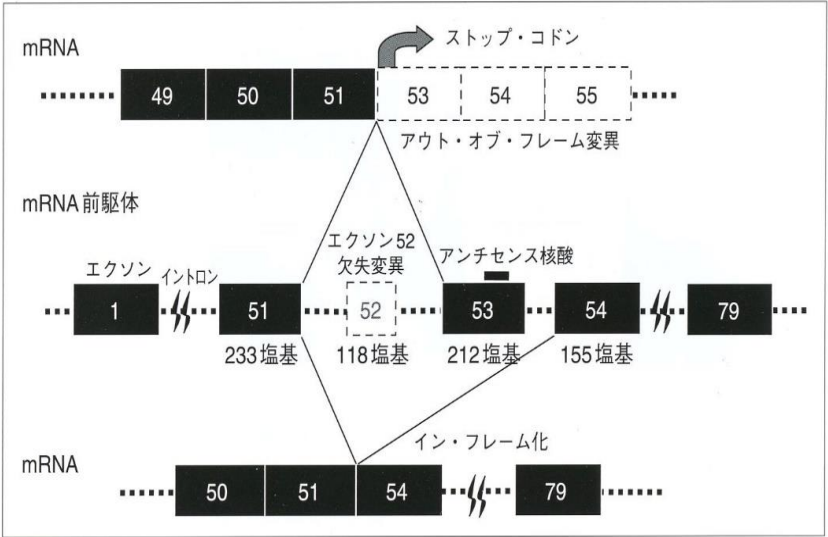


図1 エクソン52欠損DMD患者を対象にしたエクソン53スキップ

エクソン52欠損変異(118塩基の欠失)はアウト・オブ・フレーム変異であるため、ジストロフィン筋細胞膜から消失する。一方、エクソン53スキップを行うと、エクソン52+53を欠くことになり(118+212=330塩基)、エクソン54からアミノ酸の読み枠が回復し、やや短い機能を持つジストロフィンが筋細胞膜に回復する。

\*\* 青木吉嗣、他：Duchenne 型筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療法。神経内科 2018;89:525-530

[エクソン45スキップ治療薬の開発]（一口メモ参照）

複数のエクソンを欠失した本症も対象となりうることから、現在開発中である。

5. 実際の治療

現在、国立病院機構病院では、Duchenne 型筋ジストロフィー症例において、核酸医薬である国産初のアンチセンス核酸を用いたエクソン53スキップ治療薬（ビルトラルセン）が使用されている。

Duchenne 型筋ジストロフィー全ての症例に適応されるのではないが（一口メモ）、これまで夢の治療であった疾患修飾療法であり、患者・家族から、また本症に携わっている医療関係者からの期待は大きい。

[一口メモ]

1.DMD 変異型に対するエクソン・スキップの適応性

対象エクソン	修復可能なエクソン欠失パターン	変異全体に占める割合 (%)	
		Leiden	Remudy
51	45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52, 52-63	13	10.7
45	12-44, 18-44, 44, 46-47, 46-48, 46-49, 46-51, 46-53, 46-55	8.1	9.1
53	43-52, 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52	7.7	8.8
44	14-43, 19-43, 30-43, 35-43, 36-43, 40-43, 42-43, 45, 45-54	6.2	4.7
46	21-45, 45, 47-54, 47-56	4	3.1
52	51, 53, 53-55	4	2.9
50	51, 51-53, 51-55	4	2.3
43	44, 44-47, 44-49, 44-51	3	2.8

1. Aartsma-Rus A., Hum Mutat., 2009  
2. Remudy, NCNP

永田哲也：エクソン・スキップ治療の臨床試験の現状について。Remudy 通信, 第11号 2014年6月

6. おわりに

わが国では、Duchenne 型筋ジストロフィーを対象とした核酸医薬品開発で得られたノウハウと治験実施基盤により、脊髄性筋萎縮症に対するスピナラザ<sup>TM</sup>（ヌシネルセン）が開発されたほか、筋強直性ジストロフィーなどの遺伝性筋疾患のみならず、家族性筋萎縮性側索硬化症などの遺伝性神経変性疾患にも応用されつつある。

祝 20周年

6月16日、難病患者団体である「とくしま難病支援ネットワーク」が20周年を迎え、記念総会が開かれました。

国会議員、知事（代理）、県議会議員も参加し、関係者と連携した難病対策の推進を確認しました。

遺伝子治療のイメージ

子どもの頃、遺伝子技術が「優れた人」を生み出す技術として描かれたアニメを見て、「夢の技術」であると同時に「怖い技術」というイメージが植え付けられていました。

今回の記事で、遺伝子治療の状況や患者・家族の希望となっていることを知り、そのイメージも変わりました。社会が求めている技術には資金も人も集まります。正しい情報を知ること、伝えることの大切さを感じました。

<健康寿命推進課 がん・疾病対策担当 係長 T.T>