

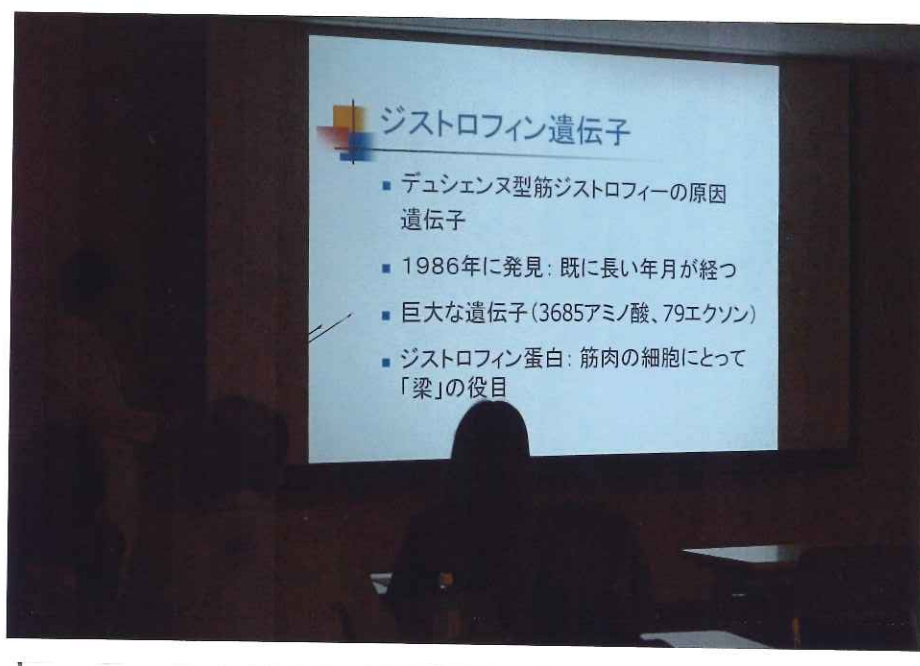
療育研修会実施状況

治験の現状および

講座名 最新の治療について (奈良) 支部 参加数 20 名

実施場所 独立行政法人奈良医療センター

事業の実施状況写真



実施を終えて (感想等)

講義の始めは、我々素人にもわかりやすく、筋ジストロフィーの病気の種類、原因、基礎知識を重点して話を進めてくれ非常にわかりやすかった。中盤から後半にかけては専門的な知識をよりわかりやすく解説をしながら現在の治験の進捗を話してくれた。ただ残念なことに一番進んでいたと思われる治験はあまりいい結果が出ていないとのことであったが、次々と様々な手法の治験を実施していくという情報があるため、落胆をせずに新たなものに目を向けてほしいとのことだった。

講演

「治療の現状および最新の治療について」

資料

2013/11/18

講師 松村 隆介

(平成25年11月24日の研究会)

デュシェンヌ型筋ジストロフィー
の治療法開発の動向

神経内科 松村隆介

デュシェンヌ型筋ジストロフィー：
将来の治療法

1. 遺伝子治療
2. 再生医療
3. 新薬

写真

スライドにして講演

ジストロフィン遺伝子

- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因遺伝子
- 1986年に発見：既に長い年月が経つ
- 巨大な遺伝子(3685アミノ酸、79エクソン)
- ジストロフィン蛋白：筋肉の細胞にとって「梁」の役目

デュシェンヌ型の遺伝子異常

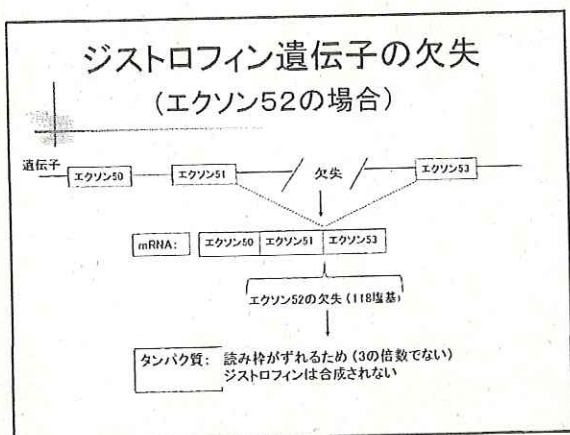
- 欠失：約60%(遺伝子の一部分が欠けている)
- 重複：約10%(遺伝子の一部分が余分にある)
- 点変異：約30%(遺伝子の1箇所が変化している)

欠失

- ジストロフィン遺伝子：
79個のエクソン(部分)に分けられる
- 患者個々によって、欠失の場所が違っている！
例) 患者A: 52番目が欠失
患者B: 8番目~16番目が欠失

遺伝子の基礎知識

- 遺伝子：A、G、T、Cの4種類の塩基が、暗号のように並んでいる
- 遺伝子の配列から、塩基3つずつ順に読みとって(読み枠)、タンパク質を作る
→ 塩基の数は、3の倍数でなければならない



欠失

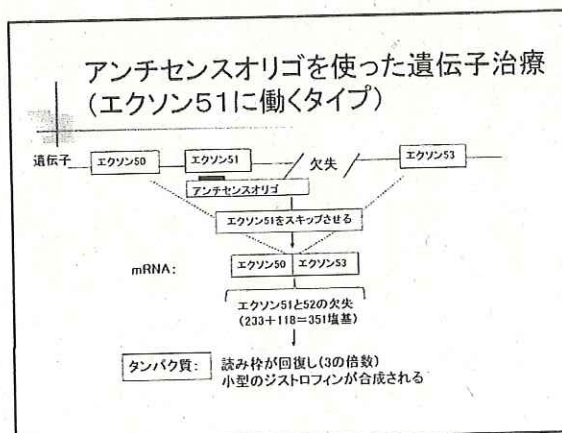
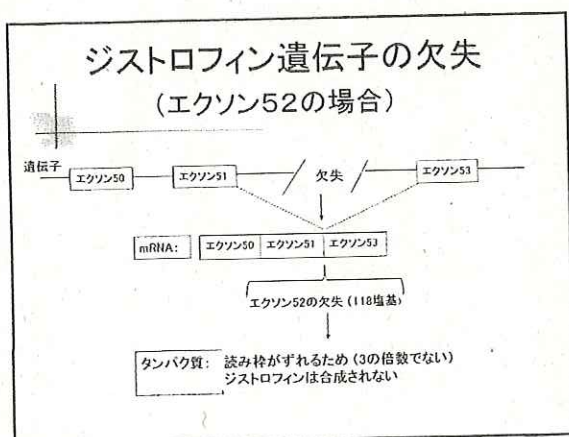
- 遺伝子の一部分が欠けている
- そのため、ジストロフィン蛋白がうまく作れない
- 筋肉が壊れる

筋ジストロフィーの遺伝子治療

- 技術的に難しい面がある (巨大な遺伝子のため、修復が難しい)
- 最も期待される方法として 「アンチセンスオリゴ」を使った遺伝子治療
- 世界中で臨床試験がいくつも進行中

アンチセンスオリゴを使った遺伝子治療

- 「アンチセンスオリゴ」:
遺伝子に似た人工的な化合物
- 患者に注射することで、欠失のあるジストロフィン遺伝子を一部修正することが出来る
- デュシェンヌ型をベッカー型に変える (軽症化する)



遺伝子治療： アンチセンスオリゴの臨床試験

- 最も臨床試験が進んでいるのは
 - ・エクソン51に働くタイプ
 - ・3種類のアンチセンスオリゴで試験
 - ・いずれも主に海外で実施

臨床試験の流れ

- 第I相試験：健康成人に対して、薬の安全性の確認、薬の吸収・排泄などを調べる（ごく少数の患者に投与することもある）
- 第II相試験：少数の患者に対して、薬の安全性、有効性を調べる（適切な投与量を調べる目的もあり）
- 第III相試験：多数の患者に対して、薬の有効性、安全性、投与量などを検証する

アンチセンスオリゴの臨床試験 ① PRO-051

- 12名の筋ジス患者
 - アンチセンスオリゴ(PRO-051)を半年間、週1回皮下注射
 - 筋肉にジストロフィン発現確認
 - 6分間歩行の改善
- ⇒ 患者数を多くした第III相試験へ

「筋ジストロフィー治療の 世界治験に日本が参加」

- 2011年1月の新聞報道
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する遺伝子治療の臨床試験(第III相試験)
- 5歳以上の歩行可能な筋ジス患者
- 18カ国180名に実施する計画
- 日本からも患者が参加

アンチセンスオリゴの臨床試験 ② AVI-4658

- 19名の筋ジス患者
 - アンチセンスオリゴ(AVI-4658)を12週間、週1回静脈注射
 - 筋肉にジストロフィン発現確認
 - 6分間歩行の改善は認めず
- ⇒ 投与量を増やした臨床試験を計画

アンチセンスオリゴの臨床試験 ③ Eteplirsen

- 12名の筋ジス患者
 - アンチセンスオリゴ(Eteplirsen)を1年間、週1回静脈注射
 - 筋肉にジストロフィン発現確認
 - 6分間歩行の改善
- ⇒ 患者数を多くした第III相試験を計画

エクソン51に働くアンチセンスオリゴ

- 欠失患者の約20%に有効
- = 全患者の約12%に有効
- それ以外の患者にはどうする？
- 他のエクソンに働くアンチセンスオリゴが次々に開発中

他のエクソンに働くアンチセンスオリゴ

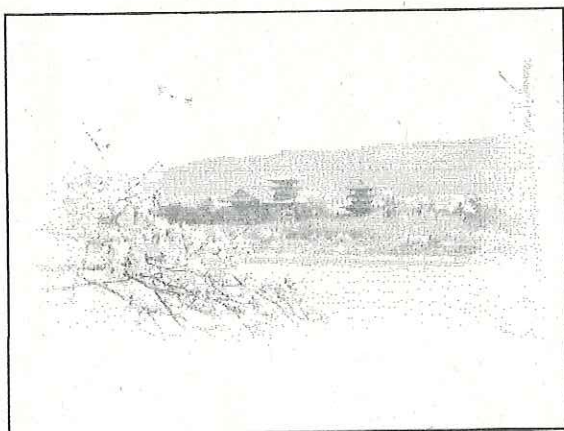
- エクソン44: 第I/II相試験中(海外)
- エクソン45: 第II相試験開始へ(海外)
- エクソン53: 第I相試験開始へ(海外・日本)

アンチセンスオリゴの臨床試験: エクソン53に働くタイプ

- 国立精神・神経医療研究センターが、日本新薬株式会社と共同で実施
- 2013年7月開始
- 第I相試験: 10名の筋ジス患者を予定
- 将来的にうまくいけば、全患者の約8%に有効となる

国立精神・神経医療研究センターの基礎的研究(2012年)

- エクソン45~55全体に働くアンチセンスオリゴを開発
- 欠失患者の約60%が対象
- = 全患者の約36%が対象
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウスの静脈に注射
- 筋力がある程度改善



再生医療とは

- 病気で障害されている部位(筋肉)に新しい筋細胞を「移植」する
- 失われた機能を取り戻す
- 移植するための筋細胞を作るのにiPS細胞を使う

iPS細胞(人工多能性幹細胞)

- 「万能細胞」: 身体中の様々な細胞を作ることが出来る
- 2006年、京大の山中教授らが、ネズミの皮膚細胞からiPS細胞を作ること成功
- 2007年、ヒトの皮膚細胞からiPS細胞を作ること成功

iPS細胞

- 個々の患者さんから皮膚の細胞を採取
 - 特殊な遺伝子3~4種類を導入
 - iPS細胞が出来ると
 - 特定の条件下で培養することで、「患者さん自身の筋細胞」が作れる

iPS細胞(2)

- 2008年アメリカのグループ:
デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者からiPS細胞を作製
- ただし、再生医療として使うには問題あり:
このiPS細胞は、ジストロフィン遺伝子に異常がある
 - 正常な筋細胞として働かない

鳥取大学のグループ(1)

- 「ヒト人工染色体ベクター」の開発:
巨大な遺伝子でも細胞に導入することができるようになった
 - これを使い、遺伝子治療とiPS細胞の技術をうまく融合させることに成功

鳥取大学のグループ(2)

- 外国の筋ジス患者から皮膚細胞を採取
 - ヒト人工染色体ベクターを使い、正常のジストロフィン遺伝子を導入
 - その皮膚細胞からiPS細胞を作製(正常のジストロフィン遺伝子を持つ)
 - マウスに移植
 - 筋肉の細胞が出来た(患者自身の細胞であり、ジストロフィン蛋白も陽性)

筋ジストロフィーの再生医療

- 筋ジス患者から皮膚細胞を採取
 - 正常のジストロフィン遺伝子を導入
 - その修復された細胞からiPS細胞を作り、さらに筋肉の元になる細胞へ変化させる
 - 患者に移植(注射)
- という方向で研究が進むと思われる

iPS細胞による臨床研究(網膜)

- 理化学研究所により世界初の実施
- 2013年8月より開始
- 対象: 眼の病気(加齢黄斑変性症)の患者6人
- iPS細胞から網膜の細胞を作り、移植する(移植は、早くても来年夏頃)

iPS細胞による再生医療の今後

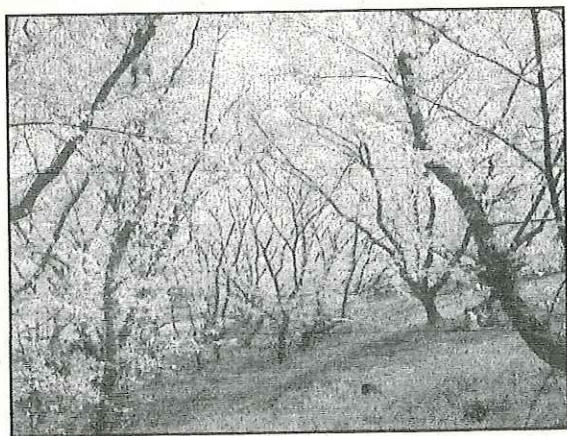
- 網膜の臨床研究が成功すれば
- ⇒ 次は、おそらく(国内では)
 - 脳: パーキンソン病
 - 脊髄: 脊髄損傷
 で臨床研究が実施されるだろう
- ⇒ それらが成功すれば、筋ジスでも実施されていくだろう

iPS細胞臨床研究の実施目標 (文部科学省 2012年)

- 網膜(加齢黄斑変性症): 1~2年後
- パーキンソン病: 5~7年後
- 脊髄損傷: 5年以内
- 筋ジストロフィー: 7年後以降

再生医療

- 根本的な治療方法になりうる
- 可能性・将来性は大きいですが、実用化にはまだ検証すべきことが多数あり
→ 実現には時間がかかる
- ただし、世界中で非常に活発に研究が行われている(ノーベル賞もとった!)



デュシエンヌ型の遺伝子異常

- 欠失: 約60%(遺伝子の一部分が欠けている)
- 重複: 約10%(遺伝子の一部分が余分にある)
- 点変異: 約30%(遺伝子の1箇所が変化している)

点変異

- 遺伝子の1箇所が変化している
- 全患者の約20%は、ナンセンス変異(停止信号に変化する)
 - ジストロフィン蛋白の合成が途中で停止する
 - ジストロフィン蛋白が出来ない
 - 筋肉が壊れる

新薬の候補

- ナンセンス変異(停止信号)を無視させる薬があれば...
 - ジストロフィン蛋白の合成が途中で中止されない
 - 完全に近い(正常に機能する)ジストロフィン蛋白が出来る

新薬①: PTC124

- ナンセンス変異(停止信号)を無視させる
 - アメリカのベンチャー企業が開発
 - 内服薬
- ⇒ 海外で筋ジス患者で臨床試験(第II相試験)されるも、うまくいかず頓挫

新薬②: アルベカシン硫酸塩

- ナンセンス変異(停止信号)を無視させる
- 新薬ではなく、抗生物質として普段使用されている!
- 注射薬
- 神戸大学小児科: 臨床試験を開始

アルベカシン硫酸塩の臨床試験

- 神戸大学小児科が、国立精神・神経医療研究センターと共同で実施
- 第II相試験: 約20名の筋ジス患者を予定(4歳以上の歩行可能な患者)
- 将来的にうまくいけば、全患者の約20%に有効となるが...

まとめ

- 再生医療、遺伝子治療、新薬: いずれもまだ解決すべき問題が多くある
- しかし、世界中で精力的に研究が行われており、確実に前進している
- 実際、臨床試験がいくつも進行中
 - 将来、臨床の場で使える可能性あり