

201215030A

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する
エクソン53スキップ治療薬による
早期探索的臨床試験

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田伸一

平成25(2013)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する
エクソン53スキップ治療薬による
早期探索的臨床試験

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 武田 伸一

平成25 (2013) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する エクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験	----- 1
武田 伸一	
II. 分担研究報告	
1. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向	----- 17
武田 伸一	
2. エクソン53スキップによるDMD治療薬の 早期探索的臨床試験のプロトコール作成について	----- 27
永田 哲也	
3. ヒトジストロフィンのエクソン 53 における 一塩基多型の検討	----- 33
岡田 尚巳	
4. 症例集積性向上のための検討	----- 37
小牧 宏文	
5. エクソン・スキップ治療薬開発の考え方について	----- 39
立石 智則	
6. DMD歩行不能・可能者における薬物動態の検討	----- 43
村田 美穂	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 47
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 49

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
総括研究報告書

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する
エクソン 53 スキップ治療薬による早期探索的臨床試験

研究代表者	武田 伸一	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 トランスレーショナル・メディカルセンター センター長
研究分担者	永田 哲也	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 室長
	岡田 尚巳	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 室長
	小牧 宏文	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医長
	立石 智則	国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 臨床研究支援室長
	村田 美穂	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部 医長

研究要旨

エクソン 53 スキップによる Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬の開発を適切かつ効率的に進める上で、患者における安全性と有効性について早期に深い理解を得るために、第 I 相試験の初期に医師主導治験による早期探索的臨床試験を計画した。本薬が核酸医薬品であること、および対象疾患が DMD という希少疾病であること等に起因する特有の問題について、本試験の円滑な実施に資する知見を集積することを目的に検討を行い、以下の結果を得た。

1. DMD 患者に対するエクソン 53 スキップ治療薬の早期探索的臨床試験を実施するにあたり、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向を検討した。現時点では、第 I 相試験開始に必要な非臨床試験項目およびその実施時期について明確な指針は示されておらず、個々の試験内容と規制当局の対応を注視するとともに、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言等のプロセスを踏むことが重要と考えられた。
2. エクソン 53 スキップによる DMD 治療薬の早期探索的臨床試験のプロトコール (治験実施計画書) 立案にあたり、これまでに得られた非臨床試験の結果、単施設で組み入れ可能な被験者数、および想定される最長投与期間・最高投与量などを考慮し、先行する類薬の臨床試験結果等も参考に検討を行った。最終的に PMDA に対して治験届出として提出予定のプロトコール案を作成した。
3. ゲノム上の一塩基多型がアンチセンス医薬品の標的配列に存在する場合、その有効性に影響が及ぶ可能性があることから、治験薬の標的となるヒトジストロフィン・エクソン 53 の一塩基多型について検索した。その結果、3 か所に一塩基多型を認め、標的配列にも一塩基多型が存在することが判明した。本治療薬の被験者に対しては、エントリー時のシーケンズ解析により一塩基多型を検索する必要があると考えられた。

4. 国立精神・神経医療研究センター病院に通院中の DMD 患者における、エクソン 53 スキップ対象者の頻度や年齢分布について調査した。対象者は DMD 患者全体の 9.9%であり、従来指摘されている頻度とほぼ同様であった。希少疾病に対する治験を行うには、患者登録、施設ネットワークなどを通じた患者集積性の向上が必要と考えられた。

5. DMD 患者に対するエクソン・スキップ治療薬の開発動向を調査し、当該治療薬の開発早期から検証的試験の考え方および課題について検討した。希少疾病医薬品の有効性の検証方法のあり方については、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を念頭に置きながらも、類薬の開発状況や新たに得られるエビデンス等を踏まえ、新たな試験デザインの可能性を常に模索することが重要であると考えられた。

6. エクソン・スキップ治療薬の臨床試験はこれまで歩行可能 DMD 患者が主な対象であったが、被験者数が限られる希少疾患であることもあり、今後は歩行不能患者も対象となる可能性がある。そこで歩行不能患者を組み入れる前提として、歩行不能・可能患者の両群における薬物動態について検討を行った。その結果、両群に大きな差はないと考えられ、設定する評価項目によっては歩行不能患者の組み入れは妥当と考えられた。

A. 研究目的

X 染色体連鎖性の遺伝形式をとり、致死性の筋疾患である Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) については長らく根治的な治療法の開発が待ち望まれてきた。アンチセンス・オリゴヌクレオチド (AO) を用いたエクソン・スキップ治療は、DMD に対する新規治療法として最も開発が先行している治療法である。我々は、筋ジストロフィーモデルイヌに対して、モルフォリノ AO の全身投与を行い、エクソン・スキップが筋ジストロフィーに対して有効な治療となり得ることを示した (Yokota et al. *Ann Neurol*, 2009)。次に、対象となる患者数が全 DMD の約 13%と最も多いエクソン 51 スキップについて、エクソン 52 を欠失した *mdx52* マウスを用いてモルフォリノ AO の静脈投与を行い、エクソン 51 スキップの有用性を報告した (Aoki et al. *Mol Ther*, 2010)。エクソン 51 スキップの対象者の割合は、DMD 患者の中で最も多く、すでに日本を含めたエクソン 51 スキップの国際共同治験が進行中である。次いで対象者が多いとされているのがエクソン 53 スキップで

あり、いくつかのグループが開発を表明しているが、2012 年度末の時点で臨床試験が開始されたとの報告はない。我々と日本新薬株式会社は、エクソン 53 スキップ治療薬の開発を念頭においた共同研究を開始し、ヒト筋細胞においてエクソン 53 スキップを起こす効果的なアンチセンス核酸の塩基配列を決定した (特許申請中)。さらに本配列をモルフォリノ製剤で合成し、エクソン 53 スキップの治験薬として開発を進めることとした。本治験薬をエクソン 53 スキップの対象となる DMD 患者由来細胞に暴露したところ、エクソン 53 のスキップとジストロフィンタンパク質の回復を確認した。またエクソン 53 スキップ自体の生体における効果は、マウスのエクソン 53 に最適化されたアンチセンス核酸を *mdx52* マウスに投与し、有効性を検証している。これらの結果から、本治験薬は、エクソン 53 スキッピングの治療対象となる DMD 患者のジストロフィン産生を回復させることにより、疾患の進行を抑制するとともに疾患状態の改善をもたらすと考えられた。本治験薬の DMD 患者における安全性と

有効性について早期に深い理解を得ることは、今後の開発を適切かつ効率的に進める上で重要である。我々は、この目的を達成することを意図して、第 I 相試験の初期に医師主導治験による早期探索的臨床試験を計画した。本研究は以上の背景を踏まえ、早期探索的臨床試験の実施にあたり、本治験薬が核酸医薬品であること、および対象疾患が DMD という希少疾病であること等に起因して生じる特有の問題について検討し、試験の円滑な実施に資する知見を集積することを目的として実施した。

B. 研究方法

1. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向

医薬品開発における非臨床試験の規制として当局から示されたガイドライン、および医薬品業界団体における検討を踏まえて示された提言等を参考に、核酸医薬品の臨床試験開始のために必要な非臨床試験およびその実施時期について検討した。

2. エクソン53スキップによるDMD治療薬の早期探索的臨床試験のプロトコール作成について

国立精神・神経医療研究センター内に設置されたプロトコール検討委員会において、早期探索的臨床試験の治験実施計画書の作成に向けた検討を行った。

3. DMDエクソン53におけるSNPの検討

ヒト遺伝子配列の公開データベースにもとづき、ヒトジストロフィン・エクソン53に存在する一塩基多型 (SNP) の検索を行った。

4. 症例集積性向上のための検討

国立精神・神経医療研究センター病院に

受診歴のある DMD 患者の診療録から後方視的に検討し、エクソン 53 スキップ対象患者数を抽出した。

5. エクソン・スキップ治療薬開発の考え方について

DMD 患者を対象としたエクソン・スキップ治療薬の臨床試験における実施状況を、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) の臨床試験登録データベース (<http://www.clinicaltrials.gov/>) より、試験デザイン、開発相、試験開始年、試験規模 (目標症例数)、投与方法、対象年齢について調査した。

6. 核酸医薬品のDMD歩行不能・可能者における薬物動態

DMD に対するエクソン 51 スキップ治療薬として治験が進行している 2'-OMe アンチセンス薬 Drisapersen (GSK2402968) の臨床試験では、被験者に歩行可能者と歩行不能者の両者が組み入れられている。本試験について公開されている情報に基づき、歩行可能者と歩行不能者間の薬物動態について検討した。

C. 研究成果

1. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向

現時点では、核酸医薬品の第 I 相試験開始に必要な非臨床試験項目および実施時期については、明確な指針が示されていないが、検討した文献に基づき、下記が必要な試験と考えられた。

1) 反復投与毒性試験

- 原則 2 種類のほ乳動物を用いて、臨床試験で予定している期間以上にわたり実施する
- ヒト以外の動物種では on-target の毒性評価が困難である
- 急性炎症反応の評価に、サイトカイ

ン、補体活性、血液凝固等の測定が有用である

- mRNA をターゲットとした場合、遅発的・蓄積的作用を考慮すべき

2) 遺伝毒性試験

- ICH S2 ガイドラインの標準的な組合せによって実施する

3) 局所刺激性試験

- 単回／反復投与毒性試験に組み込んで評価できる場合もあり

4) 免疫毒性試験

- 実施時期が明確でないが、実施したほうが望ましい

5) 安全性薬理試験

- コアバッテリー(中枢神経、心血管、呼吸器) 試験が必要

6) トキシコキネティクス試験

7) 薬物動態試験

- 薬物代謝、血漿タンパク質結合データおよび全身曝露データが必要である
- 有効成分(未変化体)としての濃度推移の検討が望ましい

2. エクソン53スキップによるDMD治療薬の早期探索的臨床試験のプロトコール作成について

主要な論点とその検討結果について以下に示す。

1) 投与方法に関する検討

本治験薬は核酸医薬品の配列としては first in human 試験であるが、モルフォリノ製剤としては類薬での投与実績があり、重篤な副作用は報告されていない。また臨床的有効性が確認されている投与経路・方法は、静注による複数回投与であることから、実際の投与経路に即した薬物動態データの収集が重要と考え、本試験では静注による複数回投与を行うこととした。

2) 投与量に関する検討

初回投与量については毒性試験の結果から、適切な用量を検討した。その結果、動物種間の体表面積換算係数および安全係数、ならびに類薬である Eteplirsen で確認されている安全性等を考慮して、初回投与量は 1.25 mg/kg と算出された。低用量群からそれぞれ 1.25, 5, 20 mg/kg のコホートを設定した。低用量のコホートから投与を開始し、同一被験者に反復静脈内投与を行い、当該コホートにおける安全性を確認後、次コホートへの投与を開始するデザインとした。

3) 投与期間に関する検討

モルフォリノ製剤である Eteplirsen の PI/IIa 試験の結果を踏まえ、薬効が同じと仮定した場合、投与量 10~20 mg/kg、投与期間 12 週間であれば、同様の有効性が期待できると考えら、本試験で投与される最大用量は 20 mg/kg とした。

4) ジストロフィン遺伝子の変異と組み入れ基準に関する検討

本試験では MLPA 法による検査結果等に基づいて、エクソン 53 スキップの適否を判断することとしているが、MLPA 法で同定出来ない変異を有する場合を想定し、被験者由来細胞を用いた *in vitro* アッセイで、治験薬の有効性(エクソン 53 スキップ、ジストロフィン発現)を確認できた場合に、最終的な組み入れ基準を満たすとした。また治験薬の標的配列に SNPs が存在した場合に、有効性評価が困難となる可能性を考慮し、エクソン 53 に遺伝子多型が含まれる場合は組み入れ除外とした。

5) 歩行不能 DMD 患者の組み入れに関する検討

本治験薬が次相試験に進む場合、歩行機能などの臨床的な改善が評価項目となるため、これらの評価に適した歩行可能な被験者は次相試験に組み入れら

れることが適切と考えられた。当センターに通院実績のあるエクソン53スキップ適応DMD患者数の調査結果も踏まえ、本試験では歩行不能者を原則として組み入れることとした。なお歩行可能者と歩行不能者の間において、薬物動態プロファイル、およびジストロフィン発現で評価した有効性が異なる可能性は少なく、歩行不能者を原則として組み入れる試験デザイン上の問題点はないと判断した。

3. DMDエクソン53におけるSNPの検討
ヒト遺伝子配列データベースの検索の結果、ジストロフィン・エクソン53においては下記の3か所にSNPが確認できた。うち一箇所については、治験薬の標的部位に存在していた。

rs200571671 c.7716G>A

rs1801188 c.7728C>T

rs72466581 c.7820A>T

4. 症例集積性向上のための検討

207名の診療録について調査し、MLPA法またはmultiplex PCR法を用いたジストロフィン遺伝子解析の結果から、エクソン53スキップ対象者（エクソン10-52、43-52、45-52、47-52、48-52、49-52、50-52、52欠失を有する患者）を抽出した。207名のうち21名がエクソン53スキップ対象者だった。歩行可能患者は12名であった。

5. エクソン・スキップ治療薬開発の考え方について

現在開発中のDMD患者を対象としたエクソン・スキップ治療薬は、Sarepta Therapeutics社のAVI-4658（Eteplirsen）、Glaxo Smith Kline社のGSK2402968（Drisapersen）であった。両者とも、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が行われ、

IおよびI/II相では安全性、PK、ジストロフィン発現を中心に評価し、II相およびIII相では主要又は副次評価で歩行機能が評価されていた。

6. 核酸医薬品のDMD歩行不能・可能者における薬物動態

歩行不能患者および歩行可能患者にDrisapersenを投与した際のAUC₀₋₂₄およびC_{max}について検討したところ、6.0 mg/kg以下の投与域においては歩行可能患者と歩行不能患者で類似したC_{max}およびAUC₀₋₂₄値が得られた。このことから両者の薬物動態について大きな差は存在しないと考えられた。

D. 考 察

1. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向

本治験薬は希少疾病医薬品（オーファン薬）であること、本邦では承認前例のないアンチセンス核酸医薬品であることなどを踏まえれば、従前の医薬品開発の考え方では対処しきれない側面が存在すると考えられる。実際に必要とされる非臨床安全性試験については、臨床試験開始前のPMDAとの対面助言が重要と考えられるため、本試験についてこれまでに薬事戦略対面助言を実施してきている。

2. エクソン53スキップによるDMD治療薬の早期探索的臨床試験のプロトコール作成について

プロトコール検討委員会の議論を踏まえて作成されたプロトコール概要は以下のとおりである。

主な選択基準

- 5歳以上18歳未満のDMD男児であること
- エクソン53スキップでイン・フレームに修正可能な変異を有するこ

と(欠失エクソンの例:43-52, 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52, 52)

- 原則として歩行不能であること
- 前脛骨筋からの生検が可能であること
- *in vitro* アッセイによりジストロフィン発現が確認できること

主な除外基準

- エクソン 53 に DNA 多型を有する
- 重度の心不全、呼吸不全を有する
- これまで他の治験薬の投与を受けている

デザイン

- 単一施設非盲検試験

投与量群

点滴静注、週 1 回 12 週間

- コホート 1 (1.25 mg/kg) 3 例
- コホート 2 (5 mg/kg) 3 例
- コホート 3 (20 mg/kg) 3-4 例

主な観察・検査項目

- 安全性 (有害事象および副作用)
- ジストロフィンタンパク質の発現 (免疫蛍光染色, ウェスタンブロット)
- エクソン 53 をスキップしたジストロフィン mRNA (RT-PCR, シーケンス)
- 被験薬の血漿中/尿中濃度

本プロトコールは、PMDA に対する治験届として提出される予定であり、承認後の試験計画概要については、臨床試験登録サイトで公開されることとなっている。

3. DMDエクソン53におけるSNPの検討

本治験薬の標的配列領域に、pre-mRNA との二重鎖形成を阻害する可能性のある SNP が報告されていることが判明した。一塩基の違いで結合能が 20 倍程度低下すると予測されるため、出現頻度は極めて低いですが、これらの多型を有する被験者

の場合、有効性評価が困難になるものと考えられた。そのため被験者のエントリー時にエクソン 53 のシーケンス解析を行い、一塩基多型を検索する必要があると考えられた

4. 症例集積性向上のための検討

エクソン 53 スキップ対象者は DMD 患者全体の 9.5% であり、従来指摘されている頻度とほぼ同様であった。早期探索的臨床試験、第 II 相、第 III 相試験という展開を考えると、今回把握できた患者数のみでは治験の継続は困難であり、患者レジストリー、治験ネットワーク等を活用し、患者集積性の向上を計りつつ、症例組み入れを検討する必要があると考えられた。

5. エクソン・スキップ治療薬開発の考え方について

DMD に対するエクソン・スキップ治療薬の開発において、ジストロフィンの発現増加を Proof-Of-Concept (POC) と捉えることは可能であるが、真のエンドポイントに近い運動機能の改善作用および障害の進行遅延作用を示すためには、評価方法および試験デザインの構築における困難が予想される。無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験の実施可能性を検討することが第一ステップであるが、相当の試験規模が要求されるため、国際共同試験を視野に入れた被験者リクルート・試験実施体制の整備が必須となる。一方、あるエクソン・スキップ治療薬が承認された場合、後続薬の開発においては検証的試験デザインの選択肢が増える可能性がある。エクソン・スキップとしての治療戦略が同じである場合、これらの違いが有効性および安全性評価に与える影響を考察した上で、既承認データの一部外挿を可能とするための試験デザインについて検討の余地はあると考えられる。

6. 核酸医薬品のDMD歩行不能・可能者における薬物動態

入手しうる情報に基づく検討では、歩行可能者と歩行不能者間の薬物動態はほぼ同一の傾向にあることが分かった。Drisapersen は腎排泄型の薬剤であり、DMD 患者では通常、歩行可能患者と歩行不能患者ともに腎機能に異常はないことから、投与後の消失半減期等の薬物動態には影響しないものと考えられた。薬物動態に関しては、歩行可能者と歩行不能者を一元化して評価可能と考えられた。

E. 結論

本研究は、エクソン 53 スキップによる DMD 治療薬の開発において検討が必要な、すべての事項を扱うものではないが、特に核酸医薬品をはじめとした極めて新規性の高い医薬品の開発、および筋ジストロフィーなどの希少疾病に対する医薬品開発において、共通して生ずると考えられる問題について検討を行った。その中でも知的財産管理上、開示可能な内容に限り報告したものである。今年度の研究により得られた結果は、以降の試験の実施における有用な知見として活用可能であり、着実な開発の進展につながるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

I 論文発表

<英文>

【欧文原著】

- 1) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Baba Y, Watanabe S, Takeda S, Okada T: Robust long-term transduction of

common marmoset neuromuscular tissue with rAAV1 and rAAV9. *Mol Ther-Nucleic Acids*. (in press)

- 2) Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Morita H, Nakajima T, Ozawa T, Aida I, Yonemochi Y, Higuchi S, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Ishihara T, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Yatomi Y, Nagai R, Komuro I: Prognostic impact of left ventricular noncompaction in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy - Prospective multicenter cohort study. *Int J Cardiol*. 2013 1.17, [Epub ahead of print]
- 3) Ito T, Ogawa R, Uezumi A, Ohtani T, Watanabe Y, Tsujikawa K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Yamamoto H, Fukada SI: Imatinib attenuates dystrophic condition in severe mouse dystrophy and inhibits both proliferation and fibrosis-marker expression in muscle mesenchymal progenitors. *Neuromuscul Disord*, 23:349-356, 2013
- 4) Tremblay JP, Xiao X, Aartsma-Rus A, Barbas C, Blau HM, Bogdanove AJ, Boycott K, Braun S, Breakefield XO, Bueren JA, Buschmann M, Byrne BJ, Calos M, Cathomen T, Chamberlain J, Chuah M, Cornetta K, Davies KE, Dickson JG, Duchateau P, Flotte TR, Gaudet D, Gersbach CA, Gilbert R, Glorioso J, Herzog RW, High KA, Huang W, Huard J, Joung JK, Liu D, Liu D, Lochmüller H, Lustig L, Martens J, Massie B, Mavilio F, Mendell JR, Nathwani A, Ponder K, Porteus M, Puymirat J, Samulski J, Takeda S, Thrasher A, Vandendriessche T, Wei Y, Wilson JM, Wilton SD, Wolfe

- JH, Gao G: Translating the genomics revolution: the need for an international gene therapy consortium for monogenic diseases. *Mol Ther*, 21: 266-268, 2013
- 5) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Activation of calcium signaling through Trpv1 by nNOS and peroxynitrite as a key trigger of skeletal muscle hypertrophy. *Nat Med*, 19:101-106, 2013
 - 6) Baba Y, Satoh S, Otsu M, Sasaki E, Okada T, Watanabe S: In vitro cell subtype-specific transduction of adeno-associated virus in mouse and marmoset retinal explants culture. *Biochimie*, 94:2716-2722, 2012
 - 7) Relucio J, Menezes MJ, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Colognato H: Laminin regulates postnatal oligodendrocyte production by promoting oligodendrocyte progenitor survival in the subventricular zone. *Glia*, 60:1451-1467, 2012
 - 8) Yokota T, Nakamura A, Nagata T, Saito T, Kobayashi M, Aoki Y, Echigoya Y, Partridge T, Hoffman EP, Takeda S: Extensive and prolonged restoration of dystrophin expression with vivo-morpholino-mediated multiple exon skipping in dystrophic dogs. *Nucleic Acid Ther*, 22:306-315, 2012
 - 9) Yamaguchi M, Ogawa R, Watanabe Y, Uezumi A, Miyagoe-Suzuki Y, Tsujikawa K, Yamamoto H, Takeda S, Fukada S: Calcitonin receptor and Odz4 are differently expressed in Pax7-positive cells during skeletal muscle regeneration. *J Mol Histol*, 43:581-587, 2012
 - 10) Yuasa K, Takeda S, Hijikata T: A conserved regulatory element located far downstream of the gls locus modulates gls expression through chromatin loop formation during myogenesis. *FEBS Lett*, 586:3464-3470, 2012
 - 11) Aoki Y, Yokota T, Nagata T, Nakamura A, Tanihata J, Saito T, Duguez SMR, Nagaraju K, Hoffman EP, Partridge T, Takeda S: Bodywide skipping of exons 45-55 in dystrophic mdx52 mice by systemic antisense delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109:13763-13768, 2012
 - 12) Ito M, Suzuki Y, Okada T, Fukudome T, Yoshimura T, Masuda A, Takeda S, Krejci E, Ohno K: Protein-anchoring strategy for delivering acetylcholinesterase to the neuromuscular junction. *Mol Ther*, 20:1384-1392, 2012
 - 13) Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M: Long-term effect repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 19:350-354, 2013
 - 14) Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord*, 23:84-88, 2013
 - 15) Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L, Bozi M, Barcikowska M, Crosiers D, Clarke CE, Facheris MF, Farrer M, Garraux G,

- Gispert S, Auburger G, Vilarinho-Güell C, Hadjigeorgiou GM, Hicks AA, Hattori N, Jeon BS, Jamrozik Z, Krygowska-Wajs A, Lesage S, Lill CM, Lin JJ, Lynch T, Lichtner P, Lang AE, Libioulle C, Murata M, Mok V, Jasinska-Myga B, Mellick GD, Morrison KE, Meitnger T, Zimprick A, Opala G, Pramstaller PP, Pichler I, Park SS, Quattrone A, Rogaeva E, Ross OA, Stefanis L, Stockton JD, Satake W, Silburn PA, Strom TM, Thenus J, Tan EK, Toda T, Tomiyama H, Uitti RJ, Van Broeckhoven C, Wirdefeldt K, Wszolek Z, Xiromerisiou G, Yomono HS, Yueh KC, Zhao Y, Gasser T, Maraganore D, Krüger R; on behalf of GEOPD consortium: A multi-centre clinic-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet*, 49:721-726, 2012
- 16) Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T:CCR2⁺CCR5⁺ T Cells Produce Matrix Metalloproteinase-9 and Osteopontin in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *J Immunology*, 189:5057-5065, 2012
- 17) Yamamoto T, Chihara N, Mori-Yoshimura M, Murata M: Videofluorographic detection of anti-muscle-specific kinase-positive myasthenia gravis. *Am J Otolaryngology*, 33:758-761, 2012
- 18) Mori-Yoshimura M, Okuma A, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Matsuura K, Takemura A, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M. Nishino I: Clinicopathological features of centronuclear myopathy in Japanese populations harboring mutations in dynamin 2. *Clin Neurosurg*, 114:678-683, 2012
- 19) Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, Sakamoto T, Murata M: Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov.Dis.*, 27:802-803, 2012
- 20) Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi Y K, , Nishino I, Nonaka I, Murata M: Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II : a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis*, 35:301-10, 2012
- 【欧文著書】
- 1) Okada T: Efficient AAV vector production system: Towards gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. In Gene Therapy - Tools and Potential Applications (ed. by Francisco Martin), InTech, Croatia,429-449, 2012
- 2) Miyagoe-Suzuki Y, Fukada S, Takeda S: Muscle Satellite Cells and Duchenne Muscular Dystrophy. Muscular dystrophy, InTech-Open Access Company, Croatia, 333-348, 2012
- <和文>
- 【和文著書】
- 1) 木村円, 武田伸一: 筋ジストロフィー (ジストロフィノパチー), 今日の神経疾患治療指針第 2 版, 医学書院, 776-779, 3.15, 2012

II 学会発表

< 国外 >

【特別講演・シンポジウム】

- 1) Ito N, Ruegg UT, Kudo A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Neuronal nitric oxide synthase is an essential mediator for mechanical load-induced muscle hypertrophy. 9th Japanese-French Symposium for 'muscular dystrophy', Tokyo, Japan, JA Kyosai building, Conference hall, Tokyo, 9.8, 2012
 - 2) Nagata T: Exon skipping approach; exon 45-55 skipping. 9th Japanese-French Symposium for 'muscular dystrophy', Tokyo, Japan, JA Kyosai building, Conference hall, Tokyo, 9.7, 2012
 - 3) Okada T: AAV vector-mediated micro-dystrophin transduction with immune-modulation to improve DMD phenotype, 9th Japanese-French Symposium for, 'muscular dystrophy' Tokyo, Japan, JA Kyosai building, Conference hall, Tokyo, 9.7, 2012
 - 4) Takeda S: nNOS is an essential mediator for mechanical load-induced muscle hypertrophy. Skeletal Muscle Satellite and Stem Cells. Federation of American Societies for Experimental Biology, Lucca, Italy, 8.15, 2012
 - 5) Takeda S: Treatment of Muscular Dystrophy. The 11th Annual Meeting of the Asian and Oceanian Myology Center, Kyoto, 6.7, 2012
- #### 【国際学会】
- 1) Imamura M, Takeda S: An R441Q mutation of the WWP1 gene causes WWP1 degradation in skeletal muscle of chicken muscular dystrophy. The American Society for Cell Biology 2012 Annual Meeting, San Francisco, USA, 12.17, 2012
 - 2) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Strategy for efficient generation of DMD model marmoset with rAAV-mediated transduction. Japan Society of Gene Therapy 2012 18th Annual meeting, Kumamoto, Japan, 6.29, 2012
 - 3) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Shin J-H, Okada T, Takeda S: Effective transgene expression in non-human primate muscle with AAV type9 vectors following immune suppression. Japan Society of Gene Therapy 2012 18th Annual meeting, Kumamoto, Japan, 6.29, 2012
 - 4) Hayashita-Kinoh H, Okada H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Effective transfer of morpholino into muscle cells by using AAV empty capsids. Japan Society of Gene Therapy 2012 18th Annual meeting, Kumamoto, Japan, 6.28, 2012
 - 5) Nishiyama T, Segawa M, Ito N, Nakamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S: Myogenic Differentiation of Human iPS Cells Using Growthfactors and Small Molecules In Defined Serum-free Medium. ISSCR, Yokohama, Japan, 6.14, 2012
 - 6) Nitahara-Kasahara Y, Hayashita-Kinoh H, Hosoyama-Ohshima S, Okada H, Wada-Maeda M, Nakamura A, Okada T, Takeda S: Long-term engraftment of mesenchymal stromal cells that can differentiate into myogenic cells in dog with Duchenne muscular dystrophy. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center,

- Kyoto, Japan, 6.7, 2012
- 7) Kimura E, Nakamura H, Hayashi YK, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S: Current status of patient registration in Japan: REMUDY - Infrastructure for new drug development to treat muscular dystrophy. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012
 - 8) Saito T, Nagata T, Aoki Y, Tanihata J, Masuda S, Yokota T, Motohashi Y, Takeda S: Myogenic Transduction and Cell Surface Marker Selection of DMD Fibroblasts for Exon Skipping Assay. The 11th Annual Scientific Meeting of the Asian Oceanian Myology Center, Kyoto, Japan, 6.7, 2012
 - 9) Okada H, Ishibashi H, Hayashita-Kinoh H, Chiyo T, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Takeda S: Strategy for rAAV-mediated transduction of common marmoset skeletal muscle to generate NHP DMD model. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.19, 2012
 - 10) Ishii A, Okada H, Hayashita-Kinoh H, Okada T, Takeda S: rAAV8/9-Mediated Muscle Transduction with Tacrolimus in Non-Human Primate. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.19, 2012
 - 11) Hayashita-Kinoh H, Yugeta N, Okada H, Nitahara-Kasahara Y, Chiyo T, Okada T, Takeda S: rAAV9-Mediated Microdystrophin Gene Transfer with Immune Tolerance Induction Improves Dystrophic Phenotype of Canine X-Linked Muscular Dystrophy. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.17, 2012
 - 12) Saito T, Nagata T, Aoki Y, Tanihata J, Masuda S, Yokota T, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S: Myogenic transduction and cell surface marker selection of DMD fibroblasts enable stable dystrophin mRNA expression for exon skipping assay. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.17, 2012
 - 13) Aoki Y, Nagata T, Nakamura A, Saito T, Tanihata J, Duguez S, Nagaraju K, Hoffman E, Partridge T, Yokota T, Takeda S: Demonstration of systemic exon 45-55 multiple skipping in dystrophic mdx52 mice. American society of gene & cell therapy 15th Annual meeting, Philadelphia, USA, 5.16, 2012
- < 国内 >
- 【特別講演・シンポジウム】
- 1) 武田伸一：筋ジストロフィーの分子治療薬の発展と医薬品承認に向けた課題。バイオロジクスフォーラム第10回学術集会，江戸川区，1.17, 2013
 - 2) 武田伸一：ここまで来た筋ジストロフィーの治療研究，臨床試験まで到達した筋ジストロフィーの治療法。第66回国立病院総合医学会，神戸，11.16, 2012
 - 3) 武田伸一：筋ジストロフィーの病理像—筋萎縮と筋肥大の新たな分子機構。第29回小児神経筋疾患懇話会，千代田区，8.25, 2012
 - 4) Takeda S: Gene Therapy for Neuromuscular Disorders. 第18回日

本遺伝子治療学会学術集会, 熊本,
6.28, 2012

- 5) 鈴木友子, 武田伸一: 筋ジストロフィーとiPS細胞ー筋ジストロフィーの再生医療の実現化を目指してー.
第54回日本小児神経学会総会, 札幌,
5.17, 2012

【一般学会】

- 1) 笠原(仁田原) 優子, 喜納(早下) 裕美, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸二: 炎症を伴った筋ジストロフィーモデルマウスの作製と病態解析. 第85回日本生化学会大会, 福岡, 12.16, 2012
- 2) 伊藤尚基, 工藤明, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され, 細胞内Ca²⁺濃度の制御を介して筋肥大を促進する. 第85回日本生化学会大会, 福岡, 12.15, 2012
- 3) 笠原(仁田原) 優子, 喜納(早下) 裕美, 千代智子, 岡田尚巳, 武田伸一: IL-10欠損筋ジストロフィーモデルマウスの作製と炎症病態解析. 第35回日本分子生物学会, 福岡, 12.14, 2012
- 4) 伊藤尚基, 工藤明, 鈴木友子, 武田伸二: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素は過負荷によって活性化され, 細胞内Ca²⁺濃度の制御を介して筋肥大を促進する. 第35回日本分子生物学会, 福岡, 12.13, 2012
- 5) 矢嶋浩, 鈴木友子, 武田伸一, 川上潔: Six4およびSix5二重変異による筋再生の促進. 第35回日本分子生物学会, 福岡, 12.11, 2012
- 6) 本橋秀之, 岡田浩典, 岡田尚巳, 石橋英俊: 非ヒト霊長類における卵巣ガラス化保存および未成長卵母細胞の体外培養. 第57回日本生殖医学会, 長崎, 11.8-9, 2012
- 7) 清水玲子, 小牧宏文, 玉浦明美, 細井薫, 大澤真木子, 武田伸一: 国際共同神経筋疾患臨床試験グループ(CINRG)における多施設共同治験. 日本人類遺伝学会 第57回大会, 新宿区, 10.26, 2012
- 8) 伊藤尚基, 工藤明, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)は過負荷によって活性化され, 細胞内Ca²⁺濃度の制御を介して筋肥大を促進する. 第67回日本体力医学会大会, 岐阜, 9.16, 2012
- 9) 谷端淳, 永田哲也, 齊藤崇, 青木吉嗣, 清水裕子, 中村昭則, 武田伸一: hDystrophin Δ 45-55の機能的役割の解明. 第67回日本体力医学会, 岐阜, 9.14, 2012
- 10) 本橋秀之, 岡田浩典, 岡田尚巳, 石橋英俊: マーモセット卵巣組織凍結保存および未成長卵母細胞への遺伝子導入. 第105回日本繁殖生物学会大会, 筑波, 9.5, 2012
- 11) 西山尚志, 中村美穂, 伊藤尚基, 南成祐, 村山久美子, 田中章仁, 櫻井英俊, 後藤雄一, 鈴木友子, 武田伸二: Duchenne型筋ジストロフィーの症候性キャリアからのiPS細胞の樹立. 第11回日本再生医療学会総会, 横浜, 6.13, 2012
- 12) 木村円, 中村治雅, 林由起子, 森まどか, 小牧宏文, 西野一三, 川井充, 武田伸一: 筋ジストロフィー患者登録システムRemudyの現状と課題. 第53回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.24, 2012
- 13) 永田哲也, 青木吉嗣, 武田伸一: mdx及びmdx52マウスを用いたin vivoおよびin vitroでのエクソン・スキップ効率の検討. 第53回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.24, 2012

- 14) 青木吉嗣, 永田哲也, 中村昭則, 齊藤崇, 谷端淳, Hoffman E, Partridge T, 横田俊文, 武田伸一: エクソン 45-55 スキップ治療により DMD モデルマウスの筋病理と筋力は回復する. 第 53 回日本神経学会学術大会, 千代田区, 5.23, 2012

【その他】

- 1) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する研究の現況: 新たな治療のステージへ. 第 12 回ハッピースマイルクラブ例会 NPO 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー研究・治療開発支援機構」, 神戸, 3.2, 2013
- 2) 武田伸一: 筋ジストロフィーの核酸医薬開発. 大阪大学未来戦略機構第一部門超域イノベーション博士課程プログラム, 大阪大学大学院薬学研究科共同開催, 大阪, 3.14, 2013
- 3) 武田伸一: 筋ジストロフィーの分子治療について. 日本神経学会市民公開講座, 徳島, 1.20, 2013
- 4) 武田伸一: 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究. 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究事業平成 24 年度全体報告会, 京都, 1.30, 2013
- 5) 武田伸一: 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発. 文部科学省 再生医療の実現化プロジェクト (第 2 期) 平成 24 年度成果報告会, 千代田区, 1.18, 2013
- 6) 永田哲也, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキップ療法臨床治験への歩み. 精神・神経疾患研究開発費平成 24 年度筋ジストロフィー合同班会議, 千代田区, 1.11, 2013
- 7) 伊藤尚基, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起される Ca^{2+} シグナルが筋肥大を促進する. 精神・神経疾患研究開発費平成 24 年度筋ジストロフィー合同班会議, 千代田区, 1.11, 2013
- 8) 増田千明, 岡田尚巳: ウイルスベクターを用いたアルツハイマー病モデルマウスの開発. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(主任研究者: 関和彦) 平成 24 年度班会議, 小平市, 1.8, 2013
- 9) 岡田浩典, 岡田尚巳: AAV ベクターを用いた遺伝子改変マウスの作出と筋疾患モデル動物の開発. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費「神経・筋疾患の解明のための霊長類モデル開発に関する研究」(主任研究者: 関和彦) 平成 24 年度班会議, 小平市, 1.8, 2013
- 10) 石浦章一, 小穴康介, 古戎道典, 永野花奈子, 趙一夢, 大澤奈摘, 大間陽子, 高橋正紀, 西野一三, 武田伸一: 筋強直性ジストロフィー治療薬のハイスループットスクリーニング. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5 「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.8, 2012
- 11) 倉岡睦季, 木村円, 中村昭則, 永田哲也, 岡田尚巳, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDj の血清オステオポンチン値は産出前から増加する. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5 「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平

- 成 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
- 12) 武田伸一, 喜納裕美, 弓削田直子, 岡田浩典, 笠原優子, 千代智子, 西江敏和, 増田千明, 岡田尚巳: AAVベクターを用いた筋ジストロフィー犬への遺伝子導入と免疫寛容誘導法. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
- 13) 福田恵一, 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一: 液性因子による変性骨格筋の再生療法の開発—G-CSFによる重症DMDモデルdkoマウスに対する治療効果の検討—. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
- 14) 上住聡芳, 深田宗一郎, 山本直樹, 武田伸一, 土田邦博: 間葉系前駆細胞による筋再生制御機構の解析. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.6, 2012
- 15) 深田宗一郎, 山口賢彦, 渡邊洋子, 大谷拓史, Ma Yuran, 上住聡芳, 山元弘, 鈴木友子, 武田伸一: 骨格筋幹細胞移植実現を目指した基盤的研究—カルシトニン受容体による骨格筋幹細胞維持機構. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対す
- るトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 16) 伊藤尚基, Urs Ruegg, 工藤明, 鈴木友子, 武田伸一: 神経型一酸化窒素合成酵素により誘起されるCa²⁺シグナルが筋肥大を促進する. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 17) 二川健, 河野尚平, 山下結衣, 安倍知己, 平坂勝也, 近藤茂忠, 真板綾子, 埜中征哉, 武田伸一, 長野圭介, 奥村裕司: 寝たきりや無重力による筋萎縮のメカニズムとその治療法の開発. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 18) 平坂勝也, 池田千佳, 春名真里江, 前田翼, 安倍知紀, 宇都宮健郎, 越智ありさ, 真板綾子, 近藤茂忠, 奥村裕司, 武田伸一: 加齢による筋萎縮におけるミトコンドリア内カルシウム取り込み機構. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者: 武田伸一) 平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 19) 齊藤崇, 青木吉嗣, 横田俊文, 永田哲也, 中村昭則, 谷端淳, Stephanie M. R. Duguez, Kanneboyina Nagaraju, Eric P. Hoffman, Terence Partridge, 武田伸一: アンチセンスによるmdx52マウスのエクソン 45-55 スキップ治

- 療. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5 「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者:武田伸一)平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 20) 横田俊文, 永田哲也, 越後谷裕介, 中村昭則, 浦澤延幸, 小林正典, 齊藤崇, 青木吉嗣, Ashkan Nozohourmehrabad, Dharminder Panesar, Merryl Rodrigues, Ryszard Kole, Peter Sazani, Terence Partridge, Eric P. Hoffman, 武田伸一: アンチセンス・モルフォリノを用いた筋ジストロフィー新生仔犬に対するエクソン・スキッピング治療の効果. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5 「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者:武田伸一)平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 21) 関根光雄, 鈴木真, 横内瑛, 岡庭夏己, 正木慶昭, 原川太郎, 山田剛史, 山田 研, 大窪章寛, 清尾康志, 青木吉嗣, 永田哲也, 武田伸一: 遺伝子制御機能を持つ人工核酸の創出—筋ジストロフィー治療薬としての 2'-O-修飾RNAおよび構造改変した U1snRNA の創成. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 22-5 「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」(主任研究者:武田伸一)平成 24 年度班会議, 千代田区, 12.5, 2012
- 22) 木村円, 林由起子, 森まどか, 中村治雅, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井充, 武田伸一: Remudy 患者情報登録の現状. 国立精神・神経医療研究センター 精神・神経疾患研究開発費 23-4 「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」(主任研究者:木村円)平成 24 年度班会議, 千代田区, 11.30, 2012
- 23) 武田伸一: 神経型一酸化窒素(nNOS)により誘起される TRPV1 を介した Ca^{2+} シグナルが筋肥大を促進する. 公益財団法人先端医療振興財団 医薬品開発研究グループセミナー, 神戸, 11.29, 2012
- 24) 竹内英美, 米本直裕, 木村円, 中村治雅, 清水玲子, 小牧宏文, 森まどか, 林由起子, 西野一三, 川井充, 武田伸一: DMD に対するステロイド治療. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 25) 木村円, 中村治雅, 林由起子, 森まどか, 清水玲子, 小牧宏文, 西野一三, 川井充, 武田伸一: なぜ患者登録が必要か? 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 26) 齊藤崇, 永田哲也, 谷端淳, 増田智, 本橋裕子, 青木吉嗣, 横田俊文, 武田伸一: エクソン重複を有する DMD 患者細胞に対するマルチ・エクソン・スキップによるジストロフィン発現誘導の検討. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 27) 倉岡睦季, 木村円, 永田哲也, 田山学, 岡田尚巳, 武田伸一: Duchenne 型筋ジストロフィー・イヌモデル CXMDJ の血清オステオポンチンは, 誕生時から特徴的に増加する. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 28) 笠原優子, 喜納裕美, 岡田浩典, 千代智子, 坂翔太, 岡田尚巳, 武田伸一: 骨髄間質細胞を用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する細胞

- 移植治療の基盤研究. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 29) 林地のぞみ, 湯浅慎介, 伊藤尚基, 鈴木友子, 武田伸一, 福田恵一: G-CSFを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療法の開発. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 30) 清水玲子, 小牧宏文, 玉浦明美, 細井薫, 大澤真木子, 武田伸一: 国際共同神経筋疾患臨床試験グループ (CINRG) での多施設共同治験の経験. 第 7 回筋ジストロフィー治療研究会合同発表会, 鎌倉, 11.3, 2012
- 31) 武田伸一: 臓器別誘導法の現状と今後の展望—骨格筋—. 再生医療の実現化プロジェクト 第 5 回夏のワークショッププログラム, 浜松, 9.13, 2012
- 32) 武田伸一: Duchenne型筋ジストロフィーに対する分子治療の進歩. 第 4 回熱中神経内科セミナー, 京都, 7.28, 2012
- 33) 武田伸一: 筋疾患治療の現状と未来. 旭化成ファーマ (株) 社内講演会, 静岡, 7.13, 2012
- 34) 武田伸一: TMC (トランスレーショナル・メディカルセンター) について. 平成 24 年度国立精神・神経医療研究センター病院 新採用者オリエンテーション, 小平市, 4.1, 2012
- 2) 武田伸一, Urs Rugg, 鈴木友子, 伊藤尚基: 筋増加剤, 及び筋増加物質のスクリーニング方法. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2012-063182, 2012 年 3 月 21 日国内出願, PCT出願手続き中
- 3) 武田伸一, 伊藤尚基, Urs Rugg, 鈴木友子: 筋増加剤及びそれを含む医薬組成物. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2013-015927, 2013 年 1 月 30 日出願
- 4) 武田伸一, 永田哲也, 他: アンチセンス核酸. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2012-043092, PCT/JP2012/084295, 2012 年 12 月 27 日PCT出願
- 5) 武田伸一, 永田哲也, 他: アンチセンス核酸. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2012-531987, PCT/JP2011/070318, 米国, 欧州, 中国, 韓国, オーストラリア, カナダ, インド, ロシアにPCT指定国移行手続き中
- 6) 岡田尚巳, 武田伸一, 喜納裕美: 薬剤送達粒子及びその製造方法. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2011-092252, PCT/JP2012/060229, 2012 年 4 月 16 日PCT出願
- 7) 岡田尚巳, 武田伸一, 千代智子: 遺伝子取り込み増強剤. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2012-088035, PCT出願手続き中

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許

出願

- 1) 武田伸一, 伊藤尚基, Urs Rugg, 鈴木友子: 筋肥大を促進する物質又は因子のスクリーニング法. 国立精神・神経医療研究センター, 特願 2011-200716, 2011 年 9 月 24 日国内出願, 2012 年 3 月 21 日PCT出願

2. 実用新案登録

なし

3. その他、特記事項

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究推進研究事業))
分担研究報告書

核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向

研究分担者 武田 伸一
国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター
センター長

研究要旨

我々は、現在、開発しているエクソン 53 スキップ治療薬で早期探索的試験を行うにあたり、どのような非臨床安全性評価が必要か検討するために核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向について検討した。現時点では、核酸医薬品の第 I 相試験開始に必要な非臨床試験項目及び実施時期については、明確な指針が示されていない。今後、開発される核酸医薬品においては個々の試験内容と規制当局の対応を注視するとともに、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言等のプロセスを踏むことが必要であると考えられた。

A. 研究目的

アンチセンス・オリゴヌクレオチド (AO) を用いたエクソン・スキップ治療は、原因遺伝子が同定されているにも拘わらず治療のない重症の遺伝性筋疾患である Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する新規治療法として注目されている。現在、我々は全 DMD 患者の約 8% が対象となるエクソン 53 スキップに関する臨床試験を計画している。そこで現在、開発しているエクソン 53 スキップ治療薬で早期探索的臨床試験を行うために、核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する最近の動向について検討した。

B. 研究方法

医薬品の開発のために実施する非臨床試験に関する規制 (試験の種類、試験方法等) は、従来から規制当局 (厚生労働省) から出されていたが、近年の医薬品開発の国際化に伴い、開発に際し実施する試験に関して国際調和が図られている。いわゆる ICH (International

Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議) といわれ、日本、米国、EU の 3 極において多くの試験について、その種類、方法等について合意が得られ、各極の規制当局によりガイドライン化されている。オリゴヌクレオチド (核酸医薬品) の臨床試験開始のために必要な非臨床試験及び実施時期について、以下を参考にして検討した。

- ICH S6 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(平成 24 年 3 月 23 日 薬食審査発第 0323 号 1 号)
- 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号)
- 日本製薬工業協会 (以下、製薬協) 医薬品評価委員会 基礎研究部会で、オリゴヌクレオチド製剤の非臨床安