

## ともしび No.8

ともしび 7 号で、DMDの遺伝子治療に関する課題を述べましたが、今回は、その現状（どこまで来たか）をお話します。現在、3社が臨床応用を目指した開発を行っています。

まず、巨大薬剤会社であるファイザー社ですが、今年の3月にPF-06939926と呼ばれるミニジストロフィン遺伝子治療の臨床試験を開始しました。これは前回述べたAAVというベクターを使用したもので、ジストロフィン遺伝子を小さくしたもの（彼らはミニジストロフィンと呼んでいます）をくっつけて、静脈注射します。予定としては12名の患児に使用して安全性などを確認するようです。

二番目はソリッドバイオサイエンス **Solid Biosciences** という会社で、SGT-001と呼ばれるマイクロジストロフィンを使用した遺伝子治療で、やはりAAVをベクターとして使用しています。実は、こちらの臨床試験が先に始まっていたのですが、最初に投与された患者さんに比較的深刻な副作用（貧血や腎機能の悪化）が出たため、一時中断されていました。しかし、つい最近になって、副作用を抑える薬を併用することで再開されたようです。

そして三番目がエクソスキッピングも手がけるサレプタ社です。こちらが最も進んでいます。やはりAAVを利用したマイクロジストロフィンです。すでに4人の男児に使用されて、効果があったという予備的な報告がなされています。一度だけの静脈内投与で、免疫反応を抑えるためにステロイド剤を併用します。このグループでは、遺伝子治療の後に筋肉をとって調べた（生検）ところ、81.2%の筋細胞にジストロフィンタンパクの発現が見られたとのこと。DMDの場合には、ほとんど見られませんから、これは素晴らしいことです。さらに、血液検査でCK（クレアチンキナーゼ）の値を調べたところ、治療後に78%の低下が見られたとのこと。CKは筋肉が壊れると血液に出てきますので、CKが下がったということは筋肉の壊れるスピードが非常に遅くなった、マイクロジストロフィンが筋肉を守ってくれているということです。さらに筋肉の動き具合を調べたところ、歩いたり、起きあがったりする機能の改善が見られたそうです。これはすごいですね。また、深刻な副作用はなかったと報告されています。現時点では、このグループの遺伝子治療が最も期待が持てそうに思います。

最後になりましたが、これらの遺伝子治療の長所としては、ジストロフィン遺伝子の異常の種類によらず、効果を期待できることであり、これはエクソスキッピングではかなわないことです。これからの進展を期待したいと思います。