

筋緊張性ジストロフィーの治療剤

大阪、日本およびポーランドで行われた非常に重要な研究を送付いたします。この研究は FDA に認可された小分子薬剤による筋緊張性ジストロフィーの初めての治療を紹介しています。このテストは1型の筋緊張性ジストロフィーを誘導したマウス細胞およびマウスで試験したのですが、DM1 患者の治療として非常に先見性のある結果です。以下にこの研究のハイライトを紹介します。

抄訳:

[Ann Clin Transl Neurol](#). 2015 Dec 10;3(1):42-54. doi: 10.1002/acn3.271. eCollection 2016.

エリスロマイシンの経口投与は、筋緊張性ジストロフィーにおける RNA 毒性を低下させる。

[Nakamori M¹](#), [Taylor K²](#), [Mochizuki H¹](#), [Sobczak K²](#), [Takahashi MP¹](#).

著者情報

抄訳

目的:

M1型筋緊張性ジストロフィーはDMPKの3'非翻訳領域中のCTGリピートの拡大によって引き起こされる。拡張したCUGリピート(CUG(exp))を含む転写産物は、オルタナティブスプライシング因子マッスルブラインド様1(MBL1)を隔離するリボ核フォーカスを形成することにより毒性の機能獲得型の結果となる。様々な小分子がRNA毒性を改善することが報告されているが、安全性データの欠如から臨床使用の準備が整っているものはない。本研究において、著者は将来のDM1の臨床試験のための安全かつ効果的な小分子を同定するためのドラッグ・リポジショニングに着手した。

方法:

著者はインビトロ分離と蛍光滴定アッセイにより CUG(exp)と MBNL1 との相互作用の阻害における小分子の効能を調べた。著者はフォーカス減少とスプライシングレスキューを評価することによりDM1モデル細胞における鉛化合物の効果を調べた。著者はまたDM1モデルマウスにおけるミスプライシングとミオトニーへのそれらの影響を調べた。

結果:

FDAに認可された20種の小分子のうち、エリスロマイシンが CUG(exp)への最も高い親和性及びその MBNL1 への結合阻害を示した。エリスロマイシンはDM1細胞モデルにおいてフォーカス形成とレスキューされたミスプライシングを減少させた。DM1モデルマウスにおけるエリスロマイシンの全身投与と経口投与の双方において毒性のないプライシングリバーサルとミオトニーの改善が観察された。ヒトで使用される投与量でのエリスロマイシンの長期の経口投与もまたDM1モデルマウスにおけるプライシング異常を改善した。

解釈:

優れた忍容性を有し広くヒトに使用されている経口エリスロマイシン治療はDM1の治療に非常に有望であり得えます。

本研究からいくつか抜粋します。研究の全文はここからダウンロード可能です。

「エリスロマイシンは気道における抗炎症効果を有し、優れた忍容性を有し、低投与量の長期のエリスロマイシンの経口治療は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)においてすでに十分に確立されている。一定の定常状態レベルの治療薬剤は CUGexp-MBNL1 相互作用を継続的に阻害するので、エリスロマイシンの長期の経口投与は、定期的な非経口投与よりも適切かつ簡便なDM1の治療であろう。確かに、著者はヒトへの使用が認可されたエリスロマイシンの投与量(毎日50又は100mg/kg)を投与したDM1マウスモデルにおいてプライシングの優位な正常化を観察した。これは、長期の経口エリスロマイシンエチルスクシネート治療のためのマウスに投与される投与量が、マウス対ヒトの等価計算に基づく、成人への毎日約10mg/kg(これはCOPD患者の推奨投与量内である)に相当し得ることから、将来のDM1の臨床試験の契機となる有望な結果である。」

「以前の研究では、エリスロマイシンスクシネートエステルが、4週間毎日50–200 mg投与量で投与した際の、DM1患者における胃排出の改善について試験された。この研究では胃排出速度について有意な変化は観察されなかったが、吐き気、食べる能力、及び下痢を含む幾つかの消化器症状が弱まりました。エリスロマイシンの投与量は比較的少なく、骨格筋症状は評価されなかったが、このような改善は毒性RNAの中和を介して起きたのかもしれない。」

しかしながら、この薬剤には心臓の警告があります！

エリスロマイシンは患者によっては遅延整流カルシウムチャンネルを阻害することによりQT間隔遅延を引き起こすことも知られている。心伝導異常はDM1の臨床兆候であり、場合によっては突然死の原因となる。主な症状はPR感覚とQRS時間の延長だ

が、DM1. 41におけるQT間隔の延長を報告している研究もある。したがって、DM1患者におけるエリスロマイシンの投与には、治療適応のための慎重な検討と注意深い観察が必要となる。

著者らは以下の通り結論付けています：

「本研究からFDAに認可された小分子であるエリスロマイシンがヒトへの通常投与におけるDM1のスプライシング異常を改善することを初めて明らかとなった。毒性RNAを分解するアンチセンスオリゴヌクレオチドとの併用療法の可能性に加え、経口投与による効果があり、安価で、かつ感染症や肺疾患の治療に長く使用されたことに裏付けされた驚異的な安全性を有するので、エリスロマイシンによる治療は臨床に非常に有利である。本研究の結果は、将来のエリスロマイシンを用いたDM1の治療が有望であることを示す。更に、エリスロマイシンの安全性に関する詳細な情報は、臨床試験の準備を促進する。」

著者は将来的にはヒトでの研究を計画しています。筋緊張性ジストロフィーは緩徐進行性ですのでこの重要な研究について連絡させていただきました。この薬剤は終末期の患者又は先天性疾患の薬剤候補となり得ます。