2024 年 5 月 7 日

各　位

会社名　　株式会社　モダリス
代表者名　　代表取締役 CEO　森田　晴彦
（コード：4883、東証グロース）
問合せ先　　執行役員 CFO　小林　直樹
（TEL. 03-6822-4584）

# MDL-101 の前臨床データに係る論文掲載に関するお知らせ

**筋ジストロフィーの治療に向けたエピゲノム編集技術による革新的な治療アプローチ、MDL-101 の開発をサポートする前臨床データを発表**

- 遺伝子疾患である筋ジストロフィーの 1 種、LAMA2 関連先天性筋ジストロフィー(LAMA2-CMD)の治療に向けて、エピゲノム編集技術を用いた画期的なアプローチおよびそれを支持するデータを発表。
- LAMA-2 ノックアウトマウス（病態モデルマウス）において、AAV ベクターに導入された LAMA-1 遺伝子を標的とする CRISPR-GNDM®分子、MDL-101 は単回投与により、LAMA-1 の発現量を最長 12 カ月持続し、当該病態モデルマウスの体重を筋肉量増加に伴って有意に増加させ、寿命を著しく延ばすことに成功。
- AAV9 を改変し、筋肉指向性を著しく向上した新型キャプシド、MYOAAV を用いることで、その有効用量を従来の AAV9 版の MDL-101 に比べて約 10 倍程度、低用量化することに成功。
- 成体及び幼少期のサルにおいて、MYOAAV に導入された MDL-101 の単回投与により、MYOAAV ベクターが骨格筋全体に広く遺伝子導入されることを確認し、失われた LAMA2 機能を補完するレベルまで LAMA1 遺伝子、およびタンパクを誘導することに成功。この結果は、CRISPR-GNDM®分子 MDL-101 は重篤な遺伝子疾患に対する治療アプローチとして臨床的に有効であることを示唆。

当社は本日、当社独自のエピゲノム編集技術（CRISPR-GNDM®）を用いた MDL-101 の開発をサポートする包括的なプレプリントデータを bioRxiv [注] に投稿いたしました。
論文タイトル：Efficient and durable gene activation by Cas9-mediated epigenome editing in vivo
本研究には病態疾患モデルマウス、成体及び幼少期のサルにおいて、MDL-101 の単回投与が卓越した耐久性と強固な有効性および安全性を示すデータが含まれます。

LAMA2-CMD は、LAMA2 タンパク質の欠損によって引き起こされる重篤な先天性筋ジストロフィーです。近年、遺伝子治療は承認薬の増加を含めて大きな進展があったにもかかわらず、LAMA2 タンパク質は 3,000 アミノ酸を超える大きなタンパク質であるため、AAV ベクターを用いた従来の遺伝子治療による薬剤送達は困難でありました。そのため、LAMA2-CMD の根本的な原因に対処する治療法は現在ありません。モダリスが独自に開発した CRISPR-GNDM®は、二本鎖 DNA 切断を導入することなく、疾患関連遺伝子の発現を特異的に調節することが可能であり、この技術を用いた MDL-101 は、この課題を解決し、LAMA2-CMD 患者の人生を変える革新的な治療アプローチとなるファースト・イン・クラスの治療薬になる可能性を秘めています。

「我々は、MDL-101 の開発をサポートする包括的な前臨床データを取得し、その結果を公開できたことを嬉しく思います。本研究は、筋肉組織全体における LAMA1 遺伝子の有意なかつ選択的な発現誘導に成功し、全身性エピゲノム編集の実現性を高等動物で初めて実証したものです。さらに、我々の研究は、Cas9 の全身的かつ継続的な発現が高等動物において安全で忍容性が高いことを初めて示したものと考えています。これらの知見は、モダリスが独自開発した CRISPR-GNDM®技術が様々な遺伝性疾患に対する次世代遺伝子治療プラットフォームとして有効であることを強く示唆するものです。」とモダリス CEO の森田晴彦は述べています。

注) bioRxiv について　(bioRxiv – the preprint server for Biology)

bioRxiv は、生命科学、医学、生物学分野のジャーナルに投稿する前の論文（プレプリント）を集積する速報的プレプリントアーカイブです。新しい論文を、長い査読期間を待つことなく早期に公開することが可能であり、また生命科学、医学、生物学分野の主要なジャーナルは bioRxiv と提携しているため bioRxiv に投稿された記事はその後、提携論文に自動的にデータを転用し投稿が可能です。また、投稿された論文には DOI（Digital Object Identifier）が付与され、引用の対象となります。

以　上