

CTO 通信

世界の最先端医薬品開発の動向を、いち早く。

医薬品開発の世界では、新たな技術やモダリティが次々と生まれ、研究開発の潮流が大きく変化しています。

「CTO 通信」では、世界の最先端の技術や臨床開発の動向をいち早く取り上げ、「何が重要なのか」「医薬品開発の未来をどう変えるのか」を、NANO ホールディングス CTO の秋永士朗が専門家の視点から速報・解説します。

世界の技術革新を継続的にウォッチし、その価値と可能性を見極めることで、当社グループの投資戦略や新たな事業機会の創出につなげていきます。

CTO 通信 | Vol. 09 2026 年 10 月 22 日

皮下投与された短鎖抗体(scFv)-siRNA コンジュゲートが、史上初めて脳内に到達し、アルツハイマー病の原因となるタンパク質を激減

—Arrowhead が ARO-MAPT の皮下投与による第 I/IIa 相試験において健康成人でのタウタンパク質の持続的な減少を報告—

秋永 士朗

NANO ホールディングス株式会社 取締役 CTO 兼 NANO MRNA 株式会社 代表取締役社長

2026 年 10 月 14 日、Arrowhead Pharmaceuticals (以下 Arrowhead)は、アルツハイマー病およびその他のタウオパチーに対する治療薬候補として開発中の同社の抗トランスフェリン受容体(TfR1)scFv(single-chain variable fragment)-siRNA コンジュゲートである ARO-MAPT について、進行中の第 I/IIa 相試験の中間結果を発表した。ARO-MAPT は健康成人への皮下投与後 105 日目に脳脊髄液(CSF)中総タウタンパク質が高投与量群で平均 73%減少を示し、個別の最大減少率は 85%に達した。この結果は同剤が血液脳関門を通過して siRNA を送達し、脳内で標的遺伝子の大幅なノックダウンを達成することを示しており、同社の抗 TfR1 scFv-siRNA コンジュゲートがプラットフォーム技術として、皮下投与で脳内に siRNA 等の核酸医薬を送達可能であることを臨床的に初めて検証したことを示す画期的なニュースである。

AOC (Antibody Oligonucleotide Conjugate: 抗体・オリゴヌクレオチド複合体)は、抗体または抗体断片が持つ組織・細胞特異性と、siRNA あるいは ASO が持つ遺伝子レベルの発現制御を一本の分子に結合させたモダリティであり、その主戦場は、中枢神経系(CNS)・骨格筋・心筋・免疫細胞・腫瘍などの「肝臓以外の組織」へのデリバリーである(CTO 通信 Vol. 6 参照)。ARO-MAPT は、中枢神経系における微小管結合タンパク質タウ(MAPT)遺伝子の発現をサイレンシングし、成人脳に存在するタウタンパク質の全 6 種類のアイソフォームの産生を減少させるよう設計され

ている。タウの病的な凝集は、アルツハイマー病、MAPT 関連前頭側頭型認知症 (MAPT-FTD)、進行性核上性麻痺 (PSP) を含む、タウオパチーと呼ばれる一群の神経変性疾患に関与している。

1. 非臨床試験成績:皮下投与で脳全域のタウタンパク質を深く・均一に・持続的にノックダウン

ARO-MAPT が用いる Arrowhead の CNS 送達プラットフォーム (CNS TRiM™) は、TfR1 を標的とする scFv にリンカーを介して siRNA を結合させた構造を有する。リガンド駆動型の受容体介在性トランスサイロシスにより、タウタンパク質発現レベルの有効かつ持続的な低下を 3 か月ごとの皮下投与で達成し、げっ歯類およびカニクイザルで有効用量 10 倍超の安全マージンを実現した。髄腔内 (IT) 投与を必要としない点が、既存の CNS 核酸医薬との決定的な差別化要因である。標的抑制の深さと広がりにはカニクイザルで明確に示された。3 mg/kg を週 1 回、計 3 回、皮下投与して Day 29 に評価すると、前頭皮質・運動皮質・側頭皮質・尾状核・被殻・視床・海馬・橋・延髄・頸髄／胸髄／腰髄のすべての領域で MAPT mRNA の相対発現量は対照の約 0.20~0.35 まで低下した。タンパク質低下の持続性も確認され、負荷投与 (Day 1・8・15) と維持投与 (Day 43・71・99・127) の皮下投与レジメンで、CSF 中総タウ量は約 50~60% の低下が最終投与後約 4 か月まで持続した。

もっとも重要な知見の一つが、投与経路による脳内分布の違いである。IT 投与 (15 mg、Day 85 評価) では、胸髄で深いノックダウンが得られる一方、尾状核では相対発現がむしろ増加し、被殻でもその低下は約 0.78 に留まり、深部脳領域での低下はほとんど認められなかった。これに対し皮下投与 (Day 99 評価) では、胸髄・側頭皮質・尾状核・被殻のいずれでも相対発現量が約 0.35~0.48 まで低下し、領域によるばらつきの小さい均一なノックダウンが得られた。

2. 臨床試験成績:第 I/IIa 相 AROMAPT-SC-1001 中間結果

AROMAPT-SC-1001 (NCT07221344) は、プラセボ対照・用量漸増・無作為化・四重盲検の第 I/IIa 相試験である。Part 1A・1B が健康成人 (各コホート 実薬 6 例:プラセボ 2 例)、Part 2 が早期アルツハイマー病 (AD) 患者 (各コホート 実薬 12 例:プラセボ 4 例) で構成される。健康成人コホートは既に登録が完了し、Part 2 は現在登録段階にある。実施施設はカナダ・ニュージーランド (ClinicalTrials.gov 登録情報による)。主要評価項目は安全性、副次評価項目は薬物動態、探索的評価項目は健康成人では CSF 中総タウ量と血漿中 brain-derived tau (BD-tau) 量、AD 被験者では Tau-PET SUVR、MRI 脳容積、認知・機能スコア (CDR-SB、ADAS-Cog13、ADCS-ADL) である。健康成人の段階から標的関与 (target engagement) を定量できる試験設計が、本試験の重要なポイントである。

中核データは、負荷投与のみ (維持投与なし) で得られた CSF 中総タウ量の低下である。スクリーニング時の値と比べて個別最大 85% 低下し、平均では Day 105 時点で最大 73% (最高用量群) の低下を示した。低下は用量依存的で、2.1 mg/kg 群は Day 105 で平均 40%、6.4 mg/kg 群は 69%、12.8 mg/kg 群は 73% (最大 85%) であった。プラセボ群では CSF 中総タウ量が上昇傾向 (Day 105 で約+17%) を示す一方、実薬群ではすべての用量で低下が認められた。Day 195 までフォローしたコホートでも低下が持続し、3 か月ごとの投与間隔を支持する結果となっている。忍容性は概ね良好で、治療期間中発現有害事象 (TEAE) の発現率はプラセボ群 53.3% に対し実薬群は 83.3~90.0% と高いが、重篤な TEAE・死亡・TEAE による中止はいずれも 0 件、大半が Grade 1 (軽度) であった。10% 超で報告された事象はいずれも皮下注射および採血・腰椎穿刺に関連する既知の事象である。持続性の貧血や神経行動学的な有害事象は認められていない。

3. 開発の経緯と今後の見通し

開発の経緯を順に追うと、2024 年に TIDES で CNS TRiM™プラットフォームを公開、2025 年 9 月 10 日にニュージーランド Medsafe へ規制申請し前臨床データを発表、2025 年 10 月 27 日に第 I/IIa 相を臨床試験登録、2025 年 12 月 8 日に初回投与を完了、2026 年 8 月 25 日にデータカットオフ、そして 2026 年 10 月 14 日に中間結果の公表に至った。中間結果は 2026 年 11 月 16～19 日に米国ボストンで開催される CTAD 2026 で口頭発表 OC49 として報告される予定で、学術的な評価はこの発表を待つ段階である。

次ステップは、反復投与 (MAD) 健康成人ボランティアコホートの投与完了と早期 AD コホートの登録進捗 (いずれもデータ更新は 2027 年、第 I/IIa 相の主要完了は 2027 年 6 月推定)、および MAPT-FTD および PSP を対象とした第 II 相臨床試験に向けた FDA 協議である。PSP や MAPT-FTD はタウを主要病因とする原発性タウオパチーであり、PSP では H1/H1 ハプロタイプの遺伝的裏づけが強く、遺伝的根拠を有する薬剤の成功確率は高いとされる。進行も比較的速く、少ない症例数・短期間でエンドポイントを評価しやすい。一方 AD は市場規模が最大であるが、抗アミロイド抗体が標準治療となりつつある中で併用・単剤の位置づけが今後の設計課題となる。

4. Arrowhead のプラットフォーム技術と知的財産

TRiM™ (Targeted RNAi Molecule) は、siRNA 配列選択の最適化、複数の細胞種への送達、GLP 毒性試験および製造の再現性、アイデアから臨床までの迅速な移行、という 4 点を満たす「モジュール型で構造的にシンプルな」プラットフォームである。ARO-MAPT は標的リガンドと siRNA を差し替えることで他疾患へ横展開できる基盤技術の最初の臨床例という位置づけにある。公開資料上は MAPT のほか APP、HTT、C3、GPR75、APOE などの CNS 標的、更に骨格筋・心臓向け (DUX4、DM1、ACVR2A/ACVR2B、MSTN、GYS1) の標的が特許明細書に列挙され、臨床プログラムには ARO-MAPT (自社) と ARO-HTT (Sarepta 社提携) がある。

知財は、分子そのものと送達系という二層構造で構成されている。分子は MAPT を標的とする RNAi 剤が米国特許 US 12,551,569 B2 (出願公開 US2025/0302980 A1) として権利化済み (優先日 2024 年 3 月 31 日、付与 2026 年 2 月 17 日)。明細書にはセンス鎖 15～49 スクレオチド・アンチセンス鎖 18～49 スクレオチド、inverted abasic (invAb) 残基の付加、2'-OMe/2'-F/UNA/vpu/cPrp/ホスホロチオエートなどの化学修飾、抗 TfR1 Fab (例: Fab0070) とリンカー (例: L-20、L-1026)、脂質による PK/PD 調整 (LP293 等) が記載されている。送達系は抗 TfR1 抗体および、そのオリゴヌクレオチド・コンジュゲートの PCT 出願 WO2025/160275 A1 (公開 2025 年 7 月 31 日) が権利化の柱で、TfR を利用した siRNA 送達の基礎特許群 (US 9,562,230 B2、US 10,138,483 B2) の上に積み上げられている。

NANO ホールディングス視点のまとめ

CTO 通信 Vol. 6 では、AOC が「肝臓以外の組織へのデリバリー」というオリゴヌクレオチド薬最大のボトルネックに切り込むモダリティであることを論じた。今回の ARO-MAPT はその延長線上で決定的な一歩を示している。送達の担い手が抗体から受容体リガンド (TfR1 を標的とする Fab/scFv) へ、標的組織が筋肉から中枢神経へ、投与経路が髄腔内投与から皮下注射へと移った点が本質である。抗体-オリゴヌクレオチド・コンジュゲートの新しい主役が登場したと理解すべきだろう。

ただし意義を過大評価しないことも重要である。本データは中間解析であり、対象は健常志願者が中心で、AD 患者 (Part 2) のデータはまだ示されていない。主要評価項目は安全性であり、有効性は探索的評価項目にとどまる。CSF 中のタウ量は標的関与の指標で臨床的ベネフィットを直接示すものではなく、抗タウ抗体やタウ ASO では結果が混在している。サンプルサイズも小さく、図表から読み取った値は概算である。したがって、以下の点を注視する必要がある。

- AD 患者 (Part 2) における安全性 (高齢者・併存疾患を有する集団での忍容性) と CSF 中総タウ量低下の再現性
- 認知・日常生活機能スコアおよび Tau-PET/MRI 脳容積への影響 (臨床的ベネフィットを生む)

NANO MRNA としても、標的遺伝子と送達リガンドを差し替えるだけで適応を広げられるこのプラットフォーム技術の設計思想は、当社グループのがん領域を含む核酸医薬の開発戦略にとって示唆が大きく、次世代の送達技術の選択肢として継続的にウォッチしていきたい。

「CTO 通信」では、今後も注目すべき世界の最先端技術や臨床開発の動きをタイムリーに取り上げ、その意味や今後の可能性についてお伝えしてまいります。