

科学研究費補助金（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	18109001	研究期間	平成18年度～平成22年度
研究課題名	ヌクレアーゼ抵抗性修飾核酸を搭載した多機能性ナノ構造体による新規核酸医薬の創製	研究代表者 (所属・職)	松田 彰（北海道大学・大学院薬学 研究院・教授）

【平成21年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A
	B
	C

(意見等)

In vitro のみならず in vivo でも有効な核酸医薬を実現するための創薬基盤の確立を目的に、4'-置換ヌクレオチド誘導体を用いて、①エンドヌクレアーゼ抵抗性核酸の創製、②siRNA 開発、③ヌクレアーゼ抵抗性核酸ベクター創出、および④核酸医薬を細胞質や核に十分量到達させるためのナノ輸送担体の開発、を推進することになっている。2'-O-4'-チオリボヌクレオシドを含む核酸が RNA に対して熱的に安定な二重鎖を形成し優れたエンドヌクレアーゼ抵抗性を示すことから、siRNA として使用できることを見出した他、それを有効に作用させるためのナノキャリアの開発等、着実に成果が上がっていることでトータルとしては順調に進んでいると評価でき、当初の目的の達成が可能と見込まれる。核酸医薬の新しい創薬基盤の確立のためには、DDS 技術との有機的な連携による核酸医薬の in vivo 利用における効率と毒性回避の問題解決は重要な課題であり、ぜひ、この問題点の克服を期待したい。

【平成23年度 検証結果】

検証結果	<p>ヌクレアーゼ抵抗性の核酸合成に成功し、その熱安定性を確認した。また、その核酸医薬を細胞質や核に十分到達させるナノキャリア(MEND)を開発し、その R8-MEND は毒性が無くアデノウイルスと同等な高い遺伝子発現能を有することも明らかにした。</p> <p>さらに、pH 感受性膜融合ペプチドである GALA を導入することで、遺伝子発現を飛躍的に向上させ、siRNA の送達に関しては、R8-MEND に siRND を搭載する方法を確立した。以上のように、当初の目的の相当部分を達成しており、研究進捗評価結果どおりの順調な研究進展が見られた。</p> <p>今後は核酸の位置選択性、合成収率の問題点を解決し、最終的な核酸医薬開発の実現に向けた研究の発展を期待する。</p>
A/F	<p>特記事項：上記の学術的な評価とは別に、本研究課題において研究分担者による研究費の不正使用が行われていたことが明らかになった。研究分担者によるものとはいえ、本研究課題において、研究費の不正使用が行われたことは、誠に遺憾である。不正に使用された研究費はすでに返還され、不正使用を行った研究分担者の応募資格を一定期間停止したが、研究分担者は猛省し、今後、このようなことが絶対に生じないよう、姿勢を正していただきたい。</p>