

## 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

松田 彰 (北海道大学・大学院薬学研究院・教授)

### 【研究の概要等】

ヒト遺伝子配列の解読により多くの病気の診断が遺伝子レベルで可能になった。しかし、遺伝病をはじめとする多くの難病は、診断が可能であっても治療法がないのが現実である。そこで、初期の「核酸医薬」に対して過大な期待が持たれた。しかし、現在までにエイズ患者のウイルス性網膜炎治療薬（眼内注射）が米国で認可されたにすぎない。その原因としては、1) 標的細胞内外での核酸分子の安定性の不十分さ、2) 核酸分子を細胞膜透過させるDDSの開発が不十分、3) ホスホロチオエート(PS)型オリゴヌクレオチドが主に開発されたが、PS結合による無差別な蛋白結合、などが考えられている。そこで、本研究では、全身投与可能な「核酸医薬」を創製するために、(1) 標的細胞内外のヌクレアーゼで分解されにくい、(2) 標的と熱的に安定な複合体を形成する、(3) 配列特異的および標的特異的な作用を示す修飾核酸を開発し、次世代抗体として機能するアプタマーの創製、in vivoで使用可能なsiRNAの開発、ショートヘアピンRNA(shRNA)およびアプタマーを発現するヌクレアーゼ抵抗性核酸ベクターの創出に応用する。さらに、これらの「核酸医薬」を細胞質や核に十分量到達させるためのナノキャリア薬物送達システム(DDS)の開発を行い、核酸医薬を現実化するための創薬基盤を確立することを目的として研究を行う。

### 【当該研究から期待される成果】

現在、世界中で全身投与可能な修飾siRNA分子や修飾アプタマーの開発研究が盛んに行われている。RNA干渉法は、従来のアンチセンス法に比して効果が高いので希望が持たれているが、現状では眼球内注射する方法で臨床試験が行われているにすぎない。一方、抗体医薬が盛んに開発されるようになり患者に朗報をもたらしているが、高価なのが欠点である。SELEX法で選択されるアプタマーは、高価な抗体に代わる医薬候補として注目されている。配列さえ明らかになれば増幅可能であり、簡単に再生産が可能であり、抗体に比べると生産コストが格段に低い。また、蛋白質に比べると安定であり室温での保存が可能などの特徴を持つ。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Hoshika, S.; Minakawa, N.; Matsuda, A. Synthesis and physical and physiological properties of 4'-thioRNA: Application to post-modification of RNA aptamer toward NF- $\kappa$ B. *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 3815-3825.
- ・ Kato, Y.; Minakawa, N.; Komatsu, Y.; Kamiya, H.; Harashima, H.; Matsuda, A. New NTP analogs: The synthesis of 4'-thioUTP and 4'-thioCTP and their utility for SELEX. *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 2942-2951.
- ・ Hoshika, S.; Minakawa, N.; Kamiya, H.; Harashima, H.; Matsuda, A. RNA interference induced by siRNA modified with 4'-thioribonucleosides in cultured mammalian cells. *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 3115-3118.
- ・ Minakawa, N.; Hoshika, S.; Inoue, N.; Kato, Y.; Matsuda, A. 4'-Thionucleic acids: chemistry, properties, and applications for developing functional oligonucleotides. In *Frontiers in Organic Chemistry*, Ed. By Atta-ur-Rahman, Bentham Science Publishers, Vol. 1, pp79-102, **2005**

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 25,200,000 円

【ホームページアドレス】 <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/shoukai/yakka.html>