



## ヘテロ2本鎖核酸医薬(HDO)の開発

研究者所属・職名：大学院医歯学総合研究科・教授

ふりがな よこた たかのり

氏名：横田 隆徳

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「血液脳関門通過性ヘテロ核酸の開発」\(2017-2021\)](#)

分野：生体医工学・生体材料類

キーワード：核酸医薬、アンチセンス核酸、ヘテロ2本鎖核酸医薬

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

次世代創薬の主流である分子標的治療薬の中で、今最も注目されているものの一つが核酸医薬である。核酸医薬は30塩基より短い天然型・非天然型の核酸分子(オリゴヌクレオチド)を利用する医薬品で、従来の抗体医薬と異なって、細胞内のあらゆるRNA分子が標的になり、さらにRNA編集やRNA-タンパク結合制御などが幅広い応用性から次世代医薬として大きく期待されている。現在特に盛んに臨床応用が進められている核酸医薬は、アンチセンス核酸医薬(ASO)、small interfering RNA(siRNA)の2種類であるが、一方で肝臓以外への標的臓器への導入効率や遺伝子制御の有効性において不十分であることが課題となっていた。

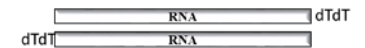
#### ●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

本研究者は、従来の核酸医薬であるASOやsiRNAと全くことなる分子構造であるDNA/RNAヘテロ2本鎖核酸(Heteroduplex oligonucleotide: HDO)を考案した(図1)。HDOは標的RNAに結合しアンチセンス活性を有する主鎖と、主鎖に相補的なRNA(cRNA)鎖からなり、2本鎖の中央部がDNA-RNAヘテロ核酸になるため、この部分が細胞内のエンドヌクレアーゼであるRNase Hによって相補鎖RNAが切断される。その結果、単独となった主鎖が標的RNAに結合して遺伝子制御効果を発揮するデザインとなっている。

#### 1) Antisense oligonucleotide (ASO)



#### 2) Short-interfering RNA (siRNA)



#### 3) heteroduplex oligonucleotide (HDO)



図1 従来型の核酸医薬(ASO、siRNA)とヘテロ2本鎖核酸の対比

## ヘテロ2本鎖核酸医薬(HDO)の開発

### 研究成果

- ヘテロ2本鎖核酸は薬剤送達リガンド分子を相補鎖に結合することができる点が特徴で、ビタミンE (VE)をリガンド分子として結合させることにより、静脈投与で従来のASOや、VE結合siRNA(VE-siRNA)より標的遺伝子抑制効果の飛躍的な上昇に成功し、さらにその抑制率も低投与量(0.75mg/kg)でも99%以上と今までにない劇的な抑制率を達成した(図2)。その有効性は現状の核酸医薬で最高水準である。
- 更に、当初は肝臓に限定されていると考えられた高い有効性は、新たなヘテロ2本鎖核酸の分子設計によって肝臓以外の多くの臓器で高い遺伝子制御能が可能となった(図3)。
- 従来の構造ではメッセンジャーRNAを標的とすることは可能であったが、異なるRNA種であるマイクロRNAに対しては標的とすることが困難であった。そこで、ヘテロ2本鎖核酸の構造を発展させた新規ヘテロ2本鎖核酸を設計することにより、マイクロRNAの制御能を飛躍的に高めることに成功した。

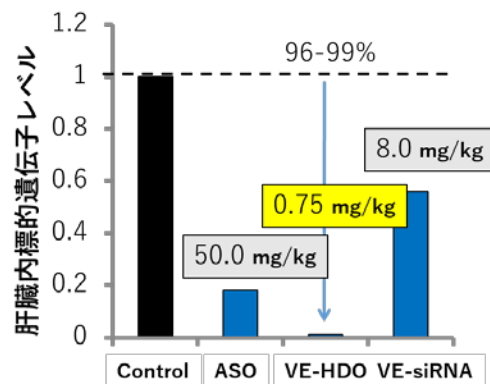


図2 DNA/RNAヘテロ2本鎖核酸の有効性

ヘテロ2本鎖核酸にリガンド分子(VE)を導入し、従来の1本鎖ASOや2本鎖siRNAより遥かに優れた標的遺伝子抑制効果に成功した。

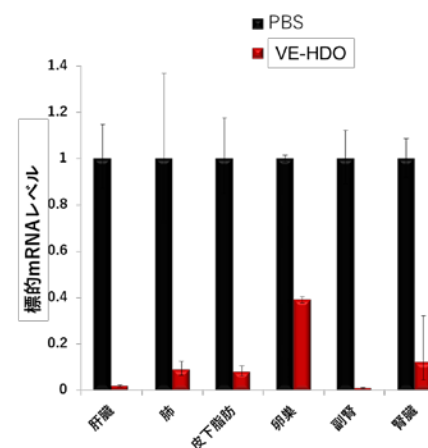


図3 多臓器での有効性

ビタミンE結合型ヘテロ2本鎖核酸の静脈投与により、肝臓以外の多臓器で遺伝子抑制効果の向上を達成した。

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

現在、臨床応用が進展している核酸医薬開発において、既存の基本特許を欧米に抑えられている現状がある。今回開発したヘテロ2本鎖核酸は日本独自の新規基盤分子技術で、有効性、安全性の面で革新性を有しており、また結合できるリガンド分子は脂質に限定されず、抗体を含めた多くのリガンド分子が可能であり、その応用性は非常に広い(図4)。上記の成果から既に種々の特許も獲得しており、今後は現在治療法が確立されていない難病の克服や更なる最先端の治療薬創生を目指す。

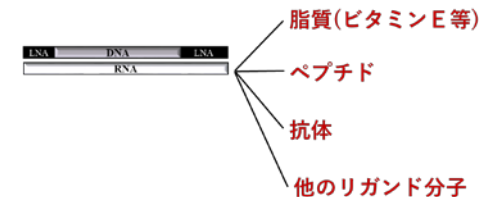


図4 ヘテロ2本鎖核酸に結合可能なリガンド分子