

架橋型人工核酸の開発とその核酸医薬研究への応用
Development of bridged nucleic acids for application to oligonucleotide
therapeutics

小比賀 聡
Satoshi Obika

大阪大学大学院薬学研究科
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
医薬基盤・健康・栄養研究所
National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

近年、新たな創薬モダリティとして核酸医薬品が注目を集めている。核酸医薬品は、「核酸あるいは修飾核酸が十数～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成され、タンパク質に翻訳されることなく直接生体に作用するもので、化学合成により製造される医薬品」と定義され、そこにはアンチセンス核酸や siRNA、CpG オリゴ、核酸アプタマーなど様々な種類が存在する。核酸医薬品は、これまでの低分子医薬品や抗体医薬品とは異なる作用メカニズムに基づき薬効を示すことから、まだ治療法が見出されていない希少疾患や難治性疾患に対する新たな治療法として期待が高まっている。1998 年に米国において世界初の核酸医薬品(サイトメガロウイルスによる網膜炎に対するアンチセンス核酸)が承認されたのを皮切りに、今日までに日米欧で合計 16 品目の核酸医薬が承認されてきた(2022 年 7 月末時点)。このうち、一本鎖核酸であるアンチセンス核酸は、疾病の原因となる遺伝子の mRNA や pre-mRNA に配列特異的に結合し、翻訳を阻害したりスプライシングを制御することで薬効を示す。二本鎖 RNA からなる siRNA は、RNA 誘導サイレンシング複合体(RISC)と呼ばれる RNA-タンパク質複合体を介して、標的となる mRNA と作用し翻訳過程を阻害する。また核酸アプタマーは、自身が形成する特徴的な立体構造により標的タンパク質を厳密に認識することで薬効を発揮する。しかし、天然の DNA や RNA は生体内では比較的速やかに分解・代謝を受けるため、そのまま核酸医薬品として用いることはできない。実際に、これまでに承認された 16 品目の核酸医薬品全てにおいて、何らかの化学修飾や人工核酸が用いられている。

我々は、アンチセンス核酸への応用を目指して様々な人工核酸の開発研究をこれまでにこなってきた。1997 年に世界に先駆け開発に成功した架橋型人工核酸(Bridged Nucleic Acid)は、核酸の糖部の 2'位酸素原子と 4'位炭素原子の間にメチレン架橋を施すことで、核酸の立体配座(コンホメーション)のゆらぎを抑制している。これにより、アンチセンス核酸が相補鎖 RNA と二重鎖を形成する際のエントロピー損失を大幅に低減でき、その結果、架橋型人工核酸を搭載したアンチセンス核酸が相補鎖 RNA と形成する二重鎖は安定化する。こうした架橋型人工核酸の特徴はアンチセンス核酸への応用に際し大きなアドバンテージとなる。我々は、この架橋型人工核酸技術を基盤として、種々の新たな人工核酸の設計・合成および機能評価を継続して実施している。

本講演では、核酸医薬品開発の現状について簡単に述べた後に、架橋型人工核酸の開発コンセプトおよびその合成や機能について概説する。また、我々が開発を進めている最新の人工核酸の特徴や核酸医薬品としての応用に向けた研究例についても併せて紹介したい。