

難治性遺伝子疾患に対する核酸医薬品の創薬研究
Drug discovery research for nucleic acid therapeutics
for refractory genetic diseases

小泉 誠
Makoto Koizumi

第一三共株式会社 モダリティ研究所
Modality Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

「核酸医薬」は、低分子化合物や抗体医薬では標的とすることができない分子に対して治療薬を設計することができる創薬モダリティとして注目されている。2018年~2022年にかけて10品目の核酸医薬品が承認されている。特に遺伝性ATTRアミロイドーシス治療薬は、lipid nanoparticle (LNP)技術と組み合わせたsiRNAであり、また、急性肝性ポルフィリン症治療薬は、GalNAcを結合させたsiRNAであり、ともに肝臓への送達を高めたデリバリー技術を利用した核酸医薬品である。さらに、数多くの化合物が核酸医薬として前臨床・臨床試験に進んでいる。

有用な核酸医薬品の創出のために、核酸を化学修飾する技術が重要になっている。大阪大学の小比賀先生と今西先生は、RNAの2'-酸素原子と4'-炭素原子をメチレンで架橋したヌクレオチド、2',4'-Bridged Nucleic Acids/Locked Nucleic Acids (2',4'-BNA/LNA)を見出している。我々は、小比賀先生と今西先生との共同研究よりRNAの2'-酸素原子と4'-炭素原子をエチレンで架橋した2'-O,4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acids (ENA)を創出している。ENAを有するオリゴヌクレオチドは、相補鎖RNAに対する結合力が強く、さらにヌクレアーゼに対して優れた耐性を有しており、核酸医薬に用いるために理想的な特性を有している。

本発表では、ENAオリゴヌクレオチドを用いて難治性遺伝子疾患に関係する遺伝子のスプライシングをモジュレートする創薬研究について紹介する。デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、新生男児の約3,500人に1人の割合で発症することが知られており、年齢を経るに従って筋力の低下が進行する。医療技術の進歩により生命予後は延びているが、多くは20~30歳代で死に至ってしまう重篤な遺伝性疾患である。DMDは、責任遺伝子であるジストロフィン遺伝子の一部が欠損することによりジストロフィン mRNA のコドンの読み取り枠にずれを生じ(out-of-frame)、ジストロフィンタンパク質が全く産生されないことが原因になっている。本治療法は、ENAオリゴヌクレオチドを用いて遺伝子変異を持つジストロフィン pre-mRNA のエクソンをスキッピングすることで、コドンの読み取り枠を out-of-frame から in-frame とし、ジストロフィンタンパク質を産生できるようにするものである。