

平成 19 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名:北海道システム・サイエンス株式会社

研究リーダー所属機関名 : (財) 岐阜県開発財団

課題名:マイクロ RNA を用いた制がん戦略

1. 顕在化ステージの目的

miRNA ががんに関連しているというエビデンスはあるもののその分子機序はまったく分かっていない。したがって、類似の siRNA 研究の現状とは歴然と異なる。動物細胞において miRNA がさまざまな重要な生命現象に関与しており、今後、普遍的なサイエンスの1分野になることは間違いない。本研究では我々が大腸がんにおいて関与を確認した miRNA-143, -145 についてその発癌メカニズムを細胞、動物レベルで解明する。また動物モデルを用いて組織安定性、細胞膜透過性を考慮した合成 miRNA の創出とデリバリーシステムを構築するための基礎研究を行う。

2. 成果の概要 ※研究実施者の完了報告書より抜粋

○大学の研究成果

- ①大腸癌において miRNA-143 -145 の発現が著明に低下している。miRNA-143 -145 が癌抑制マイクロ RNA として機能していることが判明した。
- ②その機序に関しては miRNA-143 が増殖関連の ERK5 を標的にしていることが確認された。
- ③miRNA-143 の2本鎖のパスセンジャー鎖の構造を変えて効果を検討した結果、3'側の2カ所のミスマッチをマッチさせた構造(G)が最も活性が強かった。RNase 耐性の検討では3'側にベンゼン-ピリミジン修飾した修飾 miRNA-143(G)が市販のものより6-8倍耐性であった。
- ④修飾 miRNA-143(G)を用いてがんヌードマウスに腫瘍内投与および全身投与を行なった結果、いずれも腫瘍縮小効果を認めた。薬剤搬送システムとしてはリポソーム(北海道システム・サイエンス(株); LipoTrust EX OLIGO)を用いた。全身投与での効果はマイクロ RNA では世界ではじめての報告である。

○企業の研究成果

ピリジンダングリングエンドを有する RNA の合成は、本研究を行う上で必須の工程であり、また、その研究には mg 単位での合成が要求される。そこで、今回、本 RNA を一挙に mg 単位で合成可能とするため、スケールを上昇させて合成を試みた。

合成反応後の処理は、一般的な RNA 処理方法により行い、HPLC により精製した。分離能の低下が懸念されたが、問題なく精製が可能となった。

収量に関しては、mg 単位で得られていることから、大量合成法を確立したといえるが、バラつきがあるため、安定的な収量確保は今後の課題とする。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られている。miRNA-143 の RNase 耐性誘導体を探索、生産し、リポソームによるヌードマウスへの全身投与での有効性を確認。miRNA による in vivo 実験系での制癌効果が得られたことは画期的な成果であり、イノベーション創出が期待される。

なお競争の激しい分野であり、これからの展開においては、より多くの技術とアイデアが求められ、実用化に向けて必要な核酸の化学的修飾とベクター(DDS)開発の技術に関してより強力に検討を進めることが必要である。