

事後評価報告書

実施企業名：株式会社 ジーンデザイン

研究課題名：次世代デコイ核酸を用いた遺伝子医薬品材料の開発

1. 研究の概要

リボン型デコイ核酸およびBNA (Bridged Nucleic Acid) の有望な特性を組み合わせることにより、最終的には、血管再狭窄、リウマチ性関節炎、腎糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎などに有効なデコイ核酸医薬の副作用(大量投与による毒性、タンパクとの非特異的結合、血清耐性など)を軽減した、有効かつ安全であり、ヒトへの臨床応用に使用可能な次世代(BNA - リボン型)デコイ核酸医薬材料の開発を目指す。

2. 成果の概要

体液中でのデコイ核酸の安定性向上のため、人工核酸BNAを効果的に挿入することが本研究の中核である。従来型デコイ核酸の有効性を維持しつつ、より高い安定性を獲得させ得る修飾方法を開発するため、まず24種類の人工的な配列が設計されNF- κ B認識配列とNF- κ Bタンパク質との結合阻害活性により最適化が行われた。その結果、従来配列に比し約20倍低いIC₅₀をもつ新規認識配列2種類が得られた。

この配列を基にして、本来の目的であるBNA挿入の効果に加え、リボン型を形成させるための末端構造(PEGの利用)や2本鎖部分の長さ検討が為された結果、従来型のリボン型デコイ核酸が持つ結合親和性(下流遺伝子の転写に対する競合阻害活性)を保ったまま、血清および細胞抽出液中の安定性を向上させたPEGリボン型デコイ核酸が得られた。さらに、得られたデコイ核酸は従来型より小型化され、今後のグラムスケールレベルでの製造にも対応する可能性が示された。また、酵素によるライゲーションの代わりに、化学的なライゲーションの方法の検討が行われ、95%以上の効率で、ライゲーションが可能な手法が開発された。

細胞レベルでのNF- κ Bタンパク質の核移行阻止作用および疾患モデル動物を用いた抗炎症作用が検討され、その結果、PEGリボン型デコイ核酸は従来型のリボン型デコイ核酸に比し、より強い作用を示すデータがin vivoで示された。

3. 総合所見

目標をほぼ達成し、計画、体制は概ね適切であった。

デコイ核酸医薬の有効性や核酸分解酵素耐性を高めたりポン型デコイ核酸の開発に成功し、基礎的研究の基盤を得たことを評価する。

今後は、in vivo 評価を始めとし、デコイ核酸改良のスピードアップが望まれる。

開発すべき課題を絞り、適応疾患の決定や DDS の問題解決を含めて、有効性と安全性の向上を重点的に取り組むことが必要である。毒性がなく、安定性のある新規デコイ核酸の創出とその評価を確実に行えるような目標及び計画の実行が望まれる。

最終目標の医薬品到達までは多くの課題があり、実用化へのハードルは高いが、提携企業との共同開発により可能性も見えるであろう。

市場参入に際しては、siRNA などの競合技術との比較、競争において、今後適切な判断を行って欲しい。

国産技術としてのデコイ核酸は独自性が高く、新ジャンルの医薬事業創出の可能性が高いため、本研究開発が無駄にならないよう、ぜひ研究開発の継続に努力して欲しい。

今後の更なる成果の発展を期待したい。