

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 平成 23 年度終了課題**  
**事後評価報告書**

|            |   |
|------------|---|
| 研究開発課題名    | : HMGB1 アプタマーをモデルとした in vitro-in silico プロセスによる新規アプタマー創薬基盤技術の開発 |
| プロジェクトリーダー | : NECソフト 株式会社   |
| 所属機関       | : NECソフト 株式会社   |
| 研究責任者      | : 大津 敬(神奈川県立がんセンター)   |

## 1. 研究開発の目的

顕在化ステージで本研究グループが取得した“HMGB1 アプタマー”を創薬シーズとし、このアプタマーを医薬品へ仕上げるために必要な技術基盤を研究する。具体的には、この RNA アプタマーがヒト血液中で分解されないような分解耐性デザイン技術を構築する。この作業を通じて、RNA アプタマーの小型化、分解耐性や結合力向上、ターゲット特異性の維持を達成できるアルゴリズムを構築し、すべての医薬品用アプタマーに適応可能な、普遍的な in vitro-in silico 創薬プロセスの構築を行う。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

| 研究開発目標                               | 達成度   |
|--------------------------------------|---|
| ①アプタマーの in silico 分解耐性デザイン技術の確立。     | ①HMGB1 アプタマーは、小型化に成功し、24時間以上の血中半減期を獲得できた。                           |
| ②血清中で分解耐性を持つ HMGB1 アプタマーの作製と生物活性の評価。 | ②HMGB1 を用いた評価系が確立できず、十分な薬理活性評価を実施できなかった。                            |
| ③次世代シーケンサーを利用した新規医薬品候補アプタマーの取得。      | ③GAIIX を活用して新規創薬候補である c-Met アプタマーを取得した。                             |
| ④(追加)分解耐性を付加したアプタマーの生物活性の評価。         | ④(追加)分解耐性のある c-Met アプタマー取得に成功した。培養細胞の移動能を 30%阻害する生物活性を有することを明らかにした。 |

### ②今後の展開

HMGB1 アプタマーについては、in vivo において明確な薬理作用を見出せないことから、医薬品としての開発は中止する。また、c-Met アプタマーは、薬理作用の解析が不十分なため、若干の解析を進める予定である。さらに、これまでに得たデータを元に知的財産確保活動は継続して行なう予定である。今後は、HMGB1 や c-Met に対する研究動向を注視し、創薬以外の選択肢も視野に入れた実用化の機会を窺っていく予定である。

## 3. 総合所見

アプタマーの in silico 分解耐性デザイン技術の確立は、HMGB1 アプタマーの小型化と 24 時間以上の血清中半減期獲得に成功し、当初目標を達成した。しかし、HMGB1 の活性の評価系が確立できず、HMGB1 アプタマーの創薬シーズとしての評価ができなかった。バックアッププランとして作製した c-Met アプタマー

は、c-Met への結合能は認められたものの、明確な作用は認められず、c-Met アプタマーの創薬シーズとしての可能性の確認には至らなかった。一方、次世代シーケンサーを利用した新規アプタマーの作製は、A-Step シーズ顕在化ステージ成果の 1000 倍のデータ処理可能アルゴリズムの構築を達成し、c-Met アプタマーの取得に繋げた。本課題では、アプタマーの in silico 設計および作製技術の開発に一定の成果は認められたが、創薬開発の観点からは、創薬シーズを見出すに至らず、ターゲットの選択、基礎評価も含めた薬効評価のあり方、抗体医薬との優位性確保などの点で課題を残した。今後は、本課題の結果を踏まえて、医薬だけではなく、診断薬や品質検査薬等への検討が望まれる。