

**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 事後評価報告書**

研究開発課題名	新規マイクロ RNA 抑制分子 S-TuD を用いた、マイクロ RNA 抑制薬の研究開発
プロジェクトリーダー	
所属機関	協和発酵キリン(株)
研究責任者	伊庭 英夫(東京大学)

### 1. 研究開発の目的

伊庭らが開発した新たなマイクロ RNA(miRNA) 抑制法である Synthetic Tough Decoy (S-TuD) 技術をシリーズとして、全く新しいメカニズムの miRNA 抑制薬の創製を目指す。その最終ゴールに向けて本課題では以下の3点を目的とした。①S-TuD の分子構造及び化学修飾を検討し、低濃度(0.1nM 以下)で活性を維持し、免疫刺激活性を有さず、血清中で安定な構造を見出す。②「miRNA 抑制薬」として開発可能な標的 miRNA を選抜し、それに対する S-TuD による効果を検証する。③個体レベルにおいて、標的 miRNA の抑制による S-TuD の効果を確認し、S-TuD の核酸医薬フォーマットとしての有効性を示す。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

S-TuD の最適構造の確立に関しては、MBS(miRNA binding sequence)配列、ステム鎖長の最適化を実施し、複数の miRNA に対して 0.05nM 以下の濃度で阻害する S-TuD の取得に成功した。さらに血中での安定性を志向した化学修飾を導入しても、活性が減弱しないことを示した。標的 miRNA の選抜に関しては、研究開発競争の激化に対応して癌領域の2ファミリーの miRNA に絞って評価を進めた。その中で同一ファミリーに属する2種の miRNA を同時に低濃度で阻害するハイブリッド型 S-TuD の取得に成功、その S-TuD が癌細胞株のコロニー形成を抑制することを示した。また、肝臓で発現する miRNA に対する S-TuD を用いてマウス個体レベルの評価を実施、単回全身投与で肝臓における標的 miRNA の 60%以上の抑制を1週間以上持続させることに成功した。その際、顕著な毒性も見られず、核酸医薬開発において最大の問題である免疫刺激活性も見られなかった。

研究開発目標	達成度
①S-TuD の最適構造の確立	①90%:0.05nM 以下で2種の miRNA を同時抑制するハイブリッド体のデザインに成功
②標的 miRNA の探索・選抜	②70%:癌領域の標的 miRNA 絞込み
③個体レベルでの S-TuD の効果の検証	③100%:DDS なしでのマウス肝臓での標的 miRNA 抑制に成功、免疫刺激性、毒性なし

#### ②今後の展開

本課題において当初設定した目標はほぼ達成し、S-TuD の新規核酸医薬フォーマットとしての有効性・汎用性は十分に示すことができた。特に、S-TuD が全身投与でマウス肝臓で効果を示し、免疫刺激性や顕著な毒性を示さなかったことは、核酸医薬としての応用を進める上で優位性となる大きな知見である。今後は、標的疾患と標的 miRNA を絞り、具体的な核酸創薬テーマを立ち上げるフェーズとなる。そのために修飾 S-TuD の個体内での安定性、細胞内作用機構の詳細な解析や、疾患モデル動物を用いた薬効評価、安全

性研究が必須となる。これらの課題を解決するために今後も引き続き両機関で研究を継続し S-TuD の創薬利用の実現を目指していきたい。

### 3. 総合所見

本課題では、伊庭らが開発した新たなマイクロ RNA(miRNA) 抑制法である Synthetic Tough Decoy (S-TuD) 技術をシーズとして、①0.05nM 以下で 2 種の miRNA を同時抑制するハイブリッド体のデザインに成功、②癌領域での標的 miRNA の選抜と検証を実施、③DDS なしでマウス肝臓での標的 miRNA 抑制に成功したことから、S-TuD の新規核酸医薬フォーマットとしての有効性・汎用性を十分に示すことができた。当初設定した目標はほぼ達成したと考えられる。

さらに、第三者による 7 種のベクター型 miRNA inhibitor の比較試験では、本 TuD が世界で最も優れているとの評価が得られた(RNA, 19,280-293 (2013))ことから、世界から注目を集める優れた技術であると考えられる。

なお、miRNA の標的は複数にわたり、副作用の予測が難しく、対象とする疾患の選択基準がないことから、今後、標的の選択が重要なポイントとなるものと考えられる。

産と学の研究レベルは非常に高く、しかも、産学連携は非常にスムーズな補完関係にあることから、日本発の創薬シーズとして、今後、さらなる研究開発の加速に期待したい。