

研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : 協和発酵キリン (株)

研究責任者 : 東京大学 伊庭 英夫

研究開発課題名 : マイクロ RNA の新規機能抑制法の開発と創薬への応用

1. 研究開発の目的

生体内小分子一本鎖 RNA であるマイクロ RNA (miRNA) は疾患の関連が最近多数報告され、創薬標的として期待が高まっている。研究責任者の伊庭らは、miRNA に相補的な配列を含む独特な二次構造をもつ RNA をレトロ/レンチベクターにより細胞内に発現させ、標的 miRNA と結合させることによりその miRNA の活性を長期間安定して抑制できる Tough Decoy (TuD) RNA 技術を開発してきた。TuD はアンチセンス等従来法より強力であり、miRNA 抑制法の標準となる可能性がある。本課題ではこの TuD 法をシーズ候補とし、①TuD 法を合成オリゴ核酸で行う方法 (S-TuD 法) を確立し医薬応用の道筋をつける、②TuD 法を駆使して過剰発現 miRNA と疾患の新たな関係及び新規創薬標的 miRNA を発見する、の2つを目標として進める。

2. 研究開発の概要

①成果

ウイルスベクター発現 TuD の構造の最適化をプロモーターや配列、鎖長の検討により実施し、目標の従来型の3倍以上の発現亢進を達成、ベクターの標準型を確立した。さらに、本系を用いて3ヶ月の長期に渡る miRNA の抑制に成功した。また、S-TuD 法についても RNA の二次構造予測も活用した構造の最適化を実施し、目標の 0.1nM 以下での miRNA 活性の抑制を5種の S-TuD で達成した (最小 0.03nM)。S-TuD は試した5種類全ての細胞株で有効であり (目標3種以上)、また *in vitro* での免疫刺激性は見られなかった。miR-199a-5p と -3p を別々に抑制する TuD を用いて、miR-199a の Double-negative feedback 制御に基づいた癌化の作用機構を新たに見出した。

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、TuD の有効性、汎用性は十分に示すことができた。実験ツールとしての TuD は現段階でも十分に有効であるが、医薬応用のためには、さらなる低分子化等の改良が必要である。そのために TuD の細胞内作用機構の詳細な解析や、適切なデリバリー系による動物個体を用いた動態、薬効、安全性に関する研究が必須となってくる。今後、これらの課題を公的な研究開発支援制度 (A-STEP ハイリスク挑戦タイプ等) も活用して実施し、TuD の創薬利用の実現を目指していきたい。

3. 総合所見

期待以上の成果が得られ、イノベーション創出の期待が高まった。

創薬シーズの顕在化においては充分の成果が得られている。標的疾患および標的 miRNA の選定と動物での有効性の評価、標的遺伝子の多い miRNA における副作用の確認と回避、より低分子化された合成可能なオリゴ核酸候補化合物の選定、有効な製剤 (DDS) の開発、など困難な課題が極めて多いが、開発がすでに先行している siRNA と異なる一つの選択肢として充分期待できる。

わが国のオリゴ核酸医薬領域でひとつの勝てる戦略として、他企業をも巻き込んだ強力な今後の展開が期待される。