

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) : (株) ジーンケア研究所

研究責任者 : 東北薬科大学 宮城 妙子

研究開発課題名 : NEU3-siRNA を用いる抗がん剤の実用化可能性の検証

1. 研究開発の目的

研究責任者らは、シアリダーゼ (NEU3) の発現が、がん細胞で異常に亢進すること、並びに過剰発現した NEU3 が、がんの悪性度を増強すること等を見出した。その NEU3 遺伝子に対する siRNA 投与によって、がんの増殖が抑制されることを *in vivo* で示し、NEU3 が、がん治療の標的分子となる可能性を明らかにした。一方、申請企業は、別の遺伝子を標的とする siRNA を抗がん剤として実用化するための研究開発を進めてきた。本 FS では、両者の経験を生かし、特に研究責任者らの CREST での研究成果の事業化に向けた検証を目的に、がん細胞に siRNA を効率的に運ぶ DDS の選択、及び感受性の高いがん種を選択を中心に行う。

2. 研究開発の概要

①成果

本プロジェクトの目標は、RNA 干渉原理を利用した副作用の極力少ない抗がん剤を創生し、臨床応用への実施可能性を検証することにある。これを産学が緊密に協力して開発研究を行った。まず、NEU3 を標的とする siRNA の抗がん作用を種々のがん細胞を使った *in vitro* 実験で確認した。次に、ヒト卵巣がん、胃がん、大腸がん、膀胱がんなどの担がんモデルを構築し、がんマーカーの検出条件等を決定することで、*in vivo* 試験を行える基盤を整えた。その結果、NEU3-siRNA は2種の市販の国産 DDS を使用することで、4種類の担がんモデルにおいてがん増殖阻止効果を示し、標的としての妥当性も明らかになったことから、実用化への期待が高まった。しかしながら、完全ながん増殖抑制あるいは寛解が得られず課題も残った。臨床適応の前に、新たな DDS の検討ならびに投与量・投与間隔を改良、また siRNA の化学修飾など薬剤学的な課題の解決が必要と思われる。

②今後の展開

今後は、本 FS によって顕在化できた NEU3-siRNA の胃がん、大腸がん腹膜播種モデル、あるいは膀胱がん皮下担がんモデルにおける抗がん作用のポテンシャルをさらに高めるために、より効率のよい DDS との組み合わせ、及び修飾 siRNA の使用といった技術上の工夫・改良を継続し、A-STEP シーズ育成タイプなどの公的研究支援制度を活用して、製薬企業との提携、ライセンスアウトへと進め、製品化に向けた研究開発を継続していきたい。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

シアリダーゼ (NEU3) を標的とした NEU3-siRNA の抗がん作用を、種々のがん細胞を使った *in vitro* 実験と、独自に構築した胃がん等の担がん動物モデルを用いた *in vivo* 試験にて評価した。その結果、代表的 DDS 試薬との併用条件で、数種の担がん動物モデルを用いた *in vivo* 試験によるがん増殖阻止効果確認を通じて、標的分子としての妥当性も検証できた。しかしながら、現状では完全ながん増殖抑制や寛解が得られるレベルには至っていない。

今後は、より効率の良い DDS 試薬との組合せ最適化や、NEU3-siRNA の修飾等を通じて、実用的な効果レベルに到達することを期待する。