

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：画期的な新規核酸医薬の分子技術の創出
2. 研究代表者：横田 隆徳（東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授）
3. 中間評価結果

研究代表者は、従来のアンチセンス核酸や RNA 干渉（siRNA）と分子構造も作用機序も異なる第 3 の核酸医薬である「DNA/RNA ヘテロ 2 本鎖核酸（HDO）」を創製した。HDO は既存の核酸医薬よりはるかに高い有効性を示し、アンチセンス核酸の副作用の軽減に成功し、その結果を Nature Communications に発表し、2015 年 8 月 10 日にプレス発表した。また、RNA 相補鎖に薬効を持たせた第 2 世代ヘテロ核酸を開発して特許申請した。さらに、これらの知財を継承した東京医科歯科大発のバイオベンチャーが設立され、ヘテロ核酸の臨床応用に向けて大きな進展を果たした。

加えて、上記の核酸医薬をターゲット細胞内に運ぶ分子技術を検討して次の成果を得ている。

- 1) 高度ヌクレアーゼ耐性ビタミン E 結合型ヘテロ 2 本鎖核酸の経腸的な肝臓送達に成功した。
- 2) ビタミン E 結合型ヘテロ 2 本鎖核酸の有効性の機序として生体内の輸送蛋白を同定し、細胞質内での 2 本鎖分離及び細胞内輸送経路を明らかにした。
- 3) 標的臓器や細胞への特異的なデリバリーのために、ドメイン抗体とのコンジュゲート作製技術を確立し、血液脳関門突破を目的としてドメイン抗体探索を行い、有力な特定配列の選定にも成功した。

以上のようにヘテロ 2 本鎖核酸は、具体的な疾病医薬への適用に向けての成果をあげ、期待を超えた十分な進捗が認められる。