

## 研究課題別事後評価結果

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. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

横田 隆徳（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）

主たる共同研究者（1年追加支援期間）

和田 猛（東京理科大学薬学部 教授）

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

3. 事後評価結果（1年追加支援期間）

○評点：

A+ 非常に優れている
-------------

○総合評価コメント：

前年度までの成果として、従来の核酸医薬よりはるかに高い有効性を示す「ヘテロ2本鎖核酸(HD0)」の有効性の機序を明らかにし、アンチセンス核酸の副作用の軽減に成功した。また、異なる分子構造で新規の薬効を示す各種第2世代のヘテロ核酸を複数種開発した。ヘテロ2本鎖核酸の有効性・安全性の向上の基盤となる、複数の新規核酸合成技術に成功し、今後の核酸医薬・診断薬開発において大きな発展が見込まれた。

そこで、平成30年度は、ヘテロ2本鎖核酸による中性神経毒性の軽減評価をさらに継続すると共に、新規の糖部架橋型核酸及び新規の核酸間結合修飾を2本鎖核酸に導入した化合物の中枢神経毒性についての評価を実施した。「ギャップマー型」ヘテロ2本鎖核酸化したものをマウス左側脳室内への投与による、神経毒性を評価した結果、1本鎖核酸に比較して、急性忍容性スコアの顕著な改善に成功した。神経毒性の更なる改善効果を有する新規糖部架橋型核酸は見出せなかった一方で、新規の核酸間結合修飾により神経毒性の大きな改善効果を有することを見出した。このように、追加支援の研究目標を達成する十分な成果が得られたと評価できる。

本研究課題は大きな成果をあげ、ヘテロ2本鎖核酸とその誘導体の筋の良さが示された。今後のさらなる発展を期待したい。