

次世代バイオ医薬として注目される “核酸医薬品”の課題を克服！

—レナセラピューティクス—

ジャーナリスト 乗松 幸男

臓器デリバリーや安定性向上 毒性軽減が可能な核酸医薬の技術

核酸医薬は、抗体医薬に次ぐ次世代バイオ医薬品として世界中で研究開発が進められている。核酸とは、細胞の中心にある細胞核の中の物質の総称である。細胞核の中は酸性であることから、そう呼ばれる。

核酸には2種類がある。DNA（デオキシリボ核酸）とRNA（リボ核酸）である。DNAは遺伝子として働く。RNAは、DNAの情報に基づいてタンパク質を合成する働きを担っている。その核酸を、細胞内の対象遺伝子の発現部位にデリバリーするのが核酸医薬品である。

一方、抗体医薬品は抗体を利用した医薬品のことである。特定の抗原と特異的に結びついて、疾患原因の抗原を体内から排除する免疫の仕組みで治療効果を発揮する。例えば、がん細胞の表面の目印となる抗原をピンポイントで標的とするため、高い治療効果と副作用の軽減が期待できるのだが、抗体医薬は細胞上の分子しか標的にできない。

しかし核酸医薬は、細胞内のすべての対象遺伝子をターゲットにできる。たとえばメッセージンジャーRNA（mRNA）なども制御することが可能となる。

余談だが、メッセージンジャーRNAは新型コロナウイルスのワクチンでも話題になった。

いままでのインフルエンザワクチンなどは、ウイルスの一部であるタンパク質を人体に投与して、それに対して免疫ができる仕組みだったが、新型コロナウイルスのファイザーとモデルナのワクチンは仕組みが違うメッセージンジャーRNAワクチンである。

メッセージンジャーRNAワクチンはウイルスの表面にあるヒトの細胞に感染する際に働くスパイクタンパク質の設計図である。メッセージンジャーRNAワクチンは、このウイルスのタンパク質をつくる設計図情報だけを人体に投与することでウイルスに対する免疫ができる仕組みだ。

話を核酸医薬に戻すと、このメッセージンジャーRNAなどまでもターゲットにできるため、これまでは治療が困難だった疾患、特に、がんや神経疾患などに対する効果が期待されている。既に述べたようにメッセージンジャーRNAは、いわば伝令のRNAである。安定的な状態にあれば、DNAから転写されて必要なタンパク質を正しいタイミングで合成する。だが安定性の調節がうまくいかないと、がんや神経疾患などの原因にもなるのである。

2013年にはアメリカで高脂血症に対する核酸医薬が承認された。以降、欧米では相次いで臨床応用が進展し、核酸医薬品に注目が集まっている。

ただ、核酸医薬は、疾患部位へのデリバリー、投与後の血中安定性や副作用などが課題

だとされてきた。肝臓以外の疾患部位に薬を届けるのが難しく、酵素などの働きによって投与後に血中で分解されてしまったり、肝毒性などの副作用の問題が残されていた。

その課題を解決するHDO（Hetero-duplex oligonucleotide=ヘテロ核酸）技術を持つのが東京医科歯科大学発バイオベンチャーのレナセラピューティクス（東京都千代田区、資本金1億円、従業員15名）である。

東京医科歯科大学で開発されたHDO技術は、核酸医薬の臓器デリバリーや安定性向上、毒性軽減を期待されている。同社は、そのHDO技術を創薬開発に有効なツールとして国内外の製薬メーカーなどとの共同研究、共同開発、ライセンスアウトを行っている。

標的遺伝子へ確実に届ける技術 リガンドをキャリアー鎖に結合

HDOつまりヘテロ核酸は、東京医科歯科大学脳神経病態学教授の横田隆徳が大阪大学などとの共同研究によって開発したものである。「ヘテロ」とは「異なる」を意味している。DNA/RNAなどといった異なる2本鎖核酸ということである。

ここからは微小な分子の世界の話になるが、従来の核酸医薬であるアンチセンス核酸（ASO）やsiRNA（short-interfering RNA）とはHDOは分子構造が異なる。

アンチセンス核酸は1本鎖DNAであり、siRNAは2本鎖RNAである。しかしHDOは、

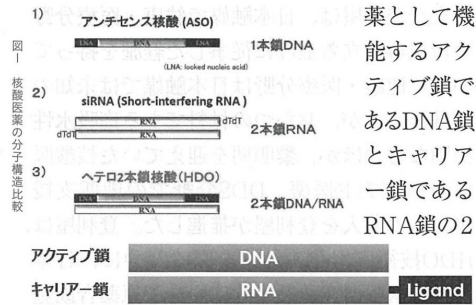


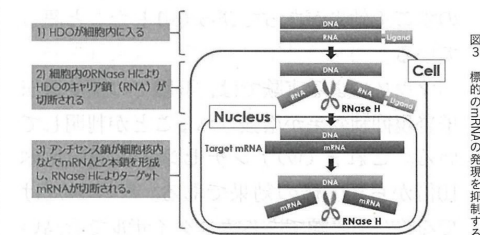
図2 2本鎖とリガンド分子

本から成る（図1）。

しかもRNA鎖の末端にリガンド分子を結合した構造である（図2）。リガンドとは、細胞の表面に存在する特定の受容体に特異的に結合する物質のことである。HDOで、このリガンド分子は運搬の役割を担っている。

つまり、脂質、抗体、ペプチド、糖鎖など様々な物質の中から選定したリガンドを結合したキャリアー鎖で、薬剤であるアクティブ鎖を運搬し、狙う疾患部位へデリバリーするのである。このような構造にすることで、HDOは細胞内に取り込まれると酵素のRNaseHによってキャリアー鎖が切り離される。それは、酵素のRNaseHがDNA/RNAの2本鎖のうちRNA鎖を切断する性質を持っているからだ。

残ったアクティブ鎖は、ターゲットのメッセージンジャーRNAに結合して再びDNA/RNAの構造となる。すると酵素のRNaseHによって、ターゲットのメッセージンジャーRNAが切断される。こうした作用によってメッセージンジャーRNAの発現が抑制され、薬効が発揮されるのである（図3）。



HDO技術では、この作用により以下のメリットが得られる。

1. キャリアー鎖に結合したリガンドは、細胞の表面に発現している受容体と選択的に結合するので、アクティブ鎖を標的疾患部位に確実に届けることができ、高い薬効が得られる。
2. リガンドはキャリアー鎖に付与されているため、アクティブ鎖の薬としての機能が阻害されにくい。アクティブ鎖に直接リガンドを

結合した場合は、薬としての機能が阻害されることもある。

3.キャリアー鎖に結合するリガンドの位置や数は自由に変更できる。このためターゲット対象が幅広くなる。

4.アクティブ鎖を細胞の核内にデリバリーするHDOの特異的なメカニズムにより、従来の核酸医薬品アンチセンス核酸と比較しても顕著に効果が強い。

アンチセンス核酸との比較で 1000倍の効果も

HDOを開発した横田は脳神経内科医だが、核酸医薬のsiRNAの応用研究をしていた。その中でsiRNAとは構造の異なる2本鎖にリガンド分子が付いたHDOを思いついたようだ。

化学修飾核酸を研究している大阪大学大学院薬学研究所教授の小比賀聡、創業などライフサイエンス化学者である東京理科大学薬学部教授の和田猛などの協力を得てHDOを開発した横田は、あるインタビューで「分子構造を考えて半信半疑だったが、動物実験でものすごく効果があっぴゅりした」と語っている。

マウスによる実験では、肝臓での標的遺伝子発現抑制効果が増強されることが判明している。これまでのアンチセンス核酸に比べ10倍から1000倍の効果である。マウスだけでなく、霊長類であるカニクイザルでも高い効果が確認された。研究結果は国際的な科学誌『Nature Communications』オンライン版にも発表されている。

こうした特色を持つためHDOはアンチセンス核酸、siRNAとは異なる「第3の核酸医薬」として期待が高まった。そこで東京医科歯科大学は早期の実用化を目指して2015年レナセラピューティクスを設立、事業化を図ったのである。

社名であるレナセラピューティクスの「レナ」とは「Renaissance of Nucleic Acid」から来ており「セラピューティクス」は治療法の意味である。核酸医薬に革新を起こすという思いが込められている。

なお、設立に当たって同社は産業革新機構(INCJ)の出資を受けている。産業革新機構は、オープンイノベーションの推進を通じて次世代産業の推進を目指し、革新性のある事業に出資して産業革新を支援している。

創業後、HDO技術は世界のバイオ業界から可能性を認められるようになっていく。核酸医薬開発の世界的リーディングカンパニーであるアイオニスファーマシューティカルズ、および日本の武田薬品工業とは非独占的ライセンス契約を締結した。

19年に同社は、それまでHDO技術の開発支援と出資を受けていた日本触媒の子会社となり、社長には日本触媒の社外取締役だった登利屋修一が就任している。日本触媒は紙おむつなどに使われる高吸水性樹脂とその原料であるアクリル酸における世界トップクラスの化学メーカーだが、健康・医療事業に取り組んでおり、核酸医薬のDDS技術の強化を図るためにレナセラピューティクスの事業支援に力を入れたと発表している。DDSとはドラッグ・デリバリー・システム。つまり薬物送達システムであり、薬物をなるべくターゲットの細胞や器官にだけ効率よく届ける技術である。

また登利屋は、日本触媒で健康・医療分野の新規事業立ち上げに従事した経歴を持っている。健康・医療分野は日本触媒では未知の領域だったが、

黎明期を迎えていた核酸医薬やペプチド医薬、DDS分野での創業支援事業への参入を登利屋が推進した。登利屋は、HDO技術実用化の加速を図ると共に、日本触媒の吹田研究所敷地内に中分子原薬合成施



登利屋修一 社長(右)と岩本祥一 取締役

設を建設し、製造面での支援も可能な体制を整えている。

NASHやメラノーマでも有望 海外市場への拡大も

さて、HDOでキャリアー鎖に結合するリガンドは標的遺伝子へのデリバリー技術のカギを握っている。このため同社はリガンドのライブラリー開発を進めた。特に力を入れているのが、骨格筋、心筋、免疫細胞、中枢系、肺、腎臓をターゲットとするリガンドである。

HDO技術の研究開発で最も有望なもの1つが非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)である。非アルコール性脂肪性肝炎とは、肝炎ウイルスへの感染やアルコール等に起因せず、肝臓に脂肪沈着、炎症、線維化(硬化)といった変化を生じる病気であり、進行すると肝炎、肝硬変、肝がんなどを発症する危険性がある。

同社取締役岩本祥一によれば「当社にて、NASHの原因遺伝子の1つを標的に治療薬の研究開発を行いました。モデルマウスでは結果を得ています。HDO技術による化合物の投与により2週間で肝炎および線維症マーカーの発現を低下させていますし、5週間で肝線維症マーカーの発現を有意に低下させました。また細胞を染色して改善状況を確認する試験でもNASH病態の改善が確認されています」という成果を得ている。

また皮膚がんの一種であるメラノーマやその他のがんについても、がんの特異的に発現

している遺伝子を標的として治療薬の研究開発を行っている。メラノーマは悪性黒色腫とも言われる非常に悪性な皮膚がんである。メラニン色素をつくるメラノサイトが、がん化した腫瘍と考えられており、早期発見、早期治療しないと深刻な事態を招くこともある。モデルマウスでは、HDO技術による化合物の投与で腫瘍の縮小が確認されている。

現在の同社の事業内容は、ライセンス事業、共同研究開発事業、HDO製造事業の3つである。ライセンス事業は新薬開発に対しHDO技術をライセンスアウトするもの、共同研究開発事業は標的遺伝子に効果的なHDO化合物を同社が配列設計し、試作・提供するもの、HDO製造事業は親会社である日本触媒と連携し、研究開発用からGMP商業生産まで、標的遺伝子に対するHDO化合物を同社が製造・供給して研究開発用として利用してもらうものである。

同社の年商額は非公開放だが、前期は増収とのこと。

「既に核酸医薬品の研究開発に取り組んでいる製薬企業や、これから取り組んでいこうと思っている製薬企業に対して、HDO技術のライセンスや共同研究開発などによる提携を進めていく予定です。特に、まだHDO技術の認知度が低い海外企業における認知度向上を重点課題として注力し、事業を拡大していきたいです」と岩本は熱く語る。

核酸医薬品の世界市場規模は、2030年には194億USドルの市場となるという調査も発表されている。承認申請中の品目は20種以上、開発段階の品目は100種以上あり、そのうち数十品目程度が上市されると見込まれている。

その中であって、HDO技術がどのような位置を占めるのか。第3の核酸医薬の実用化に向けて加速する大学発バイオベンチャーの今後を注視しなくてはならない。(敬称略) **N**