

和田 猛 Takeshi WADA (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授)  
佐藤 一樹 Kazuki SATO (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 助教)

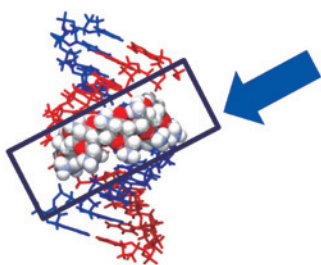
## 研究の目的

近年、RNA干渉 (RNAi) を用いた核酸医薬の開発がなされていますが、広く用いられているsiRNAの生体内での安定性向上が大きな課題となっています。RNAに化学修飾を加えることが一般的ですが、過度な修飾により有効性が低下することが報告されており、安定性と有効性の両立が重要となっています。

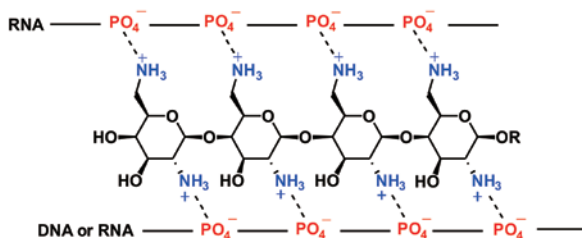
## 研究の概要

本研究では、RNA/RNA 2本鎖が形成するらせん構造の主溝に特異的に結合し、2本鎖の安定性を向上 (図1) するカチオン性人工オリゴ糖 (図2)、oligodiaminogalactose 4mer (ODAGal4) (図3) を開発しました。ODAGal4はsiRNAに対して4当量加えるだけで、siRNAの血清中の安定性を顕著に向上 (図4) させ、さらにODAGal4の添加によってRNAi活性は阻害されないことが明らかとなりました。従来の核酸医薬を安定化する分子は、一般に核酸に対して大過剰使用することが求められ、毒性を示すことが報告されています。ODAGal4はアミノ基とリン酸基の比率N/P比が0.6程度でも有効性を示しており、毒性が低いことが期待されます。

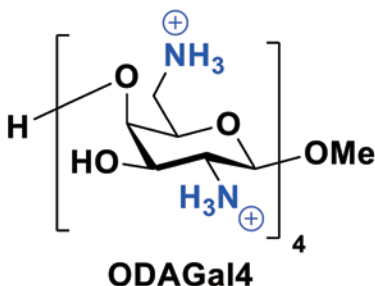
(図1)



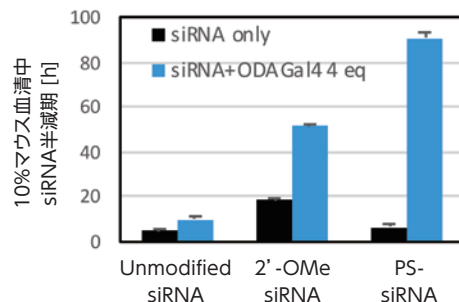
(図3)



(図2)



(図4)



### 従来・競合との比較

- ・通常核酸に対して過剰量の投与が必要であるが、4当量程度で効果的に核酸医薬の安定化が可能
- ・核酸医薬と混合するだけの簡便な操作で効果を発揮

### 想定される用途

- ・siRNAとの共投与によるRNAi医薬としての応用
- ・ODAGal4にさらなる化学修飾を加え、安定化とDDSの機能を付与

### 実用化に向けた課題

- ・大量合成手法の確立
- ・in vivoでの有効性、安全性の検証

### 企業へ期待すること

ODAGal4によるRNA/RNA 2本鎖の安定化効果は様々な配列に対して確認されており、汎用的な技術であるといえます。本研究に興味をお持ちいただければ、サンプルの提供なども致しますので、ご相談ください。

### POINT

- ・ODAGal4により、RNAi医薬の安定化と薬効発現の両立が可能
- ・化学量論量の添加により、簡便に効果を発揮

## 今後の展開

In vivoでの有効性、安全性の早期検証を目指します。並行して、ODAGal4の大量合成法を確立し、ODAGal4にリガンドを結合させることで、siRNAの安定化と臓器選択的デリバリーの両立を目指した研究を進めていく予定です。

- 知的財産権：PCT/JP2019/034105「カチオン性人工オリゴ糖による二重鎖RNAの安定化」
- サンプル：ODAGal4
- 受賞歴：2018年 日本核酸医薬学会学会賞 (日本核酸医薬学会)

本研究は、東京都医学総合研究所の芝崎先生との共同研究で行われています。

