

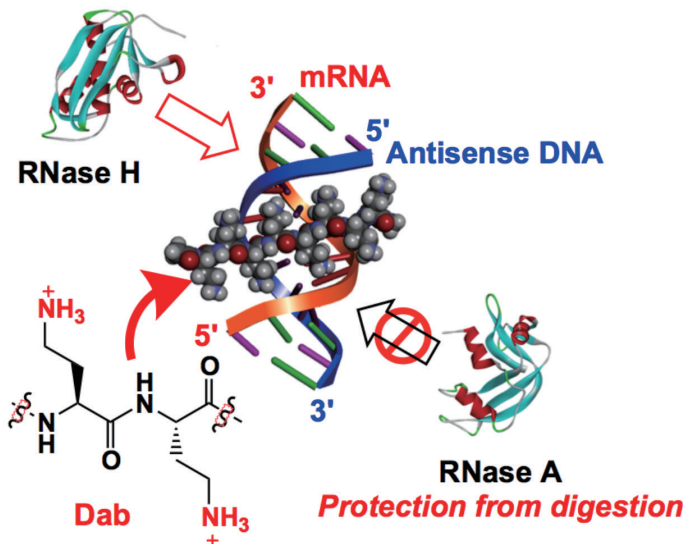
和田 猛 Takeshi Wada (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授)

## 研究の目的

近年、アンチセンス核酸やRNAi医薬、アプタマーなど、核酸医薬の開発研究が盛んに行われています。核酸医薬の実用化において解決すべき課題は、核酸分子の生体内における安定性の向上とデリバリー技術の確立です。本研究は、これらの問題を克服するための手法の一つとして、siRNAやDNA/RNAヘテロ二本鎖核酸などの二本鎖核酸型の核酸医薬に特異的に結合し、それらを生体内の分解酵素から保護するだけでなく、生理活性そのものも向上させる機能を有するカチオン性人工分子の開発を行っています。

## 研究の概要

### Digestion enhancement



新規なカチオン性人工オリゴ糖とカチオン性人工ペプチド

### POINT

- ・二本鎖型の核酸医薬に結合し、二本鎖の熱力学的安定性、ヌクレアーゼ耐性を顕著に向上
- ・標的mRNAを分解するRNase Hの活性を向上

## 今後の展開

これまでに、人工カチオン性分子・二本鎖核酸医薬複合体のin vitroでのヌクレアーゼ耐性、Rnase H活性、細胞内導入効率、遺伝子発現抑制効果を評価してきました。今後は、in vivoでの性能評価、リガンド分子とのコンジュゲートを合成し、臓器特異的なデリバリーと遺伝子発現抑制効果の評価を行います。

従来、核酸医薬のDDSに用いられるカチオン性キャリア分子は、過剰量の投与が必要とされます。複合体のカチオン性官能基数とアニオン性官能基数の比は、N/P比で表記されますが、通常、生体内で十分な核酸の安定性を確保するためには、2以上のN/P比が必要です。本研究では、特定の三次構造を有する核酸分子を特異的に認識し、かつ強固に結合する分子の開発を行っています。特に、siRNA (short interfering RNA) やDNA/RNAヘテロ二本鎖核酸 (HDO) といった、二本鎖型核酸医薬への適用を展望し、このような二本鎖核酸に特有な三次構造を認識して特異的に結合するカチオン性人工分子 (カチオン性人工オリゴ糖とカチオン性人工ペプチド) の開発を行いました。

核酸二重鎖の特定の構造を認識し、選択的に結合するカチオン性ペプチドは、RNase Aのような核酸分解酵素の活性を選択的に阻害し、RNase Hのような特定のヌクレアーゼの活性を逆に向上させる機能を有することが分かりました。本研究で開発したカチオン性ペプチドを用いれば、核酸医薬の安定化と高活性化を実現する有用な手法が開発できると期待されます。

■関連制度: JST-CREST

「新機能創出を目指した分子技術の構築」領域

※本研究は、東京医科歯科大学 横田 隆徳 教授との共同研究です。