

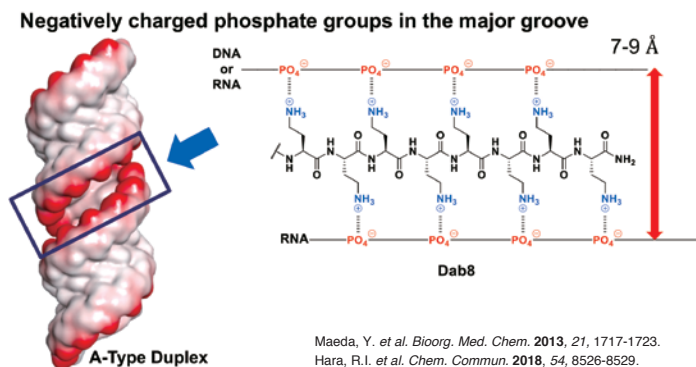
和田 猛 Takeshi Wada (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授)
佐藤 一樹 SATO Kazuki (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 助教)

研究の目的

アンチセンス医薬はこれまで6品目(2019年9月時点)が上市され、実用化に向けた研究・開発が盛んに行われていますが、投与後にクラスエフェクトとして出血性の急性神経毒性が発現することが大きな課題となっています。本研究は薬効は落とさずに、副作用を軽減できる手法の開発を目的としています。

研究の概要

当研究室ではこれまでに、DNA/RNAやRNA/RNA 2本鎖が形成するらせん構造に特異的に結合し、これを安定化するカチオン性ペプチド、Dabオリゴマーを開発しました。そこで、アンチセンス核酸の新たなモダリティーとして注目される、ギャップマー型アンチセンス核酸と相補的RNAの2本鎖からなるヘテロ2本鎖核酸(HDO)とカチオン性ペプチドを共投与したところ、ノックダウン効果を発現すること、出血傾向を示すAPTTの延長を抑制できることをin vivoで確認しました。



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、1-2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

- HDOとDabオリゴマーの共投与によるアンチセンス医薬としての応用
- Dabオリゴマーにリガンドを導入し、臓器選択的な核酸医薬のデリバリーの実現

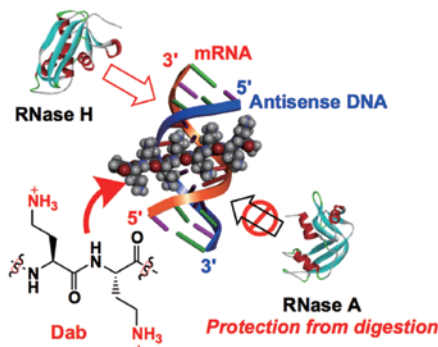
実用化に向けた課題

- 有効性と安全性に関するデータの蓄積
- 副作用軽減メカニズムの解明

企業へ期待すること

DabオリゴマーはHDOに限らず、siRNAなど広く核酸医薬に適用可能です。フィジビリティースタディーを通じた、有効性に関する検証・共同研究・開発を期待します。

Digestion enhancement



POINT

- Dabオリゴマーにより、HDOの薬効を低減することなく、副作用を軽減可能
- 二本鎖核酸の熱力学的、ヌクレアーゼに対する安定性の向上が可能

今後の展開

HDOやsiRNAなどの種々のモダリティーに対するin vivoでの活性評価を進めていきます。Dabオリゴマーは大量合成が可能で、容易に小分子を連結させることが可能ですので、リガンドを導入することによる臓器特異的デリバリーに関する検証も進めていきます。

- 関連制度 : JST-CREST「新機能創出を目指した分子技術の構築」
- 知的財産権 : 特願2019-120908「核酸医薬副作用軽減剤、該核酸医薬副作用軽減剤を含む医薬組成物、並びに核酸医薬の副作用惹起性を軽減する方法」他

本研究は、東京医科歯科大学の横田先生との共同研究で行われています。

