

未来の核酸医薬に貢献できる技術開発を目指して



若 者

大 澤 昂 志*

Aiming to Develop Technologies
That Contribute to Future Oligonucleotide Therapeutics

Key Words : oligonucleotide therapeutics, nucleic acid, conjugation,
membrane permeability

はじめに

学生時代に薬学部への進学を志したのは単純に化学に興味があり、何となく化学に関係がある仕事に就きたいというとても曖昧なものでした。そのような私が核酸医薬に出会ったのは、大阪大学薬学部在籍していた2009年に生物有機化学分野(小比賀 聡 教授)に研究室配属されたことがきっかけです。生物有機化学分野は化学修飾を施した「人工核酸」を基盤としたオリゴヌクレオチドの高機能化を得意とする核酸化学、有機化学を専門にする研究室です。私は研究室配属以来一貫して、人工核酸やオリゴヌクレオチドの化学修飾に関する研究に携わってきました。(大変幸運なことに、現在も当分野で研究できる環境を与えられていることが、約15年にわたって核酸化学研究を継続できている大きな理由の一つです。)私はこれまでの研究を通じて、核酸医薬が秘めた可能性に大きな魅力を感じている一方で課題にも直面しています。本稿では私が思う核酸医薬の魅力に加えて、未来に向けて核酸医薬の実用化を加速するべく私が最近進めている取り組みについて述べたいと思います。

核酸医薬と人工核酸

アンチセンス核酸 (antisense oligonucleotide: ASO) や siRNA (small interfering RNA) に代表

される核酸医薬はヌクレオチドが十数から二十数残基連なったオリゴヌクレオチドを基本構造とします。ASO や siRNA はタンパク質を標的とする従来の低分子医薬や抗体医薬と異なり、RNA に作用することで治療効果を発揮します。それゆえ核酸医薬は治療法に乏しい疾患に対する新しい創薬モダリティとして期待されており、その研究開発は世界中で精力的に進められています。2024年6月現在、日米欧で20種類の核酸医薬が承認され¹⁾、実用化に至る数は増え続けている状況にあり、国内外で核酸医薬の注目度は年々高まっています。

一方で、生体内に存在するDNAやRNAをそのまま核酸医薬として利用することは現実的ではありません。その理由は様々ですが、天然のオリゴヌクレオチドは核酸分解酵素に対する抵抗性が低く生体内で速やかに分解されること、天然の二重鎖の熱的安定性は医薬応用には十分ではないことなどが挙げられます。それら課題を克服するためにオリゴヌクレオチドの化学修飾(人工核酸)が必要不可欠で、これまでに様々な機能性人工核酸が開発されてきました。これらの人工核酸を適材適所組み合わせることで、現在では臨床応用に求められる有効性が高い核酸医薬を取得できるようになっています。

核酸医薬の魅力

核酸医薬(ASO、siRNA)の治療標的は生体内に存在する「RNA」で、他のモダリティにはない特徴を有しています。(最近ではRNAを標的にする低分子創薬も注目を集めています。本稿では核酸医薬の魅力として取り上げます。)既存のASO、siRNAが標的とする生体内RNAはタンパク質をコードするmRNAであり、ASOやsiRNAはmRNAの塩基配列を認識して標的タンパク合成を抑制、調節することで作用します。また、タンパク質をコードしない



* Takashi OSAWA

1987年12月生まれ
大阪大学大学院 薬学研究科 創成薬学
専攻博士後期課程 (2015年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 生
物有機化学分野 助教 薬科学博士
専門 核酸化学、有機化学
TEL : 06-6879-8197
FAX : 06-6879-8204
E-mail : oosawa-t@phs.osaka-u.ac.jp

ノンコーディング RNA (ncRNA) の機能解明が精力的に進められており、疾患と関わりが深い ncRNA の存在も次々に明らかにされています。中でもマイクロ RNA (miRNA) については、ある種のがん細胞特異的に高発現する miRNA を治療標的にする miRNA 阻害型の核酸医薬の開発研究が進んでいます。これら生体内 RNA の核酸塩基は基本的にアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、ウラシル (U) の 4 種類なので、治療標的になる RNA の配列を決定できれば、核酸医薬の配列を並べ替えるだけで、あらゆる分子を治療標的にできる点が核酸医薬の長所です。

ところで、「核酸医薬」という言葉だけ目にする、DNA や RNA は生体高分子ですので、核酸医薬は酵素的に増幅させる遺伝子工学的な手法で製造されるのでは？と思われるかもしれませんが。その答えは NO で、核酸医薬は一般にホスホロアミダイト法と呼ばれる合成法に基づいて完全化学合成されます。また、そのビルディングブロックとなる人工核酸やそのホスホロアミダイト体も有機合成化学的手法を駆使して供給されます。ですので、実は核酸医薬は有機化学と非常に相性が高い創薬モダリティです。核酸医薬に機能性を付与するための人工核酸を設計したり、その合成経路を立案して実験したりする時間はとても有意義かつ楽しいもので、私のような化学が好きな人にとっては、核酸医薬はこの上なく魅力的に映るだろうと思っています。

核酸医薬の課題

これまで述べてきた内容から、核酸医薬は原理上あらゆる分子を治療標的にでき、かつ、機能性人工核酸の活用により有効性を高めることができるので万能な医薬品であるように思えます。しかし、現在までに承認された核酸医薬は 20 種類しかなく、これが暗に示すように、核酸医薬には課題が残されています。具体的には、核酸医薬を特定の治療標的臓器に届けることが極めて難しく、それが核酸医薬の実用化を阻んでいます。核酸医薬に適した薬物送達システムが近年急速に発達したことで、肝臓など一部の臓器への送達はある程度実現可能になってきましたが、核酸医薬の肝臓以外の臓器への送達は依然として課題です。

また、核酸医薬に限らずオリゴヌクレオチドの細

胞膜透過能が極めて低いことが、核酸医薬を標的細胞内に届ける上で大きな障害になっています。エンドサイトーシスにより細胞に取り込まれた核酸医薬のうち siRNA の場合は全体の 0.1%、ASO の場合は 1% しか細胞質 (細胞内) へ到達しないと言われていています²⁾。核酸医薬の細胞質移行率を劇的に向上させる一般性の高い方法論を確立できれば、投与量の低減、コストの軽減だけでなく、細胞膜透過性が低いために却下された医薬候補品の実用化にもつながると考えられます。

核酸医薬の細胞内送達を目指して

このような課題を受けて、核酸医薬を今後も継続的に発展させるためにオリゴヌクレオチドの細胞膜透過性を飛躍的に高める技術を開発したい！という強い思いを抱くようになりました。しかし一方で、約 15 年間、最先端の核酸医薬研究に携わる中で、低い膜透過能の抜本的解決は核酸化学的アプローチのみでは極めて困難で、異分野融合研究でなければ実現されないとも強く感じました。そこで、核酸化学、有機合成化学、細胞生物学、計算科学を融合した学術変革領域研究 (B) 「膜透過学」(令和 6~8 年度) を立ち上げ、核酸医薬など薬物の細胞膜透過の常識を革新する基礎原理を構築することを目指して、共同研究に取り組んでいます。本研究は、領域内で発案された「細胞膜をゆらす」概念に着想して設計した分子マシン (膜モジュレータ分子) により核酸医薬の膜透過効率向上を狙う戦略で進めております。光照射に呼応する膜モジュレータ分子を利用した核酸医薬の細胞膜透過に関する共同研究者の成果が昨年論文化されましたが³⁾、本稿の最後に、オリゴヌクレオチドの膜透過性向上を狙う私の最新研究について書ける範囲で紹介いたします。

核酸医薬の膜透過性の低さは核酸のリン酸ジエステルと細胞膜表面の負電荷同士の静電反発に起因します。これを解消するため、配列が単純なオリゴヌクレオチドにおいては、リン酸部を電気的に中性なリン酸トリエステルに置換する戦略がとられてきました。しかし、論理的に核酸の膜透過能を向上する一般化された設計指針はありません。その大きな理由として、リン酸トリエステルをオリゴヌクレオチドに導入するには、リン酸トリエステル結合で連結した核酸二量体が合計 16 種類 (4 塩基 × 4 塩基)

必要であるために誘導化が煩雑で、核酸医薬の諸性質を化学構造に基づいて議論できないことが挙げられます。このように核酸医薬の構造と膜透過能の相関解明は重要な課題ですが、それを解決するためには多種類のリン酸部修飾核酸を効率的に供給可能な方法が必要です。未公開の成果ですので内容を詳しく書けないことが残念ですが、私はオリゴヌクレオチドを原料にリン酸部をピンポイントで化学修飾し、独自の電氣的に中性なリン酸部修飾体を一挙に構築する合成法を開発しました。現在は、開発した本反応を利用して実現困難と考えられてきた核酸の化学修飾（人工核酸）を駆使した核酸医薬の細胞内送達、細胞膜透過性の向上に挑戦しています。

おわりに

私のこれまでの経験をもとに、末筆ながら核酸医薬の魅力や私の取り組みについて述べました。冒頭にて、現在まで一貫して核酸に関する研究を続けてきているのは大変幸運であると触れましたが、特に近年、国内外の学会に参加すると核酸医薬に対する注目が年々高まっていることを肌で感じます。このような時代に核酸化学・核酸医薬研究に携わっており、とても「運」に恵まれた研究者人生を送れていると強く思う次第です。また、学術変革 (B) の立ち上げは私一人では到底実現できるものではなく、人と人の「縁」あってこそ最先端の研究が成り立つ

ことを改めて学ぶ良い機会になりました。今後は「縁」と「運」も大事にしつつ、まず近い将来、未来の核酸創薬に貢献できる核酸医薬の細胞内送達技術を確立したい！という強い気持ちを胸に秘め、日々邁進したいと考えています。

謝辞

学生時代から自由な研究環境と多くのご指導、ご助言をいただきました大阪大学大学院薬学研究科生物有機化学分野の小比賀聡教授、そして本執筆の機会を与えてくださいました大阪大学大学院薬学研究科の赤井周司教授に感謝申し上げます。最後に執筆に関しまして「生産と技術」の関係者の皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ホームページ
<https://www.nihs.go.jp/mtgt/pdf/section2-1.pdf>
- 2) Dowdy S. Endosomal escape of RNA therapeutics: How do we solve this rate-limiting problem? *RNA*, 29, 396–401 (2023).
- 3) Huo W. *et al.* Light-controllable cell-membrane disturbance for intracellular delivery. *J. Mater. Chem. B*, 12, 4138–4147 (2024).

