

2012年 8月 16日

報道各位

東京医科大学  
国立大学法人三重大学  
国立がん研究センター  
国立大学法人大阪大学  
株式会社ボナック

## 日本独自の RNA 干渉法を用いた分子標的核酸医薬 肺線維症に対する治療効果を確認

東京医科大学（研究代表者 黒田雅彦）、国立大学法人三重大学（研究代表者 ガバザ・エステバン）、国立がん研究センター（研究代表者 落谷孝広）、国立大学法人大阪大学（研究代表者 恵口豊）、株式会社ボナック（研究代表者 大木忠明）の共同チームは、RNA 干渉法を用いた核酸医薬に関する研究開発を進めてきました。

これまで期待されながらも、様々なハードルにより世界的に進んでいなかった核酸医薬ですが、日本独自の核酸医薬に関する新規基盤技術を用いて、肺線維症<sup>※1</sup>のヒト疾患モデルマウスで治療効果を確認しました。この成果は米科学誌 PLoS ONE（電子版）に 8月 16日付けで掲載されます。

（※PLoS ONE では日本時間 8月 16日午前 6時に掲載となります）

### 概要

共同チームでは、肺線維症、急性肺傷害の 2つのモデルマウスを用いて、これらの原因となる TGF- $\beta$  遺伝子<sup>※2</sup>の発現抑制を行いました。TGF- $\beta$  遺伝子の発現抑制には、独自に開発したボナック核酸<sup>※3</sup>である、nkRNA や PnkRNA を用いることで、疾患モデルマウスの症状が劇的に改善しました。この結果は、国の特定疾患にも指定されている、難病である特発性肺線維症（IPF）に対し、核酸医薬としてのプラットフォーム技術であるボナック核酸（nkRNA, PnkRNA）が、生体内で TGF- $\beta$  遺伝子を標的にして、その発現抑制に非常に有効であることを証明したものです。

IPF は重篤な疾患で、現在のところ効果的な治療薬は少なく（ステロイド、免疫抑制剤、ピルフェニドン（2008年承認）のみ）、有効な抗体医薬も存在しておりません。また、肺線維症に対する治療では、肺への薬剤の局所投与が可能であり、核酸医薬の効

果的な標的疾患であることがこれまでに知られております。したがって、今回の成果は、核酸医薬の臨床応用の可能性を高めることとなります。共同チームでは、引き続き研究を進め、今後の核酸医薬品開発を目指します。

## 背景

RNA 干渉は、特殊な RNA（二本鎖短鎖 RNA、siRNA）を介した、mRNA（タンパク質合成で重要な役割を果たす遺伝子）の発現を抑制する現象で、広く生命体に備わる生体反応機構として、2006 年度のノーベル生理学医学賞の受賞テーマとなりました。RNA 干渉医薬は、この生体機構を利用し人工的に二本鎖 RNA を導入することで、任意の遺伝子の発現を抑制し、病気の原因となるタンパク質の産生を妨げることで様々な疾患を治療しようとする手法です。

核酸医薬は、従来の低分子医薬品や抗体医薬などとは全く異なる作用機序を有することから、これまで治療が困難とされていた、がん、遺伝性疾患、その他インフルエンザやウイルス感染症などへの適用が期待されています。また、核酸医薬のメリットの一つに、抗体医薬とは異なり、標的分子の同定から臨床試験開始までに要する期間が格段に短いことが挙げられます。また、医薬品（特に原薬）の製造に要する設備は、抗体医薬に比較して単純で小規模であり、設備投資額も含め、安価に製造することが可能です。つまり、核酸医薬は、低分子医薬品の容易な製造性を持ちつつ、抗体医薬の有効性と安全性を凌駕する可能性を秘めた、次世代の創薬技術として期待されています。

しかし、製品として販売されている核酸医薬品は世界で1つのみで、多くは臨床開発の難しさに阻まれています。その主な原因は、主要な技術特許が特定の欧米企業により独占されていることで、特に日本国内での医薬品開発は遅々として進んでおりません。また核酸分子自体の生体内での安定性や、自然免疫応答の亢進による副作用への懸念、さらには、適切な薬物送達技術（DDS）がハードルとなり、欧米でも医薬品開発は思うように進んでおりませんでした。

こうした状況のなか、(株)ボナック、東京医科大学を中心に、日本独自の核酸医薬に関する新規基盤技術として、上記課題を克服可能な一本鎖長鎖RNAである「ボナック核酸」を開発し、本年3月に(株)ボナックは特許査定を取得しました。

## <ご参考>

### ◆肺線維症<sup>※1</sup>

肺線維症とは、肺の間質に線維化が起こる疾患です。線維化は、肺胞の障害と虚脱がきっかけとなります。肺胞の虚脱は、炎症などが誘因となりますが、多くの場合この原因が不明です。原因不明の肺線維症は、特に特発性肺線維症（Idiopathic Pulmonary Fibrosis：IPF）と呼ばれています。この線維化が進行すると、正常肺組織が線維化で置き換わり、肺が硬化し、酸素の交換能が低下します。その結果、咳が出たり、酸素がうまく取り込めなくなり息苦しくなります。現在のところ、決定的な治療法も無く、その治療法はほぼ対症療法に留まります。肺組織の線維化の進行を止める、または遅らせることが出来れば、現在の治療法を大きく進歩させることが可能になります。

### ◆TGF- $\beta$ 遺伝子<sup>※2</sup>

TGF- $\beta$ は、細胞増殖・分化を制御するサイトカインとして知られています。また、TGF- $\beta$ は上皮系細胞に対する強力な増殖抑制作用を示す一方で、細胞外マトリクスの蓄積、血管新生、線維化を誘導する事も知られています。肝臓や肺の線維化にも、本サイトカインが重要な役割を果たしていると考えられています。

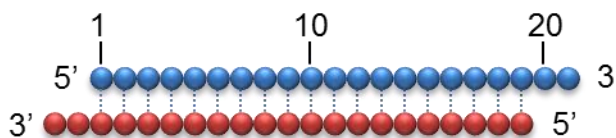
### ◆ボナック核酸<sup>※3</sup>

ボナック核酸は、株式会社ボナックにより独自に開発された、次世代型の核酸干渉作用を有するRNA核酸です。従来のsiRNA（二本鎖短鎖RNA）とは異なる、ユニークな分子内構造（2次構造）を有する一本鎖長鎖RNA核酸を特徴とします。

ボナック核酸は、従来の二本鎖核酸医薬（siRNA）が抱える課題であった生体内での安定性が改善され、また、二本鎖RNAが有する非特異的炎症誘導も低減されていることから、有効性が高く副作用の少ない新しい治療薬となることが期待されます。

また株式会社ボナックは、核酸化学に特化しており、核酸合成に用いる原材料である、モノマーアミダイトの製造から見直し、より安価に長鎖の核酸オリゴマーを製造する技術を有しております。

#### 代表的な核酸干渉技術（特許）



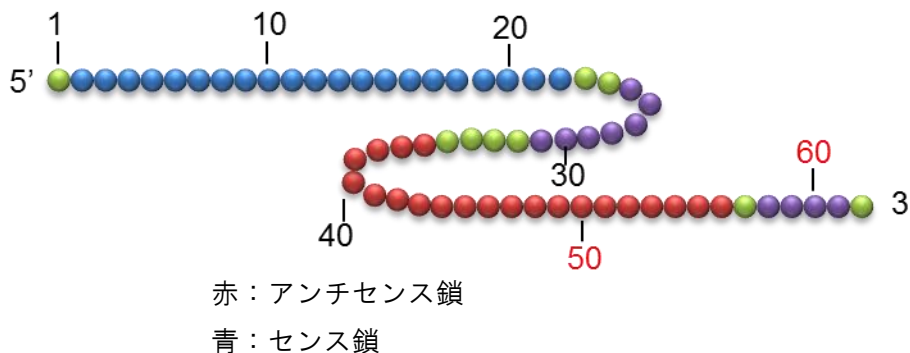
赤：アンチセンス鎖

青：センス鎖

- 通常 21 塩基対からなる二本鎖短鎖 RNA (small interfering RNA; siRNA)
- RNAi ツール、医薬品候補として世界標準的に広範囲に使用されている
- 欧米の特定の会社が知財を独占
- 二本鎖核酸オリゴマーで且つ各鎖は 49 塩基以下
- 厳密な 1 対 1 組成からなる各オリゴマーの調製 (アニーリング工程) が必要

### ボナック核酸 (新規核酸干渉基盤技術)

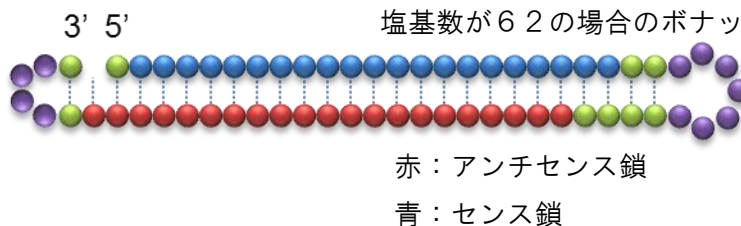
塩基数が 62 の場合のボナック核酸 (代表例)



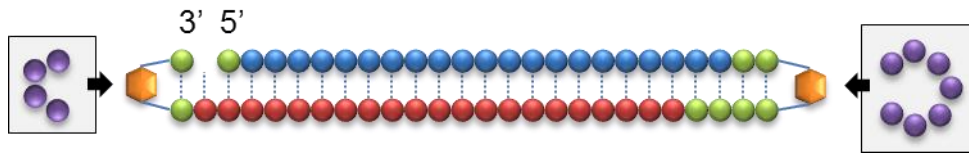
- 塩基数が 50 以上の一本鎖長鎖 RNA 分子
- 従来の siRNA に係る特許とは異なり、新規の核酸干渉基盤技術 (特許)
- 分子内に折りたたみ構造 (分子内水素結合) を有し、核酸の物理化学的安定性や核酸酵素耐性などが向上
- 一本鎖のため、siRNA が有する非特異的炎症誘導 (特に Toll 様受容体 3 を介する自然免疫応答の亢進) が低減、副作用の少ないメリットを有する
- 一本鎖のため製造工程がシンプル。長鎖核酸であるが、独自の高効率アミダイト (主原材料) も独自に開発し、従来の siRNA と同等かそれ以上に安価に製造することが可能
- ボナック核酸には、分子全てが核酸からなる nkRNA®と、nkRNA®のリンカー部分 (折り返し部分) をアミノ酸誘導体 (代表的にはプロリン誘導体) で置換した PnkRNA™ があります

### 【nkRNA®】

塩基数が 62 の場合のボナック核酸 (代表例)



【PnkRNA™】



- ✓ nkRNA®の折り返し部分を1分子の非核酸物質（アミノ酸誘導体など）で置換。
- ✓ 生物的、化学的に更に安定性増大、更なる製造費のコストダウン

【本件に関するお問い合わせ】

学校法人東京医科大学  
経営企画室 広報担当  
田崎・日高  
03-3351-6141（代表）