

我々にとって身近な低分子医薬に次ぐ新たな医薬として、近年注目を集めているのがバイオ医薬だ。低分子医薬と同じ分子標的治療であることから、新たな医薬として、早期実用化への期待が高まっている。

## 新たな「核酸医薬」の開発に成功

バイオ医薬は、「抗体医薬」「核酸医薬」の2種類に分けられる。抗体医薬とは、もともと我々の身に備わっている免疫システムを応用した医薬だ。薬剤が狙った標的とだけ結びつきやすいため、副作用を起こしにくいという長所がある。しかし、「標的の数に限りがある」「細胞膜上の分子しか標的にできない」といった課題を抱えている。

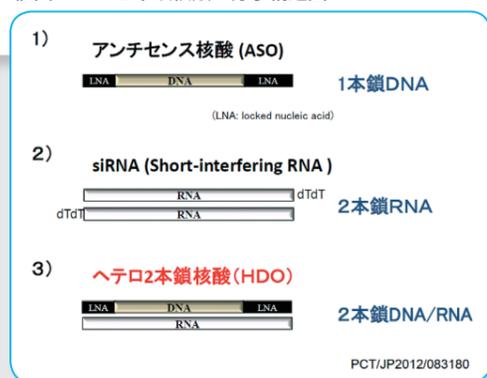
持った日本発のまったく新しい核酸医薬なのだ。

## ユニークな分子構造を持つ「ヘテロ2本鎖核酸」

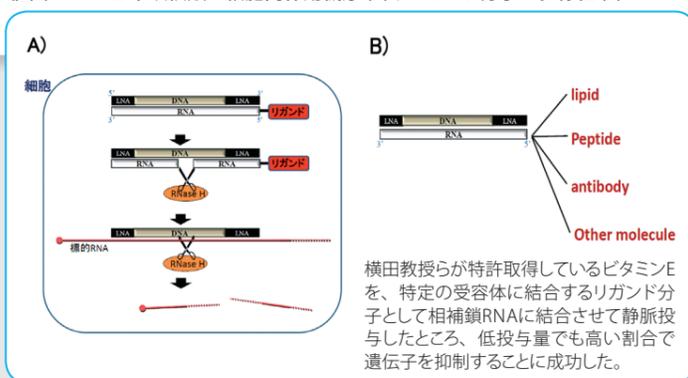
我々の身体の細胞内にあるDNAの情報は、4種類の塩基配列によって記録されている。タンパク質を合成する際、この塩基配列の情報がまずRNAの一種であるmRNAに転写される。すると、mRNAは細胞核の外に出てリボソームに移動する。このリボソームで、転写されたmRNAの塩基配列を鋳型にして、目的のタンパク質が合成されていく。

核酸医薬とは、核酸であるDNAやRNAを使った医薬のことだ。具体的には、タンパク質の一つ前の段階のmRNAを分解したり、リボソームでmRNAの塩基配列を翻訳できなくしたりすることで、病気に関与しているタンパク質の合成を阻止し、病気の発生を抑制することを狙う。従って、核酸医薬にはDNAを使うタイプとRNAを使うタイプがあり、アンチセンス核酸は前者で、1本鎖DNAという分子構造を持ち、siRNAは後者で、2本鎖RNAと

(図1)ヘテロ2本鎖核酸の分子構造図



(図2)ヘテロ2本鎖核酸の細胞内作用機序(A)、リガンド分子の多様性(B)



Research Worker Number 17

# 東京医科歯科大学を「核酸医薬」における研究の中心拠点へ

大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野(神経内科) 横田隆徳 教授



一方、核酸医薬は、病気の原因となるタンパク質を作る遺伝子に直接作用することで、病気の発生を抑えようというものだ。抗体医薬とは異なり、細胞内のあらゆる遺伝子を制御できるという汎用性がメリットだ。そのため、今まで治療が困難とされてきたがんやアルツハイマー病などの脳神経疾患への応用に期待が高まっている。現在、核酸医薬は「アンチセンス核酸」と「siRNA」の2種類が開発されており、特に2013年に米国で高脂血症薬の「ミボメルセン」が認可されて以来、欧米で急速に臨床応用が進んでいる。

しかし、生体内での有効性が不十分な上、内服薬として有効なのは肝臓のみで、それ以外の臓器には、注射で直接投与する以外方法がない。加えて、アンチセンス核

酸とsiRNAはともに、基本特許を欧米企業に押さえられている。このような現状を打開するには、有効性が高く、内服薬として肝臓以外の臓器にも有効な第3の核酸医薬を開発する必要がある。そういった中、科学技術振興機構(JST)、日本医療研究開発機構(AMED)の支援の下、2015年8月に、横田隆徳教授が開発に成功したのが、「ヘテロ2本鎖核酸」だ。横田教授は次のように語る。

「ヘテロ2本鎖核酸は、アンチセンス核酸やsiRNAとはまったく異なる分子構造を持っており、その有効性は既存のもの10〜1000倍。しかも、内服薬として服用しても、多くの臓器で効果を発揮することが分かりました」つまり、既存の核酸医薬が抱える課題を解決できる可能性を

「我々の細胞内には、実はヘテロ2本鎖核酸のような分子構造の核酸は存在しません。ところがこれをマウスの肝臓に投与してみたら、まず、細胞内のRNAを分解する酵素が、DNAに結合していたRNAを分解。次に、1本鎖となったDNAが、病気のもととなるタンパク質を合成するRNAに結合して、そのRNAを分解することが判明しました」

その結果、病気の発現が抑制されることが明らかになった。加えて、ヘテロ2本鎖核酸を構成するRNAの末端に、抗体やペプチドなどの分子を結合させれば、薬剤のデリバリーシステムとしての役割も果たす。

未知の輸送系の発見で今後の研究に加速  
しかし一体なぜ、もともと我々の細胞内には存在しないヘテロ2

本鎖核酸が細胞内でのこのような作用を示すのだろうか。それに対し、横田教授はこう説明する。「核酸の動きを超高性能な蛍光顕微鏡で観察したところ、ヘテロ2本鎖核酸が細胞内に入ると、まず、DNAとRNAに分かれ、DNAは細胞核の中へ移動することが判明しました。これは、我々の身体には、もともとこのような輸送系が備わっていたことを意味します。この新たな輸送系の発見は、我々の身体には、未知なる分子生物学的機構が存在することを示唆しているのです」

横田教授は、ヘテロ2本鎖核酸のこれまでの核酸医薬にはない特殊な性質は、独自の輸送系によるところが大きいと見ている。今後は、この輸送系のメカニズムの解明に尽力すると同時に、東京医科歯科大学を、日本における核酸医薬の中心的な研究拠点として成長させていく計画だ。

そのため、2015年8月には、大学発ベンチャー「レナセラピューティクス株式会社」も設立した。製薬会社への技術供与などを通して、1日も早い臨床応用を目指していく。

よこた・たかひ  
1984年東京医科歯科大学医学部医学科卒業。医学博士。85年武蔵野赤十字病院内科研修医。90年東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業。同年都立神経病院内科医員。東京医科歯科大学神経内科助手。98年米国バーナム研究所リサーチフェロー。99年米国バック神経変性疾患研究所リサーチフェロー。2000年東京医科歯科大学神経内科講師。04年同大学脳神経病態学助教授。07年同大学脳神経病態学准教授。09年同大学脳神経病態学教授を経て現在に至る。