

配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

報道の解禁日(日本時間)

(テレビ, ラジオ, インターネット) : 2024 年 9 月 5 日(木) 午前 9 時 01 分

(新聞) : 2024 年 9 月 5 日(木) 付夕刊

2024 年 9 月 3 日

報道機関 各位

新規修飾 siRNA によるオフターゲット効果の抑制 ～遺伝性疾患治療に副作用の少ない siRNA 医薬を開発～

【本研究のポイント】

- ・核酸の糖部2'位^{注1)}へのホルムアミド修飾^{注2)}を導入した核酸誘導体を開発した。
- ・本修飾を siRNA ^{注3)}に導入することで、標的に対する活性を損なわず、オフターゲット効果^{注4)}のみを抑制した。
- ・siRNA 医薬へ応用することで、副作用の抑制が期待される。

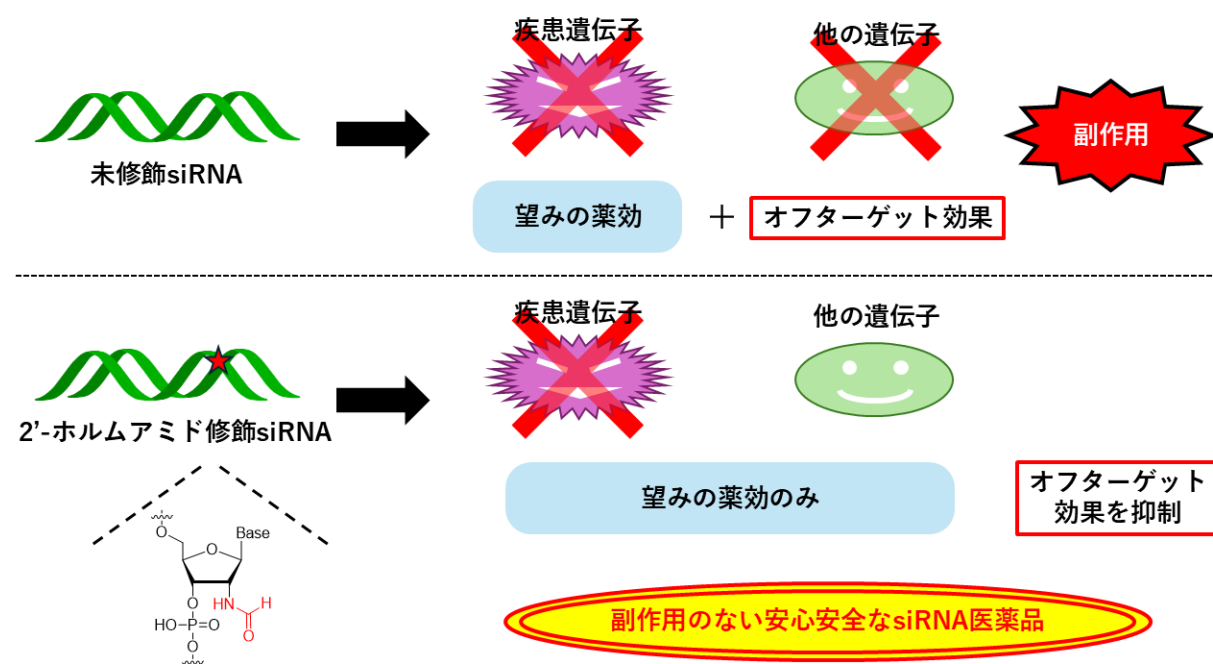
【研究概要】

名古屋大学大学院理学研究科の阿部 洋 教授（糖鎖生命コア研究所 統合生命医科学糖鎖研究センター分子生理・動態部門 教授）、野村 浩平 博士後期課程学生らの研究グループは、東京大学大学院新領域創成科学研究科の安 成鎮 博士後期課程学生、東京大学大学院理学系研究科・新領域創成科学研究科(兼任)の程 久美子 准教授(研究当時、現:特任研究員)との共同研究で、新しい分子構造である 2'-ホルムアミド修飾核酸を考案し、副作用のない siRNA 医薬を開発しました。

siRNA は、深刻な遺伝性疾患である ATTR アミロイドーシスや高コレステロール血症などに対する治療に用いられています。しかし、望まないところへ作用して副作用を起こすこと(オフターゲット効果)が懸念されています。本研究では、新たに開発した 2'-ホルムアミド修飾核酸を siRNA に導入することで、オフターゲット効果を抑制することに成功しました。

この成果は、さまざまな疾患に対する siRNA 医薬に適用することができ、副作用の少ない安心安全な国産 siRNA 医薬品としての利用が期待されます。

本研究成果は、2024 年 9 月 5 日午前 9 時 01 分(日本時間)付オックスフォード大学出版局が発行する雑誌『Nucleic Acids Research』に掲載されます。



【研究背景と内容】

siRNA 医薬品は従来の低分子医薬品とは異なり、遺伝子に直接作用することができ、遺伝性疾患に対して効果的な新しい創薬モダリティとして注目されています。現在上市されている siRNA 医薬品は、指定難病である遺伝性 ATTR アミロイドーシスや、200～500 人に 1 人が発症する高コレステロール血症といった疾患に対する治療に用いられています。このように、siRNA 医薬品は治療の困難な難病から日常診療で高頻度に見つかるような疾患まで、幅広くその効果を発揮することができます。そのため、近年さまざまな遺伝性疾患に対する siRNA 医薬品の開発が進められています。

siRNA は標的の遺伝子配列をもとに作用します。しかし、数多くあるヒトの遺伝子の中には、標的遺伝子と一部共通の配列を持つ遺伝子が存在しています。そのため、疾患の原因遺伝子以外の正常な遺伝子に対しても siRNA が作用してしまう場合があります。これをオフターゲット効果と呼び、siRNA 医薬品による副作用の原因となります。したがって、オフターゲット効果を低減させた安心安全な siRNA 医薬品の開発が望まれています。

本研究では、この課題の解決を目指し、新たな修飾核酸である 2'-ホルムアミド修飾核酸を開発しました。この修飾を siRNA に導入すると、望みの遺伝子に対して強い活性を示したのに対し、望まない遺伝子に対してはほとんど活性を示さず、オフターゲット効果の低減を確認しました。すなわち、本研究で開発した 2'-ホルムアミド修飾を siRNA 医薬品に対して適用することで、副作用の少ない安心安全な siRNA 医薬品としての利用が期待できます(図 1)。

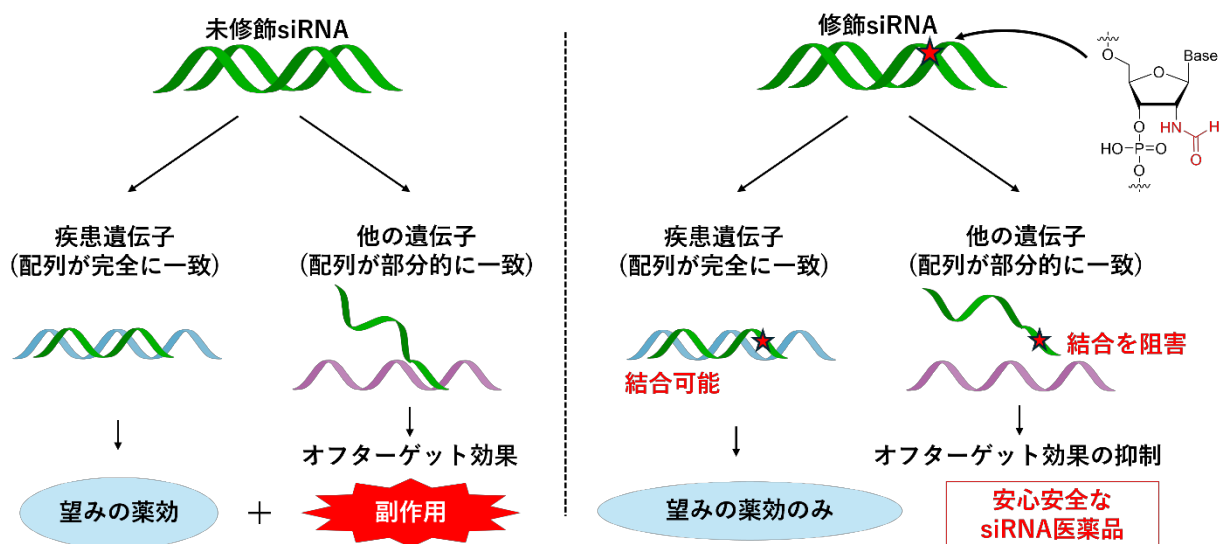


図1 2'-ホルムアミド修飾 siRNA について

siRNA のシード領域と呼ばれる標的認識部位が、非標的の遺伝子と結合することでオフターゲット効果が起こるとされています。このため、シード領域での結合力、すなわち二本鎖 RNA の安定性を低下させることで、オフターゲット効果を抑制できると考えられます(図2)。

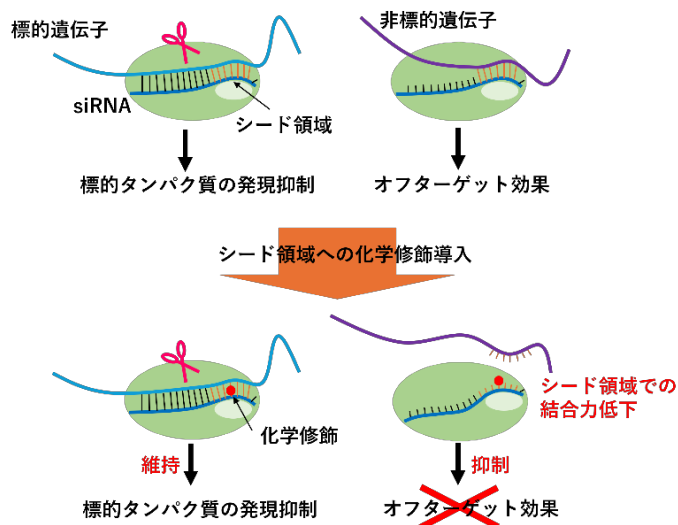


図2 オフターゲット効果のメカニズムと化学修飾による抑制

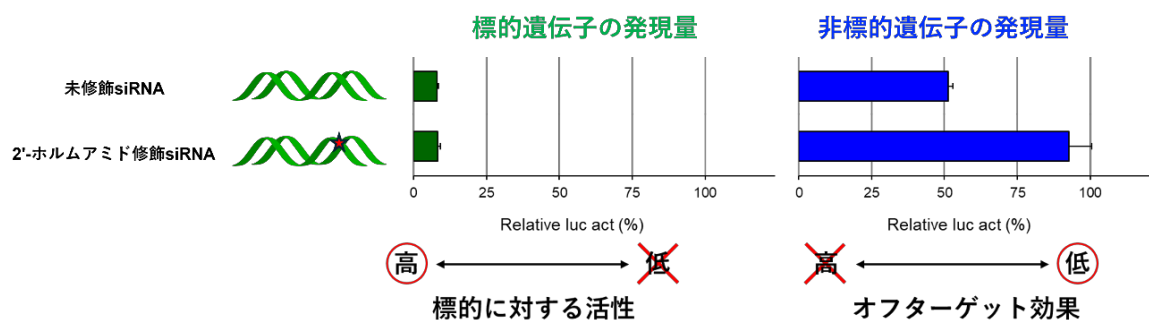


図3 ホルムアミド修飾 siRNA の活性評価の結果

本研究で開発した 2'位にホルムアミド修飾を導入した RNA は二本鎖 RNA の安定性を大きく低下させることが明らかになりました。そこで、siRNA のシード領域に本修飾を1つ導入すると、我々の狙い通りオフターゲット効果を抑制することに成功しました。この時、標的の遺伝子に対しては、未修飾 siRNA と同等の活性を示しました。つまり、2'-ホルムアミド修飾を siRNA に導入することで、標的に対する活性は維持したまま、オフターゲット活性のみを抑制可能であることが明らかになりました（図 3）。

【成果の意義】

本研究で開発した 2'-ホルムアミド修飾は siRNA に導入することで、標的遺伝子に対する活性を維持したまま、オフターゲット効果のみを抑制することを可能にしました。この成果は、より副作用の少ない siRNA 医薬品の開発に向けた有力なツールとなり、安心安全な siRNA 医薬品への利用が期待されます。今後2年をめぐり、動物実験による効果や安全性の確認、大量合成の検討などを行い、siRNA 医薬への応用に向けた研究に取り組んでいきます。

本研究は、JST CREST、JSPS 科研費、および AMED の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1) 核酸の糖部 2' 位:

核酸の糖骨格は1つの酸素原子と4つの炭素原子からなり、炭素原子には順に1'、2'、…というように番号が振られる。2'位は酸素原子から2つ離れた位置にあり、核酸塩基が結合した炭素の1つ隣の炭素原子を指す。

注 2) ホルムアミド修飾:

-NHCHO と表され、最も簡単な組成のアミド構造である。

注 3) siRNA:

small interfering RNA の略。21 塩基程度からなる二本鎖の RNA。Argonaute タンパク質との複合体を形成し、相補的な配列を持つ mRNA を切断することで、タンパク質発現を抑制する。

注 4) オフターゲット効果:

本来の標的(オンターゲット)とは異なる、非標的の分子に作用してしまう効果。

【論文情報】

雑誌名: Nucleic Acids Research

論文タイトル: Synthesis of 2'-formamidonucleoside phosphoramidites for suppressing the seed-based off-target effects of siRNAs

著者: 野村浩平(名古屋大学), 安成鎮(東京大学), 小林芳明(東京大学), 近藤次郎(上智大学), Ting Shi(名古屋大学), 村瀬裕貴(名古屋大学), 中本航介(名古屋大学), 木村康明(名古屋大学), 阿部奈保子(名古屋大学), 程久美子(東京大学), 阿部洋(名古屋大学)* (*は責任著者)

DOI: 10.1093/nar/gkae741