

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
(RNA 標的創薬技術開発)  
研究開発中間進捗／成果概要報告書 (公開版)

令和5年9月9日

1. 公募研究開発課題名：新規 RNA 標的医薬品の研究開発
2. 研究開発課題名：新規修飾 siRNA と核酸デリバリーの最適化による難治性卵巣がん治療に関する研究開発
3. 代表機関名：学校法人 慶應義塾
4. 研究開発代表者名：谷口 博昭
5. 所属・役職：慶應義塾大学医学部・特任准教授
6. 全研究開発期間：令和3年9月1日 ～ 令和8年3月31日 (予定)

**【研究開発概要】****1. 国内外の外部環境**

卵巣がんの死亡率は婦人科がんでもっとも高い。分子標的薬として、BRCA1/2 変異が陽性症例に対する PARP 阻害薬以外に存在せず、殺細胞性抗がん剤による化療が主体で生命予後の大きな改善が難しい。進行する分子機序は未解明で早期診断や十分な効果を示す分子標的療法の確立に至っていない。

**2. 外部環境を踏まえた本課題の立ち位置や課題自体の必要性**

殺細胞性抗がん剤によるアプローチではなく、off targets 現象を回避可能な新規剤型の siRNA と先行研究で実績がある核酸医薬のデリバリーシステム YBC のコンビネーションによる新規 siRNA 医薬品の創出を目指す。標的分子 PRDM14 は臨床検体を用いた検証により卵巣がんを発現することが明らかとなり、アンメットメディカルニーズの一つである卵巣がんに対して、実績のある DDS 剤と新規化学修飾を施した PRDM14 siRNA を用いた分子標的治療の基盤を確立する。

**3. 研究開発の概要**

先行研究において、PRDM14 siRNA と共同研究者が開発した YBC により構成される siRNA-YBC 複合体である uPIC により膵がん、乳がんの局所、転移巣に対する有効性を証明し、さらに腹膜播種を克服できる可能性が示唆された。共同研究者が開発した修飾型 siRNA は off targets 効果の回避が容易であり、RNAi 効果の高い配列の選択枝が広がる。さらに、uPIC の血中滞留性を規定する要素が判明した。そこで、同修飾型 siRNA の配列と YBC の結合を最適化することにより、PRDM14 が発現し腹膜播種が重要な病態の一つである卵巣がんに対して最高の薬効を示す PRDM14 siRNA 医薬品を創出する。

・ **中間目標 (令和5年度末)**：PRDM14 mRNA を標的とする修飾型 siRNA の配列と YBC の組合せの最適化が完了し、*in vitro* および *in vivo* モデルでの薬効が示されること。また、追加評価として、修飾型 siRNA に対して ligand conjugation を行い、送達効率の向上についての検証を完了する。

・ **最終目標 (令和7年度末)**：本事業、並びに研究コンソーシアムの活用、企業の協力のもとに、修飾型 siRNA・YBC の GMP 合成を完了する。さらに、物性・検出系並びに安全性試験等からなる非臨床試験パッケージ案を本事業、企業の協力のもとに確立する。

**【研究開発中間進捗／研究成果概要】**

**研究開発項目 1. 「候補分子 PRDM14 の強固な臨床的 POC の取得」** (中間目標に対する達成度:100%) 臨床症例数を追加して、PRDM14 分子の発現を解析、組織型の関連、病理組織学的因子との相関、予後との関連の解析を完了した。

**研究開発項目 2. 「修飾型 siRNA の配列/修飾部位の同定」** (中間目標に対する達成度:100%) YBC との最適化を考慮した新規修飾型 siRNA 3 配列の効果が優れることが判明した。

**研究開発項目 3. 「修飾型 siRNA と核酸デリバリー剤 YBC との最適解探索」** (項目全体での中間目標に対する達成度:100%) 新規修飾型 siRNA 3 配列と YBC により形成される PRDM14 uPIC は十分な血中滞留性と腫瘍局所への集積性を示した。

**研究開発項目 4. 「*in vivo* 抗腫瘍効果の評価 (薬効薬理試験)」** (中間目標に対する達成度:60%) *in vivo* 試験用である新規修飾型 siRNA 3 配列、及びコントロール siRNA 1 配列の合成が完了。卵巣がん細胞株による治療評価用 *in vivo* モデルの樹立が難しく時間を要しているが、マウスによる継代で薬効評価の目的が立ち、プレリミナリーであるが、*in vivo* モデルの薬効が示された。副次的な評価項目の容量依存性試験、さらに、他剤併用による治療効果の評価は進行具合により次年度となる。