

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12日

1. 公募研究開発課題名：RNA 標的創薬技術開発／新規 RNA 標的医薬品の研究開発
2. 研究開発課題名：疾患の原因となる変異遺伝子のみを正常遺伝子と区別して抑制する SNP-D-siRNA 核酸医薬品実用化のための非臨床試験基盤の確立
3. 代表機関名：国立大学法人東京大学
4. 研究開発代表者名：程 久美子
5. 所属・役職：大学院理学系研究科・准教授
6. 全研究開発期間：令和3年8月15日 ～ 令和8年3月31日 (予定)

【研究開発概要】

本開発課題の目標は、遺伝子の「1塩基変異」に起因する疾患をターゲットとした SNP-D-siRNA (single nucleotide polymorphism-distinguishable small interfering RNA) 核酸医薬品の社会実装である。ヒトの疾患関連遺伝子は 4,000～5,000 種、がん関連遺伝子は 500 種程度と見積もられている。一方で、遺伝子中のたった1塩基変異によるアミノ酸置換をもつタンパク質が原因となる疾患はがんを含めて非常に多い。ヒトの疾患に関連している遺伝子異常は 60,000 以上存在するとされているが、そのうち約半数は1塩基変異によって引き起こされる。このように、昨今は個々人の遺伝子レベルで、疾患の原因を明確に診断できるパーソナルゲノム診断が可能となっている。しかしながら、未だに「パーソナルゲノム治療」を可能とするプラットフォーム技術は存在しない。本課題は、パーソナルゲノム治療に対応可能と考えられる新しい医薬品である核酸医薬品を用いた研究であり、核酸医薬品の中でも siRNA という最新の医薬品をもちいて、1塩基のちがいを区別して疾患の原因となる変異遺伝子のみを抑制し、正常な遺伝子の機能は阻害しない安全な医薬品の実用化を目指す課題である。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

本開発課題では、KRAS というがんの原因遺伝子の抑制を最初の目標としている。KRAS はがん治療における重要な標的と特定されておおよそ 40 年になり、その点突然変異は膵臓がんの 90%、肺がんの 50%、大腸がんの 30% で認められる。しかしながら、低分子薬が結合して機能を阻害できる明らかな部位が欠如している。そのため、これまでずっと創薬が困難なタンパク質とされ、未だにその治療薬開発の試行錯誤が続いている。そこで、本研究ではまず KRAS に焦点をあて、その実用化を推進する。本研究は、既存の抗体医薬品や低分子薬が標的とするタンパク質ではなく mRNA を標的分子とする siRNA 核酸医薬品という新しい手法を用いることで、KRAS を初めとする、長年標的とできなかった様々な遺伝子変異に起因する疾患の治療を可能とする、アンメットメディカルニーズに適したプラットフォーム技術であり、成功すれば、他の多くの疾患にも利用することができる。

本課題では、1塩基のちがいを区別可能な SNP-D-siRNA の実用化をめざし、1) SNP-D-siRNA のオフターゲット効果の評価とそれを回避する手法の構築、2) 複数の変異が混在する腫瘍に対するカクテル siRNA の有効性の検討、3) SNP-D-siRNA の薬効評価と併用薬の評価、4) 核酸送達法 (Drug delivery system; DDS) の検討、5) Xenograft モデルによる薬効評価、さらには 6) CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) における非臨床試験・臨床治験薬合成を実施する。本研究課題では、SNP-D-siRNA の実用化のステップとして、非臨床試験をクリアする基盤を構築することをめざす。

これまで、1塩基変異をもつ KRAS 遺伝子だけでなく、別のがん原遺伝子である PIK3CA 遺伝子に対する SNP-D-siKRAS の配列依存的および配列非依存的な免疫応答によるオフターゲット効果の評価を実施し、カクテル siRNA の有効性を検証した。さらに、DDS の選定を行いつつ、マウスを用いた *in vivo* での評価系を構築した。さらに、本事業内の連携により、非臨床試験のための siRNA を合成予定である。