

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： B型肝炎ウイルス感染を抑制可能な高機能型核酸医薬品の開発
2. 研究開発代表者： 伊藤浩介（国立大学法人大阪大学大学院薬学研究科）
3. 研究開発の成果

### 【背景】

本研究は、独自に開発した高機能型核酸誘導体を用いて、B型肝炎ウイルス（HBV）感染を抑制可能なアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を開発することを目的として実施した。

我が国には約150万人のHBV感染者が存在すること、その一部は肝炎や肝臓に進行することから、大きな問題となっている。現在、B型肝炎治療薬としてはインターフェロン（IFN）や核酸アナログが使用されているが、種々の問題から画期的抗HBV薬の開発が期待される。

ASOは、化学合成される化学修飾オリゴヌクレオチドであり、相補配列を有する標的mRNAに結合することで、その発現を高効率に阻害する。また、高い肝臓集積性から肝臓疾患に対する医薬品として適しており、実際にC型肝炎、高コレステロール血症などに対する医薬品として承認・開発が進んでいる。

### 【成果】

- *in vitro*スクリーニングを実施し、高い抗HBV活性を示す抗HBV薬としての候補ASOを複数抽出することに成功した。
- *in vivo*スクリーニングを可能とするために、HBVの感染モデル動物の作製に成功した。
- これらの抗HBV薬としての候補ASOの有効性及び安全性を最適化するために、肝臓指向性を格段に向上させる要素技術を開発することに成功した。