

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金  
成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業  
(英語)

補助事業課題名： (日本語) 抗 FGF2 アプタマーを用いた軟骨無形成症治療薬の開発  
(英語) Development of a novel therapy for achondroplasia by using the aptamer  
against FGF2

補助事業担当者 (日本語) 株式会社リボミック 研究開発本部 取締役研究開発本部長 藤原将寿  
所属 役職 氏名： (英語) Masatoshi Fujiwara, Board Director, Research & Development Division,  
RIBOMIC Inc.

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 至 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 補助事業代表者による報告の場合

### 和文

本事業では、抗 FGF2 アプタマーである RBM-007 を用いた軟骨無形成症治療薬の開発を実施している。平成 28 年度では、RBM-007 の臨床試験に向けた準備を行った。具体的には、cGMP 合成、原薬分析法の確立、GLP 安全性・毒性試験実施前に必要な試験、薬効薬理試験を実施した。cGMP 合成では、GLP 安全性・毒性試験、及び、第 I 相臨床試験に必要と考えられる原薬量を確保することに成功した。それに伴い必須項目の原薬分析法についても確立することができた。GLP 安全性・毒性試験実施前に必要な試験、具体的には、血液成分中での RBM-007 の安定性、実験動物での薬物動態を実施した。薬効薬理試験では、軟骨無形成症を外挿する遺伝子改変マウスにおいて RBM-007 の効果を確認した (非臨床 POC の獲得)。平成 29 年度では、平成 30 年度に臨床試験を開始できるよう、GLP 安全性・毒性試験を実施する予定である。

・ 英文

The aim of this project is to develop a novel therapy for achondroplasia by using the aptamer against FGF2, which is referred to as RBM-007. In the fiscal year of 2016, several tasks have been completed or conducted to prepare for clinical trials with RBM-007 for achondroplasia, which included cGMP batch synthesis of RBM-007, development of drug substance analytical method, preceding tests necessary for GLP safety and toxicity tests, and pharmacological examinations. With regard to cGMP synthesis, we have succeeded to obtain the adequate amount of drug substance that is considered to be necessary for GLP safety and toxicity tests as well as for Phase I clinical trial in healthy volunteers. We have established the drug substance analysis method using the HPLC and Biacore system. Furthermore, we have completed a set of analyses, such as on stability of RBM-007 in blood matrix and pharmacokinetics in experimental animals, prior to the GLP safety/toxicity tests. Finally, we have proven the pharmacological effects of RBM-007 in achondroplasia transgenic mouse model. In the next fiscal year, we plan to perform GLP safety and toxicity tests so as to start clinical trials in FY 2018.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 8 件）

1. Kato, K., Ikeda, H., Miyakawa, S., Futakawa, S., Nonaka, Y., Fujiwara, M., Okudaira S, Kano K, Aoki, J., Morita, J., Ishitani, R., Nishimasu, H., Nakamura, Y., Nureki, O.: Structural basis for specific inhibition of Autotaxin by a DNA aptamer. *Nature Struct. Mol. Biol.*, 2016, 23: 395-401.
2. Jin, L., Nonaka, Y., Miyakawa, S., Fujiwara, M., Nakamura, Y.: Dual therapeutic action of a neutralizing anti-FGF2 aptamer in bone diseases and bone cancer pain. *Mol. Ther.*, 2016, 24(11): 1974-1986.
3. Jaafar, Z.A., Oguro, A., Nakamura, Y., Kieft, J.S.: Translation initiation by the hepatitis C virus IRES requires eIF1A and ribosomal complex remodeling. *eLife*, 2016, 5:e21198.
4. Amano, R., Takada, K., Tanaka, Y., Nakamura, Y., Kawai, G., Kozu, T., Sakamoto, T.: Kinetic and thermodynamic analyses of interaction between a high-affinity RNA aptamer and its target protein. *Biochemistry*, 2016, 55 (45): 6221–6229.
5. Takahashi, M., Sakota, E., Nakamura, Y.: The efficient cell-SELEX strategy, Icell-SELEX, using isogenic cell lines for selection and counter-selection to generate RNA aptamers to cell surface proteins. *Biochimie*, 2016, 131: 77-84.

6. Goto, R., Miyakawa, S., Inomata, E., Shioyama, S., Nishida, Y., Yamaura, J., Nakamura, Y.: De novo sequencing of highly modified therapeutic oligonucleotides by hydrophobic tag sequencing coupled with LC-MS. *Journal of Mass Spectrometry*, 2017, 52 (2): 78–93.
7. Hashimoto, Y., Takahashi, M., Sakota, E., Nakamura, Y.: Nonstop-mRNA decay machinery is involved in the clearance of mRNA 5'-fragments produced by RNAi and NMD in *Drosophila melanogaster* cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, 484 (1): 1-7
8. Amano, R., Aoki, K., Miyakawa, S., Nakamura, Y., Kozu, T., Kawai, G., Sakamoto, T.: NMR monitoring of the SELEX process to confirm enrichment of structured RNA. *Sci. Rep.*, 2017, 7: 283.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Divergent roles of FGF2 in disease progression: Multiactions of anti-FGF2 aptamer, 口頭発表, Fujiwara, M., Jin, L., Nonaka, Y., Nakamura, Y., 2nd Fibroblast Growth Factors in Development and Repair Conference, 2017.3.8-11, 国外 (Cancun)
2. RNA アプタマーを利用した血管内皮細胞増殖因子を特異的に捕捉可能な医用材料開発、ポスター、森下裕貴、野村祐介、福井千恵、中村義一、齋島由二、第 16 回日本再生医療学会総会、2017.3.7-9、国内 (宮城)
3. 新規骨再生促進医用材料の開発に関する研究、ポスター発表、野村祐介、福井千恵、森下裕貴、中村義一、齋島由二、第 16 回日本再生医療学会総会、2017.3.7-9、国内 (宮城)
4. From discovery of molecular mimicry to RNA therapeutics, 口頭発表、Nakamura, Y., 50 Years Spetses Summer Schools Anniversary Meeting, 2016.8.23-24, 国外 (Spetses) .
5. Development of functional biomaterials using RNA aptamers、ポスター発表、Nomura, Y., Fukui, C., Toida, H., Morishita, Y., Niimi, S., Miyakawa, S., Jin, L., Nakamura, Y., Haishima, Y., 10th World Biomaterials Congress, 2016.5.17-22, 国外 (Montreal) .
6. Nonstop mRNA decay machinery is crucial for the clearance of 5' -mRNA products generated by siRNA and NMD cleavage、ポスター発表、Hashimoto, Y., Takahashi, M., Sakota, E., Nakamura, Y., The 21st Annual Meeting of the RNA Society, 2016.6.28-7.2, 国内 (京都) .

7. Structure and properties of an RNA aptamer against MTG8 TAFH domain、ポスター発表、Fukunaga, J., Nomura, Y., Tanaka, Y., Torigoe, H., Nakamura, Y., Sakamoto, T., Kozu, T., The 21st Annual Meeting of the RNA Society, 2016.6.28-7.2, 国内（京都）
8. Binding proertes of high-affinity RNA aptamers against AML1 domain、ポスター発表、Amano, R., Takada, K., Tanaka, Y., Nagata, T., Katahira, M., Nakamura, Y., Kozu, T., Sakamoto, T., The 21st Annual Meeting of the RNA Society, 2016.6.28-7.2, 国内（京都）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「RIBOMICation vol.2」の発行、当社ホームページでの公開、2016/6/30、国内  
(内容の分かりやすさ、満足度等のアンケートを実施し、双方向コミュニケーションに努めた)

(4) 特許出願