

# 日本発の核酸医薬を 世界に向けて

私が大学院の修士2年であった1991年の年末、現在の核酸医薬学会の前身となったアンチセンスDNA/RNA研究会が発足し、DNAやRNAを薬として使えるかもしれないというアイデアが実用化に向かって一歩踏み出した。大阪大学薬学部（旧池原研、現小比賀研）では核酸の化学合成とNMRによる構造解析をテーマとしていたが、修士修了と同時にアンチセンスDNA/RNA研究会の代表を務めておられた北海道大学薬学部の大塚榮子先生の研究室に移籍し、現在の核酸医薬へ繋がる研究を始めた。アンチセンスDNA/RNA研究会が発展的に核酸医薬学会へ改組した2015年から核酸医薬学会の事務局長を任せて頂いており、深い関わりを持ち続けることができているのは幸いである。

1978年にZamecnikらは、天然型のオリゴヌクレオチドを用いて人為的な遺伝子発現調節が可能であるという報告を行った<sup>1) 2)</sup>。以来、様々な標的RNAに対するアンチセンス核酸が分子生物学実験のツールとして用いられてきた。アンチセンス核酸はオリゴヌクレオチドの厳密な相補鎖認識能を利用して、主にmRNA（センス）に結合し、その機能を阻害することを目的とした分子である。任意の標的mRNAに対して結合する化学合成一本鎖DNAを指すことが多いが、マイクロRNAを標的としたanti-miRや、RNA干渉（RNAi）に用いられる二本鎖RNA（siRNA）なども広義のアンチセンス核酸と呼ぶことがある。基礎研究分野において特定の遺伝子発現を抑制する目的で使用される機会はsiRNAの登場で減少したが、最近では核酸医薬として多くのアンチセンス核酸が開発研究されている。アンチセンス核酸はCRISPR/Cas等を用いた遺伝子ノックアウトやsiRNA等を用いたノックダウン手法と比べて遺伝子発現抑制効果は大きくないが、逆に発現抑制が致死的な影響を与える非常に重要性の高い遺伝子の解析や医薬品への応用には向いている部分がある。

これまでの医薬品は病因タンパク質を標的とし、そのタンパク質に結合して機能制御する化合物が探索され、利用されてきた。しかし、ヒトの体内にある数万種類ものタンパク質の中から標的タンパク質にだけ結合する化合物が見つかることは稀であり、通常は目的以外のタンパク質にも結合してしまい副作用をもたらす。アンチセンス型やsiRNA型の核酸医薬品はセントラルドグマの上流にある遺伝情報を標的とすることができるため、共通性の高い開発戦略であらゆる標的タンパク質に対する薬剤を創り出すことができると期待できる。いずれも化学合成された一本鎖DNAまたは二本鎖RNAが薬効成分であり、核酸鎖が自分の運命の相手（相補鎖核酸）とだけ結ばれて二重らせん構造を形成する性質を利用することで、既存の医薬品よりも特異的に標的タンパク質を抑制することができると期待される。核酸医薬品の開発現場では現状、臓器指向性や膜透過性が問題となって作用点における濃度の制御が困難な場合も多いが、Zamecnikらの報告にはじまった核酸を用いて遺伝子発現制御を行う試みは、21世紀によりやく核酸医薬として花開いた。

十数から数十個のヌクレオチドから成る核酸医薬品は化学合成が可能であることから、ICHガイドラインに規定されるバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の取り扱いではなく、化合物ベースの品質管理およびプロセス管理が可能である。ただし、核酸医薬品の特殊性に鑑みてその特性評価や機能評価を行う必要がある。核酸医薬品はその機能向上を目的として、天然型のDNAもしくはRNAに化学修飾を施した修飾核酸を使用していることがほとんどであり、またヌクレオチドには水酸基やアミノ基が多く含まれているため、化学合成の際に様々な副産物が生成される可能性が高い。医薬品の承認プロセスにおいて評価すべき特性や不純物

プロファイルを含む品質管理等については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）や国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）、大学そして日本製薬工業協会という産・官・学のメンバーからなる日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンスセッション（主任幹事：NIHS 井上貴雄）で議論が進んでいる。また我々は現在、日本での核酸医薬品承認に関する規制整備に向けて、日本医療研究開発機構（AMED）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）「核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発（核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発）」プロジェクトを進めている。現在、大阪大学 小比賀聡を代表とする「原料・原薬の製造基盤技術の開発」グループ、甲南大学 川上純司を代表とし、住化分析センターも参加している「原薬の分析基盤技術の確立」グループ、NIHS 井上貴雄を代表とする「不純物の毒性評価」グループがそれぞれ多数の研究分担者・研究協力者と共に国産核酸医薬品の実用化に向けて協働的に研究を進めている。産官学の 30 を超える機関が緊密に連携しつつ製造、分析、規制までを取り扱うこのプロジェクトの先に、多くの国内発核酸医薬の上市があるものと期待される。

医薬品の貿易赤字はついに年間 3 兆円を超えるまでになった。アンチセンス型あるいは siRNA 型の核酸医薬品はこれまで世界で 14 品目が上市されているが、日本発の医薬品は未だ 1 品目のみである。安全なそして効果の高い核酸医薬を迅速に開発し上市するために、一丸となって規制を含めた基盤整備を急がなければならない。核酸医薬品製造時の CMC においては、分子生物学研究のスケールで使用する場合には問題にならなかった不純物が注視すべき対象となりつつあり、また修飾核酸の合成には依然いくつもの反応ステップを要するため、収率や不純物の問題はこれからも取り組まれていく課題である。不純物をできるだけ少なくしていく製造技術の向上と共に、不純物の検出・分離を高性能化していく分析技術のブラッシュアップが日本発の核酸医薬品を実現させるための鍵を握っていると言っても過言ではない。

## 追記

本稿執筆中に、アンチセンス DNA/RNA 研究会の発起人の一人でもあり、長く事務局を務められた京都工芸繊維大学の村上章先生の訃報に触れた。先人に牽引されてきた我々世代がバトンを引き継ぎ、核酸医薬研究を牽引する責務を負う立場にあることを強く実感させられた。ご冥福をお祈りする。

## 文献

- 1) P.C. Zamecnik, M. L. Stephenson: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **75**, 280 (1978) .
- 2) M. L. Stephenson, P.C. Zamecnik: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **75**, 285 (1978) .

**略歴** 1989年 大阪大学 薬学部 卒  
1994年 北海道大学大学院 薬学研究科 博士後期課程 修了 博士（薬学）  
1996年 住友化学工業（株）生命工学研究所を経て、甲南大学 理学部 講師  
2001年 米国Yale大学 客員研究員  
2009年 甲南大学 フロンティアサイエンス学部 教授（現職）  
2021年 大阪大学大学院 薬学研究科 招へい教授（併任、現職）  
2022年 甲南大学 核酸医薬研究所 所長（併任、現職）

## 学会での要職

日本核酸医薬学会 評議員、事務局長  
日本核酸化学会 評議員

## 研究領域関連リンク

川上研究室 <https://www.kawakami-lab.net/>  
AMEDプロジェクト <https://www.dna-cmc.jp/>  
(核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発 (核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発))プロジェクト  
日本核酸医薬学会 <https://www.natsj.jp/>

