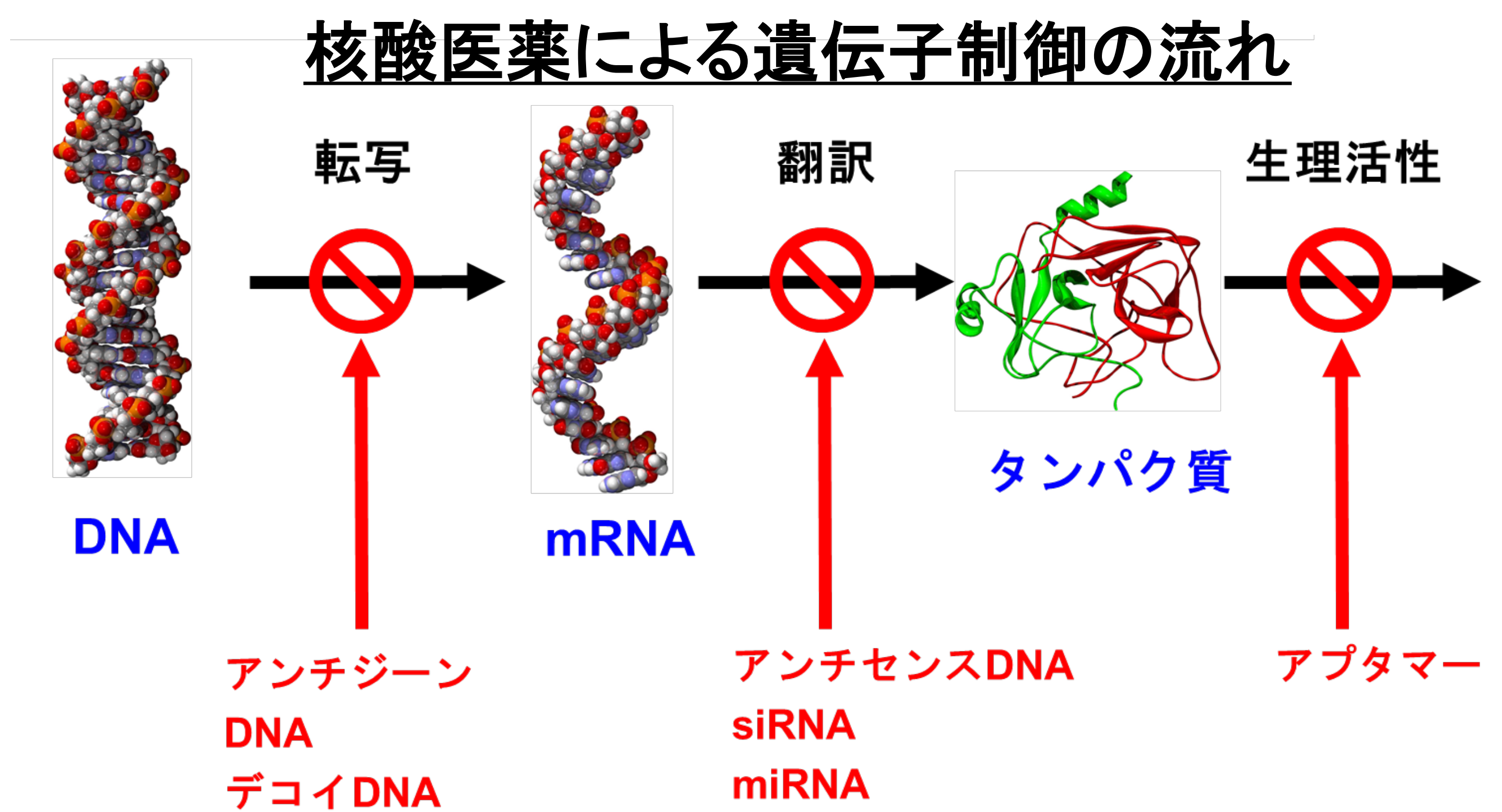


核酸創薬研究部門における基礎研究の現状

研究推進機構 総合研究院 核酸創薬研究部門

研究概要

- 核酸医薬は、低分子医薬、抗体医薬に次ぐ次世代の医薬として注目されています。
- 本部門では、種々のモダリティーをターゲットに、幅広く核酸医薬に関する研究を行っています。
- (各種モダリティーと作用機序に関しては右図参照)
- 部門内の総力を結集し、理科大発の核酸医薬の創製を目標に活動を行っています。
- 本年度は、1) 新たなモダリティーとして期待される、PB/PS/POキメラ型核酸の合成、2) 抗原提示細胞標的化によるCpGオリゴのアジュバント活性の増強、以上2点について発表します。

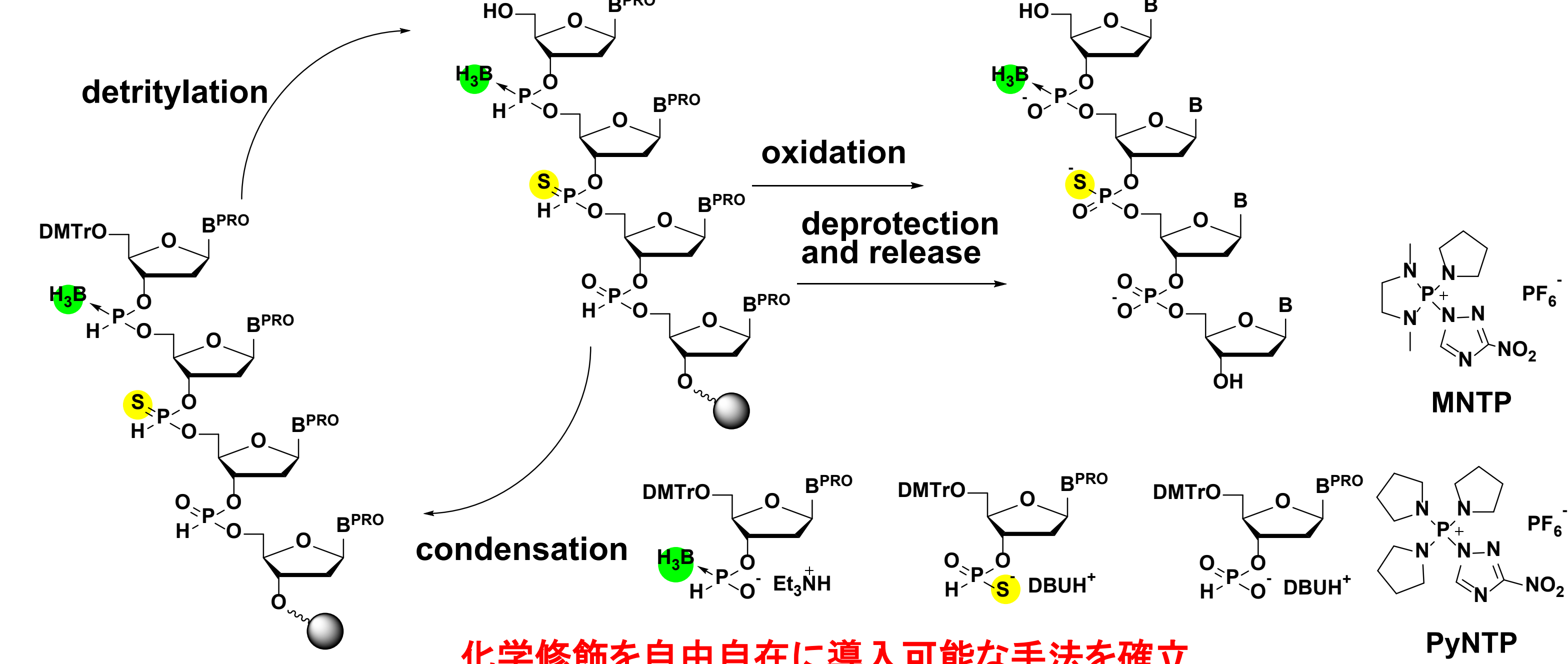


研究開発成果

1) PB/PS/POキメラ型核酸の合成 (薬学部 和田猛教授)

【リン原子の修飾と性質】	天然型 (PO)	ホスホロチオエート (PS)	ボラノホスフェート (PB)
標的との親和性	++	+	+
RNase H活性	++	+	+
分解酵素耐性	-	+	++
細胞毒性	-	+	-
血中滞留性	-	+	unknown

【PB/PS/POキメラ型核酸の合成】



化学修飾を自由自在に導入可能な手法を確立

【キメラ型核酸の2本鎖形成能】

entry	abbreviation of ODNs	sequence ^b	T _m (°C)	ΔT _m (°C) ^c
1	PO	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	45.0	
2	PS	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	34.0	-11.0
3	PB	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	32.2	-12.8
4	PB/PS/PO	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	34.0	-11.0
5	PB/PS	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	28.8	-16.2
6	PB/PO	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	35.0	-10.0
7	PS/PO	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	37.3	-7.7
8	PB/PS/PO-gapmer	5'-(G ₁ C ₂ A ₃ T ₄ T ₅ G ₆ T ₇ A ₈ T ₉ T ₁₀)C ₁₁ 3'	42.3	-2.7

修飾の組み合わせで、2本鎖形成能を制御可能であることを見出した。

Reference: 和田猛, 佐藤一樹, 高橋裕平, 特願2021-092873 (出願日 2021年6月2日).

2) 抗原提示細胞標的化によるCpGオリゴのアジュバント活性の増強 (薬学部 西川元也教授と和田猛教授の共同研究)

【研究目的】 CpGオリゴのアジュバント活性の増強を目的に、マンノース修飾とナノ構造化の組み合わせによる抗原提示細胞への標的化を試みた。

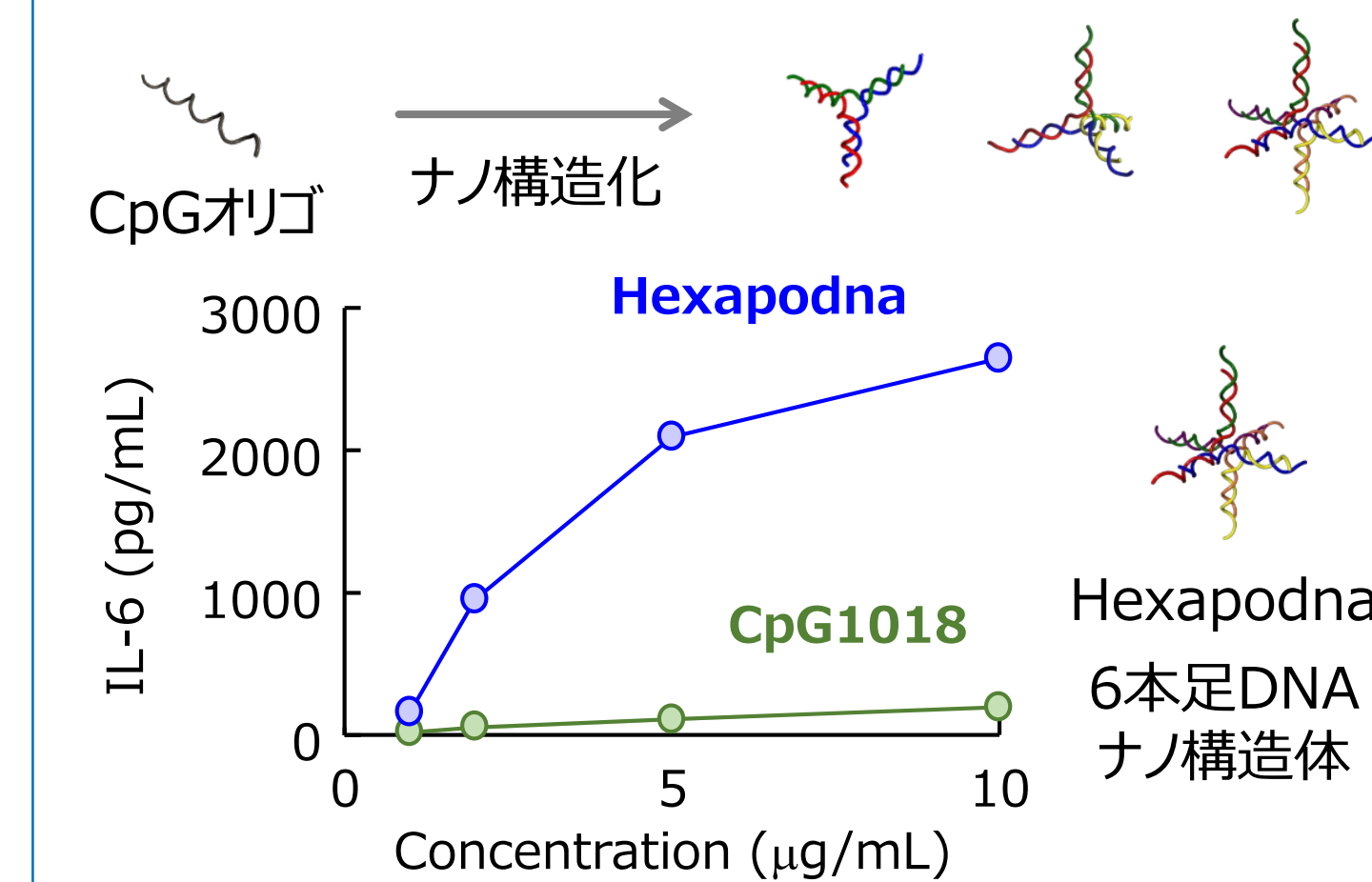
【CpGオリゴ開発の現状】



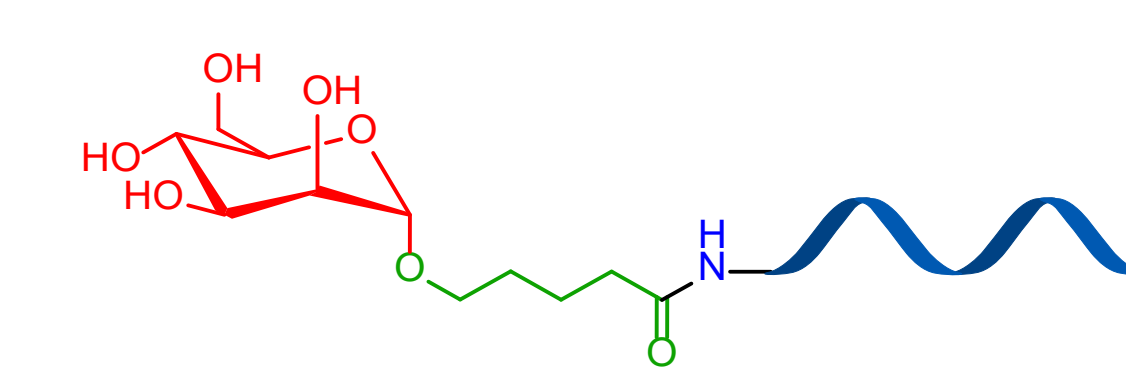
CpG1018をアジュバントとして含有するワクチン (2017年米国で承認)

- CpG1018
5'-TGACTGTGAACGTTTCGAGATGA-3'
- CpGモチーフ (下線部) を含む22塩基長のオリゴ
 - 全長がホスホロチオエート (PS) 修飾されている
 - 非特異的な細胞取り込み、細胞傷害性の懸念

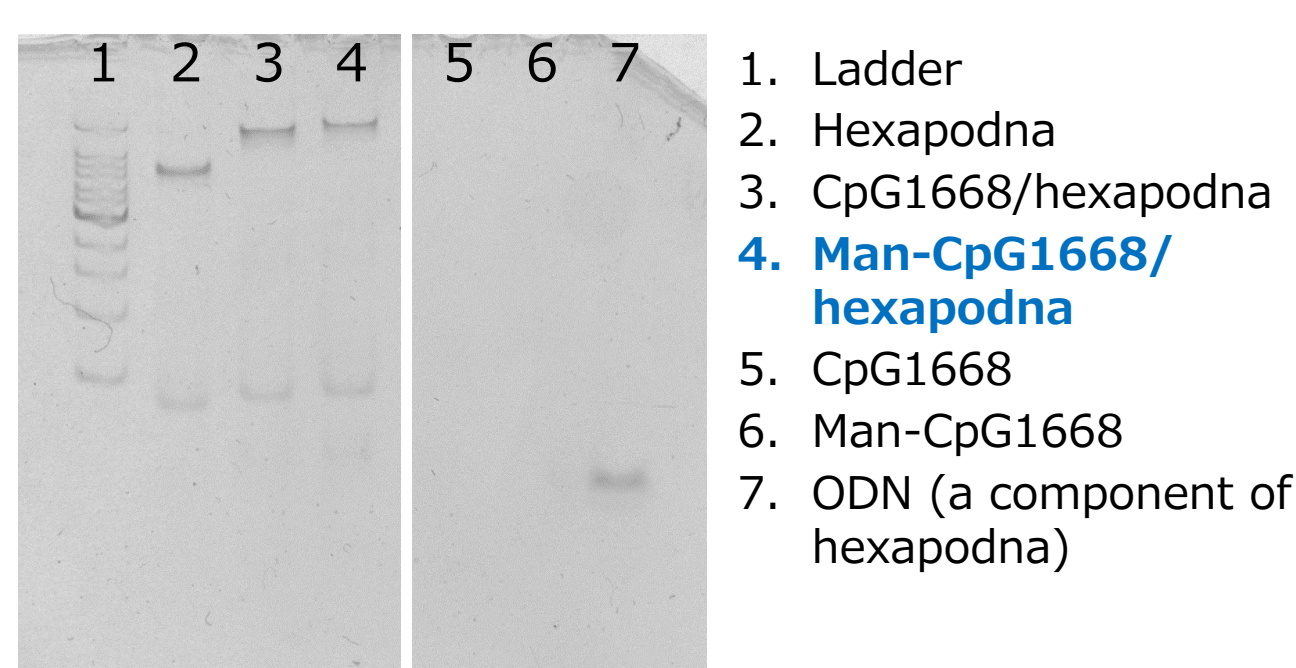
DNAナノテクノロジーを利用したCpGオリゴのナノ構造化は活性増強に有用である。



マンノース修飾CpG1668 (Man-CpG1668; 天然型、非PS修飾) の構造



各種DNA構造体のポリアクリルアミドゲル電気泳動

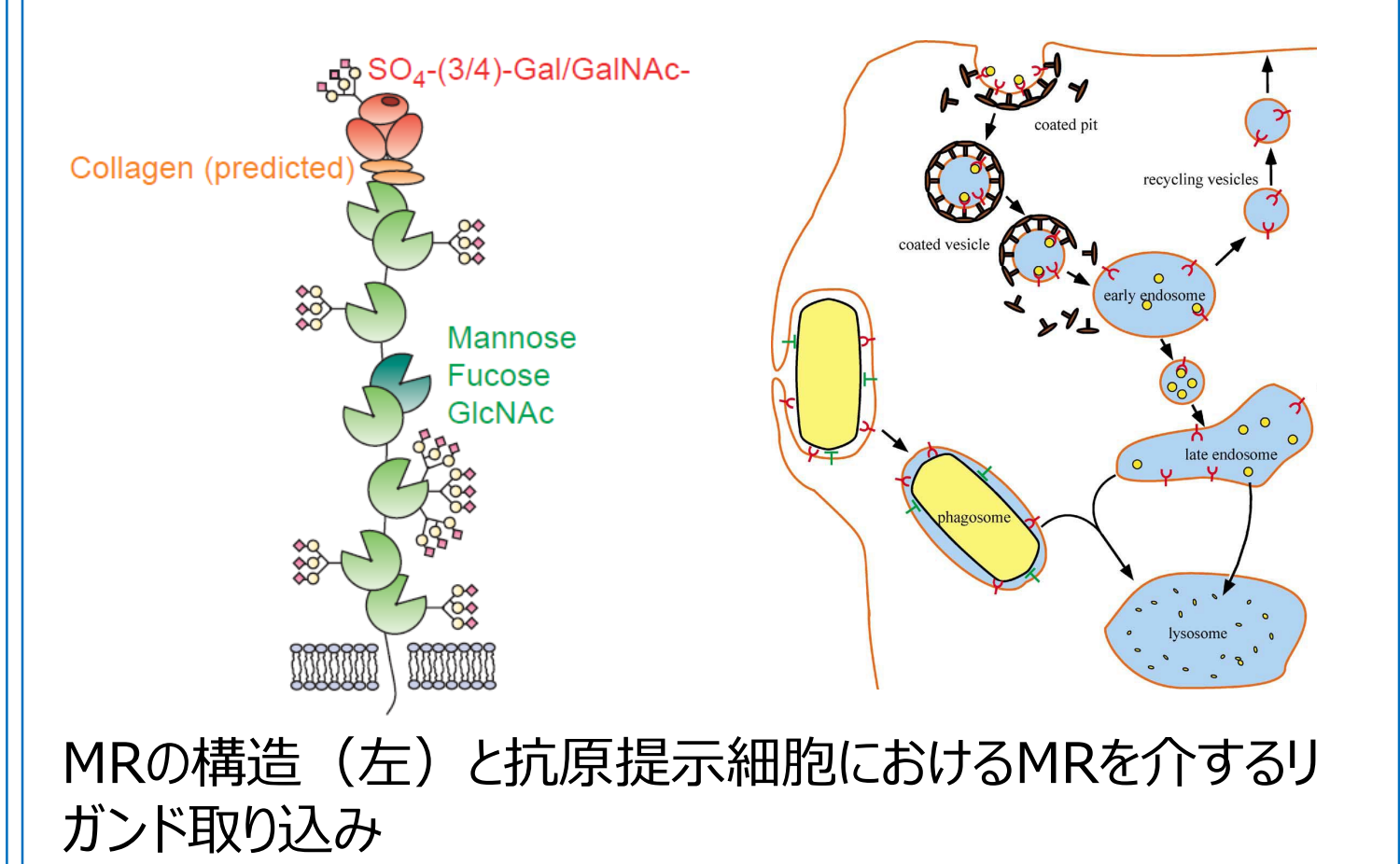


Man-CpG1668は効率良くhexapodnaに搭載可能であった。

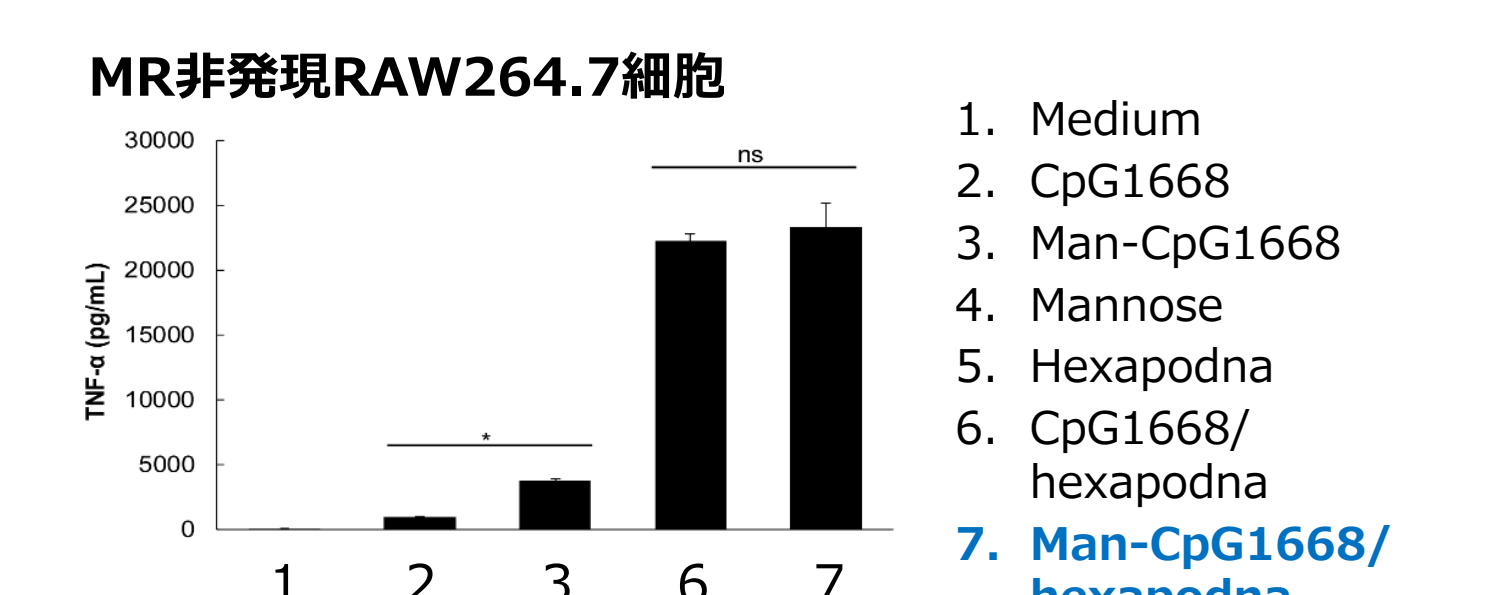
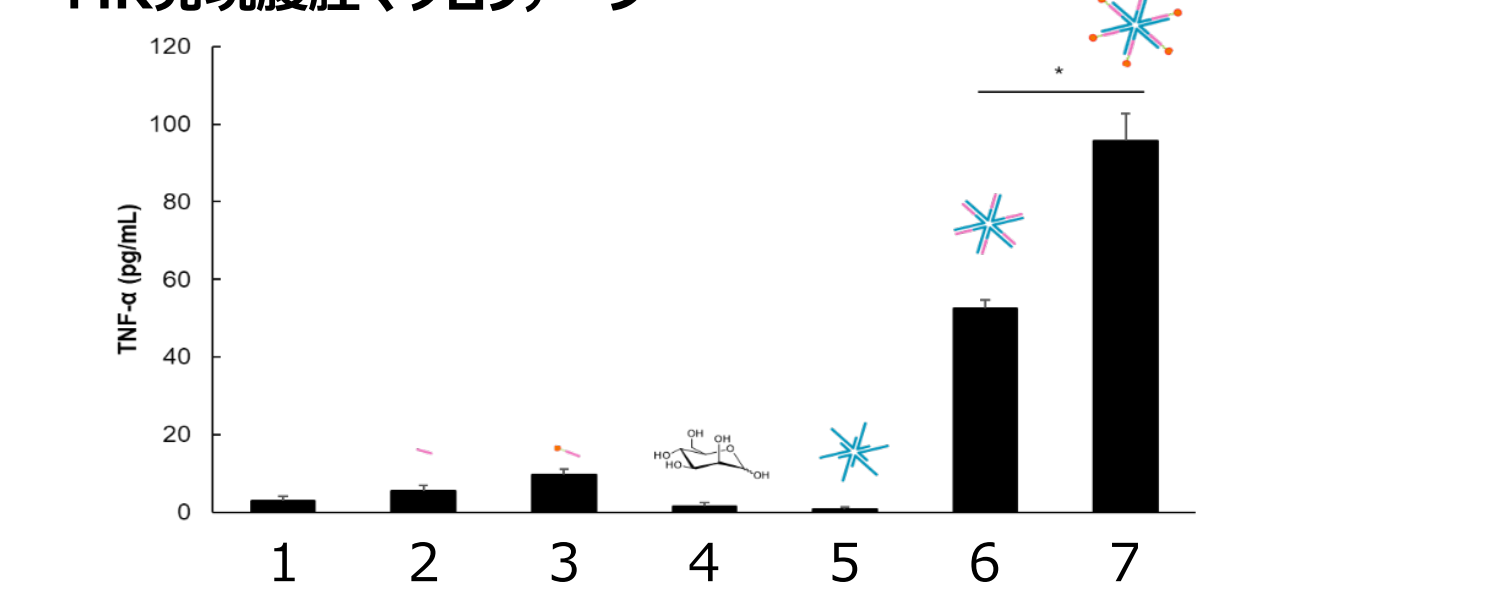
マンノース修飾とナノ構造化の組み合わせが、抗原提示細胞からのサイトカイン産生の増強に有用であることを見出した。

Reference: Liao, W.; Akahira, S.; Hara, R. I.; Wada, T.; Kusamori, K.; Takakura, Y.; Nishikawa, M. *Biol. Pharm. Bull.* 43: 1188-1195 (2020).

CpGオリゴの標的細胞である抗原提示細胞はマンノースレセプター (MR) を発現する。



抗原提示細胞からの腫瘍壊死因子 (TNF) α の産生



Man-CpG1668のhexapodnaへの搭載により、MR発現細胞からのTNF-α産生が増大した。

今後の展開

- 具体的な標的 (乳がん、皮膚創傷、COVID-19など) を定めたメンバー間での共同研究

お問合せ先: 東京理科大学薬学部生命創薬科学科 教授 和田猛: twada@rs.tus.ac.jp (部門長)
助教 佐藤一樹: kazuki_sato@rs.tus.ac.jp

核酸創薬研究部門HP: <https://www.rs.tus.ac.jp/nadd/>