

核酸医薬品ってどうなった？

南海 浩一

抗体や核酸が医薬品素材として期待されており、抗体医薬品については開発が進行してすでに複数の品目が上市されている。一方、抗体医薬品に続く期待されていた核酸医薬品は？となると、これまでに上市・承認された核酸医薬品は3品目でいまだ開発途上である。昨年末でようやく承認された3品目目の核酸医薬品 (KYNAMRO[®]) は化学修飾を施したヌクレオチドでできており、全身投与が可能な仕様になっている。ここ数年、核酸医薬品の開発は世界的に停滞感があつたことは否めないが、化学修飾をうまく利用し、体内で分解されにくく、ターゲット特異的に活性を示す核酸医薬品の開発が欧米を中心に進んでいる。国内でも核酸医薬品を明確な創薬ターゲットと捉えて、開発に本腰を入れる製薬会社の活動が顕在化している。

ところで、「核酸医薬品って結局どういうものなのか？」という方のために以下に記す。核酸医薬品とは、ターゲットに対して有用な機能を持つようにヌクレオチドの順序を設計して化学合成により製造したもので、ヌクレオチドが数個～百数十個程度つながったオリゴヌクレオチドである¹⁾。核酸医薬品は、疾患の原因となるDNAやRNAあるいはタンパク質に対して化学合成されたオリゴヌクレオチドが直接作用する医薬品であり、同じく核酸を用いる遺伝子治療とは作用の観点から大きく異なる。

核酸医薬品にはいくつかの種類があり²⁾、①アンチセンス：標的遺伝子のmRNAまたはmiRNAに結合し、遺伝子の発現を制御する1本鎖DNAまたはRNA、②siRNA (small interfering RNA)：ある種のタンパク質とRNA誘導型サイレンシング複合体 (RNA-induced silencing complex：RISC) を形成し、mRNAに相補的に結合後、mRNAを特異的に切断する2本鎖RNA、③デコイ：疾患遺伝子などの転写因子結合部位の配列を有し、転写因子に結合することにより標的遺伝子の発現を抑制する2本鎖DNA、④アプタマー：抗体のように標的タンパク質と特異的に結合する1本鎖RNAまたはDNA、⑤免疫刺激性核酸誘導体：細胞表面のToll様受容体 (Toll-like receptor：TLR) やその他の自然免疫受容体に作用して自然免疫系を活性化させる核酸、などの種類が知られている。

①～③は核酸の配列に依存する結合によるものでイメージしやすいと思うが、④と⑤のように細胞外タンパク質をターゲットとするものもある。現在市販されているものは1品目 (MACUGEN[®]) で、これは④のアプタマーである。⑤については単剤での開発はあまり進んで

いないが、ワクチンの添加剤 (免疫増強剤：アジュバント³⁾) として注目されており、国内製造の核酸アジュバントを用いたワクチンの臨床試験が国内で始まっている。日本が得意とする免疫学からのアプローチにより、⑤は日本発の核酸医薬品として①～④より早く上市されるかもしれない。ここでは⑤について少し紹介する。

自然免疫系とは、簡単に言うと微生物・ウイルスの侵入を検知するシステムである。自然免疫受容体が微生物に由来する成分を認識した後、細胞内シグナル伝達系を活性化させ、サイトカイン産生や最終的に獲得免疫系の誘導につなげる⁴⁾。ヒトに10種類見つかっているTLRのうち核酸関連では、TLR3が2本鎖RNA、TLR7とTLR8が1本鎖RNA、TLR9がCpG DNAを認識する。また細胞質内のヘリカーゼ (DNAの二重らせんやRNAの二次構造をほどく酵素) であるRIG-IやMDA5はRNAを認識する。DNAを特異的に認識する細胞質内センサーも存在する。核酸を認識する受容体を利用し免疫力を増強させるのが⑤の特徴である。

⑤は感染症ワクチンだけでなく、がんワクチンへの添加剤としても注目されている⁵⁾。感染症では抗原と自然免疫系が働くが、がんの場合は抗原はあるが自然免疫系が働かない。がんワクチンが期待されながら効果が限定されているのは自然免疫系の働きが弱いことも一因である。自然免疫系の概念がなかった時代からアジュバントは経験的に臨床研究され、がん患者に対して細菌を注射するというも行われていたが、現代では非感染成分を使う例が多い。がん免疫では、核酸アジュバントとしてpolyI:C (化学合成したポリイノシンとポリシトシンの2本鎖RNAアナログ) が検討されているが、副作用が大きく実用化には至っていない。瀬谷・松本らは副作用のない2本鎖RNAの開発を進めており⁶⁾、ヒトへの臨床応用が期待される。

アジュバント以外にも核酸医薬品の研究開発は着実に進んでおり、今後本格化が期待できる医薬品である。

- 1) 南海浩一：ファームテックジャパン、**29**, 1819 (2013).
- 2) <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec5/index5-j.html>
- 3) 石井 健ら：アジュバント開発研究の新展開、CMC出版 (2011).
- 4) http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/activities/SSH_Handout.pdf
http://www.igm.hokudai.ac.jp/sci/files/innate_virus.pdf
- 5) 瀬谷 司ら：実験医学、**31**, 1931 (2013).
- 6) Seya, T. et al.: *Expert Opin. Ther. Targets*, **17**, 533 (2013).