

2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	吉岡 耕太郎
研究機関名	東京医科歯科大学
所属部署名	大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野
役職名	特任助教
研究課題名	DDS 内在型 2 本鎖核酸医薬技術の創生
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

核酸医薬は様々な薬物送達 (DDS) 分子との併用が試みられたが、未だ標的臓器は限られている。そこで発想を転換して「核酸分子自体に DDS 機能を内包する」全く独自の 2 本鎖核酸技術の開発に成功した。本研究では、ナノレベルの核酸化学修飾設計や標的分子への結合解析等の分野横断的な新規技術を駆使して、個々の標的臓器に即した DDS 内在型核酸分子の発展的な創出を目指す。本年度の成果として、A) 「2 本鎖構造の血中内安定化と細胞内乖離の両立」を目指し、血中内安定性評価・筋組織内 *ex vivo* 2 本鎖解離性評価に資する assay 法を確立し、各種の新規 2 本鎖構造・化学修飾の評価を開始した。また、B) 「トランスフェリン (Tf) への血中内結合と細胞内乖離の両立」を目指し、オーバーハング構造の化学修飾・鎖長とトランスフェリン結合の関係および塩基配列と化学修飾の相互作用を検証し、分子構造と結合親和性に関係を明らかにした。D) 「分野集約型核酸分子配列設計プラットフォームの創出」を目指して、上記 A) の結果から相補結合部の塩基配列に応じた核酸種配置設計法を構築した。また、核酸分子構造と神経毒性の関係性を検証し、核酸分子の塩基配列や、核酸糖鎖骨格や核酸間結合の化学修飾と神経毒性の関係性を明らかにし、*Mol Ther Nucleic Acids* に掲載された。一方で、本 2 本鎖核酸技術では、異なる核酸医薬 2 種を同時に 1 分子内に搭載可能である。つまり、1 つの標的 RNA 内の異なる部位を標的とする 2 種の核酸医薬を同時に共投与するカクテル療法が 1 つの治療戦略となる。そこで、アンチセンス核酸のカクテル療法の遺伝制御効率の相乗効果を 30 種以上で検証し、*Mol Biol Rep* に掲載された。以上の分子設計による毒性・活性への知見を活かして今後プラットフォーム構築を進めていく。