

薬として働く人工生体分子の合成

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授 **和田 猛**

はじめに

筆者らの研究室では、核酸、糖、ペプチド、脂質などの生体分子がもつ特有の高次構造や分子認識能を活かしつつ、それらの構造や性質を改変した人工生体分子を自在に設計・合成し、医薬や新しい機能性分子を創製する研究を行っています。

本稿ではその中から核酸医薬に関連する研究について紹介します。

リン原子修飾核酸医薬の立体選択的合成

筆者らの研究室では、タンパク質の設計図であるDNAやそれを鋳型にして合成されるmRNAと選択的に相互作用し、病気に関わる遺伝子の発現を効果的に制御できる、核酸

分子を基本骨格とする核酸医薬（図1）を有機合成化学の手法を駆使して創製する研究をおこなっています。

市販されている医薬品の多くは、体の中にある特定のタンパク質と結合することにより薬としての効果を発揮しますが、筆者らが開発している核酸分子からなる新しい医薬（核酸医薬）は、病気の原因となるタンパク質に直接作用するのではなく、タンパク質の設計図にあたるDNAやmRNAに結合することによって、病気の原因となるタンパク質そのものの合成を阻害します。核酸は、相補的な塩基配列をもつ鎖同士が塩基対を形成することにより、二本鎖を形成します。この性質を利用して、mRNAの一部に結合する人工核酸を設計し、二本鎖を形成させることによって病気の原因となるタンパク質の合成を阻害するのです。しかし、天然の核酸分子は、生体内でヌクレアーゼと呼ばれる核酸分解酵素によって速やかに分解されてしまうため、安定化するための工夫が必須となります。そこで、核酸のリン酸エステル部位に化学修飾を施すと、核酸分解酵素はもはやその部分を認識することができず、加水分解から守ることができます。ここで問題となるのは、核酸のリン酸エステルの糖と結合していない酸素原子を有機化学的に他の原子や置換基に変換すると、リン原子が不斉原子となり、2種類の立体異性体が生じてしまうことです（図2）。

現在、市販されている核酸医薬（30量体）のリン酸エステル部位（29カ所）には硫黄原

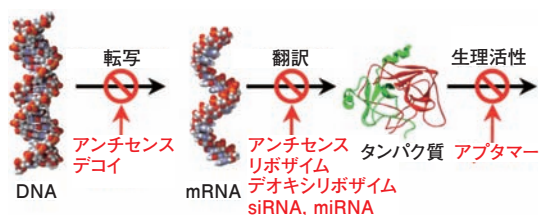


図1 生体内で働くさまざまな核酸医薬

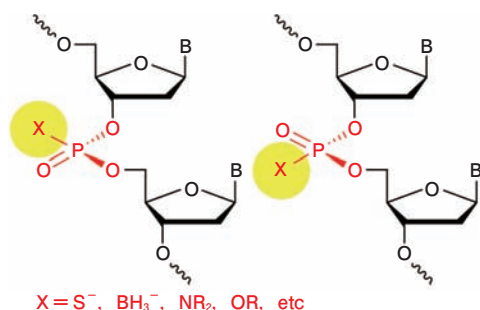


図2 リン原子修飾核酸

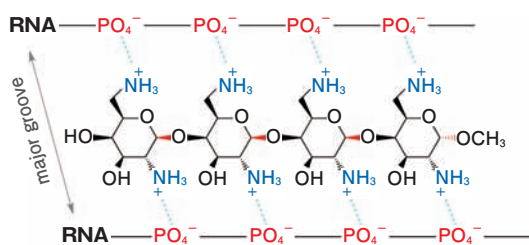


図3 二本鎖RNAに結合する人工オリゴ糖

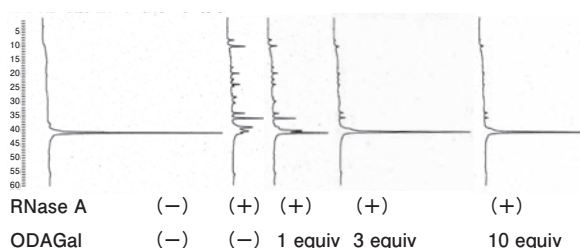


図4 ODAGalによるsiRNAの安定化

子が導入されており、各リン原子につき、2種類の立体異性体が存在しますから、 $2^{29} = 524,288$ 種類の立体異性体が存在することになり、50万種類以上の立体異性体の混合物が人体に投与されているのが現状です。

近年、核酸医薬のリン原子の立体化学が生体内における安定性や体内動態、薬効、副作用に大きな影響を及ぼすことが明らかになりつつあり、立体化学的に純粋な核酸医薬分子の合成が求められています。筆者らの研究室では、世界に先駆けてリン原子の立体化学を制御したリン原子修飾核酸医薬の合成手法を確立し、その基盤技術を基にベンチャー企業（株式会社キラルジェン、Ontorii Inc.およびWAVE Life Sciences）が設立され、核酸医薬の臨床開発研究を推進しています。研究室では、現在もリン原子修飾核酸の立体選択的合成に関する基礎研究が行われており、次世代の核酸医薬分子の創製が期待されます。

核酸医薬を安定化する人工オリゴ糖

上記の研究では、核酸医薬を安定化するためにリン原子に化学修飾を行いました。不斉合成という、高度な合成技術が要求されました。筆者らの研究室では、これとは全く異なるアプローチで核酸医薬分子の安定化を実現するための研究も展開しています。

二本鎖RNAからなるsiRNAという核酸医薬があります（図1）。siRNAは、mRNAに作用してタンパク質の合成を阻害する薬です。私たちは、siRNAに対して強く結合し、ヌクレアーゼによる分解から守る働きをする

分子の開発を行っています。湾曲した高次構造を有するオリゴジアミノガラクトース（ODAGal）は、生理的条件下でアミノ基がプロトン化されてカチオンとなり、分子の幅が二本鎖RNAの主溝の両側にあるリン酸アニオン間の距離に適合するため、強く結合します（図3）。ODAGalが二本鎖RNAに結合すると、構造が安定化され、熱をかけても二本鎖が解離しにくくなることを発見しました。ODAGalは、RNA二本鎖を熱的に安定化するだけでなく、生物学的にも安定化します。化学修飾を施していない天然型のリン酸結合をもつsiRNAは、RNA分解酵素によって速やかに分解されてしまいますが、ODAGal（4量体）を3当量以上添加すると、ほぼ完全に分解を抑制できることが分かりました（図4）。ODAGalはsiRNAに強く結合して安定化しますが、siRNAの核酸医薬としての活性には影響を及ぼさないことも確認しています。

応用研究として、ODAGalに蛍光分子を結合させ、siRNAと複合体を形成させれば、siRNAの体内動態を追跡するツールとして利用できます。また、ODAGalにさまざまなリガンド分子を結合させることにより、siRNAの臓器特異的なデリバリーに活用することも可能です。現在、siRNAの臨床開発が世界中で盛んに行われていますが、DDS（ドラッグデリバリーシステム）の開発がその鍵であると言われています。今後、ODAGalがsiRNAの新しいDDS技術に応用されることが期待されます。