

# A 型二本鎖核酸結合分子の開発と核酸創薬への応用

核酸医薬分子構造を改変せずに性質を向上させる

飛翔する  
若手研究者

## 原 倫太郎

東京科学大学国際医工創研究院核酸・ペプチド創薬治療研究センター 特任准教授

核酸医薬は開発が大きく進展し、肝臓標的のものを中心に承認例も近年急増している。生体内での安定性や血中滞留性の担保のために核酸化学修飾が不可欠で、さらに薬物送達を目的としてリガンド分子を搭載した核酸医薬の開発が世界中で盛んに行われている。このように様々な側面から、化学者の視点による緻密な核酸分子設計は重要であるが、筆者はこのような核酸医薬分子自体を改変するアプローチと並行して、独自の核酸結合分子を用いて核酸医薬の性質を改善することが可能であることを示してきた。本稿では、核酸医薬における化学的なアプローチを概説し、合わせて筆者が進めてきた核酸創薬研究を紹介する。

### はじめに：核酸医薬における化学の役割

核酸医薬は、DNA や RNA などの核酸分子を用いた医薬品である。代表的なアンチセンス核酸医薬（ASO）や siRNA 医薬をはじめ、多くは標的 RNA と塩基対形成により二本鎖を形成し作用する。生体内にはヌクレアーゼが存在し核酸を分解するため、核酸医薬の開発において、化学修飾は不可欠であり、実際に承認された核酸医薬にも基本的に何かしらの化学修飾が搭載されている（図 1）。近年では、核酸医薬の薬物送達において、標的臓器への送達を高めるため、リガンド分子とのコンジュゲート戦略も進展しており、アシアロ糖タンパク受容体を介して肝臓取り込みを促進する GalNAc（*N*-acetylgalactosamine）が最大の成功例である。現在は肝臓以外の臓器送達を目指すリガンド開発競争が激化しており、核酸分子構造やリガンド構造の最適化が核酸創薬に携わる化学者の主要課題となっている。

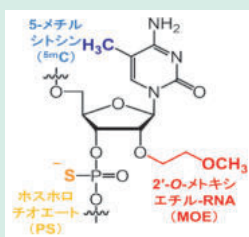


図 1 核酸化学修飾

### 核酸高次構造

核酸の特徴の 1 つに、多様な高次構造形成がある。核酸医薬の薬効発現、薬物動態、毒性などあらゆる側面において内在タンパク質との相互作用が重要とされるが、そこ

でも高次構造の違いは大きな影響を及ぼす。一本鎖核酸に比べて、二本鎖化することで平均的なタンパク結合性は低下すると報告されている<sup>1)</sup>。明確な高次構造をとらない一本鎖核酸は比較的柔軟なので、タンパク質の構造・性質に合わせて構造を変えて結合し、非特異的な相互作用につながりやすいと考えればこの違いは納得しやすい。

筆者は、横田隆徳教授のご指導の下で新規二本鎖型核酸医薬：HDO（heteroduplex oligonucleotide）の開発に携わった<sup>2)</sup>。ASO を相補 RNA と二本鎖化する技術で、当初はリガンド結合による送達向上が主目的であったが、副次的に安全性の改善も確認された。高次構造化が非特異的なタンパク質結合を抑制し、毒性軽減につながるためと考えられる。

### A 型二本鎖結合分子の開発

二本鎖核酸にも様々な種類があり、代表的な DNA/DNA は B 型二本鎖と呼ばれる構造をとる。一方で、RNA を含む二本鎖は通常、A 型二本鎖構造をとる（図 2）。A 型二本鎖が深く狭いメジャーグループを持つのに対して、B 型二本鎖は逆に広く浅いメジャーグループが特徴的である。筆者らは、この違い、特にリン酸基が向かい合っているメジャーグループの幅が A 型二本鎖では狭いことに着目し、この狭い「幅」を認識するカチオン性分子を開発してきた<sup>3)</sup>。アミノ基等の適切な配置により、A 型二本

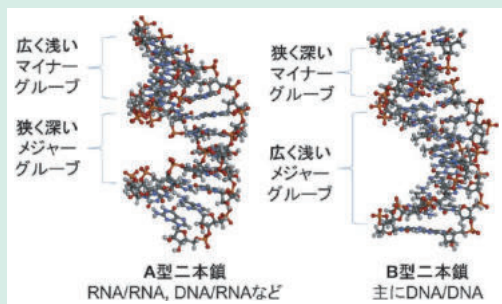


図2 核酸二本鎖の構造  
図は PDB ID: 2KYD, 171D を基に作成した。

鎖に結合する一方で、B型二本鎖にはほとんど結合しない分子を開発できた(図3)。これらの結合分子を用いて、二本鎖型核酸医薬の性質向上を目指して研究を展開し、これらの分子の結合によって、二本鎖の熱安定性やヌクレアーゼ耐性が向上することを示してきた。

研究の過程で、想定外の発見が2つあった。1つはRNase Hによる切断の加速である。RNase Hは、DNA/RNA二本鎖を基質にRNAを選択的に切断する酵素である。一部のASOでは作用機序としてこの機構を利用して標的RNAを分解する(RNase H依存型ASO)。そのため、RNase Hは核酸医薬の活性においても重要な役割を担っている。A型二本鎖結合性ペプチド：Dab 8量体をDNA/RNA二本鎖に結合させRNase H処理したところ、RNA鎖の切断速度が向上することがわかった<sup>4)</sup>。RNase Hはマイナーグループ、Dab 8量体がメジャーグループ結合性で競合しにくいことに加え、二本鎖安定化により基質構造を整えたことが要因と考えているが、当初、酵素認識を促進する可能性が示唆されたことは驚きであった。

もう1つは毒性制御である。HDOにDabオリゴマーを結合させるとaPTT(activated partial thromboplastin time)延長や補体活性化などの副作用が大幅に抑制された<sup>5)</sup>。これらの副作用の少なくとも一部は、負電荷性の核酸分子とTenase complex(血液凝固の過程で特定の因子を活性化する酵素複合体)やFactor Hなどのカチオン性タンパク質との相互作用に起因するとされるため、Dabオリゴマーがメジャーグループに結合してこれらの相互作用を阻害したと考えている。このように、特徴的な核酸結合分子

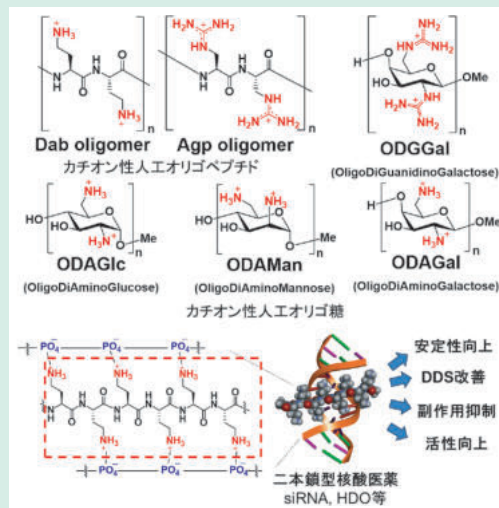


図3 これまでに開発したA型二本鎖結合分子とその結合様式

を用いることで、核酸医薬の性質を多面的に向上できることを示した。

### おわりに

核酸結合分子を用いたアプローチの利点は、核酸医薬自体の構造を変えずに医薬特性を改善できる点であり、開発に失敗した核酸医薬の再活用も期待できる。一方で、必然的に複数の分子を用いることになるため、品質管理や薬物動態制御が複雑になるという欠点もある。このように両側面があるのは事実だが、筆者は従来の化学核酸開発にも携わる中で、現在の核酸創薬が「核酸医薬分子自体の構造最適化」に少々偏っていると感じ、今後の核酸医薬の発展には、その枠を超える新しいアプローチの開発に取り組むことも重要と考えている。

本研究の結合分子開発は東京理科大学・和田猛教授の下で、特に前田雄介特任研究員(当時)と協力して行った。また、生物評価は東京科学大学/東京医科歯科大学・横田隆徳教授(当時)の下で大原正裕大学院生(当時)らと精力的に進めた。ここに感謝の意を表したい。

- 1) H. J. Gaus, R. Gupta, A. E. Chappell, M. E. Østergaard, E. E. Swayze, P. P. Seth, *Nucleic Acids Res.* **2019**, 47, 1110.
- 2) T. Nagata et al., *Nat. Biotechnol.* **2021**, 39, 1529.
- 3) R. Iwata, M. Sudo, K. Nagafuji, T. Wada, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5895.
- 4) R. I. Hara, Y. Maeda, H. Fujimaki, T. Wada, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11499.
- 5) M. Ohara et al., *Mol. Ther. Nucleic Acids* **2024**, 35, 102289.

© 2026 The Chemical Society of Japan



はら・りんたろう  
〔経歴〕2012年東京科学大学  
学院新領域創成科学研究  
科博士課程修了(和田猛  
准教授)、博士(生命  
科学)。同年同大学特任研究  
員、13年東京理科大学助  
教、18年東京医科歯科大  
学プロジェクト講師、24  
年東京科学大学講師を経  
て、25年4月より現職。  
〔専門〕核酸化学、糖質化  
学、ペプチド化学。  
E-mail: rinlara@md.isct.  
ac.jp