

報道各位

2012年4月19日  
国立大学法人九州大学  
東京医科大学  
株式会社ボナック  
株式会社アクアセラピューティクス

## 日本独自の RNA 干渉法を用いた分子標的核酸医薬

### 産学連携ベンチャー設立で開発・臨床応用へ

～糖尿病網膜症に対する治療薬の開発～

#### 概要

国立大学法人九州大学（総長 有川 節夫、以下「九州大学」）、東京医科大学（学長 臼井正彦）および株式会社ボナック（代表取締役社長 林宏剛、以下「(株)ボナック」）は、RNA 干渉法を用いた核酸医薬に関する研究開発を進めてきました。

これまで大きく期待されながらも、様々なハードルにより世界的に進んでいなかった核酸医薬ですが、上記三者により、日本独自の核酸医薬に関する新しい基盤技術を確立するに至りました。これを機に、眼科領域に特化した、新しい分子標的核酸医薬の開発と臨床応用を本格的に進めるために、本年3月19日に、株式会社アクアセラピューティクス（代表取締役社長 吉川寿徳）を福岡市に設立いたしました。

まずは、糖尿病網膜症に対する新しい分子標的であるペリオスチン遺伝子をターゲットとする核酸医薬の開発を目指します。糖尿病網膜症は進行すると失明の恐れがあり、患者本人のみならず家族や社会的にも大きな負担となっており、新しい分子標的核酸医薬の開発が福音となることが期待されます。

#### 背景

RNA 干渉は、特殊な RNA（二本鎖短鎖 RNA、siRNA）を介した、mRNA（タンパク質合成で重要な役割を果たす遺伝子）の発現を抑制する現象で、広く生命体に備わる生体反応機構として、2006年度のノーベル生理学医学賞の受賞テーマとなりました。RNA 干渉医薬は、この生体機構を利用し人工的に二本鎖 RNA を導入することで、任意の遺伝子の発現を抑制し、病気の原因となるタンパク質の産生を妨げることで様々な疾患を治療しようとする手法です。

核酸医薬は、従来の低分子医薬品や抗体医薬などとは全く異なる作用機序を有するこ

とから、これまで治療が困難とされている、がん、遺伝性疾患、その他インフルエンザやウイルス感染症などへの適用が期待されています。また、核酸医薬のメリットの一つに、抗体医薬とは異なり、標的分子の同定から臨床試験開始までに要する期間が格段に短いことが挙げられます。さらには、医薬品（特に原薬）の製造に要する設備は、抗体医薬に比較して単純で小規模であり、設備投資額も含め、安価に製造することが可能です。つまり、核酸医薬は、低分子医薬品の容易な製造性を持ちつつ、抗体医薬の有効性と安全性を凌駕する可能性を秘めた、次世代の創薬技術として期待されています。

しかし、製品として販売されている核酸医薬は世界で1つのみで、多くは臨床開発の難しさに阻まれています。その主な原因は、主要な技術特許が特定の企業により独占されていることで、特に日本国内での医薬品開発は遅々として進んでおりません。また核酸分子自体の生体内での安定性や、自然免疫応答の亢進による副作用への懸念、さらには、適切な薬物送達技術がハードルとなり、欧米でも医薬品開発は思うように進んでおりませんでした。

## 経 緯

こうした状況のなか、(株)ボナックは、日本独自の核酸医薬に関する新規基盤技術として、上記課題を克服可能な一本鎖長鎖 RNA である「ボナック核酸」を開発。この度、本年3月に特許査定を取得しました。また、医薬品としての品質・コストに耐え得る原料製造技術、更には、安定同位体核酸を用いた薬物動態法を有する技術も開発しました（添付資料参照）。

九州大学大学院医学研究院眼科学分野 石橋達朗教授らは、核酸医薬を用いた画期的な糖尿病網膜症治療薬の開発につながる新たな疾患因子として、ペリオスチン蛋白を独自に同定し、これを新たな標的分子として見出しました。

東京医科大学分子病理学講座 黒田雅彦主任教授らは、従来の二本鎖核酸分子に致命的な副作用として問題となっている自然免疫応答を、ボナック核酸は回避可能であることを見出し、新規な加齢性黄斑変性症治療薬開発に関する技術を開発しました。

これら三者の技術を結集し、核酸医薬の開発および臨床応用に進むべく、この度、(株)アクアセラピューティクスを設立するに至りました。同社には、上記三者が、取締役および科学諮問委員（SAB）として会社運営に参画し、それぞれに開発してきた特許技術を株式会社アクアセラピューティクスへ技術移転することで、これまで有効な治療薬がなかった様々な眼疾患に対し、日本初の核酸医薬品開発を目指します。まずは、糖尿病網膜症の治療薬として2013年10月を目途に前臨床試験、2015年初旬での臨床試験開始を計画しております。

## 【資料】

### ◆糖尿病網膜症

日本人の生活様式の欧米化や高齢化社会の進展により、近年糖尿病患者は増加の一途をたどっています。それに伴い糖尿病三大合併症の一つである糖尿病網膜症の患者数も増加し、我が国での後天性視覚障害原因の約19%を占め、年間約3000人が失明しています。今後も糖尿病網膜症の患者数は増加するといわれています。

糖尿病網膜症のうち、進行した増殖糖尿病網膜症(PDR)では網膜上に線維血管増殖組織(以下増殖組織)を生じ、その収縮に伴う牽引性網膜剥離が失明の原因となります。現在のところ、増殖組織生成の機序は十分には明らかではありません。治療は網膜光凝固術と硝子体手術が行われますが、視機能を十分に保持できない場合も稀ではありません。

現時点で糖尿病網膜症を適応症とし承認されている治療薬はなく、本疾患におけるアンメットメディカルニーズは高く、新薬(新規治療法)の開発が求められています。

### ◆ペリオスチン

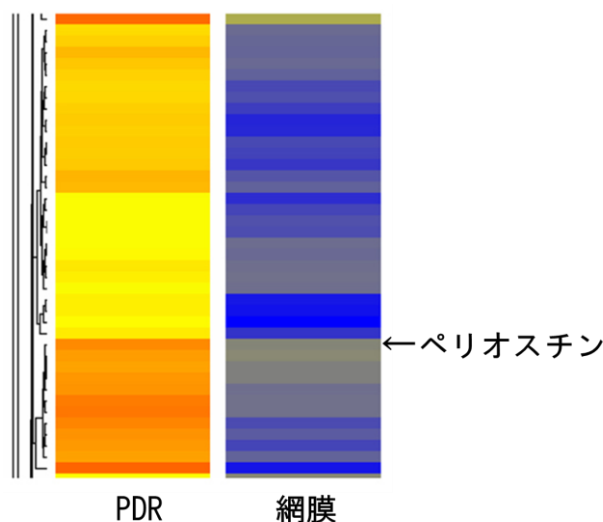
ペリオスチンは細胞増殖に関与する細胞外マトリクス蛋白であることが知られています。九州大学眼科学分野における研究により、ペリオスチン蛋白が増殖糖尿病網膜症患者の硝子体と増殖組織で対照に比べ有意に上昇していることが初めて見い出され、増殖糖尿病網膜症の進展に関与していることが明らかとなりました。したがって、ペリオスチンは糖尿病網膜症治療の新しい分子標的となる可能性があります。

#### <ペリオスチン発見の経緯>

2003年にヒトの全ゲノム情報が明らかになり、特定の組織中の遺伝子発現を包括的に把握することが容易になりました。この時代的背景をふまえて、九州大学眼科学分野の研究チームは増殖組織の遺伝子レベルの知見を蓄え、これを基盤とする新しい分子標的療法を臨床応用する目的で、2002年より、患者増殖組織の包括的遺伝子発現解析を中心としたプロジェクトを世界で初めて開始しました。

増殖組織と網膜由来のRNAを用いて4万遺伝子のマイクロアレイ解析を行い、網膜での発現がほとんどなく、増殖組織で有意に高発現である増殖組織特徴的遺伝子が約100存在するを見いだしました(図1)。

図1. 増殖組織特徴的遺伝子群



この増殖組織特徴的遺伝子群（約100遺伝子）から、再現性が確認できたペリオスチンについて増殖組織形成への関与を検証したところ、ペリオスチン蛋白は、増殖糖尿病網膜症患者由来の硝子体と増殖組織で対照に比し有意に上昇していました（図2）。また、ペリオスチンは増殖組織の血管平滑筋細胞と筋線維芽細胞などに局在していることが確認されました（図3）。

図2 硝子体ペリオスチン濃度

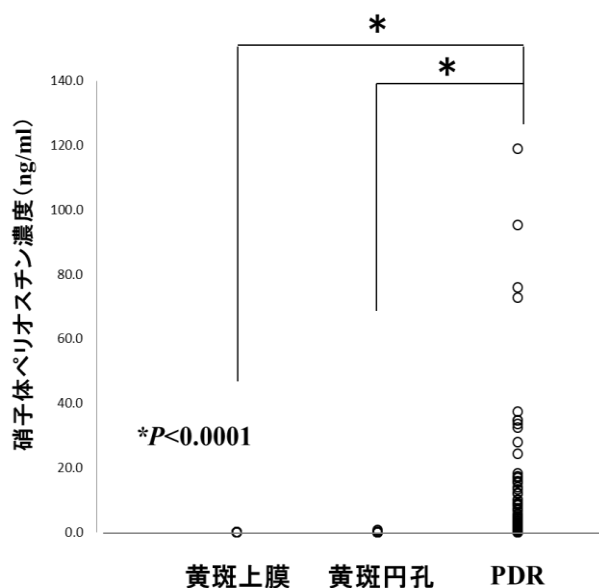
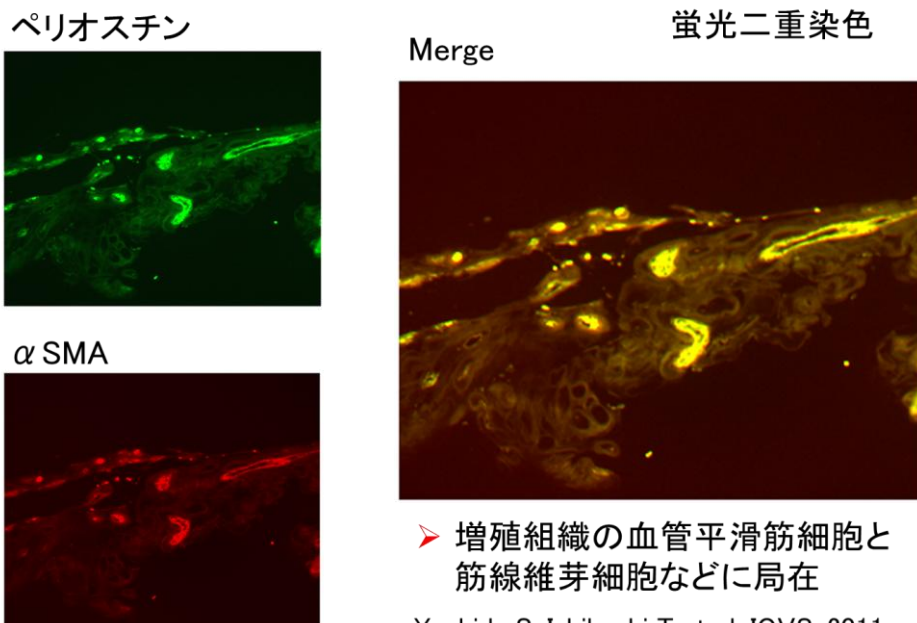


図3 PDR 増殖組織でのペリオスチンの局在



#### ◆ボナック核酸

ボナック核酸は、(株)ボナックにより独自に開発された、次世代型の核酸干渉作用を有する基盤技術です。従来の siRNA（二本鎖短鎖 RNA）とは異なる、ユニークな分子内構造（2次構造）を有する一本鎖長鎖核酸を構造的な特徴とします。既に日本国内にて特許査定が認証されているため、特定の欧米企業が専有する既存の核酸干渉に関する基盤技術（特許）

に依存することなく、独自の核酸医薬を開発することが可能となります。

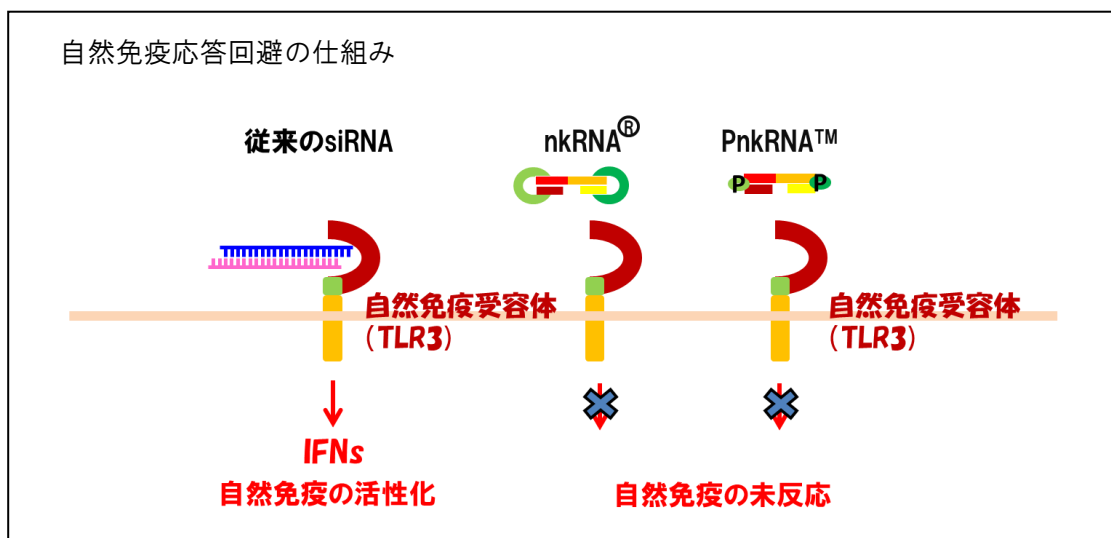
#### <生体内の安定性>

従来の siRNA が抱える課題であった生体内での安定性が改善されています。RNA を切断する酵素には様々な種類がありますが、通常、体内に入った RNA は迅速に分解されてしまいます。したがって、多くの医薬品候補として用いられている siRNA は、生体内での安定性を向上すべく、加水分解の起点となる部分を化学修飾することで保護しております。しかし、それによる薬理作用の低下、人工的異物としての安全性への問題、さらに製造コストの増大など、新たな課題を生じます。ボナック核酸は、RNA 核酸の 3' 末端部分が分子内結合により折り返されている、ユニークな分子内構造を有しています。今後より詳細な検討を進めて行く必要はありますが、ボナック核酸は、こうした特徴的な分子内構造により、核酸分解酵素が作用しづらく、生物学的安定性（核酸酵素耐性）の向上に参与しているものと考えております。

#### <副作用の回避>

siRNA（短鎖二本鎖 RNA）を用いた遺伝子の発現抑制には、Toll 様受容体（動物の細胞表面にある受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる機能を有する）の活性化による副作用の問題が明らかとなっています。特に Toll 様受容体 3（TLR3）は、ウイルスの二重鎖 RNA を認識することにより活性化され、ウイルスへの防御機能として、インターフェロン（INF）等のサイトカインなどを生成します。

siRNA は、この TLR3 を活性化し、サイトカインを誘導しますが、この誘導は、siRNA の塩基配列には関係なく、二本鎖という構造に依存することが明らかとなっています。実際、これが理由で米国において siRNA による第 III 相臨床試験が中断したとの評価があるほどです。ボナック核酸は、折り返し構造を有しますがそもそも一本鎖であることから、こうした二本鎖 RNA による TLR3 活性を回避し、非特異的炎症誘導が低減された副作用の少ない新しい治療薬となることが期待されます。

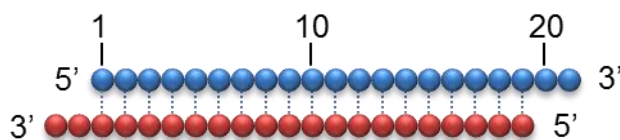


<安価な製造コスト＝治療費の低下>

ボナック核酸は、一本鎖長鎖核酸であることを特徴としますが、従来から使用されている TBDMS アミダイト（主要な核酸の合成原料）では、効率よく製造することができず、安価に高純度で大量に合成するには高性能なアミダイトが必須となります。EMM アミダイトは、核酸合成における縮合効率および製造価格が格段に改善されており、長鎖核酸オリゴマー（比較的分子量が低い重合体）でも安価に高品質で製造することが可能です。

なお、ボナック核酸に関する技術は既に、PCT 国際特許出願を完了し、日本国内では特許査定が得られております（米国・欧州では各国移行審査請求済み）。

#### 代表的な核酸干渉技術（特許）



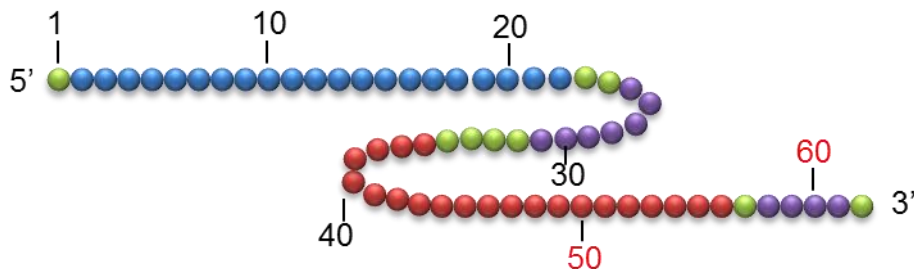
赤：アンチセンス鎖

青：センス鎖

- 通常 21 塩基対からなる二本鎖短鎖 RNA (small interfering RNA; siRNA)
- RNAi ツール、医薬品候補として世界標準的に広範囲に使用されている
- 欧米の特定の会社が知財を独占
- 二本鎖核酸オリゴマーで且つ各鎖は 49 塩基以下
- 厳密な 1 対 1 組成からなる各オリゴマーの調製（アニーリング工程）が必要

#### ボナック核酸（新規核酸干渉基盤技術）

塩基数が 62 の場合のボナック核酸（代表例）



赤：アンチセンス鎖

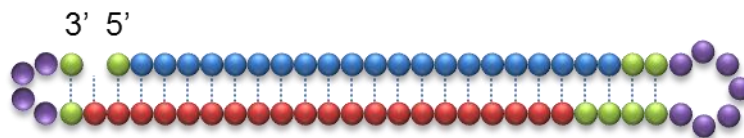
青：センス鎖

- 塩基数が 50 以上の一本鎖長鎖 RNA 分子
- 従来の siRNA に係る特許とは異なり、新規の核酸干渉基盤技術（特許）

- 分子内に折りたたみ構造（分子内水素結合）を有し、核酸の物理化学的安定性や核酸酵素耐性などが向上
- 一本鎖のため、siRNA が有する非特異的炎症誘導（特に Toll 様受容体 3 を介する自然免疫応答の亢進）が低減、副作用の少ないメリットを有する
- 一本鎖のため製造工程がシンプル。長鎖核酸であるが、独自の高効率アミダイト（主原材料）も独自に開発し、従来の siRNA と同等かそれ以上に安価に製造することが可能
- ボナック核酸には、分子全てが核酸からなる nkRNA®と、nkRNA®のリンカー部分（折り返し部分）をアミノ酸誘導体（代表的にはプロリン誘導体）で置換した PnkRNA™ があります

### 【nkRNA®】

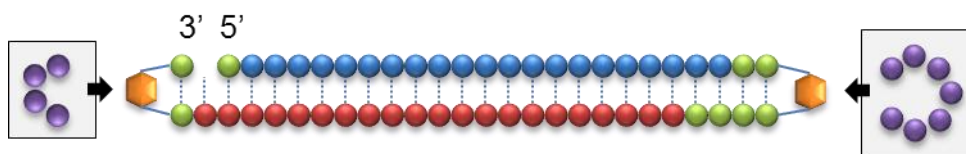
塩基数が62の場合のボナック核酸（代表例）



赤：アンチセンス鎖

青：センス鎖

### 【PnkRNA™】

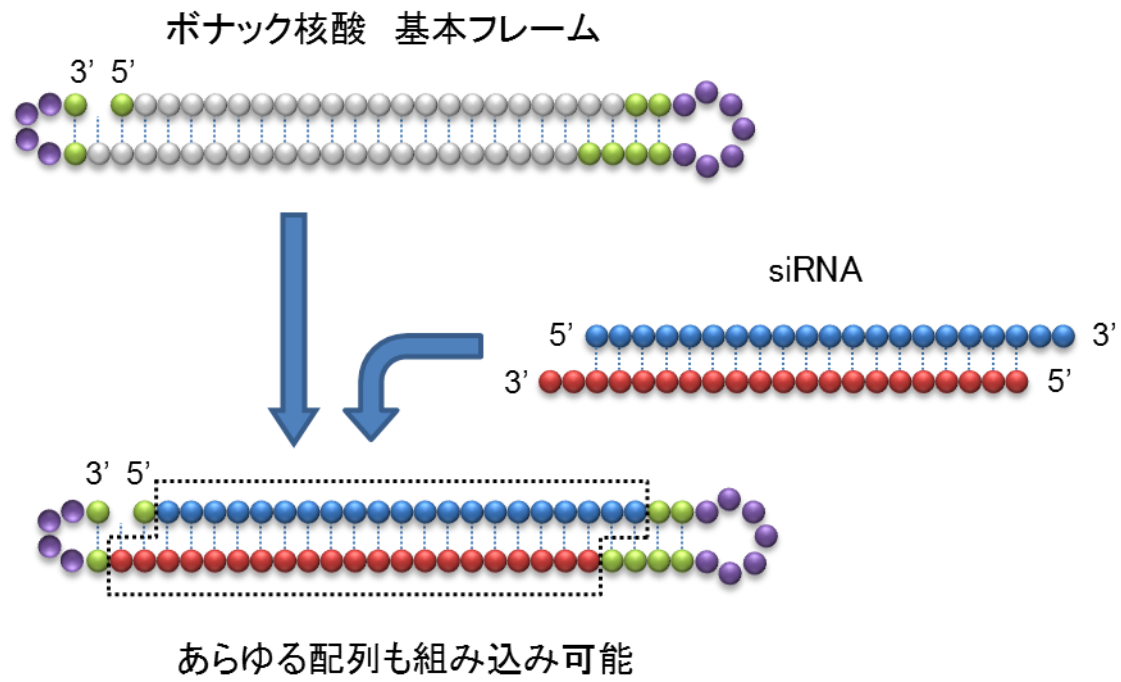


- ✓ nkRNA®の折り返し部分を1分子の非核酸物質（アミノ酸誘導体など）で置換。
- ✓ 生物的、化学的に更に安定性増大、更なる製造費のコストダウン

【新規な核酸干渉基盤技術】

- 応用性の高い特性を有する（さまざまな siRNA の“カセット化”概念）

<概念図>





#### ◆株式会社アクアセラピューティクス概要

商号（会社名）： 株式会社アクアセラピューティクス

AQUA Therapeutics Co. Ltd.

住所（本店所在地）： 福岡県福岡市

資本金： 500 万円

設立日： 2012 年 3 月 19 日

代表取締役： 吉川 寿徳（株ボナック取締役、元 中外製薬株式会社）

取締役： 黒田 雅彦（東京医科大学医学部分子病理学講座主任教授）

： 辻丸 光一郎（辻丸国際特許事務所所長・弁理士、工学博士）

S A B： 石橋 達朗（九州大学大学院医学研究院眼科学分野教授・日本眼科学会理事長）

（SAB: Scientific Advisory Board）

#### ◆株式会社ボナック概要

商号（会社名）： 株式会社ボナック

住所（本店所在地）： 福岡県久留米市

資本金：950 万円

設立日：2010 年 2 月 1 日

代表取締役： 林 宏剛

取締役： 大木 忠明

： ガバザ エステバン

： 吉川 寿徳

#### ◆九州大学大学院医学研究院眼科学分野教授 石橋達朗

1975 年 九州大学医学部卒業

1981 年 九州大学大学院医学研究科(病理学)修了

1984 年 南カリフォルニア大学、ドヘニー眼研究所に留学

1995 年 九州大学医学部眼科 助教授

2001 年 九州大学大学院医学研究院眼科学分野教授

（専門分野）

網膜硝子体疾患、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性

（所属学会）

日本眼科学会(理事長)、日本網膜硝子体学会(理事長)、日本糖尿病眼学会(理事)、

日本眼循環学会(理事)など

◆**東京医科大学医学部分子病理学講座主任教授 黒田雅彦**

- 1989年 東京医科大学卒業  
1993年 東京大学大学院医学研究科(病理学)修了  
1993年 東京大学医学部文部教官助手  
1996年 New York University、Skirball Institute 客員助教授  
1998年 東京医科大学 病理学第一講座 講師  
2002年 慶應義塾大学医学部リサーチパーク、黒田プロジェクト研究代表訪問講師  
併任  
2005年 東京医科大学 病理学講座 助教授  
2009年 東京医科大学 分子病理学講座 主任教授

【本件に関するお問い合わせ】

株式会社アクアセラピューティクス

吉川

092-483-6131

九州大学

医学研究院眼科学教授室

092-642-5645

東京医科大学

経営企画室 田崎・日高

03-3351-6141 (代表)