

<シンポジウム (3)—1—3>アカデミア発の創薬

## 神経疾患に対する核酸医薬による遺伝子治療

横田 隆徳

(臨床神経 2012;52:1213)

Key words : 遺伝子治療, アンチセンス, siRNA

核酸医薬は疾患に関連する mRNA, microRNA やタンパクなどを標的とするため, 多種の分子標的が可能で, その作用機序が明確であり応用範囲が広いことから, 抗体医薬, 低分子医薬に次ぐ新規の医薬品分野として期待されている. 核酸医薬の中で RNA の発現を抑制するアンチセンス核酸や short interfering RNA (siRNA) は, 抗体医薬とことなり標的分子に制限がなく, 化学合成が可能なおことから副作用が少ない利点がある.

アンチセンス核酸は 13\_30 塩基の 1 本鎖核酸で, 標的 RNA に特異的に結合してその翻訳を障害したり, DNA-RNA 二重鎖を認識する RNaseH により標的 RNA を切断して, その発現を抑制する. 近年, アンチセンス核酸は結合親和性が高い第 3 世代のアンチセンス核酸である 2'MOE (2'-O\_2-methoxyethyl) や LNA (locked nucleic acid) が開発され, その有効性が飛躍的に進歩した. siRNA は 2006 年にノーベル賞となった RNA 干渉現象の中間産物である 21\_24 塩基の 2 本鎖 RNA で, 細胞質内で RISC と呼ばれる Apo2 をふくむ複合体を形成して標的 RNA を切断する.

臨床応用でもっとも先行しているのは家族性高脂血症に対する ApoB を標的にしたアンチセンス核酸医薬 (ミボメルセン) が PhaseIII で, 神経系では Duchenne 型筋ジストロフィー症に対するアンチセンス核酸が有望である. このばあいのアンチセンス核酸の作用機序は, エクソンスキップ効果によるジストロフィンたんぱくを生成させる方法 (Exon switching oligonucleotide : SSO) で, 現在日米欧で PhaseIII に入っている. さらに本年, 家族性アミロイドニューロパチーを対象に欧米で siRNA\_リボソームやアンチセンス核酸の静脈投与で有望な結果で出ている. また SOD1 変異による筋萎縮性側索硬化症を対象に SOD1 を標的にしたアンチセンス核酸の髄注治療や, ハンチントン病のハンチンチンを標的にした線条体への siRNA の直接注入による, いずれも phase I の治験が開始されており注目される. シンポジウムでは, 核酸医薬の現状を概観すると共に, われわれ自身が最近開発した新規の核酸医薬や経腸管的な siRNA について紹介した.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織や団体  
報酬額 : 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部

### Abstract

#### Gene therapy with oligonucleotides for neurological diseases

Takanori Yokota, M.D.

Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

(Clin Neurol 2012;52:1213)

Key words: gene therapy, anti-sense, siRNA