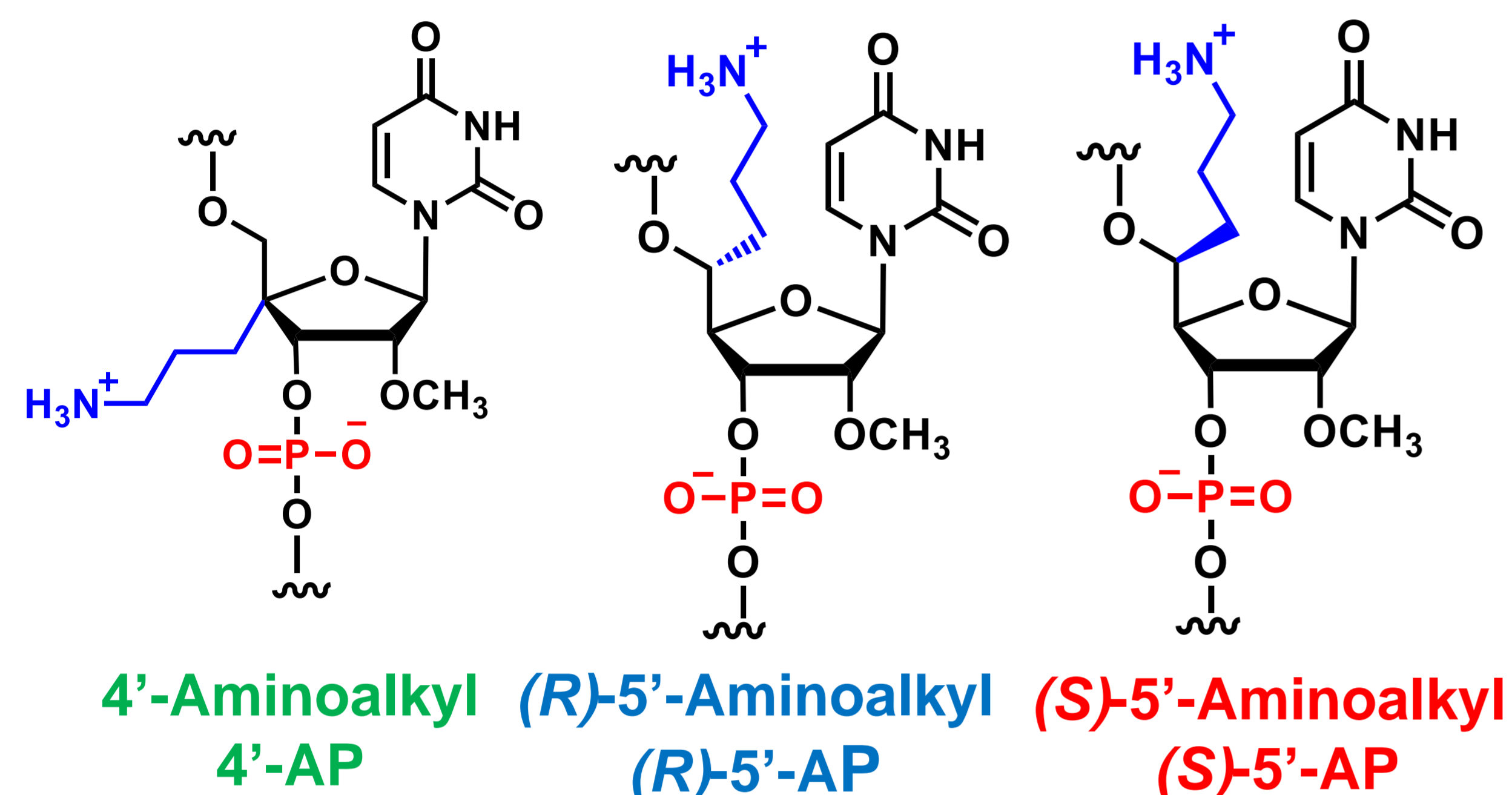


はじめに

核酸医薬、特にsiRNA医薬は、その特異性と安全性の高さから次世代の抗がん剤候補として大きく期待されているが、①体内での不安定や、②標的細胞、組織への効率的な送達課題となり、医薬品として上市されているのは1品目のみである。本研究開発では、上記課題を克服する為、1) siRNAに新規化学修飾を施して生体内でも安定なsiRNAを創出し、2) がん細胞表面に過剰発現している受容体を標的としたリガンド・パイロット分子をコンジュゲートとして、上記安定化siRNAと組み合わせることによりシンプルで有効性と安全性に優れた核酸医薬を創出することを目的として研究を行った。

結果

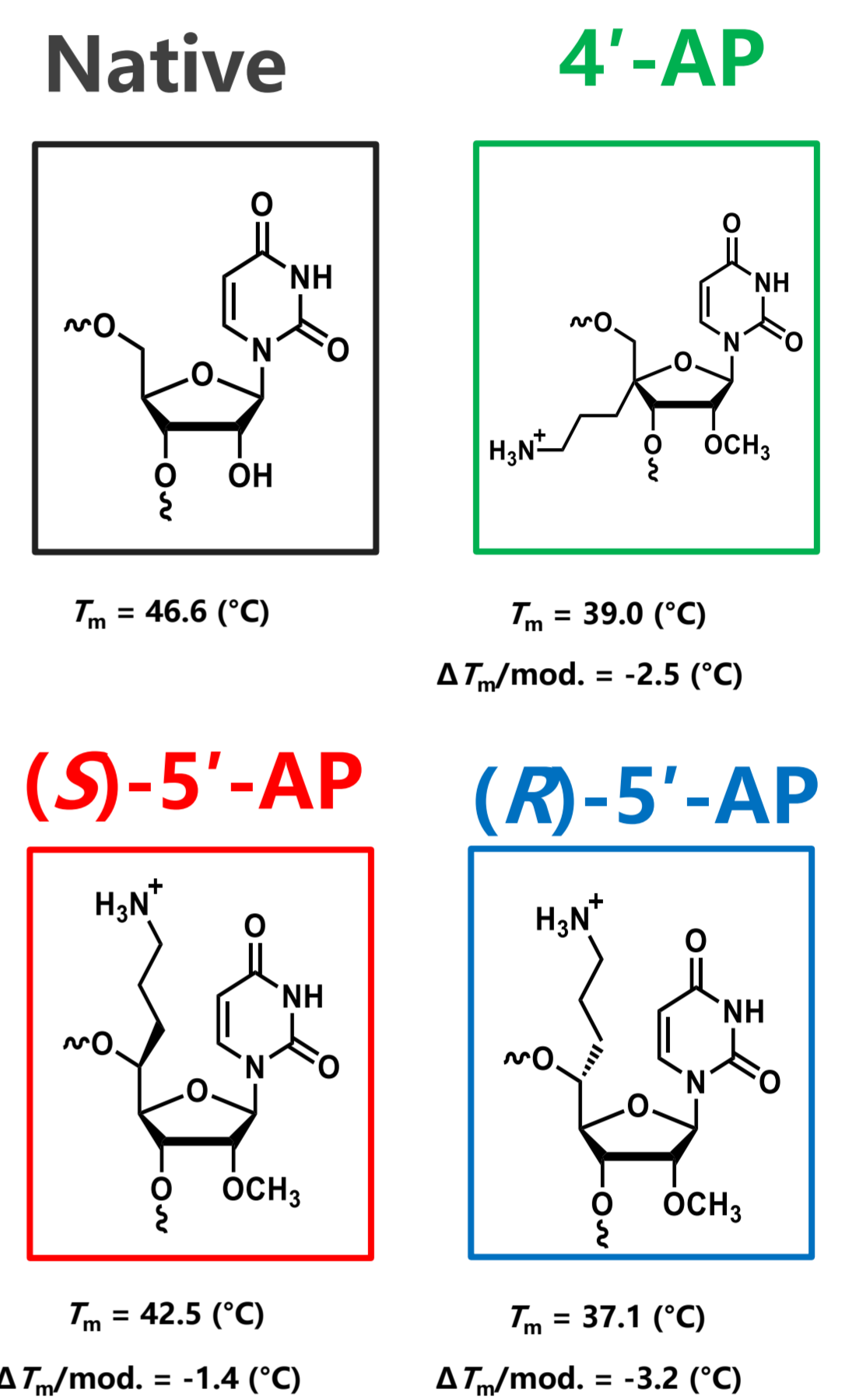
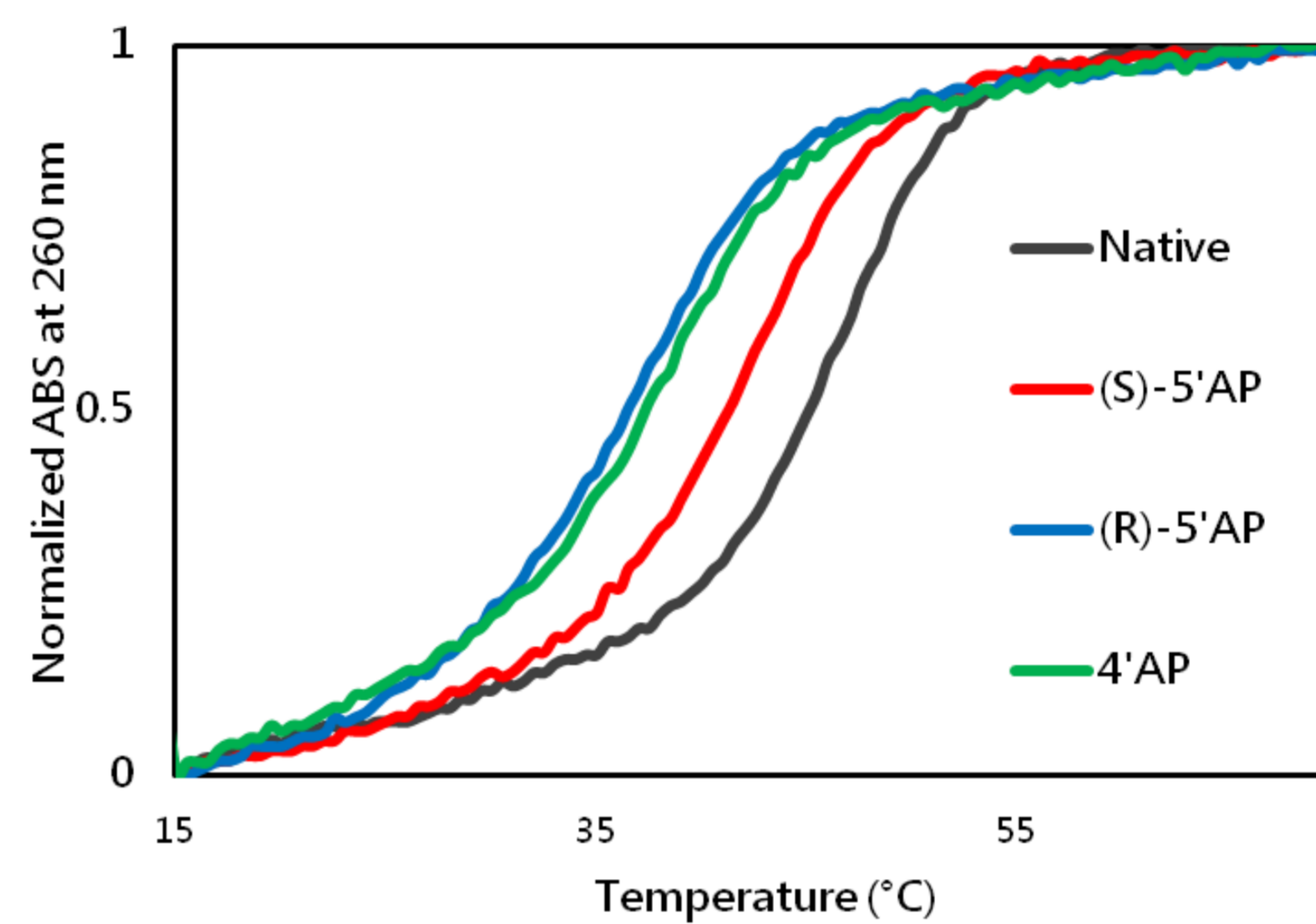
アミノアルキルヌクレオシド



第3回 日本核酸医薬学会 小泉佳菜
第44回 国際核酸化学シンポジウム 梶野瞭平

熱安定性

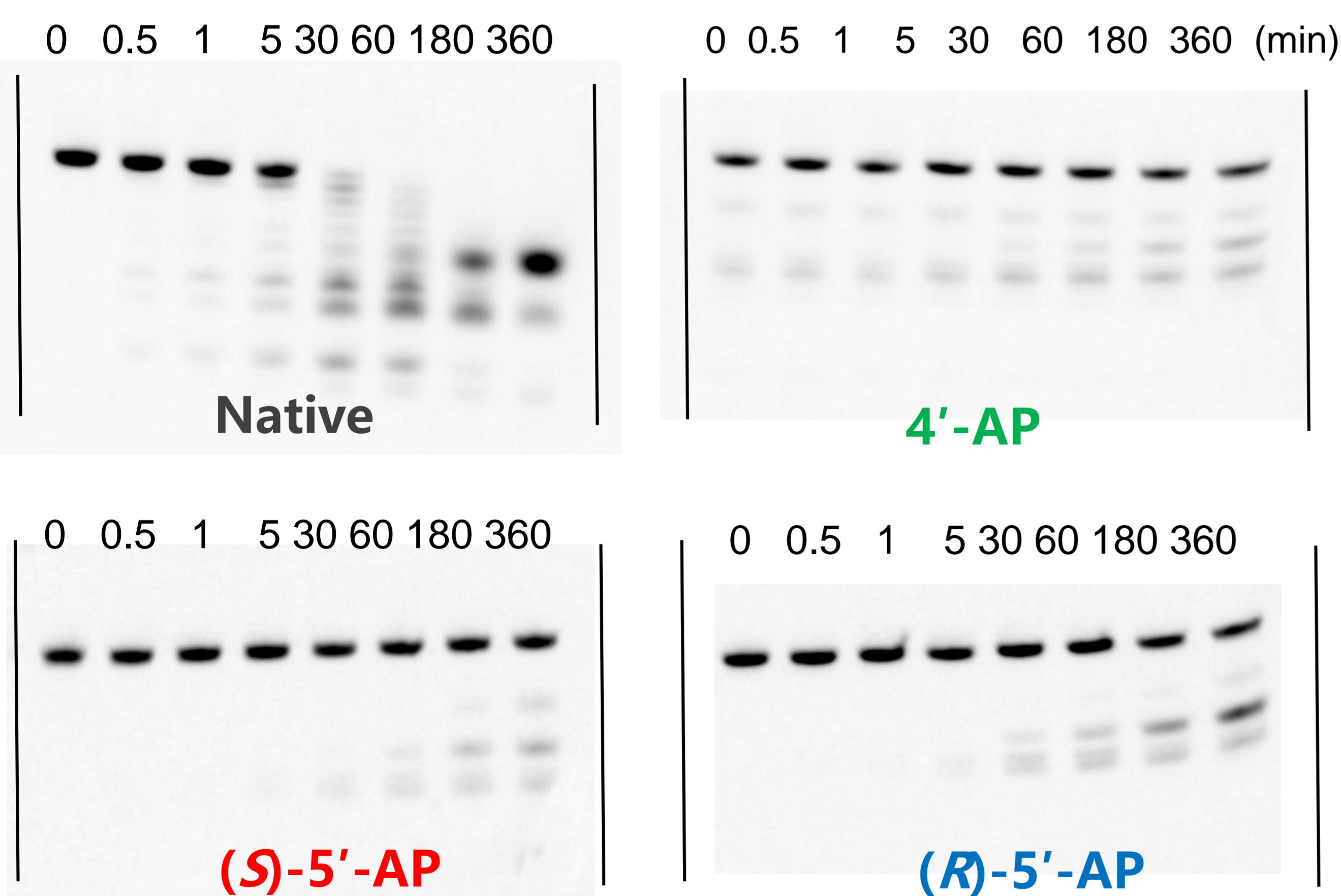
3'- AAGAAGAAGAA-5'
5'- FUUCUUCUUCUU-3'
Conditions: 10 mM phosphate buffer (pH 7.0), 100 mM NaCl, duplex 3 μM



ヌクレアーゼ耐性

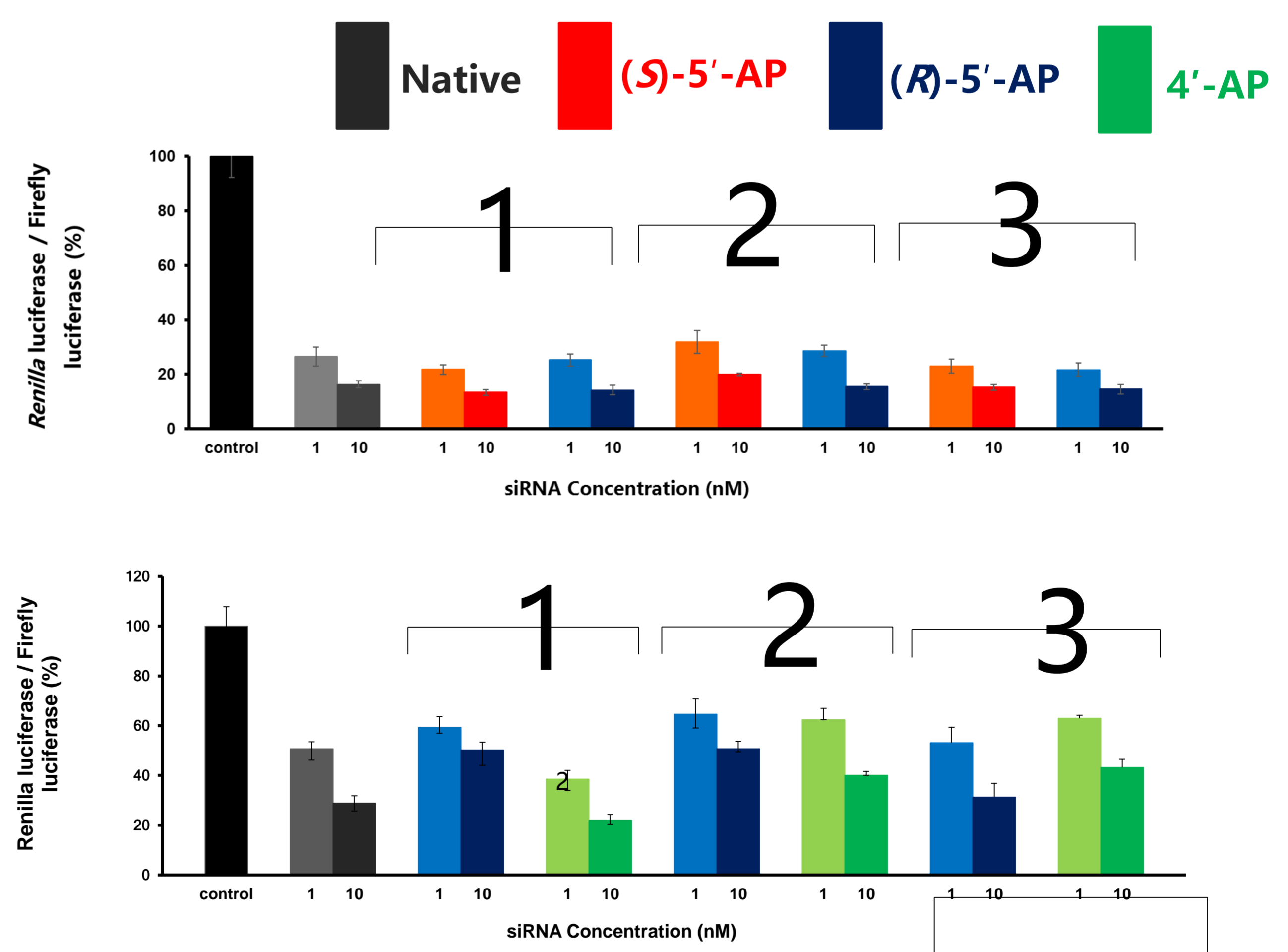
5' - FUUCUUCUUCUU -3'

Conditions: BS 3%, ssRNA 8 μM, 37 °C



RNAi 活性

Passenger 5' - GGCCUUCACUACUCCUACUU-3'
Guide 3' - UUCGGAAAGUGAUGAGGAUG-5'



結論

(S)-5'-APは4'-APに比べ二本鎖形成能が高く、また(R)-5'-APよりヌクレアーゼ耐性が高いことから、5'位のS配置にアミノアルキル基を導入したヌクレオシドはsiRNAとして有望であることが示唆された。

現在(S)-5'-APをヌードマウス造腫瘍モデルに投与し、その抗腫瘍効果の評価を計画している。

Thermal stability	(R)-5'-AP ≅ 4'-AP < (S)-5'-AP < Native
Nuclease resistance	Native ≪ (R)-5'-AP < 4'-AP ≅ (S)-5'-AP
RNAi activity	(R)-5'-AP ≅ 4'-AP ≅ (S)-5'-AP ≤ Native