

収穫期を迎える核酸医薬

◆新しい核酸医薬の承認や開発が進んでいる

2017年8月、米国の製薬企業Biogenの核酸医薬であるSpinrazaが、脊髄性筋萎縮症の治療薬として日本で承認された。核酸医薬とは、疾患にかかわる遺伝子の発現（機能）を制御する医薬品である。遺伝子のDNAはmRNAに転写され、mRNAは蛋白質に翻訳されるが、核酸医薬は、この生命の基本的過程のどこかに作用するものである。Spinrazaは、mRNA前駆体に結合して正常な蛋白質の発現を増加させる機能を持つアンチセンス核酸医薬である（表2参照）。Spinrazaは、化学修飾した人工核酸により、安定性の問題を克服している。日本で承認された核酸医薬は、Spinrazaで、わずか2品目で、08年に最初に承認されたのはアプタマー核酸医薬であるMacugenであった（表1参照）。MacugenはVEGF（血管内皮細胞増殖因子）に結合することによって効果を示す。

17年9月、米国のRNA医薬品開発企業Alnylamとフランスの大手製薬企業Sanofiは、多発性神経障害を伴う遺伝性ATTRアミロイドーシスの治療薬として開発中のPatisiranが、第3相臨床試験で有効性を示したと発表した。両社は、17年中の承認取得、18年の販売開始を目指している。PatisiranはRNA干渉を用いて変異を持ったTTR（トランスサイレチン）遺伝子のmRNAの分解を促進する核酸医薬である。Patisiranは、カナダのRNA医薬品開発企業Arbutus Biopharmaのナノ粒子化の技術により、安定性の問題を克服している。

◆作用メカニズムは明快だが、実用化が遅れていた核酸医薬

核酸医薬は、対象となる遺伝子の塩基配列に基づいて設計すれば、特異性が高いことが保証され、様々な疾患に対応し得る一般性を持っている。以前から、核酸医薬は遺伝子に関わる疾患の治療薬として有望視されていた。しかし、核酸医薬となるDNAやRNA分子は生体内で分解され易いため、安定性に問題があった。また、安定性を付与する人工核酸の導入が必要なことが多く、それを多数結合させる必要があるため、大量合成も容易ではなかった。そのため、承認された核酸医薬は少なかった。

17年までに、世界で承認された核酸医薬を表1にまとめる。

表1 承認されている核酸医薬

商品名	企業名	作用メカニズム	対象疾患	米国承認	日本承認
Vitravene	Isis Pharmaceuticals	アンチセンス	CMV性網膜炎	1998年	—
Macugen	EyeTech Pharmaceuticals	アプタマー	滲出性加齢黄斑変性	2004年	2008年
Kynamro	Isis Pharmaceuticals	アンチセンス	ホモ型家族性高コレステロール血症	2013年	—
Exondys51	Sarepta	アンチセンス	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2016年	—
Spinraza	Biogene	アンチセンス	脊髄性筋萎縮症	2016年	2017年

最も古い核酸医薬であるVitraveneはAIDS患者を対象としたものであり、患者数が減少したため、現在は、販売が中止されている。また、表1に示すように、核酸医薬は様々な作用メカニズムを持っている。その代表的なものを表2にまとめた。その中でも、アンチセンスとRNA干渉が主な医薬品開発対象になっている。

表2 核酸医薬の主な作用メカニズム

核酸医薬の分類	作用メカニズム
アンチセンス	mRNAまたはその前駆体に作用して翻訳を制御
デコイ	転写因子と相互作用することにより転写を阻害
RNA干渉	mRNAと相互作用することによりその分解を促進
アプタマー	蛋白質と相互作用する抗体と類似した核酸医薬

◆日本を含め、世界的に加速されている核酸医薬の開発

日本発の、日東電工、第一三共、日本新薬、それぞれの核酸医薬の臨床試験が進められているばかりでなく、世界的には、400件近い核酸医薬の臨床研究が進められており、SpinrazaやPatisiranに続く核酸医薬が続出するものと思われる。また、上記以外にも、核酸医薬に参入を表明している日本企業は多い。

Spinrazaは化学修飾した人工核酸により、Patisiranはナノ粒子化により、安定性の問題を克服している。アイデアは古くからあったが、こうした安定化の工夫や、大量合成のコストダウンの努力などによって、核酸医薬は、ようやく収穫の時期を迎えようとしている。

【戸潤一孔】