

要 旨

核酸医薬の中でも、アプタマーは核酸で出来た抗体医薬（核酸抗体）と表現がされることが少なくない。一本鎖の核酸にはその配列に応じて様々な立体構造を形成する「造形力」が備わっている。その造形力を発掘する方法が、SELEX と命名された試験管内人工進化技術である。この原理は「釣り」と同じで、ランダム配列の RNA（又は DNA）プールの chemical library から、標的タンパク質を「餌」にして結合する分子群を釣り上げ、再度配列増幅と釣りを繰り返して、標的に特異的かつ強く結合する分子を特定して、医薬品に仕上げるものである。SELEX 技術の提唱からすでに四半世紀が経過して、今日、関連する特許はすべて失効したが、アプタマーの医薬品化のための技術基盤ならびに、SELEX や library の多様かつ実用的な技術が、計算機科学の進展と相まって、ここ 10 年で格段に進歩した。さらに、構造生物学の発展に伴い、アプタマーと標的タンパク質の複合体の精緻な構造が 20 種類余明らかにされた。その結果、アプタマーの多くは、リガンド・受容体の相互作用を始めとする PPI 阻害剤として作用する「中分子」としての特性と利点に注目が集まっている（文献 1,2）。

FGF2（線維芽細胞増殖因子 2）は、40 数年前に発見された増殖因子で、長い研究の歴史をもつ。FGF ファミリーは 22 種類の FGF 因子から構成され、ヒトからマウスまで高度に保存され、発生や分化の過程で重要な機能をもつことが明らかにされている。FGF2 は FGF ファミリーの主要（abundant）な因子で、組織のリモデリングや再生に不可欠な「善玉」としての役割が明らかにされてきた。その一方で、骨吸収と骨形成のバランスにより維持される、骨のリモデリングにおいては、FGF2 は骨吸収を促進することが細胞レベルの試験によって明らかにされている。しかし、その発見から 40 数年経つにも係らず、FGF2 に対する優れた阻害剤（低分子や抗体を含む）が開発されてこなかったために、骨や他臓器の疾患における FGF2 の関与の機序は不明のままであった。この問題を解決する目的で、我々はヒト FGF2 に対する、特異的かつ強い阻害作用をもつ RNA アプタマー（RBM-007）を創製し、FGF2 が骨疾患においては「悪玉」として働くことを明らかにした（文献 3）。

RBM-007 は FGF2 に特異的で、他の FGF ファミリー因子群には作用せず、種差を越えてヒト・マウス・ラット・サル等の FGF2 に作用できる。RBM-007 は FGF2 の受容体への結合を等モル比の条件で完全に阻害し、細胞内でのシグナル伝達を完璧に遮断できる。RBM-007 を用いた多くの細胞試験と動物モデル試験を実施した結果、FGF2 は骨疾患の増悪因子として働き、RBM-007 を投与することによつ

て、骨疾患を回復（治癒）することが可能であることが明らかになった。そのひとつ、ラットを用いた骨粗鬆症モデル実験において、雌ラットの卵巣摘出処理によって、骨密度の減少を再現し、RBM-007 による骨密度の減少抑制を確認することに成功したが、驚くべきことに、骨の病理解析において、卵巣摘出処理により軟骨の成長板が著しく減衰し、RBM-007 投与によりその減衰が完全に阻止され正常に回復するという新知見が明らかになった。

Achondroplasia (ACH、軟骨無形成症) は、小児の軟骨形成不全から発症する指定難病の希少疾患である。約 25,000 の出生に 1 例の頻度で発生し、本邦では約 6,000 人の患者が、世界では約 25 万人の患者が存在する。代表的な症状は手足の短縮を伴う低身長で、成人男性の平均身長は 130cm 前後、女性では 124cm 前後にしかない。その原因は、4 種類の FGF 受容体のひとつ FGFR3 の膜貫通領域におきた 1 アミノ酸置換変異 (Gly380Arg) によって、FGFR3 がリガンドに対して鋭敏 (準活性化状態) となり、軟骨成長板の機能を過度に抑制するためと考えられている。米国 Washington 大学の David Ornitz 教授のグループは、Gly380Arg 変異をもった ACH transgenic mice を作出して、四肢短縮の表現型を再現した。我々は、Ornitz 教授から ACH transgenic mice の凍結精子を入手して個体を復元し、RBM-007 投与効果を試験した。その結果、極めて高い統計学的優位差で、RBM-007 による顕著な四肢の伸張を確認することに成功し、ACH に対する新薬の開発に道を拓くことができた。

現在、RBM-007 の GMP 治験薬の合成も終了し、GLP 試験を年内に完了する予定でプログラムを進めている。来年 2018 年、臨床第 1 相試験を開始したい。

参考文献

1. Kato K, Ikeda H, Miyakawa S, Futakawa S, Nonaka Y, Fujiwara M, Okudaira S, Kano K, Aoki J, Morita J, Ishitani R, Nishimasu H, Nakamura Y, Nureki O. Structural basis for specific inhibition of Autotaxin by a DNA aptamer. *Nat Struct Mol Biol.* 2016; 23: 395-401.
2. Amano R, Aoki K, Miyakawa S, Nakamura Y, Kozu T, Kawai G, Sakamoto T. NMR monitoring of the SELEX process to confirm enrichment of structured RNA. *Sci Rep.* 2017; 7: 283.
3. Jin L, Nonaka Y, Miyakawa S, Fujiwara M, Nakamura Y. Dual therapeutic action of a neutralizing anti-FGF2 aptamer in bone diseases and bone cancer pain. *Mol Ther.* 2016; 24: 1974-1986.