

千里ライフサイエンス新適塾
「未来創薬への誘い」第 69 回会合

「新しい技術」を「医薬品」へと
発展させる苦難と楽しさ

- 講 師：**勝田 陽介（かつだ ようすけ） 先生
熊本大学大学院 先端科学研究部 准教授
- 日 時：**2025 年 4 月 23 日（水） 講演会 18:00～19:15 【Hybrid】
懇親会 19:15～20:15
- 場 所：**千里ライフサイエンスセンタービル 6 階 千里ルーム A
（懇親会は同ビル 5 階 Port 5）
- 定 員：**会場参加 80 名、WEB 参加 200 名
- 参 加 費：**講演会、懇親会とも無料

参加は事前申込みされた方（申込締切り 4 月 18 日）のみとし、定員になり次第締切ります。当財団のホームページの「参加申込」からお申込み下さい。

https://www.senri-life.or.jp/event_upcoming/shintekijuku-miraisouyaku/

* オンデマンド配信は予定しておりません。

コーディネーター

小比賀 聡（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1 丁目 4 番 2 号

千里ライフサイエンスセンタービル 20 階

E-mail : smp-2022@senri-life.or.jp Tel : 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

「新しい技術」を「医薬品」へと発展させる苦難と楽しさ

勝田 陽介 （かつだ ようすけ）

熊本大学大学院先端科学研究部 准教授

講演要旨

新薬を開発するには数百億円の費用を投資し10年以上の歳月をかけることが必要だと言われている。患者数が少ない希少疾患の治療薬やコロナウイルスといった新興感染症の治療薬開発に成功しても、「利益の見込みが立たない」、「感染症の流行が過ぎ去っている」などの事態が起きれば会社の存続にも大きな影響を与えることは必至で、これらの新規治療薬開発に躊躇せざるを得なくなる。

このような課題を克服する可能性がある創薬モダリティとして核酸医薬に大きな注目が集まっている。標的の遺伝子配列情報が解明されれば、即座に高い標的選択性をもつ医薬品シーズの開発が可能で、実際に2020年の上半期に論文レベルではあるもののコロナウイルスに効果を示す核酸医薬の報告が複数挙げられている。

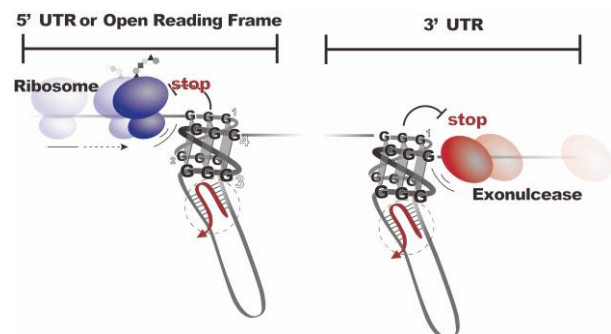
このように治療薬としての可能性を大いに秘めている核酸医薬だが、実際に医薬品として上市されている数はほんの数種類である。この原因はa)核酸が生体内においては不安定である、b)標的への送達（ドラッグデリバリーシステム）が困難である、c)広義（肝・腎毒性）・狭義（標的外結合に起因する副作用）のオフターゲット効果を示してしまう、d)核酸医薬として必要な人工修飾核酸の大量合成を試みると10億円を超える費用がかかる（20塩基、100gの合成を1ロットとして試算）、などが挙げられる。さらに既存の核酸医薬の基本特許は海外企業の寡占状態で我が国発の核酸医薬開発は困難であることから、我が国が世界にさきがける核酸医薬大国へと進化することは非常に難しい状況にある。

そこで、我々は既存の核酸医薬とは全く異なる機序で作用する「Staple 核酸」の開発に取り組んでいる。Staple 核酸は mRNA に存在するグアニンの繰り返し配列を近接化させることで RNA G-quadruplex (rG4) の形成を誘導する。rG4 は細胞内において非常に安定な高次構造であることから、リボソームをはじめとした各種酵素の進行反応を阻害することができる。

この手法の特徴として、既存の核酸医薬技術である siRNA やアンチセンス核酸とは異なり酵素反応との連動を不要とすることから、Staple 核酸を構成する核酸の全てを人工核酸に変換したとしても薬効は低減することがない。また、標的配列に結合して近傍に存在する4つのグアニン繰り返し配列を手繰り寄せることで効果を発揮する技術となっていることから、想定外の配列に結合してしまっても効果が発揮することはない。つまり、配列に起因する「狭義のオフターゲット効果」は理論的には排除することが可能となっている。

また本技術は標的としている mRNA の構造を変化させることで効果を発揮することができる技術であることから、siRNA のような遺伝子発現量を減らすという現象を誘起するにとどまらず、エクソヌクレアーゼの進行を阻害することで mRNA の半減期を延ばし、結果として標的遺伝子量を増やすことも可能となる。

本発表においては遺伝子発現量を増やす、減らすという対照的な効果を発揮することが可能な Staple 核酸の開発状況、および今後の可能性について言及する。また、近年アカデミア発スタートアップの起業の必要性が盛んに主張されていることを鑑み、我々が起業した株式会社 StapleBio と大学の協業に関する現状等も併せて紹介したいと考えている。



我々が開発を進める Staple 核酸の概念図。rG4 の形成を誘導する場所を 5'UTR もしくは Open Reading Frame にした場合は、リボソームのアミノ酸合成伸長反応を阻害することからタンパク質翻訳反応は抑制される。また、3'UTR にて rG4 の形成を誘導した場合は、エクソヌクレアーゼなどの進行反応を阻害することから mRNA の半減期が延び、結果としてタンパク質翻訳量が増える。

参考文献

1. Katsuda, Y., Kamura, T., Kida, T., Ohno, R., Shiroto, S., Hasegawa, Y., Utsumi, K., Sakamoto, Y., Nankamura, S., Nakamura, T., Tsujita, K., Kitamura, Y., Kamiya, Y., Asanumaa, H., Ihara, T., Hagihara, M., Sato, S., In vivo mRNA hacking with G-quadruplex induction by Staple oligomers: A next-generation nucleic acid therapeutic, *Nat. Biomed. Eng.*, Accepted, 2025

講師略歴：

学歴・職歴

2023 年 4 月 - 現在 ：京都大学 物質-細胞統合システム拠点 客員准教授
2023 年 1 月 - 現在 ：熊本大学大学院先端科学研究部 准教授
2022 年 2 月 - 現在 ：株式会社 StapleBio 取締役
2017 年 5 月 - 2023 年 3 月 ：京都大学 物質-細胞統合システム拠点 客員助教
2017 年 4 月 - 2022 年 12 月 ：熊本大学大学院先端科学研究部 助教
2012 年 4 月 - 2017 年 3 月 ：京都大学 物質細胞統合システム拠点 研究員
2010 年 4 月 - 2012 年 3 月 ：日本学術振興会 特別研究員 (DC2)

学位：博士（理学）（京都大学）

受賞・その他

2024 年 8 月 スタートアップワールドカップ 2024@九州 優勝
2021 年 10 月 最優秀賞、リバネス
2019 年 9 月 分析化学会奨励賞、日本分析化学会
2019 年 8 月 特別賞、熊本県次世代ベンチャー創出支援コンソーシアム
2012 年 3 月 日本化学会第 92 春季年会学生講演賞、日本化学会
2010 年 3 月 日本化学会第 90 春季年会学生講演賞、日本化学会

所属学会

日本化学会