

# ◆令和6年度 第3回（通算第106回）蔵前ゼミ 印象記◆

日時：2024年6月21日（金）

場所：すずかけ台キャンパス J2-203 講義室（旧 J221）

## 基礎研究から RNA 標的薬を目指して

野上 真宏（1998 生命理工 生体機構，2000 生命情報専攻 MS，2003 Dr）

武田薬品工業株式会社 リサーチ ニューロサイエンス創薬ユニット

NCE プロダクション研究所 主任研究員

武田薬品工業は 1781 年の創業で、本学の創立より 100 年も古く、今年が 243 年目となる。初代近江屋長兵衛（おうみや・ちょうべえ、4 代目の時に武田に改姓）は「患者さんを我が子のように思い…」と当時の奉公人たちに説いていたそうだ。とても分かりやすく、現代の『[タケダイズム](#)』に受け継がれている。野上さんも、創薬という厳しい道を仲間と一緒に歩みながら、難局に直面した時は、「原点に立ち返る」ようにしている。挑戦心を持ち続けるための精神的原点は“患者”であり、研究者としての原点は“大学での研究室生活”だということから、卒論・修論・博論では単なる学位以上のものが取得できるようだ。

高血圧や糖尿病などの薬に比べて、ALS（筋萎縮性側索硬化症）や統合失調症などの難治性神経疾患には有効な治療法がほとんどなく、患者は新薬の登場に希望を託している。従来の低分子化合物ライブラリーをスクリーニングして 偶然 薬効のある物質を見つけ、薬にする方式では、労力・時間・費用がかかり過ぎて現実的でなくなっている。そこで注目を浴びているのが「抗体医薬」や今回のテーマ「RNA 標的薬」だ。通常の抗体は大型の分子で、細胞膜を透過できないので、細胞表面の分子しか標的にできないのに対し、RNA 標的薬は細胞内に取り込まれて細胞質や核内の RNA を標的でき、ドラッグデザインも分子生物学の知見に基づいて論理的に行うことができる。創薬研究者も、偶然に頼らず、希望が持てるようになった訳だが、それだけに製薬企業間の競争も激しくなっている。以下では、野上さんの経験をたどりながら、創薬の最先端を垣間見て、進路選択の参考にして貰えれば幸いだ。読み易くするために研究開発の詳細は脚注にまわし、本文中ではテーマの紹介にとどめた。

### 1. 野上さんの略歴

#### 1.1. 学生時代まで

野上さんは生まれも育ちも鎌倉だ。理科では物理と

化学を選択したが、癌のメカニズムや脳の機能といった複雑なバイオロジーに興味があったので、高 2 ぐらいから本学を目指した。自宅通学だったと聞いて、鎌倉—大岡山では片道 1 時間以上かかるだろうから、「部活はできなかったのでは」と思ったが、「無謀にも、完全な初心者だったが管弦楽団に入り、バイオリンを始めた」そうだ。趣味の欄には、「読書、音楽鑑賞、テニス」と書かれていた。生命理工の学生は、3 年次から“すずかけ台キャンパス”で専門教育を受けることになっていたのだから、キャンパスの移動を機に「研究専念体制」に切り替えた。

卒業研究では金保安則 研究室に所属し、博士課程まで進んだ。当時、リン脂質の代謝産物が関わる細胞内シグナル伝達システムが注目されており、野上さんたちは (1) アクチン繊維の再構成によって誘導される細胞表面のラッフル膜形成がリン脂質代謝酵素によって制御されていること (図 1B) [Honda, Nogami *et al.*, *Cell* 99, 521–532, 1999], 及び (2) 肺がん・乳がんなどで重要な EGF 受容体 (EGFR) には複数の自己リン酸化部位が存在するが、そのうちの 992 番目のチロシン (Tyr-992) のリン酸化が重要であることを根拠のいる実験の積み重ねで証明した (図 1A) [Nogami *et al.*, *FEBS Lett.* 536, 71–76, 2003]。大学院の研究での学びは、丁寧に調べることの大切さだそうだ。

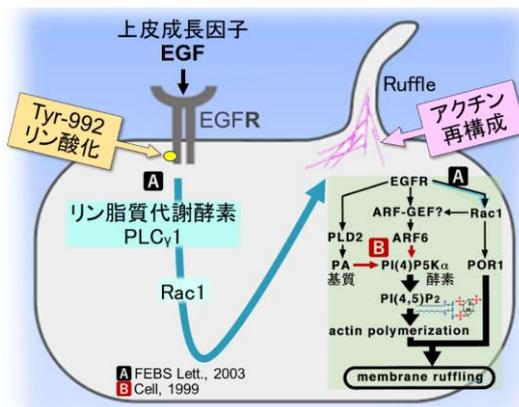


図 1. 野上さんの研究者としての原点となっている研究：上皮増殖因子受容体 EGFR を介するラッフル膜形成シグナリングの解析。

## 武田薬品の変化 & 野上さんの研究キャリア

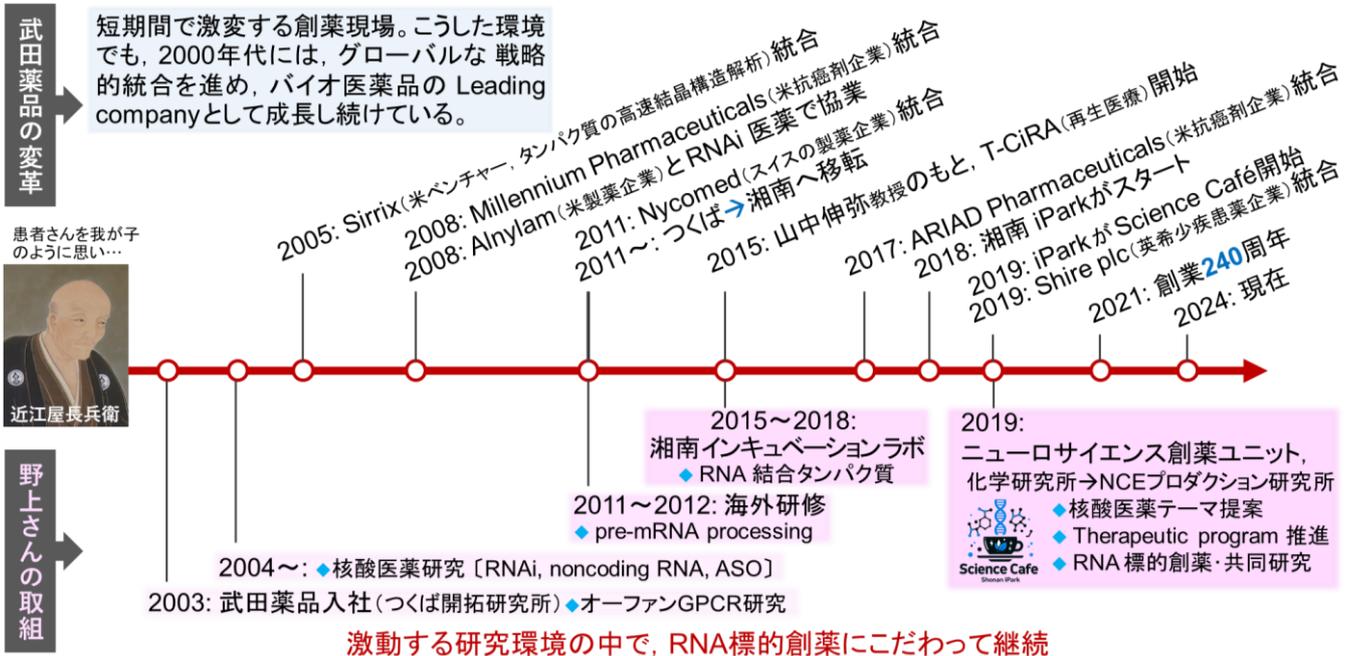


図 2. 今世紀に入ってから武田薬品工業の変化(上段)と野上さんの入社後 21 年間のキャリア(下段)。T-CiRA: Takeda-CiRA\* Joint Program for iPS Cell Applications. \*CiRA: Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University.

博士論文の審査を申請するには、博士課程在学中に筆頭著者の論文が欧文誌に少なくとも 1 編受理されている必要があるため、多くの場合、D3 の暮れともなるとジャーナルの編集者からの採択通知を「固唾(かたず)を飲んで待つことになる。野上さんの場合は、受理されたのが年明けの 1 月 15 日で、惜しくも学内の締め切りに間に合わず、学位取得が 3 カ月遅れになってしまった(2003 年 6 月)。指導教員だった金保さんが 1999 年 10 月に(財)東京都臨床医学総合研究所に部長として転出していたことも論文をまとめる上では、多少ハンディになったかも知れない。この時には、野上さんは既に武田薬品工業に「博士」として勤めることが決まっていたので、落ち込み悩みながらも会社の担当者に素直に打ち明けたところ、「取得が確実であり、3 カ月程度の遅れであればそのまま入社いただいても問題ありませんよ」と受け入れてもらった。これは Q&A で「単位取得退学」(注 1)って何ですか? という学生の質問に答えたものだが、「さすがタケダ」と思った人も多いだろう。こういう会社なら安心して、思いっきり仕事に打ち込めそうだ。卒業後の進路を決めるにあたって大事にしたことは、『役に立つ仕事がしたい』という思いだった。

### 1.2. 社会人キャリアの概要 (図 2)

野上さんは博士課程を終えると(2003.4)、武田薬品の「開拓研究所(つくば)」で、社会人としてのキャリア

をスタートした。最初の 1 年間は、筑波研究所の使命だった「オーファン GPCR」(注 2)(リガンド不明の膜 7 回貫通型受容体、ゲノム配列から多数見つかった)の研究に携わったが、その後は核酸医薬の将来性を見越して「核酸医薬研究」がスタートしたので、野上さんは自ら手を挙げてグループに加わり、RNAi (RNA interference; RNA 干渉)、Noncoding RNA, Antisense oligonucleotide (ASO) などの RNA 標的医薬品の開発につながる基礎的な創薬研究に従事し、プロジェクトチームのリーダーを務めている。RNA 関連の仕事については、第 3 節で詳述する。いずれにおいても、基盤となっているのは学生時代に習得した「分子生物学」と研究室で「シグナル伝達メカニズム」を解明する過程で鍛えられた戦略の立て方と戦術の練り方だそうだ。

## 2. 製薬業界と武田薬品工業の紹介

### <製薬業界のビジョン>

医薬品には、薬局で市販されている一般用(8%)と病院で処方される医療用(92%)の 2 種類があり、合わせて国内市場は 9 兆円超となっている。武田薬品は現在、後者に焦点を当てている。既に、医師や薬剤師でも名前を覚えるのが大変なほど、多種多様な薬が数多く作られている(注 3)。しかし有効な薬が見つからない病気もまだ多く、製薬会社(新薬メーカ

一)に寄せる社会の期待は大きい。メーカー側も新薬の開発は「社会的責任」と考え、製薬工業協会として「産業ビジョン2025」(図3, 世界に届ける創薬イノベーション: ビジョン1~5)を掲げ、「志高き信頼される産業となる」と結んでいる。私たちの生活の質QOLに直結するだけに、業界は既に国際化が進みメガファーマ(巨大製薬企業)がいくつも誕生している。日本企業を母体とするメガファーマも生まれて欲しいものだ。



図3. JPMA Industry Vision 2025: Bringing Innovation in Drug Discovery to the World. ビジョン1の“P4+1医療”については協会のリーフレット参照。

<創薬エコシステム>

新しい薬を創り出す環境は厳しくなっており、もはや製薬会社だけでは薬は作れない。前回のゼミの主要テーマだった「エネルギー産業のエコシステム」と同じように、創薬企業も「創薬エコシステム」(図4)の一員として、すべてのステークホルダーと協力し合うことが大事だ。

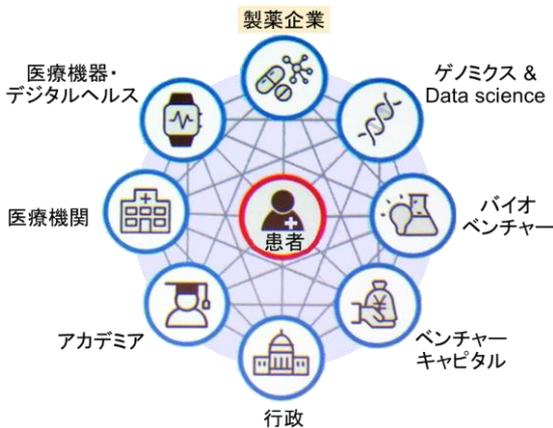


図4. 創薬エコシステム。

創薬エコシステムを具現化し、新薬開発を加速するために武田薬品が構想したのが、湘南ヘルスイノベーション

パーク(湘南アイパーク)(iPark, 図5)だ。

研究者ファーストなラボと先端設備に加え、Open Innovationを促す交流スペース(Training gym, Bar spaceも)まで完備した立派な建物だ。ハード面では文句なしでも、「仏作って魂入れず」になっては意味が無いので、イノベーション創出促進、技術交流・研究連携促進など、創薬エコシステムの構築・活性化につながる仕組み等のソフト面も充実しなければならない。そこで野上さんは、他社の研究者にも呼びかけて『iPark Science Cafe』を開くことにした。週1回の頻度で、ランチタイムに輪番制で論文を紹介し、定期的にそれをまとめたジャーナルを発行している。このような交流から、新しい研究の着想を得るチャンスも生まれるだろう。野上さんが目指しているのは、「ボストンを超えるライフサイエンスコミュニティ」を作り上げることだそうだ。



図5. 湘南アイパークが目指すエコシステム: バイオベンチャーが持つ革新的なアイデアを患者に届く形に実用化するために、産官学が連携していく場。野上さんはC-1棟の2階Eastで研究している。2011年に、武田薬品工業湘南研究所として開業し、2018年からはスペースの一部や研究機器類を社外の研究者やバイオベンチャーやベンチャーキャピタルに開放する「湘南ヘルスイノベーションパーク」として運営されている。2023年からは運営母体がアイパークインスティテュート株式会社となっている。150を超える企業・団体とそれらに付随して2,300人を超える入居者が集結している。

<武田薬品の素描>

創業は1781年で、243年の歴史を有する。冒頭で記したように、「企業理念」も良薬の1つだ。従業員約5万人のうち、日本の従業員はわずか12%。売り上げも約4.3兆円のうち日本国内が11%、米国内が51%で、今やグローバルなバイオ医薬品企業となっている。革新的な医薬品を生み出すために、2研究拠点を構えている: (1) 湘南ヘルスイノベーションパーク

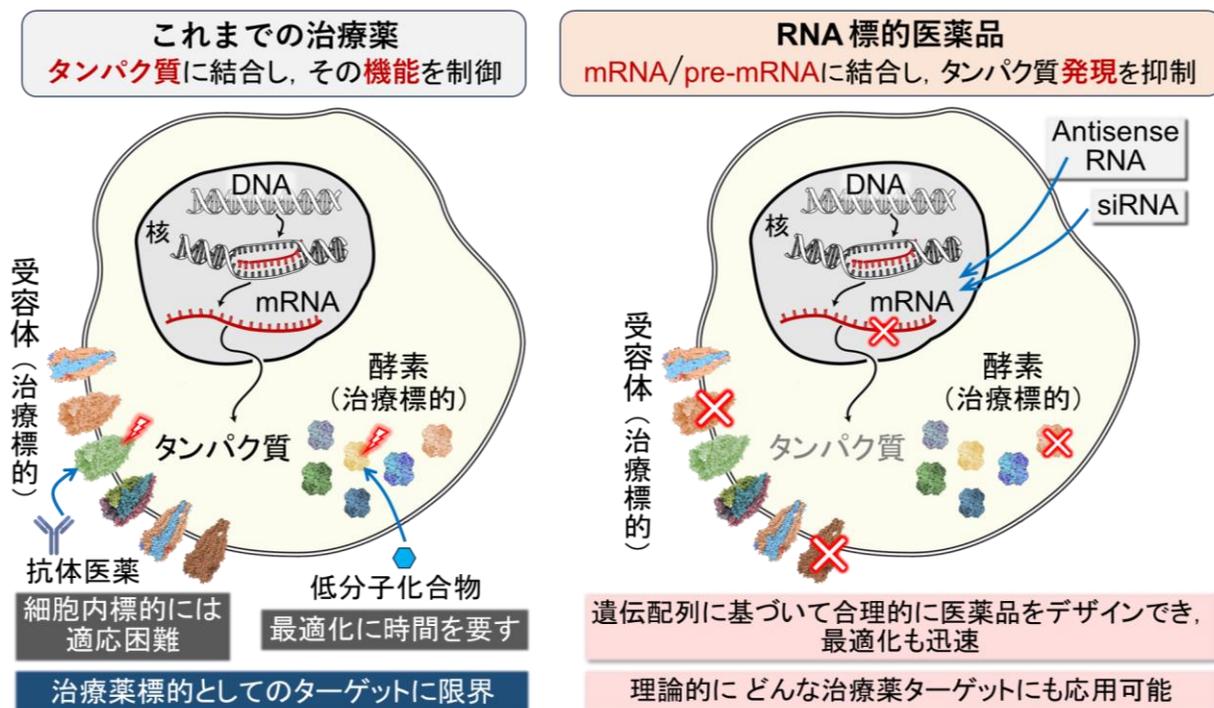


図 6. RNA 標的医薬(右)の特徴 (これまでの低分子治療薬との比較)。Antisense RNA (antisense oligonucleotide, ASO) や siRNA (short interference RNA≈RNAi: RNA interference)を利用するなどの核酸医薬の開発が盛んに行われている。詳細な作用機序は図 7 参照。標的となる RNA としては、mRNA とその前駆体(pre-mRNA)の他に、miRNA(図示されていない)も対象となっている；miRNA は、23 残基程度の小さな non-coding RNA(ncRNA)の 1 種で、特定の mRNA に結合し、翻訳の阻害あるいは当該 mRNA の分解を促進することにより、遺伝子発現を調節する機能を持つ。

内、(2) 米国 Boston。特に湘南アイパークは、上述のように、理想的な創薬エコシステムが機能するようにデザインされている。

### 3. RNA 標的医薬の道一筋 20 年

3 節が専門的過ぎると思われる方は、3.3 節のみお読みください。

#### 3.1. なぜ RNA なのか？

従来方式による低分子治療薬の開発には、次の理由で陰りが見え始めていた。創薬ターゲットが枯渇し、候補化合物のスクリーニング・合成・精製・評価に莫大な時間と費用がかかり、しかも成功確率が低いのだ(図 6, 左)。そこで期待されたアプローチは、第 1 節で軽く触れたオーファン GPCR(1.2 節 & 注 2)を入口とする手法だ。オーファン GPCR はゲノム配列の解析から多数見つかり創薬ターゲットとしては魅力的だった。オーファン GPCR のリガンドを見つけ、その構造を参考にアンタゴニストを設計すれば、新薬になる可能性が高いと期待された。私たちも基礎の観点から受容体の研究をしていたので、当時のフィーバーをよく覚えている。武田薬品の筑

波研究所はオーファン GPCR に焦点を当てており、藤野政彦(注 4)初代所長には懇意にしてもらい、「広瀬さんたちの研究、面白いね」と励ましてもらったのは嬉しかった。藤野さんたちをはじめ、この分野を牽引(けんいん)していたグループは、次から次へとオーファン GPCR の脱オーファン化に成功し、トップ・ジャーナルを賑(にぎ)わしたが、それが必ずしも創薬に結びつかず(例えば、注 2 の◆)、徐々に苦戦を強いられるようになりつつあった。

これまでのくすりの標的は、主としてタンパク質だったが、RNA を標的とすることができれば新たな創薬の道が開ける(図 6, 右)。実際、1978 年に mRNA を不活化する Antisense oligonucleotide (ASO) が基礎研究の分野で使われるようになり、2001 年には mRNA を分解する short interference RNA (siRNA, 2006 ノーベル賞)が登場し、期待が一気に高まった。

さらに、ゲノム配列の Non-coding 領域は生物の複雑さに応じて増大し、哺乳類では大半(約 70%)の RNA はタンパク質をコードしていない non-coding RNA (ncRNA)であることが判明し、機能的にも重要な役割(注 5)を果たしていることが明らかになった。この事実は、タンパク質をコードする mRNA に加え、

コードしない ncRNA も創薬の対象になり得ることを示しており、創薬関係者にとっては RNA という広大なフロンティアが開けたのだ。RNA 標的医薬は塩基配列に基づいて 合理的に医薬品をデザイン でき、最適化も迅速に行える点が大きなメリットだ。

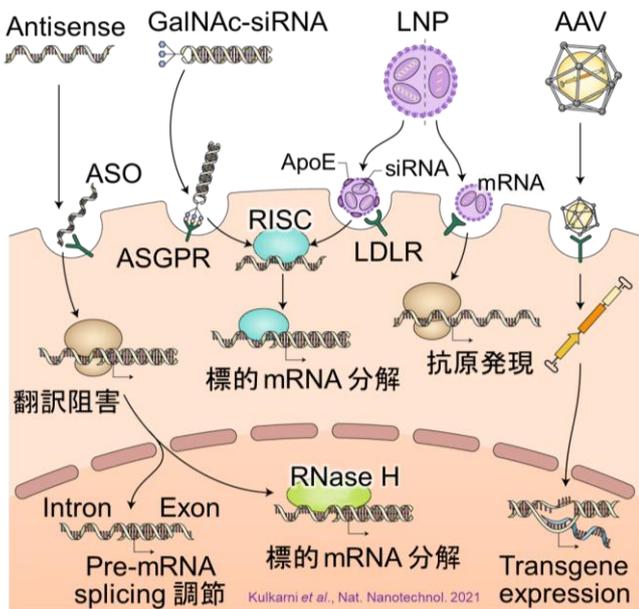


図 7. 承認済み核酸医薬品 (2020 年現在) の作用機序。核酸医薬の主流であるアンチセンス核酸 (ASO, 1 本鎖 RNA, 初承認 1998 年) と siRNA (small interfering RNA, 2 本鎖 RNA, 初承認 2018 年) について示した。RNase H: 主に細胞の核内に存在し、DNA/RNA 2 本鎖構造を認識してその RNA 鎖のみを切断する酵素。【出典】Kulkarni et al., *Nat. Nanotechnol.* 16, 630–643, 2021. 原因の誤りを修正し引用。【参考】1998～2022 の間に 16 品目の核酸医薬が承認された。

【略号】AAV: adeno-associated virus (核酸送達用ベクター); ApoE, apolipoprotein E; ASGPR, asialoglycoprotein receptor; ASO: antisense oligonucleotide; GalNAc: N-acetyl-D-galactosamine; LDLR, low-density lipoprotein receptor; LNP, lipid nanoparticle (薬物送達用カプセル); RISC, RNA-induced silencing complex.

### 3.2. 社内でも少ない RNA 研究の専門家を目指す

新規開拓領域研究としての RNA 標的創薬研究に、率先してチャレンジすることにした野上さんは、先ず神経疾患領域で Antisense oligonucleotide (ASO) とは逆の働きをする Up-sense-oligonucleotide (USO) の開発を試みた。並行して、がん領域での新規モダリティとしての siRNA の開発にも関わった。概略は次のとおり。

#### 3.2.1. 発現促進する USO (Up-sense-oligonucleotide) の創製 (ニューロサイエンス領域)

統合失調症様の症状を呈する 22q11.2 欠失症候群で発現低下する DGCR8 遺伝子を発現促進することが可能な USO を創製した(注6)。DGCR8 が増加すると、

神経系で重要な働きをしているマイクロ RNA 前駆体 (pri-miR-9-2) のプロセッシングがスムーズに進み症状が改善すると期待される。

#### 3.2.2. 医薬品の新規モダリティとしての siRNA (がん領域)

細胞分裂の際に染色体が均等に分配されるためには、動原体 (kinetochore) が紡錘体を構成する微小管と正しく結合する必要がある。動原体の微小管末端への結合に重要な KNTC2 (kinetochore-associated protein 2) の siRNA (small interfering RNA) によるノックダウンで細胞分裂が抑制され、細胞死に至ることを確認した(注7)。

#### 3.3. 米国コロンビア大学 生物科学科・客員研究員 (2011.7～2012.6)

RNA 研究で成果を上げている外国の研究室にしばらく滞在してみたいと思っていた時に、運良く海外留学するチャンスがあったので行くことにした。研究所が「つくば」から「湘南」に移転した時期だった上に、東日本大震災、さらに子供が生まれそうだったこともあり、準備は大変だったようだ。米国東海岸の数ヶ所の研究室に Email で受入れを打診した。「他の企業からの研究員が既にいるが、それでもいいか?」と言われ諦めたり、治安の問題で見送ったり、返事が来なかったり、別のところに決まった後でかなり遅れて返事が来たりと気をもむことも多かったが、最終的に Columbia 大学 (場所は New York, マンハッタン, Central Park の近く) の J.L. Manley 研究室に行くことにした。

Manley 研では, pre-mRNA processing の研究をした。具体的には、転写された RNA 鎖の 3'末端形成の制御機構の解析の一環として、3'-UTR の長さを決める複合体 (The polyadenylation machinery) の構成因子の解析をおこなったが、滞在期間が 1 年と限られていたので、論文にまとめるのは難しかったようだ。

留学経験から野上さんが学んだことをリストしておこう：♣発想や実験では負けないという自信が持てた。♣世界中から学生・研究者が夢を追って集まってきたおり、そのパワーをうまく使って成果を出しているところに米国サイエンスの強さの秘密があると感じた。♣日本人が少なく、その他アジア人が多かった。もっと留学の文化が日本には必要ではないか。♣日本ではあらゆる学問を日本語で学べる (こんなことが出来るのは日本だけかも)。これは明治～昭和の先駆者の努力のお陰で、誇らしく思った。半面、英語の習熟度が低くなるという弱点にもなっている。

この経験談に触発されて、次のような思いに駆られた： 独創的な研究をするには深く考える必要がある。考えるための道具が言語であり、それには母国語が適していることに留意しなければならない。人工知能 AI がここまで進歩すれば、日本語を基本とする教育体系でも国際競争力を維持できるのではないかと期待できそうだ。大学の講義や入学式のスピーチを英語にしたのは国際化対応の観点では「正論」だが、発想の芽を摘む結果にはならない。

### 3.4. 築いた専門性を生かし、産学イノベーションプログラムを推進 (2015.4~2018.3)

帰国後は湘南アイパークの研究所に復帰し、ニューロサイエンス創薬ユニットで、RNA 結合タンパク質の研究から病気のメカニズムを解明し、創薬へとつなげる研究に取り組んでいる。ここでは、Shonan Incubation Labs (SIL) が始めたオープン・イノベーション (Open innovation) のための産学連携プログラムの成果を中心に紹介する。テーマは、家族性の筋委縮性側索硬化症 (ALS, Amyotrophic lateral sclerosis) だったので、まず ALS の概要を理解しておこう。

#### 3.4.1. ALS (Amyotrophic lateral sclerosis, 筋委縮性側索硬化症)

「今日 (6/21) は、何の日か知っていますか？」という問いかけから始まった。6 月 21 日は [世界 ALS/MND\\*デー](#) だそう (\* Motor neuron disease, 運動ニューロン疾患)。なんとという偶然！

ALS になると、脳・脊髄の運動神経が脱落し、進行的に筋力コントロールを失い、発話・嚥下・歩行・握る・動く・呼吸などが困難になる。ALS の原因は不明で、有効な治療法も少なく (3 種の薬が認可されたばかり)、革新的な治療薬が待ち望まれている。

ALS は家族性 (全体の 5%) と孤発性 (95%) に大別される。遺伝的要素が強い家族性 ALS の方が解析しやすいので研究が進んでおり、原因遺伝子として **SOD1** (superoxide dismutase 1) と **FUS** (Fused in sarcoma/translated in liposarcoma) が同定されている。家族性 ALS の原因遺伝子については地域差が見られ、EU 圏内では SOD1 (15%), FUS (3%) であるのに対し、日本では SOD1 (30%), FUS (10%) となっており、世界的に見て FUS 患者が多い。そこで SIL プログラムでは、慶応義塾大学医学部の岡野栄之教授や新潟大学の矢野真人准教授 (1999 東工大生命理工卒、阪大 Dr, ロックフェラー大 PD, 慶応大の岡野研を経て現職) リードのもと RNA 結合タンパク質にフォーカスし、

その中で、野上さんたちは FUS を中心に解析を進めることにした。FUS 遺伝子産物である FUS タンパク質は RNA 結合タンパク質で遺伝子発現調節因子として働く。

#### 3.4.2. 産学連携によるハブ因子による制御メカニズムの解明と低分子化合物の発見

変異した FUS は DNA 損傷の蓄積と細胞質ストレス顆粒 (SG) の形成を引き起こし、それによって運動ニューロン (MN, Motor neuron) が死滅すると推定されている。ALS と FUS の関係を解析するには格好の iPS 細胞が、家族発症歴のある ALS 患者から樹立済みであった [Ichiyangi, N. *et al.*, *Stem Cell Reports*, 2016]。この患者では、FUS タンパク質の 517 番目のアミノ酸残基がヒスチジン (H) からアスパラギン酸 (D) に変異していることが分かっている (FUSH<sup>517D</sup> と表記)。

そこで患者由来の FUSH<sup>517D</sup> 型 iPS 細胞での遺伝子発現を調べることにした。FUSH<sup>517D</sup>-iPS 細胞を運動ニューロンに分化させた後に、通常の Bioinformatics 解析で調べると、DNA 損傷修復経路に関わる遺伝子が一様に発現低下していた。しかし、なぜ一様に低下しているのかは見当が付かなかった。鍵となる遺伝子を見つけるべく、新しいプラットフォーム技術である iBRN 法 (iPS 細胞モデル×ベイジアン遺伝子制御性ネットワーク解析; スパコンで膨大な計算をこなす Transcriptome) で遺伝子間の因果関係を可視化してみたところ、上位ネットワークハブ遺伝子として、[PRKDC](#) (Catalytic subunit of the DNA-dependent protein kinase) が浮かび上がった。PRKDC は DNA 依存性のタンパク質リン酸化酵素 DNA-PK の触媒サブユニットだ。これが大きなヒントとなって、ハブ因子の PRKDC は DNA 損傷によって活性化されると FUS をリン酸化することによって細胞質凝集を抑制することが判明した。変異 FUSH<sup>517D</sup> では、この保護作用が失われて過剰な細胞質凝集が生じると思われる。[Nogami, M. *et al.*, *Neurobiol. Dis.* 115, 105364, 2021]

変異型 FUS 蛋白質の細胞質ストレス顆粒への移行が DNA-PK に依存することに基づく創薬への展開として、FUS 蛋白質のストレス顆粒への移行を阻害する低分子化合物 23 種類の同定にも成功した。[Nogami, M. *et al.*, *Front. Mol. Neurosci.* 15, 953365, 2022]

研究戦略上の気づき：低分子化合物の取得に成功したが、従来の化合物ライブラリーのスクリーニングによるものであり、その作用機構を明らかにするためには、まず標的分子を決め、構造活性相関に基づいた化合物最適化や副作用の予測もしなければならぬが、これが困難で、開発スピードでは核酸医薬に勝

てない。核酸医薬にしても、創薬ターゲットは疾患臨床研究によるサポートデータが豊富な原因遺伝子の方がベター。しかし、そのような創薬ターゲットは有名遺伝子ばかりで、競争が極めて厳しい。

#### 4. 野上さんの研究スタイル： ジョブタイプでの違い

「まだ道半ば！」とのことだったが、製薬企業で働く場合の参考になるだろうから、野上さんの仕事の流儀をまとめておこう：**(1) 基礎・初期ステージ & 社外共同研究の場合**：RNA 専門家としてのアイデアや経験に基づいて、研究現場をリードしながら進めていく。**(2) 創薬後期ステージ・プロジェクトチームの場合**：多くの部門が一体となって取り組む必要があるため、プロジェクトメンバーあるいはリーダーとして、チーム全体の合意を得ながら進めていく。

**(3) アドバイス**：創薬後期ステージの過程を見据えた上で、初期・基礎研究に取り組むのが理想的で、そのためには、キャリアの早い段階から、創薬後期ステージを経験しておくといいそうだ。

#### 5. 結び

野上さんの T シャツがすべてを語っていた。講演中はジャケット着用だったので気にならなかったが、「家族性の筋萎縮性側索硬化症 ALS」に話題が及んだところで、T シャツの由来が紹介され、今回のゼミに対する野上さんの思いが熱く伝わってきた。私自身は知らなかったが、漫画「宇宙兄弟」(作者：小山宙哉)に登場する「伊東せりか」が子供の頃に父を ALS で亡くし、「ALS の治療方法を見つけるのだ」と決心し、医師になった後、宇宙飛行士を目指し、国際宇宙ステーション ISS (きぼうモジュール) で、ALS 原因タンパク質の結晶作製に挑むのだそうだ。無重力下ならば、いい結晶が期待できる。そうすれば X 線結晶回折でタンパク質の立体構造が決定でき、治療薬の開発に道が開ける可能性が高くなる。

この挑戦者“せりか”さんの名前をとって、2017 年に「せりか基金」が設立され、ALS の治療方法を見つけるための募金活動と研究費の配分が行われている。野上さんも寄付をし、記念に「せりか基金 T シャツ」を貰ったのだ。講師の人柄を含め、今回の講演を締めくくるに ふさわしい一枚だった(写真 1)。野上さんたちの RNA 標的薬が ALS 等の難病を克服してくれることを期待しよう。



写真 1. せりか基金(SERIKA FUND)の T-シャツ姿の野上さん(右)と筆者(左)。Fund の設立年も記されている(EST. 2017, Established in 2017)。

#### Key Message

- ・ 独創性を意識して、誰もやっていないことにチャレンジ
- ・ 原点に立ち返る
- ・ 九転十起 (あきらめない心)

#### 【参考】

##### ◆キーワード：

- ・ 創薬
- ・ RNA
- ・ 核酸医薬
- ・ RNA 結合タンパク質
- ・ 神経変性疾患

◆パネルディスカッションのテーマ：創薬における、アカデミアと企業の違いとは？(学生には事前に企業の創薬研究の内容がつかめていなかったためか、今回の PD はパネラーが思うように集まらず中止となった。代わりに講演と質問時間が長めとなり、研究内容の紹介も通常より多かった。)

(注 1) 博士課程修了後、2 年以内に博士論文を提出すれば、通常の課程博士と同じ審査を経て、博士号が取得できる。2 年の猶予期間を超過してしまうと、「論文博士」としての審査となり、一般的にはバリアは極めて高くなる。論文博士制度を維持している日本は世界的には珍しい(日本だけかも?)。

(注 2) 森正明, 「オーファンレセプターリガンド探索の最近の進歩」, 化学と生物, 41, 570-577, 2003. 著者の森さんは野上さんの最初の上司。野上さんは, Neuropeptide S receptor/GPR154 (入社時点で既に発見済みだった)の研究に 1 年間従事した後、新規開拓領域研究としての RNA 標的創薬研究にチャレンジすることになったが、武田薬品では多くの GPCR の脱オーファン化を成し遂げてき

ているので、その1例を見ておこう。◆オーファン GPCR だった GPR40 (FFA1) のリガンドが遊離脂肪酸であることを見つけ、新規の糖尿病治療薬の開発に繋がるのではないかと注目された (Itoh, Y. *et al.*, Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 422, 173–176, 2003)。武田薬品では GPR40 アゴニスト (TAK-875 *etc.*) を合成し、臨床試験の Phase 3 (下表 1 参照) まで行ったが残念ながら中止になった。脱オーファン化に成功しても、必ずしも当初期待されたような創薬に直結しないという厳しい現実があるようだ。

表 1. 薬が承認されるまで

期間(9~17年), 開発費(約 2800 億円, 成功率(<1/30,000))

1. 非臨床研究 (5~8年)	(1)基礎研究:創薬標的の探索, シード化合物の探索, 最適化合成・製造 (2)動物実験による安全性と有効性の評価
2. 臨床試験 (4~9年)	(1)Phase 1: 少人数の健康な人を対象に安全性と薬物動態を調べる。 (2)Phase 2: 少人数の患者を対象に有効性, 安全性, 用量などを調べる。 (3)Phase 3: 多くの患者を対象に有効性と安全性を確認する。
3. 承認申請・審査(1~2年)	

(注3)『治療薬マニュアル 2024』(医学書院)の索引には約 8,000 種の薬がリストされている;2023年の新薬は約 50 品目。薬の分類にも、作用部位・作用機構・分子形態に基づくものなど多様な方法があるが、近年、創薬の観点からは **モダリティ分類** がよく用いられる。従来の低分子医薬に加え、ペプチド医薬・抗体医薬・核酸医薬・細胞医薬・遺伝子治療薬などが実用化され始めているのを受けて、これら医薬品の創薬基盤技術の方法・手段 (**Modality**) に基づいて分類されるようになった。

(注4) 藤野政彦, 「ポストゲノム時代を迎えた医薬品研究開発」, *情報管理* 43, 886-894, 2001。創薬のドラマとしては「**2012年度第3回(通算第29回) 蔵前ゼミ印象記**」にも是非目を通して頂きたい。

(注5) ncRNA は、様々なステップで転写発現制御を行っていることが判明:(a) プロモーターとエンハンサーの相互作用を仲介し、遺伝子発現を制御する,(b) ncRNA がタンパク質コード遺伝子と非コード遺伝子の両方の発現制御に関与,(c) 核内のゲノム構造の組織化に関与して、遺伝子クラスターの発現を制御する,(d) 転写及び転写後レベルで細胞型特異的プロテオームを決定したタンパク質相互作用ネットワークや細胞内遺伝子ネットワークに寄与。

(注6) DGCR8 遺伝子は、22q11.2 欠失症候群 (DGCR8 遺伝子を含むゲノム領域をヘテロで欠失) との関連で注目されている。関連制御因子として新たに miR-9-2 (ncRNA

の一種) を見つけ、その pri-miRNA 配列には、DRE が含まれていることを、3.4 節にて後述する産学連携プログラムで見出した (図 8)。Nogami, M. *et al.*, DGCR8-dependent efficient pri-miRNA processing of human pri-miR-9-2. *J. Biol. Chem.* 296, 100409, 2021.

【略号】 DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8), DRE (DGCR8-responsive RNA element), pri-miRNA (primary transcripts of microRNA)。

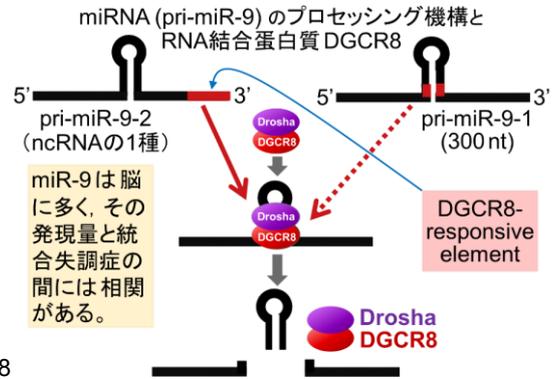


図 8

DGCR8 の過剰発現により、患者 iPS ニューロンの疾患関連表現型が改善することが報告されている [Khan *et al.*, *Nat. Med.* 26, 1888–1898, 2020]。アンチセンスオリゴ核酸の USO (up-sense-oligonucleotide) は、負の制御に関わる RNA 結合タンパク質の結合をブロックするなどして、ターゲットの発現を促進する。そこで、DGCR8 USO を試してみたところ、数倍のタンパク質発現促進効果が見られた [WO2024005158A1]。USO は、(1) 内因性 RNA 分子が抑制性 RNA シスエレメントを有する場合にのみ作用し、かつ (2) 標的 RNA が内因性に発現している組織・細胞において効果を発揮するので、ゲノム配列を書き換える「遺伝子治療」のような副作用の心配がないのが強みの一つ。

(注7) **KNTC2 (Hec1)/Ndc80** は細胞分裂時のキネトコア-微小管結合に重要なタンパク質で、様々な癌で発現亢進している。siRNA によって KNTC2 の発現を抑制したところ、細胞分裂時の染色体整列に異常が生じ細胞死に至った。動物実験でも抗腫瘍活性が確認されたので、KNTC2 に対する siRNA は癌の治療薬候補になる。Makita, Y. *et al.*, Anti-tumor activity of KNTC2 siRNA in orthotopic tumor model mice of hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 493, 800–806, 2017.

(東京工業大学 名誉教授 広瀬茂久)