

共同研究開発事業報告書

1 事業名称

小細胞肺癌に対する革新的アンチセンス核酸の実用化に向けた標的組織移行性の解析

2 実施期間

令和 元 年 7 月 17 日 から 令和 2 年 3 月 31 日

3 実施場所

ルクサナバイオテック株式会社（大阪府吹田市山田丘 2-8 大阪大学テクノアライアンス C 棟 C907）、大阪大学 薬学部（大阪府吹田市山田丘 1-6）

4 連携した大学、研究機関等の名称（産学連携の場合）又は団体の構成員の名称（企業間連携の場合）

大阪大学 薬学部（大阪府吹田市山田丘 1-6）

5 事業の経過及び内容

●本事業の目標

本共同研究開発事業の目標は、①ヒト小細胞肺癌 (SCLC) において Ser/Arg repetitive matrix 4 (SRRM4) 阻害活性が高く、細胞毒性の低い（有効性・安全性の高い）アンチセンス核酸 (ASO) を選択すること、②ASO の標的組織移行性の解析系を確立すること並びに③腫瘍標的型の薬物送達システム (DDS) キャリアに ASO を内包し、担癌マウスにおける腫瘍集積性及び抗腫瘍効果を向上させ、製薬パートナーへ早期導出して医薬品として実用化を目指すことにある。

●研究の経過

【事業開始～令和元年 11 月】①SRRM4 阻害活性が高く細胞毒性の低い ASO の選択

先行研究において高い SRRM4 阻害活性及び担癌マウスでの抗腫瘍効果を示した ASO (AmNA21) よりも強力な薬理活性及び低い細胞毒性を示す候補 ASO を探索する目的で、自社で新たに約 300 種の ASO を設計・合成し、ヒト SCLC 細胞株における SRRM4 阻害活性のスクリーニング試験を実施した。次に、AmNA21 と同等以上の SRRM4 阻害活性を示した ASO を選択し、細胞毒性試験により安全性を確認した。これらの薬理作用及び細胞毒性試験の結果から、担癌マウスを用いた *in vivo* 薬効試験へ移行する ASO 2 種を決定した。また大阪大学薬学部にて実施した予備試験において、担癌マウスにおける抗腫瘍効果が確認され、細胞毒性への影響が比較的少ない ASO 1 種も *in vivo* 薬効試験へ移行した。

【事業開始～令和元年 10 月】②ASO の体内動態評価系の確立

ASO の腫瘍組織移行性を含めた体内動態の解析系を確立する目的で、各配列特異的な臓器分布が定量可能な Enzyme-linked oligosorbent assay (ELOSA) 法を確立し、マウスにおける ASO の臓器分布を測定可能な体制を構築した。

【令和元年 10 月～令和 2 年 2 月】③担癌マウスにおける ASO の抗腫瘍効果の解析

ヒト癌細胞株をマウスへ皮下移植し、腫瘍体積が 50～100 mm³ 付近に達するまで飼育することにより担癌マウスを作製した。3 種の ASO を反復静脈内投与した後、腫瘍重量を経日的に計測した結果、腫瘍縮小効果を示す ASO を見出した。

【令和 2 年 1 月～令和 2 年 3 月】担癌マウスにおける ASO 及び ASO-DDS キャリア複合体の腫瘍集積性の解析

ヒト癌細胞株をマウスへ皮下移植し、腫瘍体積が 50 mm³ 付近に達するまで飼育することにより担癌マウスを作製した。ASO (SRRM4 標的ではない体内動態解析用の自社配列) 単独及び ASO-腫瘍標的型 DDS キャリア複合体をそれぞれ反復静脈内投与した後、腫瘍及びその他臓器を摘出し、各組織中含量を測定した。その結果、ASO 単独及び ASO-DDS キャリア複合体の腫瘍中含量は、いずれも ELOSA 測定における検出限界未満であった。したがって、今回用いた DDS キャリアは、ASO の腫瘍組織への移行性向上を達成できなかった。

6 事業の成果

本共同研究開発事業の成果として、以下の点を列挙する。

- ・先行研究において高い SRRM4 阻害活性及び担癌マウスでの抗腫瘍効果を示した ASO と同等以上の薬理活性があり、且つ毒性の低い ASO を見出した。
- ・ASO の臓器分布が定量可能な ELOSA 法を確立し、腫瘍組織移行性を含めたマウスにおける ASO の臓器分布を測定可能な体制を構築した。
- ・本事業で確立した ASO の体内動態評価系を用いた研究成果について、15th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS 2019) (開催日程：2019 年 10 月 13 日～16 日、開催場所：Holiday Inn ミュンヘン・シティセンター) にて下記の演題でポスター発表を行った。

タイトル：Discovery of gapmer antisense oligonucleotides targeting vascular endothelial growth factor-A: A combination study of three bridged nucleic acids such as AmNA, GuNA, and SCP.

7 今後の展望

担癌マウスにおいて抗腫瘍効果を示す ASO を見出した一方、ASO 単独での腫瘍組織への移行性及び抗腫瘍効果は低かったため、腫瘍標的型 DDS キャリアとされる技術の評価したが、評価対象技術はその効果が低かった。今後の開発を進めるにあたり、ASO の腫瘍移行性を向上させる技術との融合が不可欠であることから、本事業の実施期間終了後も新たな腫瘍標的型 DDS キャリアの探索を継続している。

また適応拡大を見据え、SRRM4 を高発現する他の癌細胞における SRRM4 阻害活性のスクリーニング試験に着手しており、AmNA21 と同等以上の SRRM4 阻害活性を示し、且つ細胞毒性の低い ASO を見出しており、適応癌種の拡大の見込みを得ている。

8 今後、産学連携や企業間連携により事業を実施する事業者への助言等

吹田市 都市魅力部 地域経済振興室が実施する補助金の交付によって、これまで自社で確立できていなかった新規評価系の構築を推進できた。また、本助成事業を進めるにあたり、連携機関の大阪大学薬学部及び吹田市と積極的にコミュニケーションを図ることにより、短期間で当初の計画通りに研究を実施できた。

<御注意>

本報告書は、補助金交付後、吹田市のホームページ上で公開します。
広く市民の方が読まれることを想定し、できるだけ理解しやすい説明となるよう配慮して御記入ください。