

共同研究開発事業報告書

1 事業名称

神経障害性疼痛に対する革新的アンチセンス核酸医薬品の創出

2 実施期間

令和 3 年 7 月 30 日 から 令和 5 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 番 8 号テクノアライアンス C 棟 C907）、
大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学（大阪府吹田市山田丘 2 番 2 号）

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）

大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学

5 事業の経過及び内容

●本事業の背景・目標

本共同研究開発事業では、令和 3 年度から 4 年度にかけて、大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学 山下俊英教授らのグループ（以下、大阪大学分子神経科学教室）が疼痛の惹起に関わる分子として見出した Fibronectin and Leucine-Rich Transmembrane Protein-3 (FLRT3) に対し、ルクサナバイオテック株式会社が FLRT3 の遺伝子発現を抑制する Gapmer 型アンチセンス核酸^{*1}（以下、FLRT3 標的 ASO）を創製し、神経障害性疼痛^{*2}に対する新規治療薬を創出することを目指している。

事業目標は、① FLRT3 標的 ASO の生体内での発現抑制作用を検証すること、② FLRT3 標的 ASO の修飾展開を行い、FLRT3 の発現抑制作用が強く安全性が高い ASO を選抜すること、③ 神経障害性疼痛モデルラットにおける FLRT3 標的 ASO の鎮痛効果を検証することである。令和 3 年度は①および②を実施した。令和 4 年度は②および③について事業を継続する。

●事業の経過

【事業開始～令和 3 年 1 1 月】① FLRT3 標的 ASO の髄腔内投与^{*3}による発現抑制作用の検証
ヒトおよびラットの FLRT3 mRNA に対して設計した FLRT3 標的 ASO のライブラリーから、細胞での FLRT3 発現抑制作用が強く細胞毒性リスクが低い ASO を 3 配列選抜した。選抜した ASO を正常ラットに髄腔内投与した結果、脊髄組織における FLRT3 mRNA の発現抑制作用を確認することができた。また、FLRT3 の発現抑制作用が最も強かった ASO を用いて発現抑制作用の持続性および ASO の体内動態を評価した結果、FLRT3 標的 ASO の発現抑制作用および組織への分布は単回髄腔内投与後少なくとも 14 日間まで持続することが確認された。

【事業開始～令和 4 年 3 月】② FLRT3 標的 ASO の修飾展開

①の検討において脊髄での FLRT3 mRNA の発現抑制作用が強かった ASO を基として、ルクサナバイオテック社が技術ライセンスを保有する新規人工核酸を導入した ASO を複数作製した。作製した ASO を正常ラットへの髄腔内投与し、生体内における FLRT3 の発現抑制作用を評価した。その結果、新規人工核酸を導入した ASO において FLRT3 mRNA の発現抑制作用の向上が認められ、ASO の修飾展開により生体内での FLRT3 発現抑制作用を向上させることに成功した。FLRT3

発現抑制作用の向上が認められた ASO 1 配列を、神経障害性モデルラットにおける薬効評価へ移行する FLRT3 標的 ASO として決定した。

令和 4 年度は下記事業を継続実施する。

【令和 4 年 4 月～令和 4 年 5 月】② FLRT3 標的 ASO の修飾展開およびスクリーニング試験

より FLRT3 の発現抑制作用が強い ASO を創出するため、有望配列の修飾展開を行うとともに、FLRT3 標的 ASO を新規に設計しライブラリーへ追加する。ラットおよびヒトの細胞を用いてスクリーニング試験を行い、有望な FLRT3 標的 ASO を選抜する。

【令和 4 年 4 月～令和 5 年 3 月】③ 神経障害性疼痛モデルラットにおける FLRT3 標的 ASO の鎮痛作用評価

大阪大学分子神経科学教室で開発された神経障害性疼痛モデルラットに対して、共同研究で見出した FLRT3 標的 ASO (1-2 配列) を投与し、鎮痛効果および FLRT3 の発現抑制作用を評価する。

※ 1 **Gapmer 型アンチセンス核酸 (ASO)** : ASO は核酸医薬品の 1 種であり、核酸医薬品の中では最も臨床応用が進んでいる。ASO は化学合成可能な核酸あるいは修飾型核酸が直鎖上に結合したオリゴ核酸を基本骨格とし、従来の低分子化合物や抗体等の医薬品では制御が難しい標的を治療することができる。Gapmer 型 ASO は、アンチセンス核酸分子の両端に糖部架橋型人工核酸が組み込まれた構造を持っており、標的 mRNA と結合し、DNA と RNA の 2 本鎖を認識して RNA 鎖を切断する RNaseH を誘導することで標的 mRNA を分解する。

※ 2 **神経障害性疼痛** : 神経に対する損傷や糖尿病、脳卒中、ウイルス感染症などの疾患によって引き起こされる疼痛である。難治性であるため治療ニーズが高い。

※ 3 **髄腔内投与** : 脊髄は外側から硬膜、くも膜、軟膜の 3 層の膜で包まれており、くも膜と軟膜の間のくも膜下腔は脳脊髄液で満たされている。髄腔内投与はくも膜下腔へ針を穿刺し、脳脊髄液中へ薬剤液を投与する方法である。

6 事業の成果

生体内で FLRT3 の遺伝子発現を抑制する ASO を複数見出し、生体内での FLRT3 標的 ASO の作用持続性を確認することができた。令和 4 年度の事業にて神経障害性疼痛モデルラットにおける治療コンセプトの検証を行う道筋を立てることができた。

7 今後の展望

本事業にて FLRT3 標的 ASO による治療コンセプトを検証後、本格的な医薬品開発段階に移行し、医薬品候補となる ASO の創出を進める予定である。具体的にはより大規模な FLRT3 発現抑制スクリーニング試験を実施するとともに、詳細な毒性試験や動態評価を行い、医薬品候補となる有効性および安全性が高い FLRT3 標的 ASO を選択する。

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、大阪大学との共同研究が推進され、ASO のスクリーニングや修飾展開による活性向上など、神経障害性疼痛治療薬の創製に繋がるノウハウを蓄積することができた。本事業を進めるにあたっては、連携機関である大阪大学分子神経科学教室と積極的にコミュニケーションを図り、医薬品創出に向けたタスクを明確化することが重要であった。

<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。