

**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 29 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・内容

神経障害性疼痛は神経損傷や糖尿病、脳卒中、ウイルス感染症などの疾患に起因して発症し、原因疾患の治癒後も持続する難治性の疼痛です。これまでの治療法は効果が十分でない場合が多く、また中枢神経系での神経伝達の遮断や減弱をコンセプトとしているため、めまいや眠気の他、依存症による重篤な副作用の問題が生じており、患者ニーズを満たせていません。そのため、神経障害性疼痛に対して有効性と安全性が高い新規治療薬の開発が強く期待されています。

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）は神経障害性疼痛の原因物質として Fibronectin and Leucine-Rich Transmembrane Protein-3 (FLRT3) を見出し報告しています (J Neurosci, 39(38):7615, 2019)。FLRT3 は末梢神経が損傷された際に後根神経節<sup>\*2</sup>において遺伝子発現が上昇します。そのため、薬剤を末梢神経である後根神経節に局所投与し、後根神経節における FLRT3 の遺伝子発現の上昇を抑制することができれば、中枢性の副作用を回避しつつ高い治療効果が得られると考えられます (図 1)。そこで、本事業では FLRT3 の遺伝子発現を抑制する Gapmer 型アンチセンス核酸<sup>\*1</sup>（以下、FLRT3 標的 ASO）を創製し、生体内での遺伝子発現抑制作用や安全性の評価を行いました。また、FLRT3 標的 ASO の末梢神経局所投与による治療コンセプトを検証するため、ASO の後根神経節への局所投与法を確立しました。

●事業の経過

【事業開始～令和 4 年 12 月】

ヒトおよびラットの FLRT3 mRNA に対して FLRT3 標的 ASO を設計し、細胞を用いて FLRT3 発

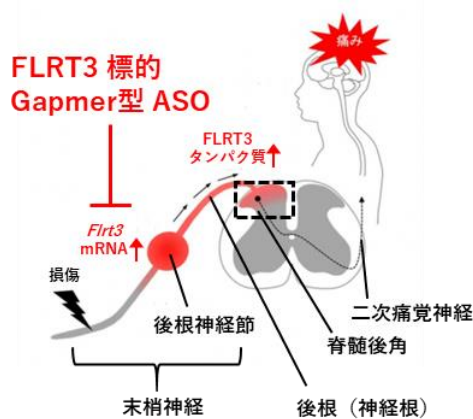


図 1. 神経障害性疼痛における FLRT3 の役割とアンチセンス核酸 (ASO) による治療戦略

現抑制作用が強く細胞毒性リスクが低い ASO を選抜しました。また、選抜した ASO を基として、ルクサナバイオテ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 を複数作製しました。作製した ASO を正常ラットへ髄腔内投与<sup>※3</sup>した結果、脊髄における FLRT3 の遺伝子発現抑制作用が認められ、生体内での機能を確認することができました。

【令和4年4月～令和4年12月】

大阪大学分子神経科学教室の指導のもと、ラットを用いた ASO の後根神経節への局所投与法を確立しました。本評価系を用いて FLRT3 標的 ASO の FLRT3 発現抑制作用および安全性を評価し、より安全性の高い ASO を選抜しました。

【令和5年1月～令和5年3月】

大阪大学分子神経科学教室において、FLRT3 標的 ASO の後根神経節への局所投与による鎮痛効果の検証を進めています。

**※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、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ている。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メリットがある。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ち、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 を誘導することで病態の原因となる標的 mRNA を分解する。

**※2 後根神経節** : 末梢から脊髄への感覚情報の中継点として機能する脊髄後根に位置する神経細胞の集合体 (図1参照)。

**※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。

## 6 事業の成果

本事業により、生体内で機能する FLRT3 標的 ASO を複数見出すことができ、ルクサナバイオテク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 の機能や安全性を確認することができました。また、大阪大学分子神経科学教室の指導のもと、ラットを用いた後根神経節への局所投与法を確立し、末梢神経に対する ASO の効果を評価するプラットフォーム技術を構築することができました。これにより、ASO を用いたより副作用の少ない鎮痛薬や神経疾患治療薬の開発を加速させることができると考えています。

## 7 今後の展望

本事業にて創製した FLRT3 標的 ASO を用いて、治療コンセプトの検証や医薬品候補となる ASO の選定を行います。また、大阪大学分子神経科学教室との共同研究を継続し、神経障害性疼痛の新規治療標的に対する治療薬の開発を目指しています。

## 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

医薬品の開発には疾患に対する高い専門知識や評価のノウハウが必要であり、本事業の遂行にあたっては定期的なミーティングの開催など緊密な情報交換が重要であったと感じています。

### <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。