



# 日本薬学会関東支部 第50回学術講演会

## 核酸を標的とするモダリティの新展開

### 講演要旨集

主催 : 日本薬学会関東支部

共催 : 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス部会

日時 : 2025年10月24日(金)13:30~17:05

会場 : 日本薬学会長井記念ホール

実行委員長 : 井上 貴雄(国立医薬品食品衛生研究所)





日本薬学会関東支部 第50回学術講演会

参加費  
無料

# 核酸を標的とするモダリティの新展開

日時 2025年10月24日(金) 13:30~17:05

場所 日本薬学会長井記念ホール  
(東京都渋谷区渋谷2-12-15)

共催 日本核酸医薬学会  
レギュラトリーサイエンス部会

主催 日本薬学会関東支部

実行委員長 井上 貴雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

## プログラム

- 開催挨拶 | 齋藤 嘉朗 (日本薬学会関東支部会長, 国立医薬品食品衛生研究所)
- 核酸を標的とするモダリティの新展開 | 井上 貴雄 (国立医薬品食品衛生研究所)
- CRISPR-Cas3によるゲノム編集治療 | 真下 知士 (東京大学医科学研究所)
- 新規のZFN (ZF-ND1) を利用したゲノム編集治療技術開発 | 山本 卓 (広島大学)
- 1塩基の変異を区別する次世代型SNPD-siRNA | 程 久美子 (東京大学)
- A-to-I RNA 編集核酸医薬の開発 | 福田 将虎 (福岡大学)
- 化学の「チカラ」を最大限に活かす核酸医薬戦略 | 勝田 陽介 (熊本大学)
- 筋強直性ジストロフィーのRNA/DNA標的治療 | 中森 雅之 (山口大学)
- 閉会挨拶 | 井上 貴雄 (日本薬学会関東支部 学術講演会実行委員長)

### 参加方法

下記URLよりお申込みください

<https://forms.office.com/r/Efi21vqBQR>

こちらからも  
お申込み  
できます



### 参加費：無料

### 情報交換会

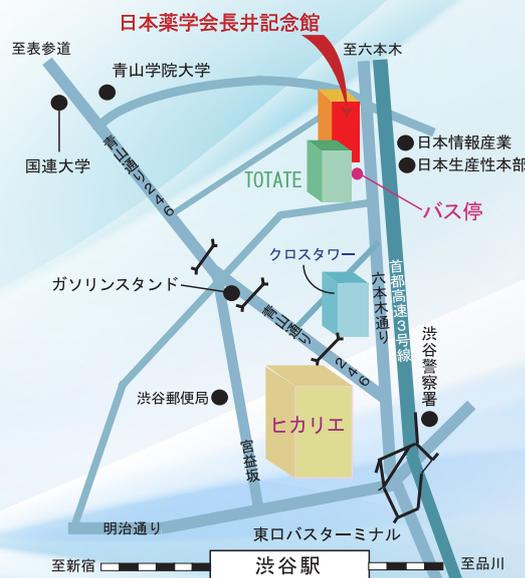
17:20~19:00 長井記念ホールロビー (会費2000円)

### 問い合わせ先

日本薬学会関東支部学術講演会事務局 山下 拓真

E-mail: kakusan-rs-sympo@nihs.go.jp

[https://shibu.pharm.or.jp/kanto/shibujigyo\\_gakujutukouenkai\\_index.html](https://shibu.pharm.or.jp/kanto/shibujigyo_gakujutukouenkai_index.html)



# 講演要旨

## 核酸を標的とするモダリティの新展開

井上 貴雄

国立医薬品食品衛生研究所

近年、これまで有効な治療法がなかった遺伝性疾患やがんなどの疾患に対し、DNA や RNA を標的とする新規モダリティの開発が活発している。この根底には、ノーベル賞受賞に象徴される画期的発見 (siRNA:2006年生理学・医学賞、miRNA:2024年生理学・医学賞など) や革新的技術創出 (ゲノム編集:2020年化学賞、mRNA:2023年生理学・医学賞など) があり、その医療応用と対象疾患の拡大に大きな期待が寄せられている。

DNA を標的とするゲノム編集については、*ex vivo* 製品として、2023年にβサラセミアおよび鎌状赤血球症を対象とする BCL11A 欠損造血幹細胞製品 (Casgevy) が世界初のゲノム編集製品として欧米で承認された。また、他家の T 細胞にゲノム編集を施したユニバーサル CAR-T 製品を中心に数十の候補品が臨床試験段階にある。*in vivo* 製品については、肝臓で病因遺伝子を欠損させる Cas9 mRNA/sgRNA 搭載脂質ナノ粒子製剤 2 品目が第 3 相試験段階にあるなど、十数の候補品について臨床試験が進んでいる。

RNA を標的とする核酸医薬については、アンチセンス医薬 14 品目ならびに siRNA 医薬 7 品目が既に承認・実用化されているほか、少なくとも 140 品目が臨床試験段階にある。これらの中には、RNA 編集核酸、miRNA 医薬、saRNA (small activating RNA) 医薬など、既承認品目とは異なる機序で作用する候補品が含まれている。さらに、RNA に結合することで薬効を発揮する低分子化合物 (RNA 標的低分子医薬) の開発も進んでおり、これまでに 2 品目が承認されている。

本学術講演会では、以上に示したような先行製品の開発動向 (参考 URL) を俯瞰するとともに、国内において独自技術を用いて開発される核酸標的モダリティの新展開について、トップランナーの先生方に御講演を頂く。さらに、質疑応答ならびに情報交換会を通じて、核酸標的モダリティの優位性、課題、評価・規制の在り方、今後の展望等を議論したい。

【参考 URL】 [https://www.nihs.go.jp/mtgt/development\\_items.html](https://www.nihs.go.jp/mtgt/development_items.html)

(国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部ホームページ)

## CRISPR-Cas3 によるゲノム編集治療

真下 知士

東京大学医科学研究所実験動物研究施設先進動物ゲノム研究分野  
同 システム疾患モデル研究センターゲノム編集研究分野

近年、遺伝性疾患やがんなど難治性疾患に対して、DNA や RNA を標的とする新規モダリティや mRNA 創薬の開発が急速に進んでいます。特に、CRISPR-Cas システムを用いたゲノム編集は疾患原因遺伝子を根本から修復・除去できる革新的技術として注目されており、臨床応用も拡大しています。CRISPR-Cas9 によるトランスサイレチンアミロイドーシス (ATTR) 治療は Intellia Therapeutics 社 NTLA-2001 が Phase 3 試験に進み、2025 年 5 月には塩基編集を用いた LNP-mRNA デリバリーによる Nof1 新生児治療が世界初の臨床応用として報告されるなど、最先端の治療開発が進展しています。

我々が開発を進める CRISPR-Cas3 システムは、Cas9 とは異なる大規模かつ一方向性の DNA 分解能を有しており、標的領域の効率的な除去が可能です。Cas3 も LNP-mRNA 製剤を用いて体内に投与し、モデル動物での *in vivo* 治療において高い有効性と安全性を示しています。ATTR モデル動物では Cas3 による標的遺伝子の大规模欠失を誘導し、病態改善を実証しました。また、Cas3 のオフターゲット変異頻度は極めて低く、安全性の面でも優れた治療法であることが示されています。

我々の研究グループでは、Cas3-mRNA によるユニバーサル iPS 細胞の開発、造血幹細胞や CAR-T 細胞療法などの *ex vivo* 細胞治療への応用も進めています。mRNA を用いた高効率かつ安全なゲノム編集法を活用し、再生医療やがん免疫細胞療法に適した細胞の開発を推進しています。今後は、より精密な標的化や臨床応用に向けた技術開発を加速し、国産独自技術としてがんや難治性疾患などの新たな治療法創出を目指します。

## 新規の ZFN(ZF-ND1)を利用したゲノム編集治療へ向けた技術開発

山本 卓

広島大学ゲノム編集イノベーションセンター

ゲノム編集(Genome Editing)は、人工のDNA切断システム(ゲノム編集ツール)によって、ゲノム中の標的塩基配列を特異的に切断し、DNA修復過程において自在に改変するバイオテクノロジーである。DNAの二本鎖切断(DSB)には、タンパク質型ゲノム編集ツールであるZFNやTALEN, RNA誘導型ツールのCRISPRシステムが利用されている。中でもCRISPR-Cas9は簡便で高効率に改変できることから、2012年以降世界中の研究者に利用が広がった。2020年にはCRISPR-Cas9を開発した2人の研究者がノーベル化学賞を受賞している。原理的に全ての生物でこの技術を利用できることから、微生物での高機能物質生産(バイオものづくり)、農水畜産物の品種改良から疾患の治療まで多くの分野でゲノム編集を利用した応用開発が進められている。

ゲノム編集を利用した疾患治療研究は、生体内(in vivo)と生体外(ex vivo)で海外において既に臨床段階へ進んでいる。一昨年には、CRISPR-Cas9による鎌状赤血球症のゲノム編集治療が米国と英国で承認された。加えて、新しい技術(塩基編集やプライム編集)が開発され、これらの技術を使った基礎研究と臨床研究が次々と発表される段階にある。

本講演では、我々が開発してきた国産ゲノム編集ツール(Platinum TALENやZF-ND1)の開発の経緯、これらのツールを利用した応用分野での可能性(疾患治療やアレルギー低減卵の開発)について紹介する。Platinum TALENは、植物病原細菌由来のDNA結合モチーフTALEを利用した第二世代のゲノム編集ツールである。標的配列の選択の自由度が高く、標的配列は一組で約36塩基と特異性も高いのが特徴である。我々は高活性型のTALENを開発し、これを利用した培養細胞での遺伝子破壊や遺伝子ノック法を報告してきた。最近では、Platinum TALENを利用してニワトリのアレルゲンタンパク質の一つであるオボムコイド(OVM)遺伝子を破壊することに共同研究者の広島大学の堀内浩幸教授が成功し、このアレルギー低減卵の産業利用化を広島大学発ベンチャーであるプラチナバイオ社を中心に進めている。さらに、治療向けのゲノム編集ツールの高額なライセンス料を回避する目的で、第一世代のZFNのヌクレアーゼドメインを新規ドメインND1に置き換えた新規のZFN(ZF-ND1)を開発してきた。このZF-ND1を活用して網膜変性疾患治療研究やCAR-T細胞製造を共同研究によって進めている。また、JST共創の場形成支援プログラム(COI-NEXT)「バイオDX産学共創拠点」の中で、ゲノム編集治療を目指して、構造予測などを利用した高特異性変異体の開発やロボティクスを利用した量産化システムの開発を進めているので、合わせて紹介する。

## 1塩基の変異を区別する次世代型 SNP-D-siRNA

程久美子

東京科学大学 総合研究院 核酸・ペプチド創薬治療研究センター

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

近年の核酸による医薬品開発の進歩はめざましい。中でも、small interfering RNA (siRNA)の臨床応用はこの数年の間に急速に進んでいる。2018年に最初の siRNA が医薬品として承認されてから、およそ1年に1品目というハイスピードで承認薬が上市しており、これまでに6つの遺伝子に対する7種の siRNA が米国 FDA に承認されており、日本でも4種が承認されている。従来の医薬品である低分子薬や抗体医薬品などは主にタンパク質を標的分子としており、ゲノム編集は DNA を標的とする。しかし、siRNA は相補的な塩基配列をもつ mRNA に対合し、RNA 干渉という機構により mRNA を切断して遺伝子発現を抑制する。すなわち、siRNA の標的は mRNA であるという作用点の違いから、いまだ有効な治療方法がない疾患に対するアンメットメディカルニーズに対応可能な新規の医薬品の1つとして注目されている。

すでに承認されている siRNA 医薬品が標的としている遺伝子の多くはノックアウトマウスにおいて目立った異常が見られないという特徴がある。すなわち、これらの遺伝子は変異が入った遺伝子だけでなく、野生型遺伝子が欠損しても個体の生存に大きな問題は生じない。一方で、これまでに認可された siRNA では、がんなどの変異遺伝子のみを標的としたものはない。がんや遺伝性疾患は原因遺伝子に1塩基置換や融合などの変異が生じて発症するケースが多いことが知られている一方で、多くの場合、野生型遺伝子の機能を抑制してしまうと、正常な生命機能に異常が生じる可能性があることが原因と考えられる。我々は、このような遺伝子に対して、1塩基レベルの違いを区別して抑制可能な次世代の siRNA の開発を進めているので、紹介したい。

## A-to-I RNA 編集核酸医薬の開発

福田 将虎

福岡大学理学部

近年、RNA の塩基配列を書き換える RNA 編集技術の開発が急速に進展しており、疾患治療を目的とした医薬品としての応用研究が活発に進められている。なかでも、ヒト生体内に備わる RNA 編集機構を利用し、人工設計した核酸分子のみで標的 RNA の塩基配列を改変する「RNA 編集核酸」は、ゲノム編集および従来の核酸医薬とは異なる新たな作用機序をもつ遺伝子制御技術として注目を集めている。

ヒトを含む高等生物では、RNA 編集酵素 ADAR (adenosine deaminase acting on RNA) により、RNA 中のアデノシン(A)がイノシン(I)に変換される A-to-I RNA 編集が広く行われている。mRNA 上で生じたイノシンはグアノシン(G)として翻訳装置に認識されるため、A-to-I RNA 編集は実質的に A から G への塩基変異を導入する機構として機能する。近年開発が進む A-to-I RNA 編集核酸は、内在性 ADAR 活性を利用して標的 RNA に部位特異的な編集を誘導できる設計がなされており、ウイルスベクターを用いずに可逆的に遺伝子機能を修飾する新たな技術である。

私たちはこれまで、RNA 編集核酸の開発と、それを基盤とした新規核酸医薬の創出に取り組んできた。本発表では、RNA 編集技術および RNA 編集核酸の基本原理を概説し、これまでに得られた研究成果とともに、国内外における研究開発動向について紹介する。さらに、RNA 編集を介した新たな遺伝子発現制御機構や RNA 編集基質構造に関する最近の研究成果についても取り上げ、RNA 編集核酸がどのような特性を持つ治療薬となりうるのかを考察する。また、A-to-I RNA 編集核酸医薬の実用化に向けた課題として、編集効率の向上、バイスタンダー／オフターゲット編集の抑制、細胞や標的組織への送達技術の確立など、現在直面している技術的チャレンジを整理し、A-to-I RNA 編集核酸医薬の将来展望と今後の開発に向けた方向性について議論したい。

## 化学の「チカラ」を最大限に活かす核酸医薬戦略

勝田 陽介

熊本大学大学院先端科学研究部、株式会社 StapleBio

「医薬品を上市する」というミッションを達成するためには、化学の「チカラ」を最大限に発揮することが必要であった。もちろん化合物ライブラリーの多様化や誘導体展開といったわかりやすい化学の「チカラ」から、プロドラッグや DDS 機能の付与など化学の「チカラ」が切り拓いた領域まで、化学の「チカラ」は医薬品開発において間違いなく多大な貢献をもたらしたと考えている。

一方で我々が研究テーマとしている核酸医薬の分野においても、この化学の「チカラ」を全力で発揮させることができるのか？と問われれば、私はそれを明確に否定したい。遺伝子発現量を制御する既存の核酸医薬のほとんどは「siRNA」や「アンチセンス核酸」のどちらかの機序を使う。通常、核酸を体外から投与すると異物とみなされ即座に分解されるが、核酸医薬はこれに対抗するために「人工核酸」と称される「天然核酸」と類似したものを投与する。確かに人工核酸化した核酸医薬により投与した核酸の生体内安定性は向上するが、一方で薬としての効果を発揮するために協働が必要な酵素の認識からも外れてしまい、効果が減弱する。つまり、現在の核酸医薬開発は「生体内における安定性や毒性」と「薬効」のトレードオフに挟まっている。

我々はこのような背景を鑑みて、生体内酵素との連動を不要とする新たな核酸医薬技術「RNA hacking」を開発している。この技術は Staple 核酸と名付けた短鎖核酸が mRNA 上にて核酸高次構造の一つである RNA G-quadruplex の形成を誘導し、遺伝子発現を「減らす」もしくは「増やす」ことができる。本発表においては、現時点における本技術の開発状況を紹介する。

## 筋強直性ジストロフィーの RNA/DNA 標的治療

中森 雅之

山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学

筋強直性ジストロフィー (DM1) は、有病率が 1/8000 人と最も頻度の高い筋疾患のひとつであり、筋強直や進行性の筋力低下・筋萎縮のほか、心伝導障害、認知機能障害、白内障、内分泌機能異常など、多様な全身症状を来す。DMPK 遺伝子の 3'非翻訳領域にある CTG 繰り返し配列(リピート)の異常伸長が DM1 の原因となる。

DM1 では、変異遺伝子より転写された、伸長した CUG リピートをもつ異常 RNA が毒性を示す。この異常 RNA は、核内で凝集体を形成してスプライシング制御因子を障害し、様々な遺伝子のスプライシング異常を引き起こす。DM1 における筋強直、耐糖能障害、心伝導障害は、それぞれ骨格筋型塩化物チャンネル、インスリン受容体、心筋ナトリウムチャンネルのスプライシング異常が原因であることが判明している。

こうした異常 RNA による広汎なスプライシング障害という DM1 の病態が解明され、その中核となる異常 RNA をターゲットとした治療開発が急速に進んでいる。実際、異常 RNA を分解する作用をもつアンチセンス核酸による治療研究がすすめられ、DM1 マウスモデルでの良好な成績のもと第 3 相試験が行われている。また、異常 RNA によるスプライシング制御因子の障害を防ぐ低分子化合物の開発も進んでおり、ペンタミジン誘導体などの治療効果がモデル動物で実証されている。特に、われわれがドラッグリポジショニングスクリーニングにより見出したエリスロマイシンは、医師主導治験(2 相試験)により DM1 患者での安全性と有効性を示す結果が得られている。ほかにも異常 RNA 毒性を軽減する RNA 結合蛋白や、核酸標的的低分子による CTG リピート長自体を短縮する治療法の開発などが進められており、近い将来 DM1 の根本的治療法確立が期待される。