

核酸化学と超分子化学をつなぐ: 革新的核酸医薬分子開発を目指して

(東北大多元研・東北大未来型医療創成センター) 和田健彦

Combining Nucleic Acid Chemistry and Supramolecular Chemistry: Towards the Development of Innovative Oligonucleotide Therapeutics

(IMRAM, Tohoku University, INGEM, Tohoku University) Takehiko Wada

In recent years, the landscape of drug development has seen a paradigm shift from small-molecule and antibody drugs to middle-molecule therapeutics. Among these, oligonucleotide therapeutics and peptide-based drugs have emerged as key representatives of this category, drawing significant attention. Notably, the successful deployment of mRNA vaccines against COVID-19 has further heightened expectations for oligonucleotide therapeutics as a transformative modality. While substantial progress has been made in the discovery of promising oligonucleotide compounds, several challenges remain, including the need to mitigate off-target effects and enhance therapeutic efficacy. Addressing these limitations requires innovative strategies that go beyond traditional nucleic acid chemistry, leveraging insights from a wide range of scientific disciplines. In this talk, I would like to present our recent efforts to advance oligonucleotide therapeutics through a supramolecular chemistry approach, aiming to overcome current barriers and unlock new possibilities in this rapidly evolving field.

Keywords : Oligonucleotide Therapeutics, Supramolecular Chemistry, Nucleic Acids Chemistry

近年、医薬品開発の潮流は、従来多用されてきた低分子医薬品、2000年代半ばから活用されている抗体医薬品から、中分子医薬品へと大きく変化してきている。なかでも核酸医薬品とペプチド医薬品などが、小分子医薬品、抗体医薬品に続く、代表的な中分子医薬品として注目されている。特に COVID-19 に対する mRNA ワクチンの成功も影響し、関連モダリティとして核酸医薬品への期待が高まっている。

核酸医薬品は、機能性 RNA を中心に遺伝情報を直接制御することで、従来の医薬品が困難としていた遺伝性疾患や、特定の遺伝子発現異常に基づく疾患をも根本的に治療する可能性を秘め、筋ジストロフィーの治療薬として脚光を浴びている Spinraza や Exondys 51 に代表されるように、抗体医薬でも標的とできない疾患も対象とでき、また化学合成により比較的安価に迅速供給できることなど多数の利点を有し、抗体医薬と相補的で汎用性の高い次世代創薬モダリティとして期待されている。

代表的な治療戦略として、mRNA 医薬や siRNA 医薬、そしてアンチセンス医薬が精力的に研究されている。実際、長い歴史を有する低分子医薬品に対する創薬研究戦略を礎とした核酸医薬品研究が推進され、優れた化合物も見出されてきたが、オフターゲット効果の抑制や限定的な薬効の向上など、解決すべき課題と限界も指摘されている。

これらの課題解決には、技術革新のみならず、従来創薬研究の延長線上にはない新概念の創出、パラダイムシフトを目指す必要があると個人的に考えてきた。そのためには核酸化学のみならず、幅広い科学的視点に立脚した新奇アプローチが必要不可欠であり、本稿では超分子化学的アプローチにより革新的核酸医薬品開発に取り組んだプロジェクトを紹介したい。

我々が生命化学研究会を起ち上げた 30 年前から「細胞内・生体内環境下での思うがままの生命化学」の実現を目指し、ヘテロな視点と価値観を大切に、「脇は甘く、懐は広く」を信条に楽しんできた研究が、少しでも若手研究者の方々の参考になればと願う。