

2023 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	吉岡 耕太郎
研究機関名	東京医科歯科大学
所属部署名	大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野
役職名	特任助教
研究課題名	DDS 内在型 2 本鎖核酸医薬技術の創生
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

核酸医薬は様々な薬物送達 (DDS) 分子との併用が試みられたが、未だ標的臓器は限られている。そこで発想を転換して「核酸分子自体に DDS 機能を内包する」全く独自の 2 本鎖核酸技術の開発に成功した。本研究では、ナノレベルの核酸化学修飾設計や標的分子への結合解析等の分野横断的な新規技術を駆使して、個々の標的臓器に即した DDS 内在型核酸分子を発展的な創出を目指す。本年度の成果として、A) 「2 本鎖構造の血中内安定化と細胞内乖離の両立」、D) 「分野集約型核酸分子配列設計プラットフォームの創出」を目指し、前年度までに確立した血中内安定性及び筋組織内 *ex vivo* 2 本鎖解離能の assay 法にて、塩基種・臓器・種差による 2 本鎖核酸構造安定性の差異を明らかにし、以上の知見を集約して細胞外で安定的かつ細胞内で解離能を実現する核酸種配置設計法を見出した。また、B) 「トランスフェリン (Tf) への血中内結合と細胞内乖離の両立」を目指し、オーバーハング構造の化学修飾・鎖長とトランスフェリン結合の関係および塩基配列と化学修飾の相互作用を検証し、トランスフェリン結合に資する分子構造候補を明らかにした。C) 「安全性評価」を目指して、新規核酸分子構造と活性・神経毒性の関係性を検証し、優れた活性・安全性の両立を可能とする新たな新規核酸修飾技術の開発に成功し、*Mol Ther Nucleic Acids*. に掲載された。以上の分子設計による毒性・活性への知見を活かして今後プラットフォーム構築を進めていく。