

新型コロナウイルス感染症治療用核酸医薬の開発

Application of Novel Chimeric Oligonucleotides for COVID-19

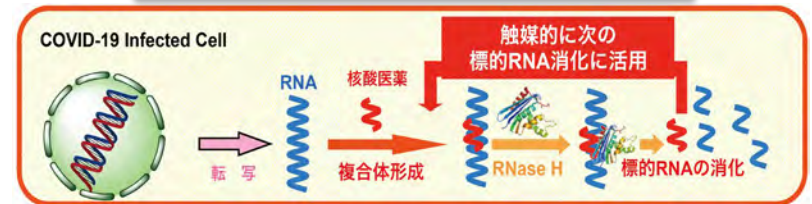
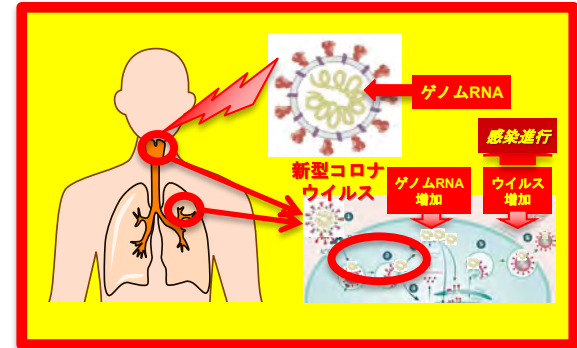
R3活動報告/Activity report · 研究成果の概要/Summary of Research Results

本プロジェクトでは、新たなCOVID-19等の感染症治療法としての汎用性を有するプラットフォーム治療戦略構築を目指し、次世代の分子標的薬として期待されている核酸医薬を用い、ウイルスの持つ一本鎖ゲノムRNA等の切断を治療戦略とする感染症治療法確立に取り組みました。特に核酸医薬の実用化に向けた深刻な解決課題である、極少ない細胞内導入量に起因する低い治療効果の向上のために、アミド骨格人工核酸とDNAを融合したハイブリッド型キメラ人工核酸を設計しRNaseHによる標的RNAの位置選択的消化機能を付与し、標的RNAの触媒的消化の顕著な触媒回転数増加による高効率標的ウイルスRNA消化を実現し、薬剤力価の向上を目指しました。

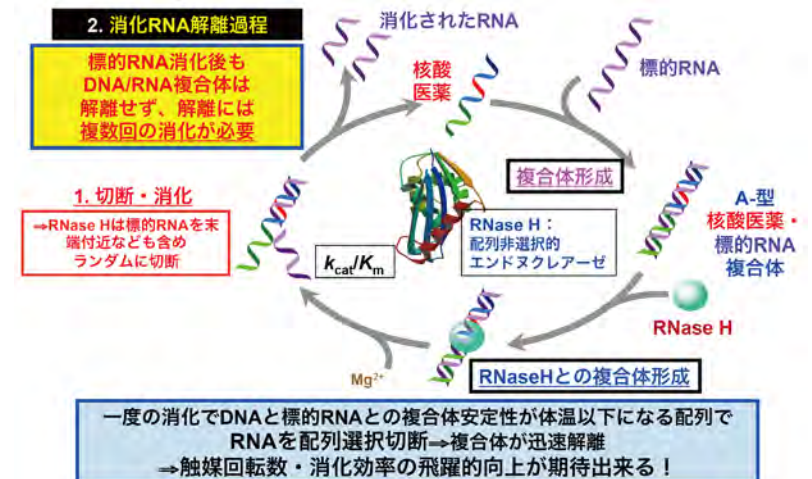
令和3年度は1. キメラ人工核酸の優れた標的RNA切断機能の*in vitro*ならびに*in vivo*細胞試験、2. SARS-CoV-2複製抑制のために効果的な治療標的候補RNA配列の特定に取り組みました。1. では上市されている核酸医薬に対し、20程度倍もの効果的な触媒的標的RNA消化機能を有することを実証しました。2. ではSARS-CoV-2複製抑制配列の網羅的探索を目指し、アッセイ系の構築と抗ウイルス活性評価法の確立・検証にも成功しました。

This project aims to establish the science and technology for constructing a novel strategy of oligonucleotide therapeutics, which contributes to the construction of a safe and secure society in the post-corona era. Specifically, the project creates the "chimeric artificial nucleic acids (CANA)," which is a highly effective oligonucleotide therapeutics based on catalytic target RNA cleavage function. The CANA would apply to a wide range of diseases, including SARS-CoV-2 therapeutics. The CANA avoids the "off-target effect" side effect and exerts an effective pharmaceutical effect even when a low intracellular concentration.

In 2021, we have successfully demonstrated 1. the proof of concept experiments of CANA's efficient target RNA cleavage functions *in vitro* and *in vivo* cell level and found the therapeutic target SARS-CoV-2 genome RNA sequences for COVID-19 treatments.



触媒的標的RNA切断機能付与型核酸医薬の作用機序



飛躍的な核酸医薬効果向上に向けた触媒回転数増加戦略