



TOHOKU
UNIVERSITY

令和3年度東北大学新型コロナウイルス対応特別研究プロジェクト「ポストコロナ社会構築研究推進支援」

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

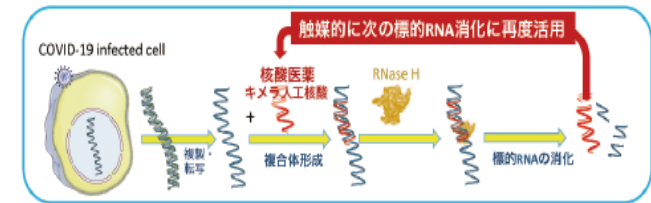
R4活動報告/Activity report・研究成果の概要/Summary of Research Results

本プロジェクトでは、新たなCOVID-19等の感染症治療基盤技術戦略構築を目指し、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。

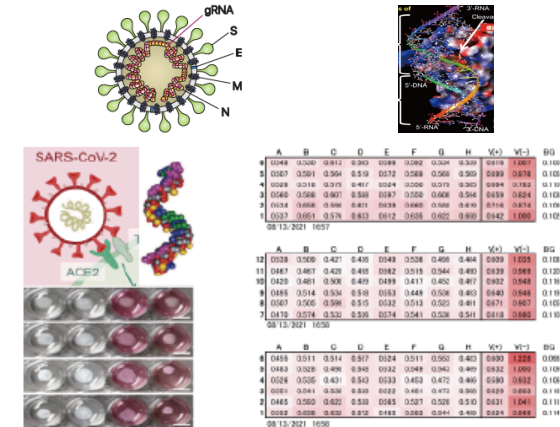
令和4年度は1. 昨年度見出したCOVID-19病因ウイルスSARS-CoV-2の治療薬標的ゲノムRNA配列に対するキメラ人工核酸の設計・合成、2. 得られたキメラ人工核酸による *in vitro*ならびに*in vivo*細胞試験によるSARS-CoV-2増殖・感染抑制効果を検討しました。1. ではプロテアーゼ等のコーディング領域を標的とした10種類のキメラ人工核酸の設計・合成に成功しました。2. ではキメラ人工核酸がSARS-CoV-2標的RNA配列を従来型核酸医薬より高効率に切断可能であることを実証しました。

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.

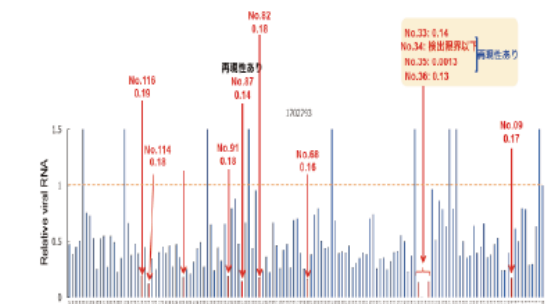
In 2022, 1. designed and synthesized CANAs as oligonucleotide therapeutics targeting the genomic RNA sequence of COVID-19 pathogenic SARS-CoV-2 discovered last year, 2. investigated the effect of synthesized CANAs on SARS-CoV-2 proliferation and infection in vitro and in vivo cell assays. And then, 1. Ten CANAs were successfully designed and synthesized to target the coding regions of proteases and etc. in SARS-CoV-2 genomic RNA. 2. The synthesized CANAs were successfully demonstrated to cleave the target RNA sequence of SARS-CoV-2 more efficiently than conventional oligonucleotides.



触媒的標的RNA切断機能付与型核酸医薬の作用機序



COVID-19治療候補配列探索研究



核酸医薬法によるCOVID-19感染抑制実証研究結果