



TOHOKU UNIVERSITY

# 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

### R5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を目指しています。特に核酸医薬実用化に向けた喫緊の解決課題である、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、アミド骨格人工核酸とDNAを融合した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核酸医薬に付与し、標的RNAの触媒的切断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5年度は 1. 昨年度見出したCOVID-19病因ウイルスSARS-CoV-2の治療薬標的候補ゲノムRNA配列に対するキメラ人工核酸による感染・増殖抑制効果の検討、2. 良好な感染・増殖抑制効果が観測されたキメラ人工核酸WK01のマウス気管投与による安全性を検討しました。1. では、従来型PSオリゴ核酸医薬に対し有為な感染・増殖抑制効果を確認し、2. では、正常マウス気管内に単回投与3日間の経過観察試験により検討し、行動変化なく肺気管支上皮もコントロールと同様に保たれ安全が実証されました。

このように高効率標的RNA消化機能付与型キメラ人工核酸は、ポストコロナ社会における次世代核酸医薬品として期待される優れた特性を有することが明らかとなりました。現在、膵臓癌治療薬としての展開研究にも取り組んでいます。

なお、本研究は令和5年度JSPS科学研究費補助金基盤研究(S)に採択されました。

This project aims to establish the science and technology for the construction of 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 side effect of "off-target effect" and exerts an effective pharmaceutical effect even at a low intracellular concentration.

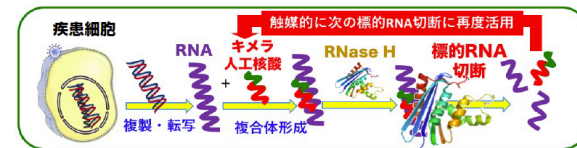
In 2023, 1. Investigate the infection/proliferation inhibitory effect of CANA on the genomic RNA sequence of SARS-CoV-2, which was discovered as a potential therapeutic drug target last year, 2. Investigate the safety of CANA by administering it to mice through the trachea. And then, 1. Successfully confirmed the significant infection/proliferation inhibition 2. Successfully confirmed the safety of CANA.

Thus, it has become clear that CANA, which is endowed with a highly efficient target RNA digestion function, has excellent properties that are expected to be used as next-generation nucleic acid drugs. In addition, this research was selected as a JSPS Grant-in-Aid for Scientific Research (S).

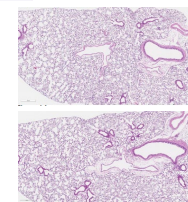
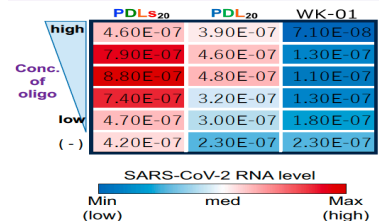
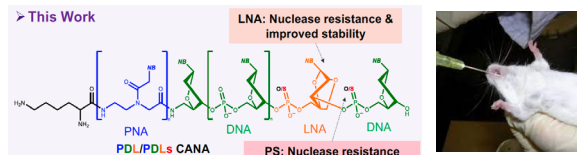
核酸化学から有機小分子戦略を超える新たな治療戦略の創成

核酸医薬2.0の実現

安心できる社会の構築 ⇒ 「未来が楽しみ」な社会の構築へ



> This Work



CANAによる感染・増殖抑制効果検討結果

CANA非添加(上)添加後(下)気管上皮細胞