

「人工核酸YB-1阻害アンチセンス：膵癌に対する新しい分子標的治療の開発」  
に関する研究

業務主任者 中野 賢二 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点教授

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

中野 賢二・九州大学・教授

A．研究目的

担癌モデルにおける人工核酸YB-1阻害アンチセンスの抗腫瘍効果と安全性の評価を行い、非臨床安全性試験で検討する投与量・間隔を設定することを研究目的とする。加えて、非臨床安全性試験及び研究全体の進捗の統括も行う。

本研究は、橋渡し研究を推進する厚生科学研究行政の有用性を強く社会に発信する。

B．研究方法

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの構造最適化を小比賀らと共同で検討する。人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効を、担癌マウス血中投与後の腫瘍量をモニターして検討する。腫瘍・正常臓器の組織を採取して免疫染色・qRT-PCRにてYB-1発現抑制と血管新生阻害効果を検討する。

安全性に関する検討は斯波らと共同で、放射線・抗癌剤との併用効果は本田らと共同で、膵癌におけるYB-1発現の検討は小田らと共同で実施した（担当者報告書参照）。

（倫理面への配慮）

倫理面での問題は認めない。動物実験は動物実験委員会の承認を得て実施。

C．研究結果

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの配列・構造を最終確定した。

C．研究結果（続き）

人工核酸YB-1阻害アンチセンス血中投与（10 mg/kg BW）週1回×3回反復投与により膵癌皮下腫瘍モデルにおいて有意な腫瘍の増大抑制効果が認められた。腫瘍組織のYB-1発現抑制がqRT-PCRで確認され、血管新生マーカーCD31染色で評価した微小血管密度はYB-1アンチセンスにより低下した。

安全性、放射線・抗癌剤併用効果、膵癌におけるYB-1発現の検討結果は各担当者の成果報告にまとめた。

D．考察

安全性に問題ない投与量・間隔の血中投与で、人工核酸YB-1阻害アンチセンスは膵癌に対する抗腫瘍効果を発揮することを担癌マウスモデルで明らかにした。膵癌の対象疾患としての妥当性も確認できた。今後、非臨床安全性試験に向けた投与量を設定する。

E．結論

人工核酸YB-1阻害アンチセンスは膵癌の分子標的治療薬として有望である。

F．健康危険情報

健康危害は認めなかった。

G．研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
米国仮出願：62/023067（出願日2014.7.10）  
Anticancer antisense reagents,  
発明人：中野賢二、山本剛史、小比賀聡

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし