

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

「人工核酸YB-1阻害アンチセンスの代謝学的な観点からの安全性評価」  
に関する研究

担当責任者 斯波 真理子 国立循環器病研究センター内分泌・代謝部長

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。

斯波 真理子・国立循環器病研究センター・  
部長

A．研究目的

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの担癌マウス投与後の代謝・遺伝子変化の観点から安全性評価を行い、至適な投与量、投与間隔等の設定の為の指標を得ることを研究目的とする。

B．研究方法

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの安全性を、血中投与後の体重変化、血液検査、腫瘍以外の正常臓器の所見で、中野らの治療実験のサンプルを用いて評価した。  
(倫理面への配慮)  
倫理面での問題は認めない。

C．研究結果

人工核酸YB-1阻害アンチセンス血中投与(10mg/kg BW)週1回×3回反復投与後の体重・血液一般・血液生化学検査に異常を認めなかった。

D．考察

上記投与量・間隔での人工核酸YB-1アンチセンスの安全性を土台にして、非臨床安全性試験での投与量として、10mg/kg BWを中心とした投与量域を検討する。

E．結論

治療効果の得られる投与量・投与間隔で、人工核酸YB-1アンチセンスの安全性が確認された。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

原著論文

1) Yamamoto T, Yahara A, Waki R, Yasuhara H, Wada F, Harada-Shiba M, Obika S: Amido-bridged nucleic acids with small hydrophobic residues enhance hepatic tropism of antisense oligonucleotides *in vivo*. *Organic & Bionolecular Chemistry, in press*

2) Yamamoto T, Fujii N, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shigesada N, Harada-Shiba M, Obika S: Evaluation of multiple-turnover capability of locked nucleic acid antisense oligonucleotides in cell-free RNase H-mediated antisense reaction and in mice. *Nucleic acid therapeutics*. 24: 283-290, 2014.

総説

1) 小倉正恒, 斯波真理子: 動脈硬化症の治療標的 - 脂質代謝を中心に, 臨床検査 Vol.59 No.2, 133-141, 2015.2

2) 安原秀典, 和田俊輔, 斯波真理子: 第6節 PCSK9, series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 - 脂質代謝異常と関連疾患 <上巻> 180-194, 2015.1

3) 和田俊輔, 斯波真理子, 小比賀聡: 第5節 ARH, series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 - 脂質代謝異常と関連疾患 <上巻> 169-179, 2015.1

## 2. 学会発表

### (国際学会)

- 1) Wada S, Saito H, Endo K, Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Development of archaeal L7Ae-based siRNA delivery vehicle with apoE mimetic-like effect, 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2014年10月12日~15日, San Diego, California, USA
- 2) Harada-Shiba M, Yamamoto T, Yasuhara H, Wada F, Wada S, Shibata M.A, Obika S, Long Term Effect of Bridged Nucleic Acid(BNA)-Based Antisense Targeting PCSK9 on Metabolism and Inflammation, 82<sup>nd</sup> European Atherosclerosis Society, ポスター発表, 2014年5月31日~6月3日, Madrid Spain

### (国内学会)

- 1) 和田郁人, 山本剛史, 斯波真理子, 小比賀聡, フィブレート系薬剤との比較によるアンチセンス Apolipoprotein C- 阻害剤の脂質低下効果の評価, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, ポスター発表, 2014年9月8日~9日, 東京
- 2) 和田俊輔, 石井健, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロール修飾型 siRNA の肝臓における免疫惹起性の増大, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, ポスター発表, 2014年9月8日~9日, 東京
- 3) 山本剛史, 藤井奈緒子, 安原秀典, 斯波真理子, 小比賀聡, アンチセンス核酸の mRNA 切断反応における効率的回転に関する検討, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, シンポジウム 3, 2014年9月8日~9日, 東京
- 4) 斯波真理子, 脂質異常症に対するアンチセンス医薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014, シンポジウム 1, 2014年9月8日~9日, 東京

### (国内学会：続き)

- 5) 和田俊輔, 石井健, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロール修飾型 siRNA の肝臓における免疫惹起促進の機序について, 遺伝子・デリバリー研究会 第14回夏期セミナー, 2014年8月20日~21日, 一般発表, 熊本
- 6) 和田郁人, 山本剛史, 小比賀聡, 斯波真理子, コレステロール修飾型アンチセンス核酸の薬理効果及び、体内分布解析, 遺伝子・デリバリー研究会 第14回夏期セミナー, 2014年8月20日~21日, 一般発表, 熊本
- 7) Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Effects of Selective Down-regulation of Apolipoprotein C- by Antisense Oligonucleotides, 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014年7月10日~11日, 東京
- 8) Wada S, Yasuhara H, Wada F, Yamamoto T, Obika S, Harada-Shiba M, Conjugation approach toward anti-PCSK9 antisense oligonucleotide agent for getting further inhibitory effects, 第46回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2014年7月10日~11日, 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし