

報道関係各位

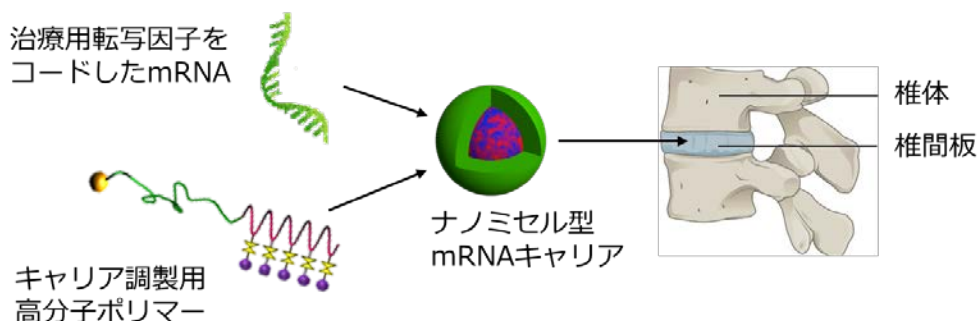
2019年2月26日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「メッセンジャーRNA (mRNA) 医薬を用いた椎間板疾患治療」 — 運動器疾患の根治療法、組織再生療法への応用に期待 —

【ポイント】

- 椎間板疾患動物モデルにおいて、治療用転写因子 mRNA の椎間板への投与により、治療転写因子タンパク質の発現を椎間板組織内で誘導し、椎間板変性の進行を食い止めることに成功しました
- 治療に必要な遺伝子の転写を特異的に調節する新しい核酸医薬として、mRNA 医薬の有効性を提示しました
- 運動器変性疾患の根治療法、細胞移植を必要としない組織再生療法への応用が期待されます



東京医科歯科大学生体材料工学研究所生体材料機能医学分野の位高啓史教授と Chin-Yu Lin 研究員（現台湾 China Medical University）、Samuel Crowley 研究員の研究グループは、ナノ医療イノベーションセンター片岡一則センター長、東京大学大学院工学系研究科内田智士特任助教、実験動物中央研究所小牧裕司研究員との共同で、新しい核酸医薬として期待される mRNA 医薬を用いて、椎間板変性疾患の治療に成功しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、Center of Innovation プログラム、JSPS 外国人特別研究員プログラムの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Molecular Therapy – Nucleic Acids* に、2019年2月22日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

椎間板ヘルニアを代表とする椎間板疾患は腰痛や手足のしびれなどの症状の原因となり、生涯罹患率は

80%と言われています。椎間板は加齢などの原因により変性すると、自然回復はせず、根治療法は開発されていません。研究グループは、メッセンジャーRNA(mRNA)を体内に直接投与して治療用タンパク質を発現させ、体内の細胞の機能制御を行う mRNA 医薬を、椎間板疾患に応用し、治療が可能となるかどうか試みました。

【研究成果の概要】

mRNA は、細胞内でタンパク質の遺伝情報をコードするゲノム DNA 領域からコピー(転写)され、タンパク質合成の設計図として働く物質です。体内の細胞の活動は、遺伝子からのタンパク質発現が多くの役割を担っており、mRNA を直接体内に投与する mRNA 医薬は、DNA の段階を経ずに目的とするタンパク質合成を細胞内で迅速に誘導するための新しい核酸医薬として期待されています。

本研究では、治療用のタンパク質として、軟骨形成に関与する転写因子である RUNX1²を用い、*RUNX1* をコードした mRNA を椎間板疾患モデルラットに対して投与しました。mRNA を椎間板組織内に送達する方法として、研究グループが先行研究にて開発を進めてきたナノミセル型 mRNA キャリア³を用いました。

まず mRNA 内包キャリアをラット正常椎間板組織に投与すると、椎間板髄核内の細胞に投与後1週まで mRNA 由来蛋白質の発現を明瞭に確認できました。次に椎間板変性を誘導したラット椎間板に *RUNX1* mRNA 内包キャリアを投与すると、非治療群では2週で椎間板高が著しく減少し、MRI 所見も変化してしまうのに対し、*RUNX1* mRNA 投与群は2週後または4週後でも椎間板高は有意に保たれ、MRI 所見もほぼ正常に近い所見が維持されました(図1)。

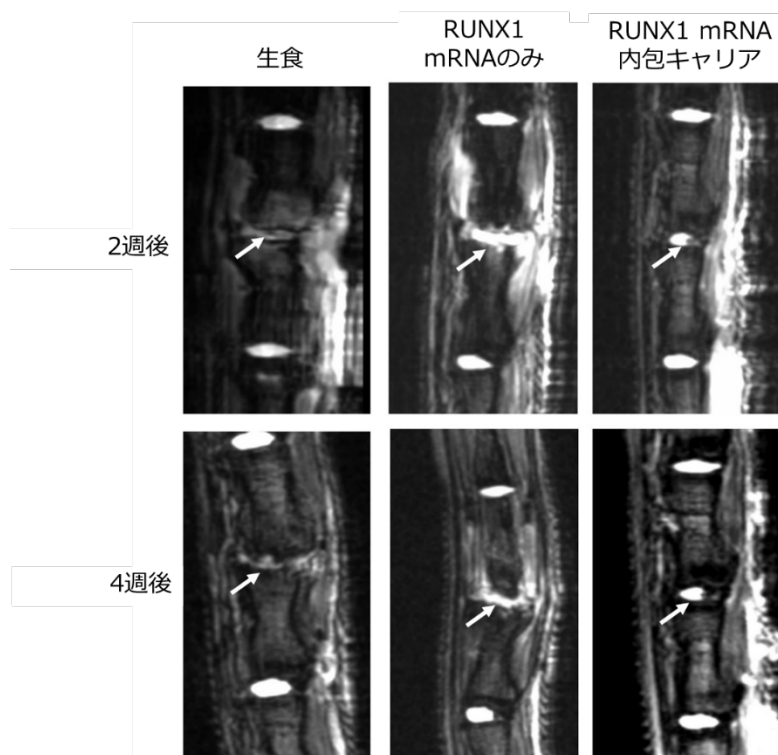


図1. 椎間板 MRI 画像:生食コントロールは椎間板の著しい変性が生ずるのに対し、RUNX1 mRNA 内包キャリア投与では、ほぼ正常に近い所見が保たれた。またキャリアを用いない mRNA のみの投与では、椎間板組織に強い炎症反応の生じていることが示唆された。

また *RUNX1* mRNA 投与群では、椎間板髄核の主要な基質タンパク質である2型コラーゲン、アグリカンの発現が保たれ、また髄核の保水性の主要な成分であるグリコサミノグリカン含有量も維持されました。一方、非治療群では、椎間板は線維性の組織に置き換わり、変性が進んでいました。また、キャリアを用いない mRNA のみを投与した群では、椎間板組織内に強い炎症反応が生じ、マクロファージの集積も観察されました(図2)。すなわち、mRNA の引き起こす炎症反応を回避するために、ナノミセル型 mRNA キャリアを用いることが有効であることがわかりました。

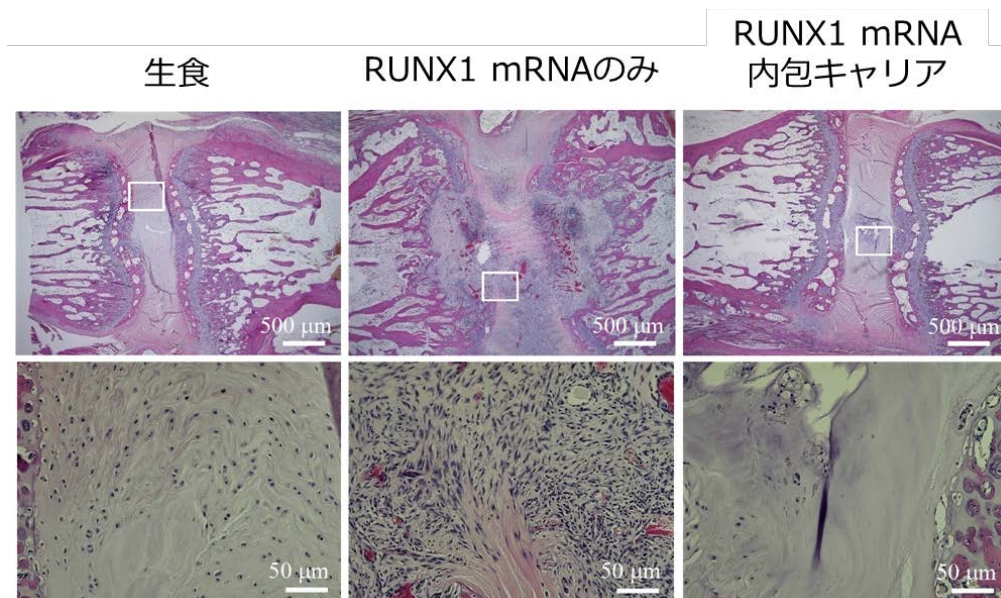


図2. 椎間板髄核の組織画像(4週):生食コントロール、mRNA のみの投与群では、髄核組織の線維化、変性が生じているのに対し、*RUNX1* mRNA 内包キャリア投与では、保水性の組織が保たれた。mRNA のみ投与群で見られる細胞の集積はマクロファージである。

【研究成果の意義】

本研究の *RUNX1* mRNA による治療は、椎間板髄核の構造や機能自体を正常に維持する治療の可能性を示した世界初の報告です。従来の椎間板ヘルニアに対する薬物治療として、昨夏承認されたコンドリアーゼなど髄核融解剤が知られますが、神経への圧迫を減少させる代わりに、椎間板の保水性、クッションとしての役割は失われます。治療用転写因子 mRNA は、組織を形作る細胞の活動を直接かつ効率的に制御することにより、椎間板の保水性や構造・機能を維持することができます。このような mRNA 医薬は、運動器領域をはじめとした各種変性疾患に対する病態修飾療法や組織再生療法への応用が期待されます。

【用語の説明】

転写因子¹ 遺伝子発現を調節する細胞内の因子。ある特定の DNA 配列を認識して結合し、DNA 上の遺伝情報を mRNA に転写する過程を調節します。

***RUNX1*²** (runt-related transcription factor 1) *RUNX* 遺伝子ファミリーに属する *RUNX1* 遺伝子によってコード

される転写因子。RUNX 遺伝子ファミリーには、runt と呼ばれる DNA 結合ドメインを介して DNA に結合する α サブユニット (RUNX1, RUNX2, RUNX3) と β サブユニット (CBFB) が存在し、 α サブユニットと β サブユニットは、両サブユニットが二量化したヘテロ二量体を形成して機能します。RUNX1 は造血に必須の転写因子としてはたらくほか、軟骨形成にも関与することが分かっています。

ナノミセル型 mRNA キャリア³ 研究グループによって開発された mRNA 送達用ナノ粒子。ナノミセルとは、親水性ポリマー (ポリエチレングリコールなど) と、疎水性や電荷をコントロールした機能性ポリマー (ポリアミノ酸誘導体など) の 2 つの部分から成るブロック共重合体が凝集して形成されるナノ粒子で、周囲を親水性ポリマーの外郭で覆われた粒子の内部に、薬物や核酸分子を封じ込めることができます。mRNA 送達用に最適化されたナノミセルを用いて、これまで脳、脊髄、関節軟骨など種々の臓器、組織に対して mRNA を安全に送達し、機能させることに成功しています。

【論文情報】

掲載誌: Molecular Therapy – Nucleic Acids

論文タイトル: Treatment of intervertebral disk disease by administration of messenger RNA encoding a cartilage-anabolic transcription factor

【研究者プロフィール】

位高 啓史 (イタカ ケイジ) Keiji Itaka
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生体材料機能医学分野 教授

・研究領域

DDS, 遺伝子治療、核酸医薬、バイオマテリアル



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
生体材料機能医学学分野 位高 啓史 (イタカ ケイジ)
TEL: 03-5280-8088 FAX: 03-5280-8088
E-mail: itaka.bif@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp