

共同研究・共同事業枠

国立大学法人神戸大学

事業実施期間：開始 平成30年9月1日～終了 令和元年8月31日

共同研究・共同事業者

株式会社ナード研究所

研究・事業名

ユニバーサル核酸医薬の合成原料開発

交付申請内容

研究・事業の目的及び意義

ユニバーサル核酸は申請者が独自に開発した、自身の構造を変化させることにより非特異的に核酸配列を認識する唯一無二の人工核酸である。これを核酸医薬に適用し、ポートアイランド内で創薬ベンチャーとして事業化すべく、核酸医薬原薬合成用の原料モノマーの開発を課題として、本事業に申請する。

研究・事業の方法及び手段

核酸医薬原薬の本体は化学修飾されたオリゴヌクレオチドである。オリゴヌクレオチドはヌクレオシドを構築単位として、16-40個がリン酸を介して連結した構造であり、化学的手法によって製造される。製造原料は化学修飾が施されたヌクレオシドに、各種保護基とリン酸結合部を導入したヌクレオシドモノマーであり、この溶液を合成装置に装着して核酸医薬原薬の製造がおこなわれる。ユニバーサル核酸においても工程は同様であり、核酸医薬に適合させるためにはモノマーの開発が必須である。モノマーには化学修飾の種類と保護基、リン酸結合部の導入方法を設定する必要がある。構造についてはすでに設計を終えており、化学修飾としては日本で開発され広く利用される架橋型構造、保護基は汎用されるDMTr基、リン酸結合部は2-シアノエチル自イソプロピルホスホロアミダイトを設定した。本課題においては、製造工程の設定を神戸大学でおこない、工程の最適化と製造をナード研究所でおこなう。研究期間に余裕があれば、大量製造試験をナード研究所でおこないつつ、核酸医薬原薬のモデルとなるオリゴヌクレオチドのパイロット合成について神戸大学で実施する。

研究・事業の特徴（新規性、独自性 等）

標的配列を非特異的に認識してあらゆる核酸と二重鎖を形成するユニバーサル核酸は申請者が独自に開発したものであり、現在のところ唯一無二の人工核酸である。基本構造及び誘導体については日米で特許化済みであるが、核酸医薬に適用させるためにはさらなる修飾を施し、合成原料となるモノマー化を実現する必要がある。本課題においてはこのモノマー化のため、基本特許を有する申請者の知識と、これまで修飾ヌクレオシドとそのモノマー化の経験・実績があるナード研究所が製造を担当し、本事業を実施する。両事業所はポートライナー医療センター駅近郊に位置するため、情報交換・打ち合わせは容易であり、また、本事業のあとに設立予定のベンチャーも、医療センター駅周辺で登記予定である。

研究・事業により期待される効果

本課題で参画する神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科片岡グループ及び株式会社ナード研究所ライフサイエンス研究部はともにポートライナー医療センター駅近郊にあり、医療産業都市における密接な協力体制の構築が実現する。本課題の後に創薬ベンチャーを同地区に設立予定であり、事業の成果がベンチャー設立という形で具現化する。

また、本課題がビジネス対象とする核酸医薬は、ゲノム情報から創薬が直結する唯一の治療薬であり、将来的に患者1人1人にオリジナルの治療法を提供する、テーラーメイド医療を実現する鍵であるとも言われている。核酸医薬の上市薬が難治性疾患の特効薬化している背景から、その市場は年間成長率42%で、規模は2025年に1兆円に達すると見込まれている。設立を予定する核酸医薬創薬ベンチャーはウィルス性疾患を中心に、遺伝子変異を伴う疾病に対する治療薬を開発する。

ウィルス性疾患の市場も数兆円あることから、本事業の成功は大きな波及効果が見込まれる。早期に開発できる診断薬分野も視野に入れ、本課題における研究体制を維持したいと考えている(図2)。

(図2)



本事業

設計

神戸大学

顧問

株式会社BNA

製造

株式会社NARD

架橋型ユニバーサル核酸の設計

架橋型ヌクレオシドに関する情報提供

架橋型ヌクレオシドの製造

本事業の体制を維持して次事業へ展開する。



次事業

実証試験

新日本科学（動物試験）
診断薬メーカー（診断薬試験）
神戸大学（がん細胞増殖試験）
コスモバイオ（ウィルス感染細胞試験）

創業設計

新ベンチャー

共同開発

創薬ベンチャー

メガファーマ

実績報告内容

研究・事業の内容及び目標達成状況

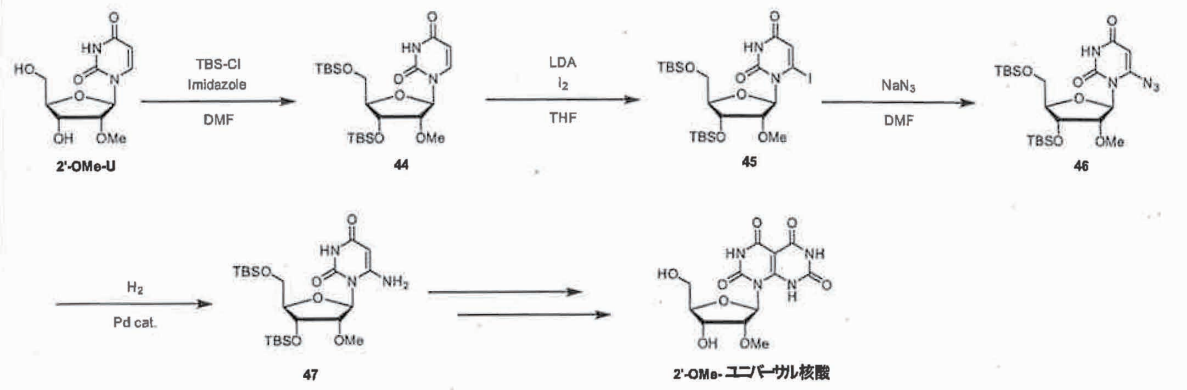
ユニバーサル核酸の製造基質である修飾型ユニバーサルヌクレオシドribo-PPTの製造について、尿素を出発原料とする製造方法の確立を進めた。モノマーには化学修飾の種類と保護基、リン酸結合部の導入方法を設定する必要がある。修飾はリボースの2'位をメチル化したものとし、まずはribo-PPTの大量製造法について検討した。保護基は汎用されるベンジル基とし、製造工程の設定を神戸大学でおこない、工程の最適化と製造をナード研究所でおこなった。目的の2' MeRib-PPTまで、1工程を残しているが、目標達成に至らなかった(図1)。

一方で、神戸医療産業都市に進出企業であるナード研究所との共同研究は、本成果に基づいた神戸大学発ベンチャーの設立に向けて前進した。本ベンチャーは神戸医療産業都市内での起業を予定しており、本地区の発展に大きく貢献すると考えている。

今後の展開

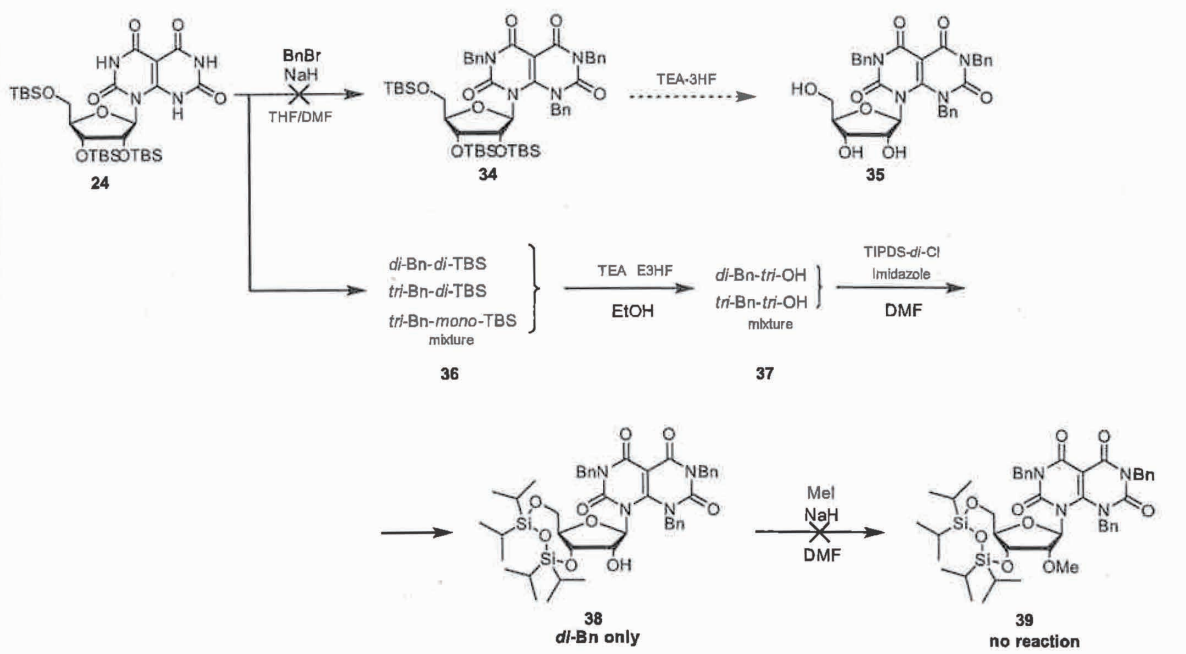
事業終了後は神戸大学とナード研究所社の協同研究を継続し別ルートで目標達成を目指す(図2)。京都の企業より診断技術応用に関する実証試験の共同研究の打診があり、現在サンプル製造準備中である。起業予定のベンチャーで創薬し、ナード研究所で原薬を製造する体制を整え、本地区の発展につなげたい。

(図2)



Scheme 2. 2'-OMe-Uを出発原料とした合成ルート

(図1)



Scheme 1. 39の合成ルート