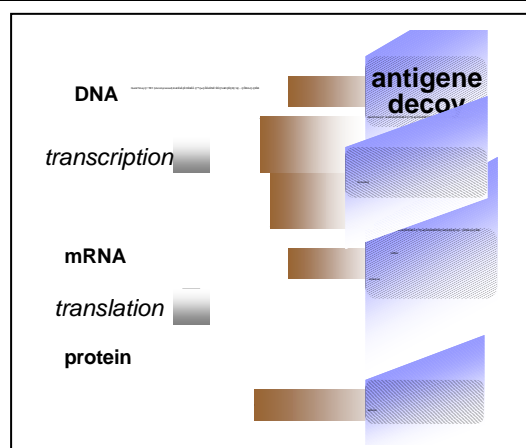


ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	6. 天然物
中項目	6-1. 抗生物質
小項目	6-1-5. 核酸

概要（200字以内）

核酸の基礎化学は成熟段階にあるものの、DNA・RNAの大量・安価な合成は今なお課題である。疾病治療を目的とする応用研究が活発で、ヌクレオシド系抗ウイルス薬、アンチセンス及びアプタマー医薬が開発され、DNAチップ診断薬も最近実用化した。siRNAは実験的遺伝子発現抑制法として繁用され、医薬利用も大いに期待されている。代謝的安定性と細胞膜透過性の解決がこれら核酸医薬利用の鍵である。一方、複雑な生命システムの中核をncRNAが担うと考えられ活発に研究されている。



現状と最前線

核酸化学の領域では、DNA・RNAあるいはその構成単位であるヌクレオシド・ヌクレオチドの化学と合成を主体とする基礎的研究と、その応用による医薬開発等の疾病治療あるいはセントラルドグマ（複製・転写・翻訳）の詳細な解明を目的とする研究が主である。

ヌクレオシド・ヌクレオチドの化学は基礎研究としては成熟段階にあり、DNA・RNAの化学合成もアミダイト法による自動合成が普及し研究用には十分に供給されている。しかし、疾病治療や診断のためには大量・安価な供給が必須で、ヌクレオシド及びDNA・RNA合成法の改良の努力が続けられている。特に医薬利用の期待が大きいRNAの合成技術の革新が求められている。

ヌクレオシドアナログは化学療法薬、特にウイルス性疾患治療の中心薬剤で、最近の例でもB型肝炎治療薬・エンテカビルやB型肝炎及びエイズ治療薬・ラミブジン等貴重な医薬が開発されている。

高分子核酸医薬として期待が大きかったアンチセンス医薬としては、約10年前にCMV性網膜炎治療薬vetraveneが開発されて以来後続薬はなく、研究・応用ともに停滞の感がある。1998年RNAiが発見されて以来大きな話題となり（2006年ノーベル医学生理学賞）、研究用途での遺伝子発現抑制法として既に常法化している。その臨床応用も最近精力的に検討されているが、何れも臨床初期段階であり医薬としての有用性は現時点では不明である。一方、加齢黄斑変性症治療薬・Macugenが初のアプタマー医薬として最近開発されたが、後続する医薬開発の成否

がアプタマー医薬の鍵であろう。何れにしても、高分子核酸医薬に共通する大きな課題は、代謝的安定性と細胞膜透過性の解決及び高純度品を大量・安価に供給する技術の開発である。

DNA チップは遺伝子発現パターン解析技術として研究用には繁用されているが、今年になって初めての臨床診断用 DNA チップ MammaPrint が実用化された。乳癌患者の再発予測・治療法の選択に活用できるもので、遺伝子診断・治療の端緒を開く成果である。

セントラルドグマの解明という観点では、RNAi の発見に象徴されるように RNA がホットである。ヒト遺伝子数は 22000 程度（せん虫と同程度）であるにも関わらず、スプライシングにより 20～30 万種類もの蛋白質が生み出される。生物の複雑さに応じて蛋白質をコードしていない ncRNA が増加し、ヒトでは転写産物の 98% もが ncRNA であることが明らかにされた。従って、最近では複雑な生命システムの中核を ncRNA が担うと考えられ、極めて活発に研究されている。このようなセントラルドグマの詳細な解明は、社会的期待が大きいゲノム創薬確立に必須な課題でもある。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

高分子核酸の代謝安定化・細胞膜透過法： RNA の大量合成法： ヌクレオシド系 C-型肝炎ウイルス治療薬： DNA チップ臨床診断の繁用・普及化： 主な ncRNA の機能解明

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

全身投与可能なアンチセンス医薬及びアプタマー医薬： siRNA の医薬利用： 修飾 DNA・RNA の大量合成： セントラルドグマ、特にスプライシングを中心とする転写・翻訳過程の詳細な解明

キーワード

ヌクレオシドアナログ： 抗ウイルス薬： siRNA ncRNA： 核酸医薬： DNA チップ

(執筆者：周東 智)