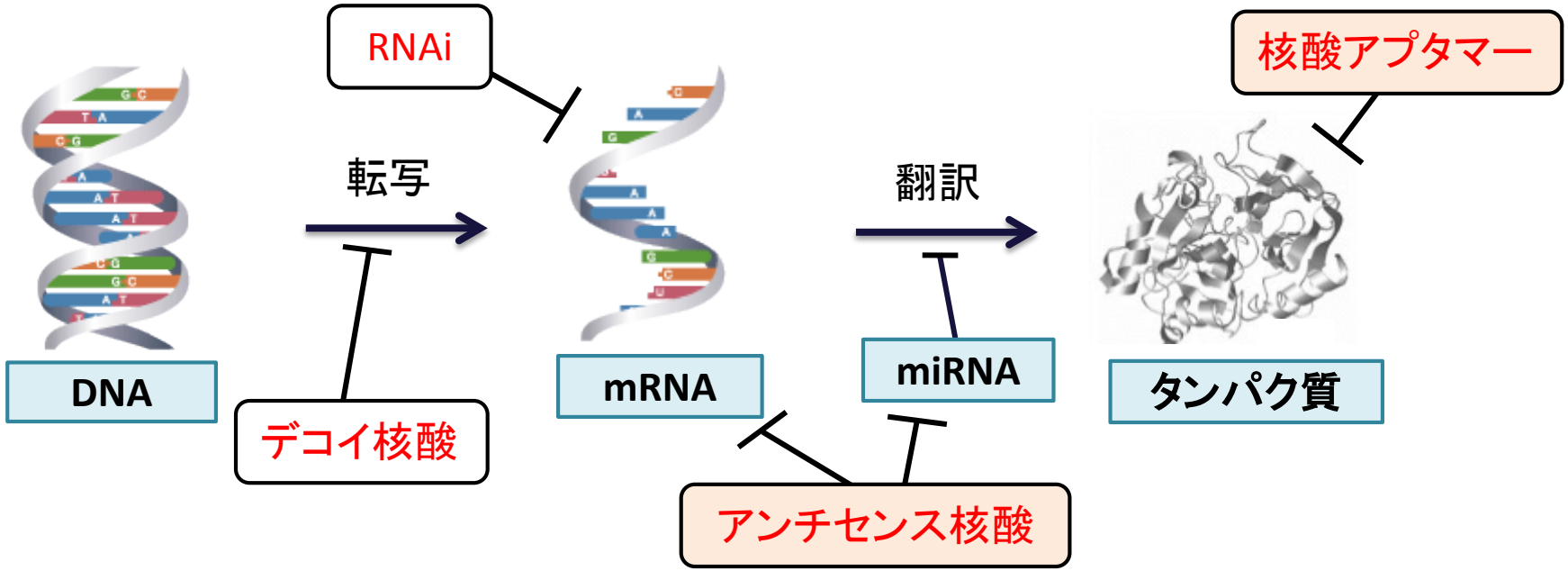
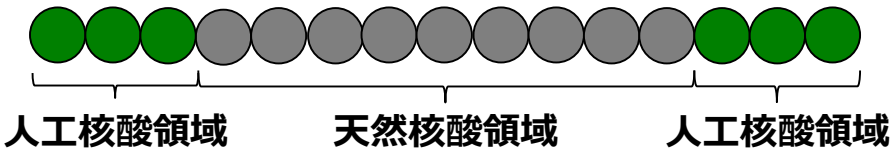
創薬デザイン研究センター
Center for Drug Design Research(CDDR)

人工核酸スクリーニングプロジェクト

研究背景（核酸医薬の種類）

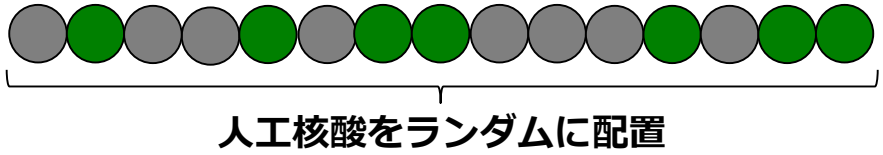


アンチセンス核酸



- 標的はmRNAやmiRNA
- 標的分子に配列特異的に結合することで翻訳を制御
- 配列情報を元に設計したライブラリから創出

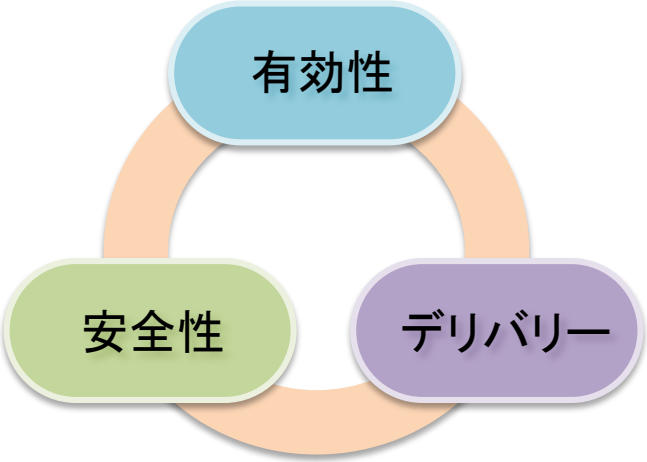
核酸アプタマー



- 標的は主にタンパク質
- 標的分子に構造特異的に結合することで機能を阻害
- ランダムライブラリの中からSELEX法により創出

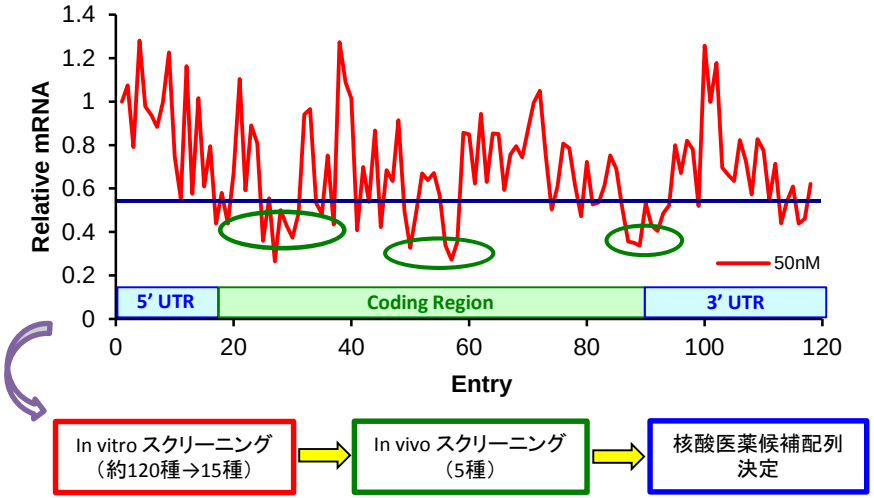
核酸医薬は生体内の様々な分子を標的にすることが可能

研究背景（核酸医薬の課題）

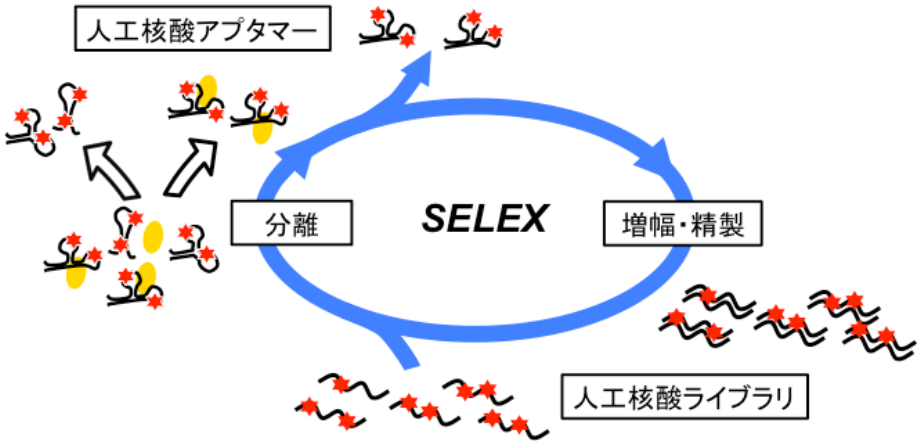


・ 核酸医薬には、有効性や安全性、デリバリー技術の向上が求められている。
・ 有効性については、生体内安定性や標的認識能の高い人工核酸を搭載することで向上可能。
・ 様々な人工核酸を搭載したライブラリの中からスクリーニングによって有効性の高い核酸医薬を見出す必要がある。

アンチセンス核酸のin vitro網羅的スクリーニング

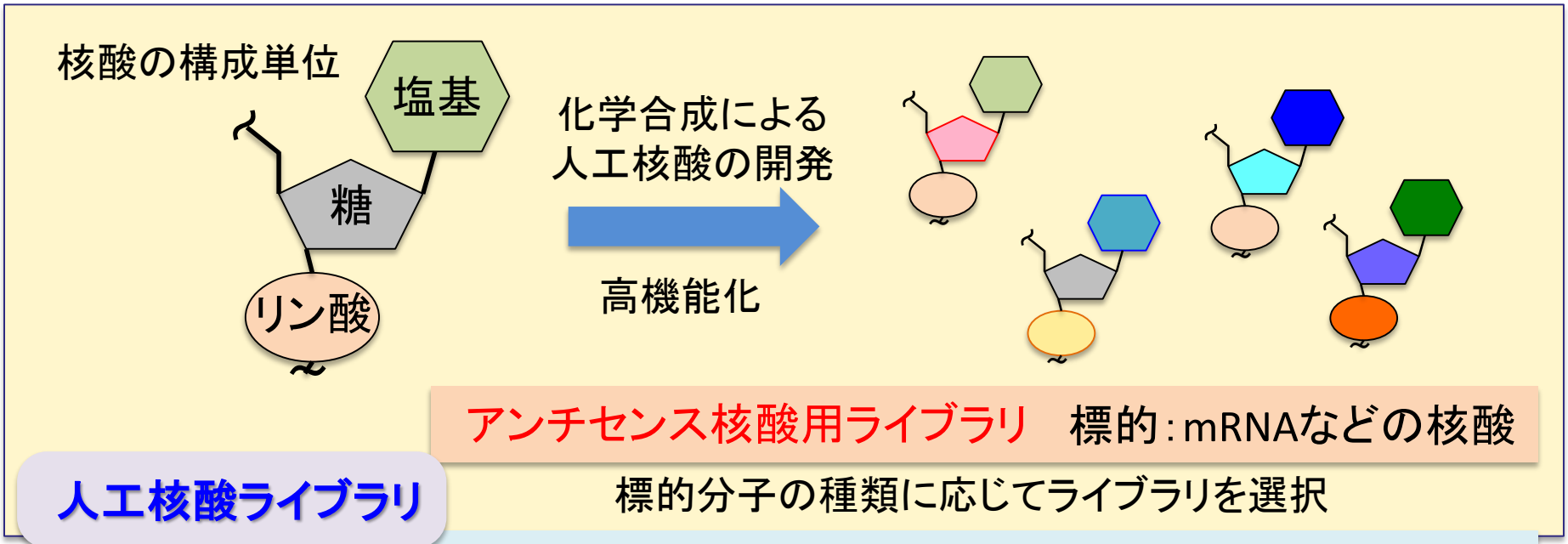


SELEX法による人工核酸アプタマーの創出



膨大な種類の候補の中から有効性の高いシード分子を創出するためには、従来よりも高効率なスクリーニング手法の確立が必須である。

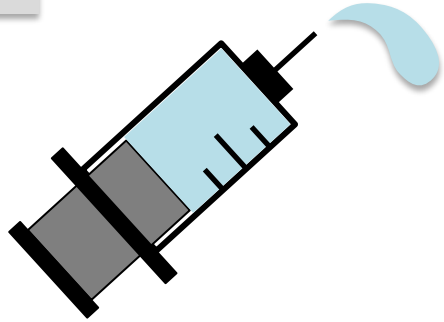
人工核酸スクリーニングプロジェクトの目的



スクリーニング

シード分子

用途に応じたデザイン・最適化



設計・合成した人工核酸を搭載するライブラリを構築しスクリーニング、
デザインまでを一貫して行うことで日本発の核酸医薬開発を目指している

人工核酸スクリーニングプロジェクトの研究内容

NIBIOHN

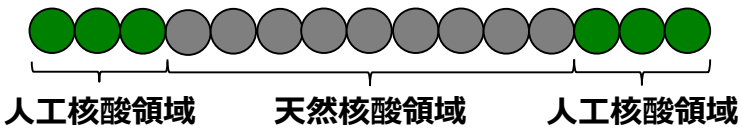
アカデミア

有望シーズ
（遺伝子、タンパク質）

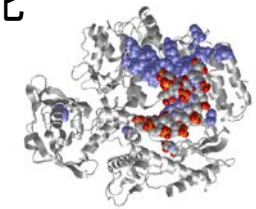
・創薬支援戦略部
・創薬支援ネットワーク

核酸医薬候補
（アンチセンス核酸、
核酸アプタマー）

- 化学修飾による核酸医薬の安定性向上や動態制御



- 改変ポリメラーゼによる人工核酸ライブラリの多様化

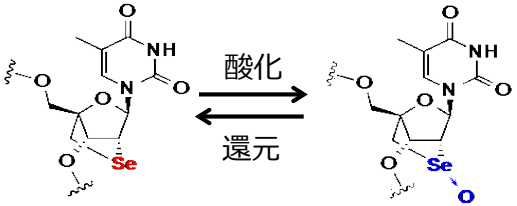


配列の
デザイン
スクリーニング

人工核酸の
デザイン
成熟化

スクリーニング
手法の
デザイン
成熟化

- 塩基部のスイッチ化による標的認識能の制御
- 糖部位のスイッチ化による結合力の制御



- 新規スクリーニング手法によるハイスループット化
- 細胞内(核内)で機能する核酸アプタマーの創出

Intracellular-SELEX法

高機能性人工核酸を搭載した人工核酸ライブラリや、スクリーニング手法等の核酸医薬候補創出までの技術的ノウハウを保有しているため、迅速に有望なシード分子を創出可能

期待される研究成果等

NIBIOHN

配列のデザイン・スクリーニング

・独自の高機能性人工核酸を搭載したライブラリを用いることで高活性な核酸医薬を創出

・配列をデザインすることで有効性を高めたシード分子を設計

・改変ポリメラーゼを用いることで通常は導入が困難な人工核酸を搭載したライブラリを構築可能

人工核酸のデザイン・スクリーニング

・任意の部位やタイミングで活性のON/OFF制御可能な核酸医薬品の開発

・オフターゲット効果を回避するような特異性の高い人工核酸の合成

・標的分子の検出など研究用ツールとしても有用な人工核酸を開発

スクリーニング手法のデザイン・スクリーニング

・従来法に比べ迅速かつ低コストでスクリーニングを実施可能

・細胞内（核内）移行性アプタマーを研究用ツールやデリバリーツールとして利用

・スクリーニング手法をデザインすることで様々な標的に対してシード分子を創出可能

これらを有機的に推進することで核酸医薬開発の進展に貢献する