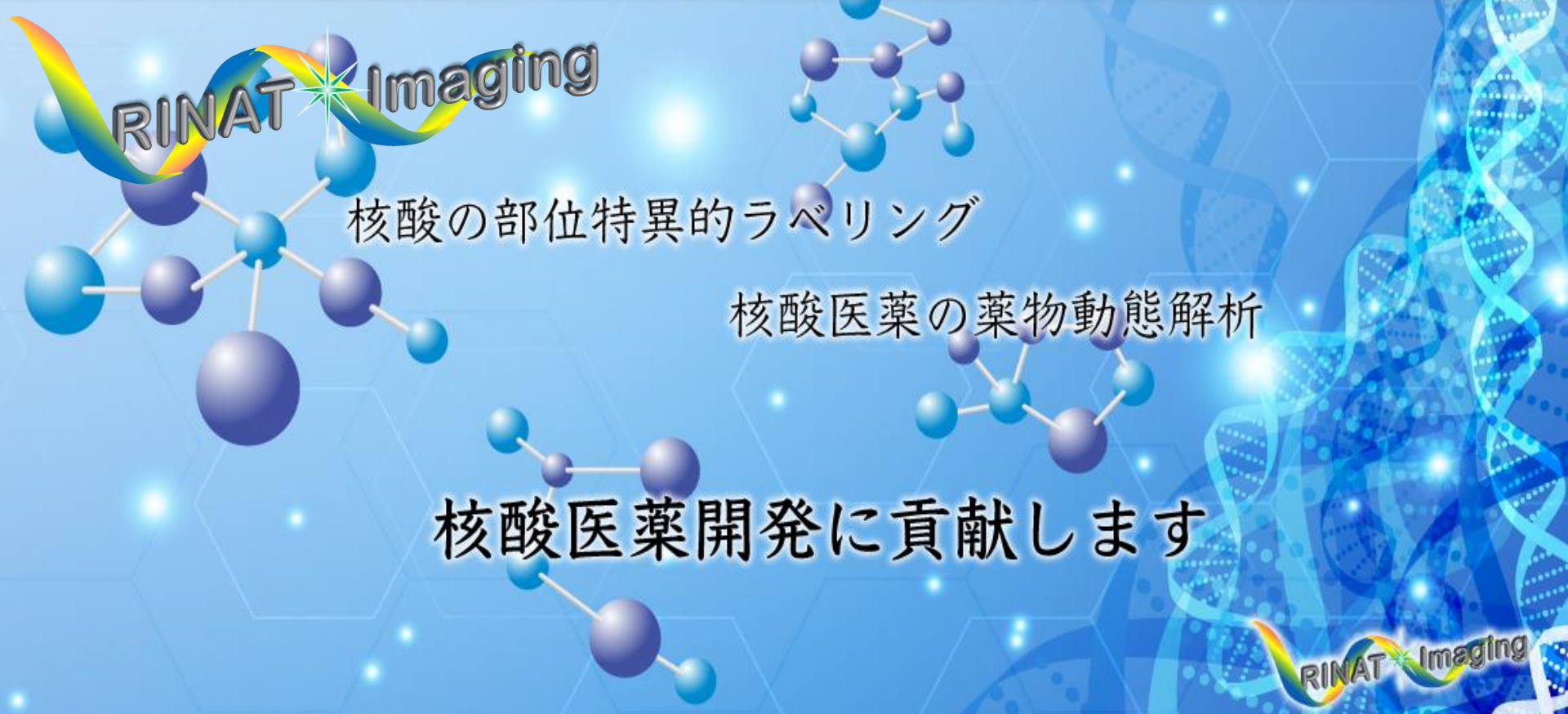




核酸の部位特異的ラベリング

核酸医薬の薬物動態解析

核酸医薬開発に貢献します

RI-Labeled Nucleic Acid Therapeutics Imaging

核酸医薬の体内動態研究のための、部位および塩基特異的な放射標識法

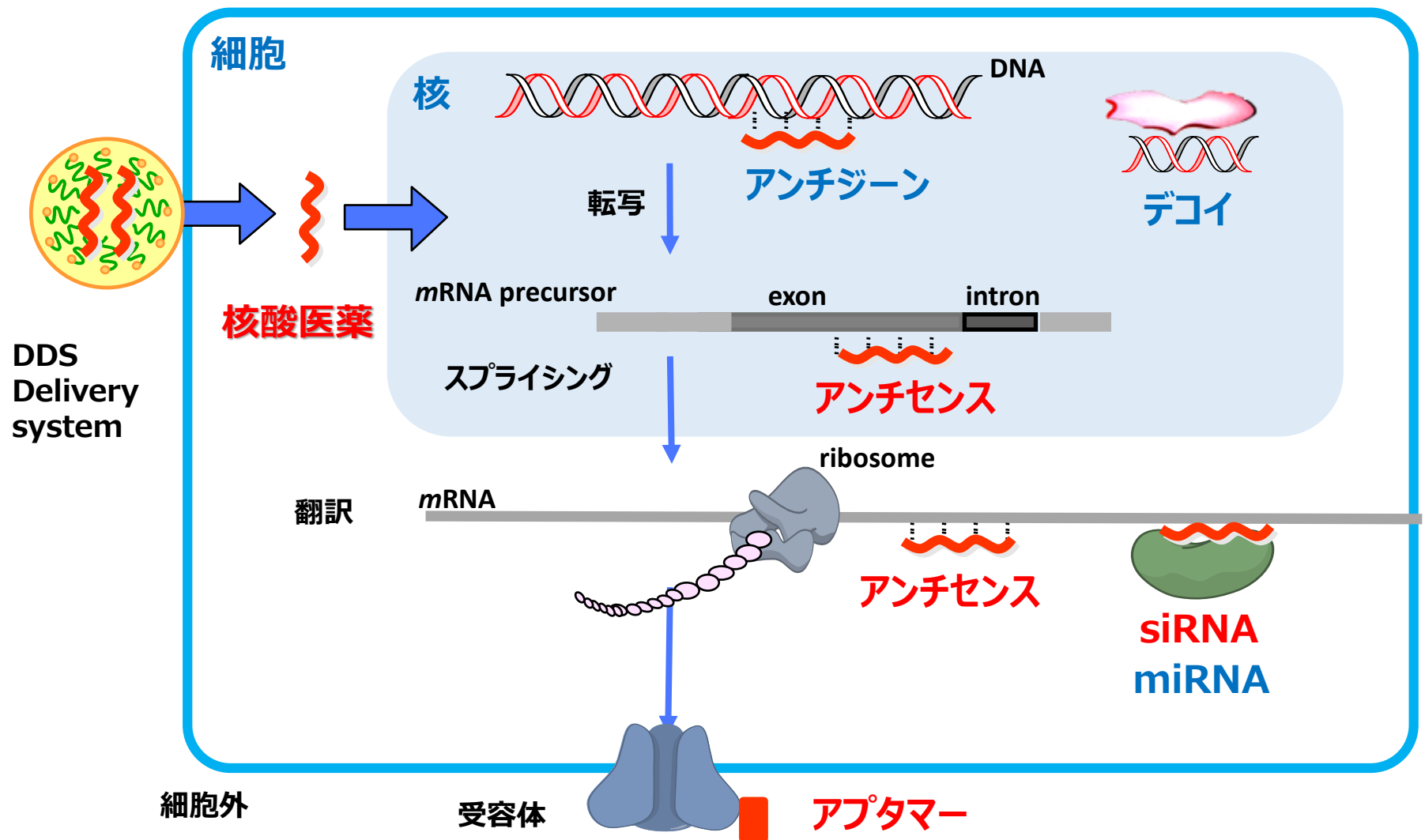
CTO 佐々木茂貴

会社概要

会社名	RINAT Imaging
代表取締役	田中 義紀 (CEO)
取締役	佐々木 茂貴 (CTO)
本社	福岡県久留米市百年公園1番1号
設立日	令和元年7月1日

- 核酸の所望の位置をラジオアイソトープを含め様々な官能基で化学修飾できる画期的な技術のビジネス展開を目的にした、九大発のベンチャー企業です。
- 核酸医薬の特定の部位の、グアノシン、アデノシン、シトシンを塩基選択的にラジオアイソトープ標識化できる技術を通じて、核酸医薬候補の正確な薬物動態の追跡を可能にします。
- 開発初期段階から動態解析を行うことで、核酸医薬開発のスピードアップ、低コスト化に貢献することを、目的にしています。
- 現在、SPECTおよびPETによるin vivo imaging 技術への展開を検討中です。

核酸医薬の特徴



- バイオ医薬品である抗体医薬品とは異なり化学合成品
- 細胞膜を通過し細胞内核酸をターゲットにする点が特徴
- 遺伝子に直接作用して治療効果を発揮する

臨床試験中および実用化された核酸医薬（2020年9月）

国内外で活発な臨床開発

Classification	Name (trade mark)	target	Clinical trial	対象疾患
Antisense	Mipomersen (Kynamro)	ApoB	2013 US	家族性高コレステロール血症
	Eteplirsen (Exondys 51)	DMD exon 51	2016 US	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）
	Nusinersen (Spinraza)	SMN2 intron 7	2016 US 2017 EU, JP	脊髄性筋萎縮症
	Inotersen (Tegsedi)	TTR	2018 EU 2018 US	トランスサイレチン型 家族性アミロイドーシス
	Volanesorsen (Waylivra)	ApoCIII	2019 EU	家族性 高カイロミクロン血症
	Volanesorsen (Waylivra)	ApoC-III	2019 EU	高トリグリセライド血症
	Golodirsen (Vyondys 53)	DMD exon 53	2019 US	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）
	RG6042/IONIS-HTTRx	mHTT	Phase III	ハンチントン病
	Sepofarsen/QR-110	CEP290 Pre-mRNA	Phase III	レーバー先天性黒内障タイプ10
	Custirsen/OGX-011	clusterin	Phase III	転移前立腺がん
	Viltolarsen (Viltepso) (日本新薬)	DMD exon 53	2020 JP 2020 US	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）
	DS-5141 (第一三共)	DMD exon 45	Phase 1/2	デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）
siRNA	Patisiran (Ontattro)	TTR	2018 US, EU 2019 JP	トランスサイレチン型 家族性アミロイドーシス
	Givosiran	ALAS1	2019 US 2020 EU	肝性ポルフィリン症
	Lumasiran	glycolate oxidase	Phase III	原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型
	Inclisiran	PCSK9	Phase III	高コレステロール血症
	QPI-1007	caspase 2	Phase III	非動脈炎性前部虚血性視神経症
	Tivanisiran (SYL1001)	TRPV1	Phase III	ドライアイ
Aptamer	Pegaptanib (Macugen) 2019 販売停止	VEGF	2004 US 2006 EU 2009 JP	加齢黄斑変性症
Decoy	AMG0101	NF-κB	Phase III	アトピー性皮膚炎
CpG oligo	CpG1018(Helplisav-B)	TLR9 agonist	2017 US	B型肝炎

現在

遺伝性疾患

核酸医薬が分布しやすい肝臓

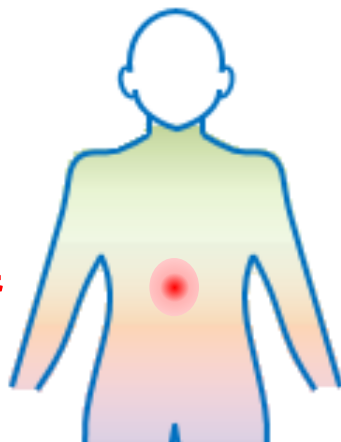


疾患ニーズ

癌など、より一般的な疾患

送達の困難な臓器、癌・脳など

治療目的臓器



核酸医薬 DNA, RNA類似化学構造



体内での代謝分解

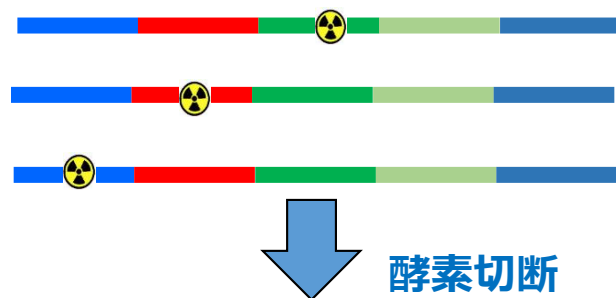


代謝分解物は広く分布

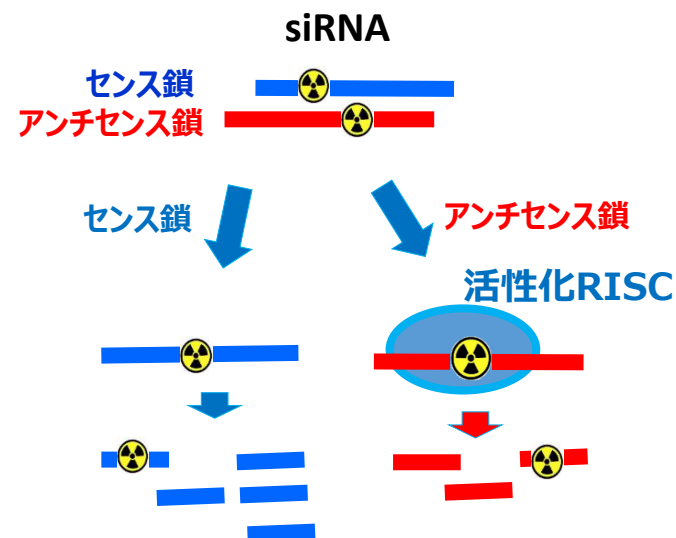
目的以外の臓器への分布は副作用の原因となる

核酸医薬そのものの高感度な追跡技術が必要

ラジオアイソトープ標識核酸による核酸医薬動態解析

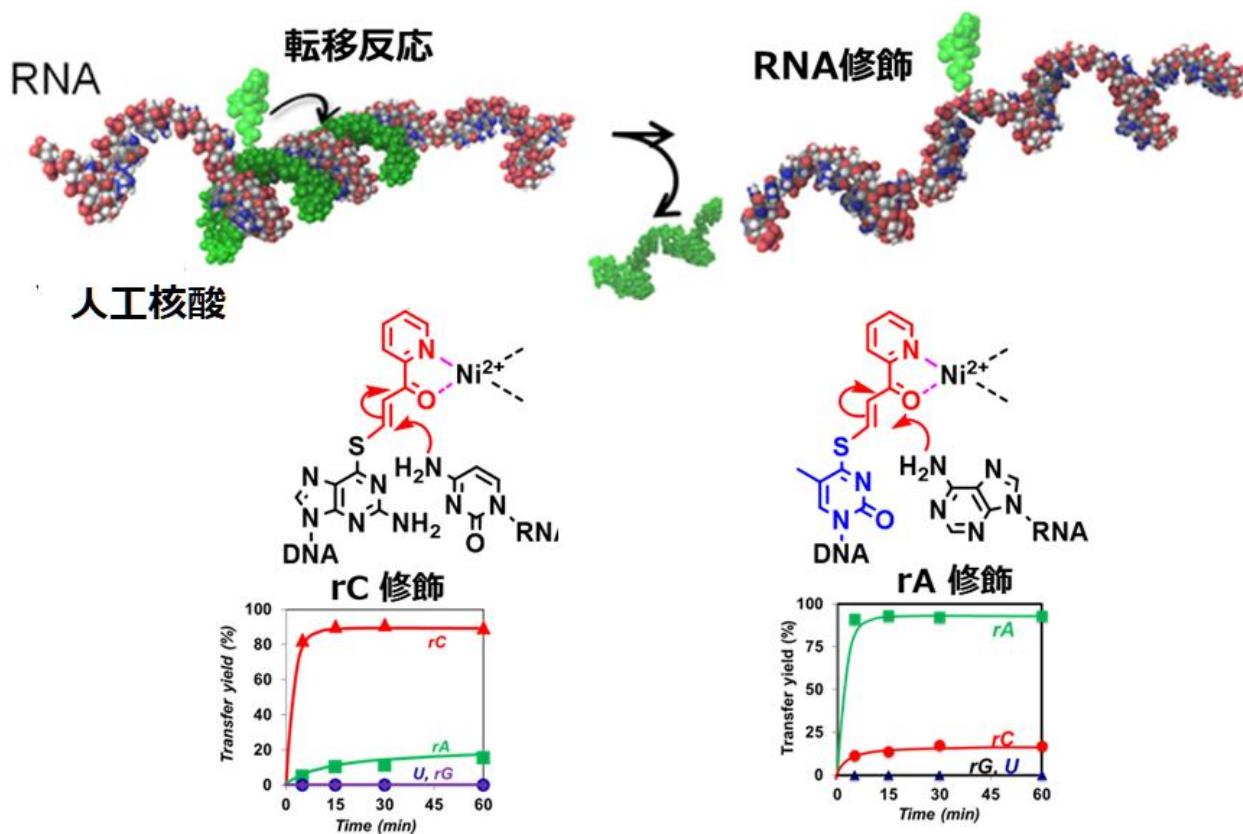


標識位置の違う核酸のそれぞれ断片を追跡



センス鎖とアンチセンス鎖の動態を区別して追跡

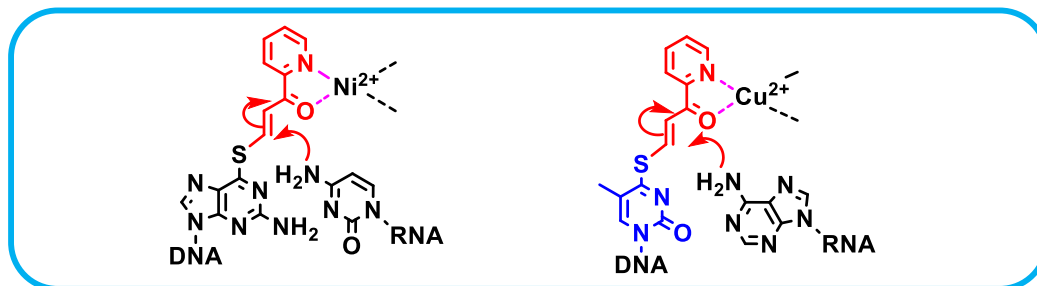
基礎技術：配列特異的シトシン、アデニンの化学修飾



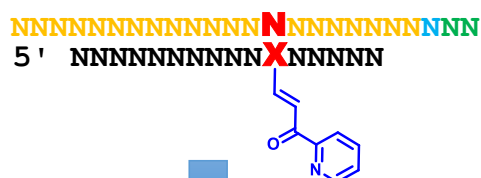
特徴

- 核酸医薬の候補そのものを標識化できる
- 位置の違う標識体の合成容易
- 狙った位置のアデニン、シトシン、グアニンを特異的に化学修飾
- 迅速な反応・精製

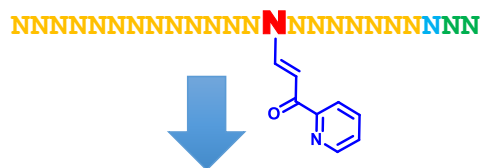
RNA 内部の配列・塩基選択的な放射ラベル化



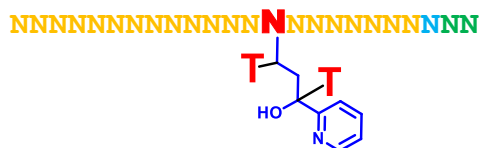
① 標的RNAとハイブリダイゼーション



② 官能基転移によるrc および rAの選択的化学修飾



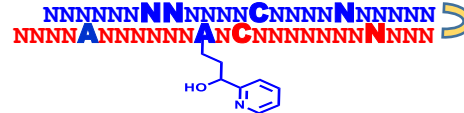
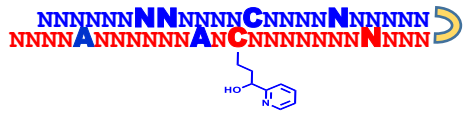
③ NaBT₄還元によるRNAのトリチウムラベル化



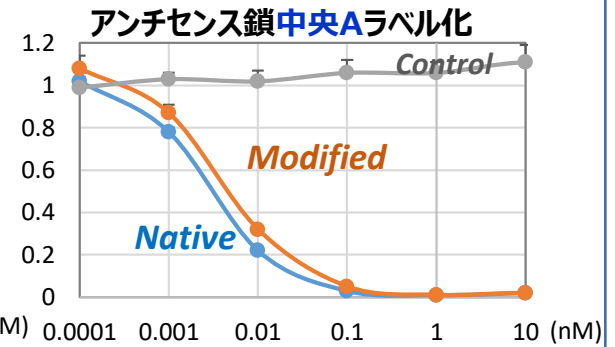
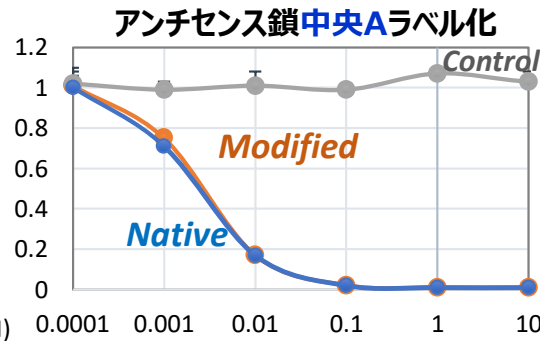
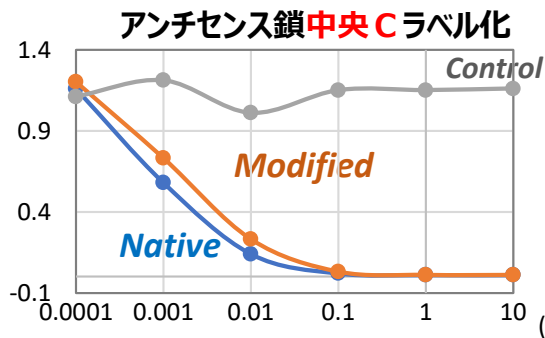
トリチウムラベル化実施例

アンチセンス鎖修飾siRNAの*in vitro*阻害効果

ループ有り



ループ無し



アンチセンス鎖のラベル化構造はsiRNAの阻害効果に影響を与えない。

siRNA 核酸医薬の特異的トリチウムラベル化例

アンチセンスC鎖ラベル



アンチセンス鎖3'側Aラベル化



センス鎖Cラベル化

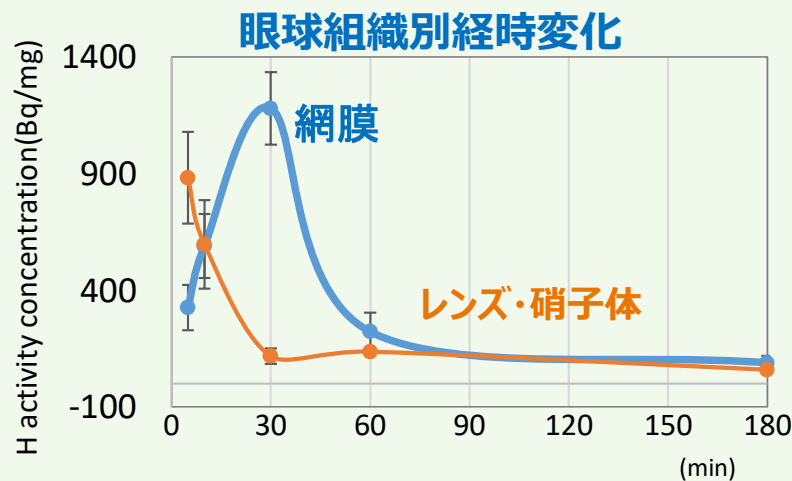
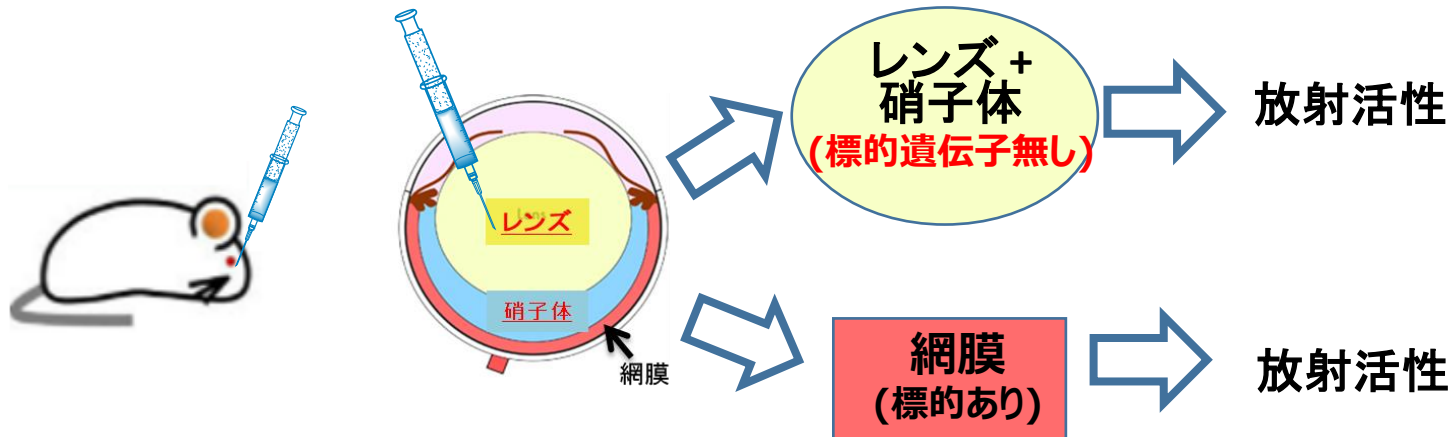


アンチセンス鎖中央Aラベル化

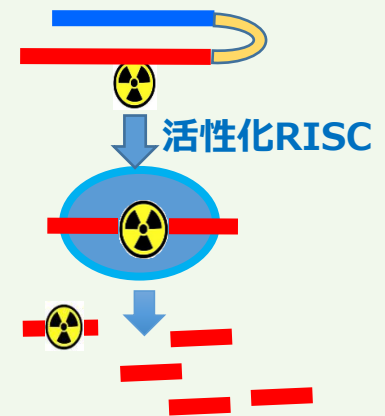
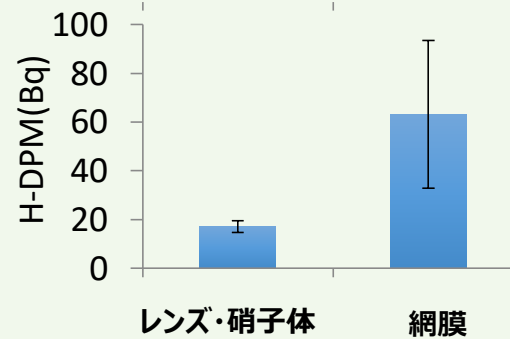


マウス体内動態実験実施例

アンチセンス鎖ラベル化ボナック核酸の眼球内投与後の放射能経時変化



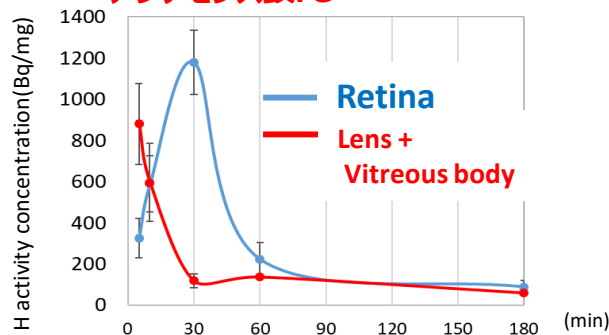
免疫沈降により単離した RISC 成分の放射能



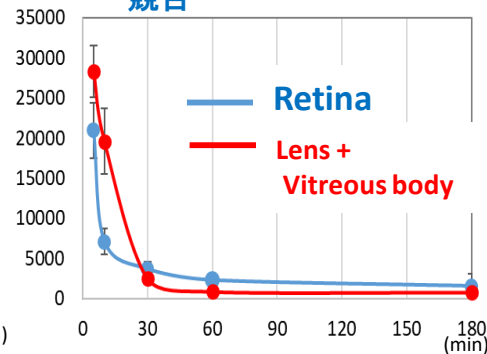
マウス体内動態実験実施例



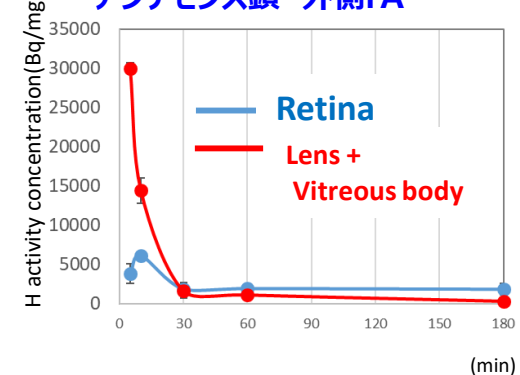
アンチセンス鎖rC



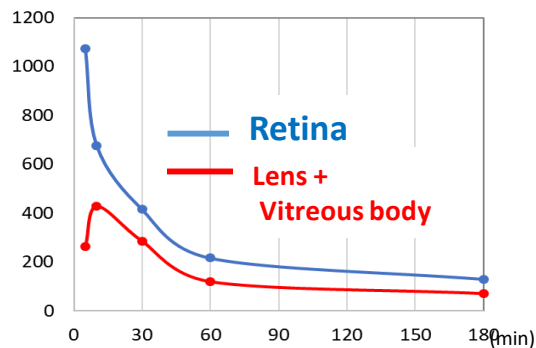
競合



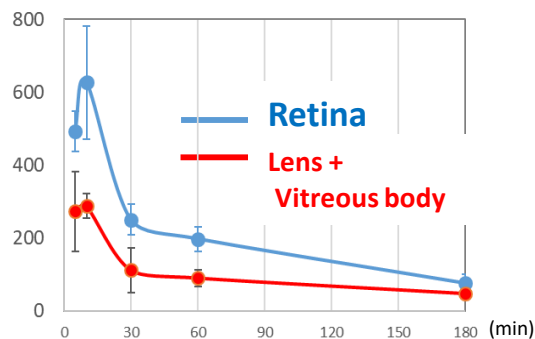
アンチセンス鎖 外側rA



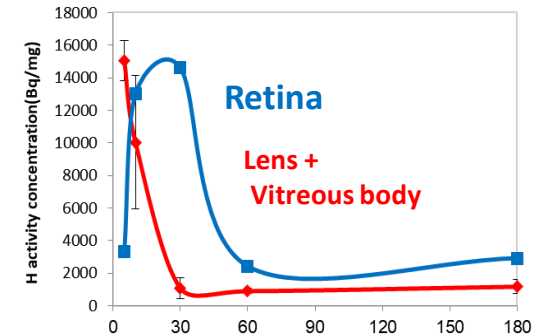
センス鎖rC



ループ構造のない核酸医薬rC



アンチセンス鎖内側rA



➡ siRNAの選択的トリチウムラベル化位置の違いによる組織別分布の違い



(株) RINAT Imaging

核酸医薬ラベル化技術概要

1. RNAの所望の内部位置をトリチウムラベル化
2. 1本鎖RNAのみならず、ヘアピン構造のRNAもラベル化可能
3. DNA鎖のラベル化
4. 長鎖の1本鎖RNAの内部位置のラベル化
5. 2'-OMe、2'-F 修飾RNAのラベル化
6. ホスホロチオエート修飾RNAのラベル化

特徴

1. 合成済みの、化学修飾核酸医薬リードのラベル化
2. 迅速で低コストのラベル化
3. 長鎖のmRNAの内部位置のラベル化

拡張中

SPECTおよびPETイメージング用短半減期の放射性核種によるラベル化