

Silent running: the race to the clinic

RNA 干渉の臨床応用を競う沈黙のランナーたち

Nature Vol.442(614-615)/10 August 2006

遺伝子の発現を抑制する技術に対するバイオテック企業の投資がにわかに活発化している。Erika Checkが調査した。

沈黙は金なり。少なくとも米国のバイオテック企業2社はそうあってほしいと考えている。これらの企業は、遺伝子の発現を抑制して「沈黙」させる方法を臨床現場へ導入することで、利益をあげようとしているのだ。この技術を使えば、ウイルス疾患からがんに至るあらゆる疾患の治療法を開発できると両社は主張している。

この技術とはRNA干渉(RNAi)のことで、安全かつ有効に遺伝子発現を抑制する方法の1つになると考えられている。まだ揺籃期の技術ではあるが、バイオテック業界に多大な利益をもたらす「打ち出の小槌」になる可能性が高いとみる関係者は多い。

「インパクトのある市場部門となるまでに少し時間がかかるが、とても大きな規模になる可能性を秘めています」。こう語るのは、Morgan Stanley社(米国ニューヨーク)のアナリスト Sapna Srivastava だ。

事業資金の潤沢な Alnylam Pharmaceuticals 社(米国マサチューセッツ州ケンブリッジ)と Sirna Therapeutics 社(米国コロラド州ボルダー)の2社が、今のところ、この分野でトップを走っている。両社は知的財産権をめぐる一騎打ちを演じており、また一方で RNAi の可能性を見込んで資本を投下しようと、それぞれが企業提携を積極的に進めてきている。

この勢力争いの成り行きを研究者たちは注意深く見守っている。RNAi は生

物にもともとある仕組みであり、一部の生物においてはウイルスと戦ったり遺伝子機能を破壊したりする役割を果たすと考えられている。RNAi は植物で初めて発見され、その後まもなく線虫やショウジョウバエといった生物でも見つかった。2000年には、ノーベル賞受賞者の Phillip Sharp (マサチューセッツ工科大学、米国ケンブリッジ)を含む4人の科学者チームが、ショウジョウバエで RNAi の背後にある分子機構を解明した¹。その翌年には、このうちの1人で、当時マックス・プランク生物物理化学研究所(ドイツ・ゲッティンゲン)にいた Thomas Tuschl が、哺乳類に RNAi を使うための技術を開発した²。その結果、この4人の科学者は Alnylam 社を2002年に設立した。

Alnylam 社は RNAi の利用に関する Tuschl の重要な特許を利用することができ、なおかつ、創立にあたった研究チームの科学的信用は絶大であったため、同社は「ロケット発進」を果たした。Alnylam 社は創業以来5000万ドルをベンチャーキャピタルから調達し、1億ドルを公募増資で調達した。1株当たりの株価は当初の6ドルから13ドル近くまで上昇し、Merck、Medtronic、Novartis の各社との取引で約1億ドルを儲けた。

昨年9月に調印された Novartis 社との取引は、1つの転換点になったと業界では受け止められた。もし Alnylam 社が汎発性インフルエンザのような疾患

の治療用リード化合物を開発できれば、最大7億ドルを手にするという内容で、当時この分野では間違いなく最大規模の取引だった。「バイオテックの歴史上で最も重要な新薬探索事業提携の1つでした」と Alnylam 社の最高経営責任者 John Maraganore はいう。

これに対して Alnylam 社のライバルである Sirna 社の台頭ぶりは、かなり地味だった。Sirna 社は当初、ノーベル賞受賞者である Thomas Cech によって Ribozyme Pharmaceuticals という名称で1993年に創立された。Cech は当時、コロラド大学ボルダー校(米国)で生化学を研究していたが、現在はハーワード・ヒューズ医学研究所(米国メリーランド州チェビーチェース)の所長を務めている。

Ribozyme Pharmaceuticals 社は、治療に用いるリボザイムという RNA 酵素の開発に力を注いだ。同社は1996年にナスダックに上場したが、2002年には上場廃止寸前まで追い込まれた。当時、がんとC型肝炎を治療するためのリボザイムの臨床試験で思わしい結果が得られず、株価が下落したのである。

会社の生き残りのため、同社の研究者たちは RNAi に目を向けて最後の望みを賭けた。その後まもなく同社は4800万ドルをベンチャーキャピタルから調達し、社名を Sirna に変更し、RNAi 企業に衣替えした。400万ドルだった同社の時価総額は、3億7500万ドルを超えるに至った。Alnylam 社の

成功を受けて、Sirna 社もこの 5 月に GlaxoSmithKline 社との取引を発表した。これにより同社が 4 種類の呼吸器系疾患の治療薬開発に成功すれば、最大 7 億ドルの利益を手にする可能性がある。

RNAi 技術への大手製薬会社の参画は、RNAi 技術をめぐる将来が楽観視されていることの証だ。「RNAi は低分子とタンパク質に続く第 3 の薬剤標的だ、と製薬会社は考えています」と Srivastava は話す。

RNAi 療法には将来性があるが、いまだに薬剤送達という重要なハードルを越えられないでいる。RNAi 法では、目的の遺伝子に干渉してその発現を抑制させる短い RNA 断片を、体内に送り込む。しかし RNA は免疫系によってすばやく破壊されてしまうため、RNA を細胞内の標的遺伝子まで確実に送り届けることはむずかしい。Sirna 社と Alnylam 社は競ってこの問題に取り組んでおり、対象とする標的細胞へ薬剤を送り届ける「全身送達」という難問を解決しようとしている。

Sirna 社は、自社製の薬剤分子に大幅な化学修飾を施して、脂質ナノ粒子を使った送達系を開発した。このナノ粒子は実質的に RNA を保護する脂質外被であり、RNA が細胞膜を通過するのを助ける。同社では、この送達系の臨床試験を早ければこの秋にでも実施する計画である。

一方 Alnylam 社も、さまざまな送達パッケージの試験を実施し、この 3 月には、その 1 つについて有望な結果が得られたことを発表した。同社の研究員たちは、脂肪球の中に RNA を封じ込めた送達系を開発し、この薬剤をサルに注射して、コレステロールを作り出す遺伝子の発現を抑制することに成功した。この結果を報告した論文³では、全身投与した RNAi が霊長類で有効に働く可能性が初めて示された。

このような薬剤送達上の問題があるため、RNAi の最初の臨床応用研究では眼疾患が対象となった。RNA 分子を、免疫細胞との接触で破壊されることなく眼に送達できるからだ。



ナスダックでの成功を祝う Sirna Therapeutics 社の最高経営責任者 Howard Robin (中央)。

臨床試験が最初に実施されたのは、Alnylam 社でも Sirna 社でもなく、Acuity Pharmaceuticals 社 (米国ペンシルベニア州フィラデルフィア) が開発した治療薬だった。成人における失明の最大の原因の 1 つである黄斑変性症の治療法について同社の安全性試験が始まったのは、2004 年 10 月のことだった。その後、第 II 相有効性試験が完了し、同社はこの薬剤の有効性を主張しているが、全データの公表は行われていない。黄斑変性症の治療法研究では、Sirna 社もさほど遅れているわけではなく、今年末までに第 II 相試験に入ることにしている。

これに対して Alnylam 社は、Genentech 社 (米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコ) の抗体薬が新薬承認を得ると予想して黄斑変性症の治療法の開発を断念し、実際その予想は当たった (*Nature* **442**, 123; 2006 参照)。Alnylam 社の最先端の研究プログラムでは、吸入による肺への RNA の直接送達法が用いられている。この治療法については、呼吸器合胞体ウイルス感染症の治療目的で 2 件の第 I 相試験が完了しており、今年後半にはもう 1 件、汎発性インフルエンザの治療を目的とした肺の研究に取りかかることが計画されている。

その一方で Alnylam 社も Sirna 社も、知的財産に関する権利主張を新薬探索と同程度に重視している。両社そ

れぞれの前途は、どちらの会社の方法が遺伝子発現を抑制する方法として優れているか、そしてどちらがその方法に対する権利を最終的に保有するかにかかっている。Alnylam 社は、Tuschl の特許の 1 つに対する独占的ライセンスがあるから Sirna 社よりも有利だという。だが Sirna 社は、最近の技術革新によって Tuschl の特許の使用を完全に回避できたと主張している。

これまでのところ投資家たちは状況として Alnylam 社のほうが優位だとみている、と Srivastava は語り、「Novartis 社の関係者と話をしたところ、Alnylam 社との業務提携に踏み切った主な理由は知的財産にあると話してくれた」という。

Sirna 社も Alnylam 社もともに、さまざまな疾患の治療法に幅広い関心をもっており、カリフォルニア州のバイオテック大手の Genentech 社や Amgen 社 (サウザンドオークス) と同じ道を歩むことを夢見ている。

「この技術があるので、バイオテクノロジーを基盤とした大手製薬会社に発展するチャンスは十分にあると思っています」と、Sirna 社の最高経営責任者 Howard Robin は語った。 ■

1. Zamore, P. D., Tuschl, T., Sharp, P. A. & Bartel, D. P. *Cell* **101**, 25-33 (2000).

2. Elbashir, S. M. *et al. Nature* **411**, 494-498 (2001).

3. Zimmermann, T. S. *et al. Nature* **441**, 111-114 (2006).