

「治療用転写因子のメッセンジャーRNA (mRNA) 送達による変形性関節症治療」 mRNA が変形性関節症治療の核酸医薬に

1. 発表概要：

胎児期に形成される軟骨の多くは、成長期まで骨格の成長を調節するほか、関節軟骨として、生涯にわたってわたしたちが運動する際に重要な役割を果たします。さまざまな原因によって、関節軟骨が変性や傷害を受けると、変形性関節症を引き起こします。変形性関節症患者は、膝関節だけで国内に 2,530 万人以上いると推測されます。高齢化社会を迎えた現在、変形性関節症は高齢者の生活の質 (QOL) を低下させ、健康寿命を脅かす代表的な疾患ですが、根治療法は開発されていません。

東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻のハイラト アニ (Hailati Aini) 特任研究員、大庭伸介特任准教授、鄭雄一教授 (医学系兼任) と医学系研究科附属疾患生命工学センターの位高啓史特任准教授、片岡一則教授らの研究グループは、治療用転写因子の mRNA を関節内へ送達することで変形性関節症の進行を抑制できることを、動物モデルを用いて世界で初めて示しました。

本研究成果は、転写因子 mRNA を、治療に必要な遺伝子の転写を特異的に調節する新しい核酸医薬として提唱し、運動器変性疾患治療における有効性を示唆するものです。運動器領域をはじめとした各種変性疾患に対する病態修飾療法や組織再生療法への応用が期待されます。本研究の内容は、2016 年 1 月 5 日に英国科学雑誌「Scientific Reports」にオンライン版で発表されます。

2. 発表内容：

胎児期に形成される軟骨の多くは、成長期まで骨格の成長を調節するほか、関節軟骨として、生涯にわたってわたしたちが運動する際に重要な役割を果たします。関節軟骨が種々の原因により変性に陥ると、関節軟骨の「クッション」と「ちょうつがい」としての機能が失われます。これにより、変形性関節症という病態が引き起こされ、関節が動かしにくくなったり、痛みを感じるようになります。変形性関節症患者は、膝関節だけで国内に 2,530 万人以上いると推測されます。高齢化社会を迎えた現在、変形性関節症は高齢者の生活の質 (Quality of life—QOL) を低下させ、健康寿命を脅かす代表的な疾患です。

これまでの変形性関節症治療では、人工関節置換術等の外科的治療を除いて、薬物により痛みを取り除いたり、炎症を抑えたりする対症療法が主でした。変形性関節症の分子病態が次第に明らかになるにつれ、関節軟骨細胞の内部でその発症や進行に働く分子を標的にした病態修飾薬剤 (Disease-modifying osteoarthritis drugs- DMOADs) の開発が期待されております。遺伝子発現 (注 1) が細胞活動の多くを担っていることを鑑みると、治療に有効な遺伝子発現を調節する転写因子 (注 2) を細胞内で発現させることが、直接的かつ効率的な病態修飾療法の一つであると考えられます。ゲノム DNA から始まる内因性の遺伝子発現においては、蛋白質の遺伝情報をコードする DNA 領域がメッセンジャーRNA (mRNA) としてコピーされ、蛋白質合成の設計図として働きます (注 1)。そのため、DNA の段階を経ずに、目的とする蛋白質合成を細胞内で迅速に誘導するための新しい核酸医薬として、mRNA の応用が期待されています。

本研究において、治療用転写因子 mRNA の関節内送達により変形性関節症の進行を抑制できることが世界で初めて示されました。mRNA を関節軟骨へ送達する方法としては、先行研究で開発された高分子ミセル（注3）型 mRNA 送達システム（注4）を用いました。これにより、mRNA を生体に投与した際の mRNA 自体の不安定性と mRNA により惹起（じゃっき）される炎症反応が回避されます。まず、mRNA 内包高分子ミセルをマウス正常膝関節内に投与したところ、投与 24 時間後から 4 日後まで、関節軟骨細胞における mRNA 由来蛋白質の発現を確認できました。次に、変形性膝関節症を発症するモデルマウスの膝関節内に、3 日に 1 回のペースで 1 か月間、軟骨形成に働く転写因子である RUNX1（注5）の mRNA を内包した高分子ミセルを投与しました。RUNX1 mRNA 投与群の関節軟骨では、送達した mRNA に由来する RUNX1 蛋白質の発現を認め、コントロール mRNA 投与群と比べて変形性関節症の進行が有意に抑制されました（図参照）。さらに、主要な軟骨基質蛋白質の一つである II 型コラーゲン、軟骨形成に必須の転写因子 SOX9、細胞増殖マーカーである増殖細胞核抗原（Proliferating cell nuclear antigen-PCNA）の発現が高い度合いまで進んでおりました。以上の結果は、膝関節内に送達した mRNA に由来する RUNX1 蛋白質が関節軟骨内部で治療用転写因子として働くことで、軟骨細胞としての形質の維持や増殖に関わる遺伝子群の発現を調節し、変形性関節症の進行が抑制されたことを示すものです。

本研究成果は、転写因子 mRNA を、治療に必要な遺伝子の転写を特異的に調節する新しい核酸医薬として提唱し、その送達による運動器変性疾患治療の有効性を示唆するものです。運動器領域をはじめとした各種変性疾患に対する病態修飾療法や組織再生療法への応用が期待されます。なお、本研究の一部は国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」の支援によって行われました。

3. 発表雑誌：

雑誌名：Scientific Reports（オンライン版：1月5日）

論文タイトル：Messenger RNA delivery of a cartilage-anabolic transcription factor as a disease-modifying strategy for osteoarthritis treatment

著者：Hailati Aini, Keiji Itaka*, Ayano Fujisawa, Hirokuni Uchida, Satoshi Uchida, Shigeto Fukushima, Kazunori Kataoka, Taku Saito, Ung-il Chung, Shinsuke Ohba*

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2015.06.013

アブストラクト URL：<http://www.nature.com/articles/srep18743>

4. 注意事項：

日本時間 2016 年 1 月 5 日（火）午後 7 時（イギリス時間：5 日（火）午前 10 時）以前の公表は禁じられています。

5. 問い合わせ先：

研究全般について

東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

特任准教授 大庭 伸介

mRNA 送達システムに関して

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門

特任准教授 位高 啓史

6. 用語解説：

(注1) 遺伝子発現

遺伝子の情報をもとにして蛋白質が合成されることをいう。大きく分けて、転写（転写因子と基本転写装置の働きによる mRNA の合成）と、翻訳（mRNA にコピーされた遺伝暗号に基づいた蛋白質の合成）からなる。

(注2) 転写因子

ある特異的な DNA 配列を認識して結合し、DNA 上の遺伝情報を mRNA に転写する過程を調節する因子。

(注3) 高分子ミセル

親水性ポリマー（ポリエチレングリコールなど）と、疎水性や電荷をコントロールした機能性ポリマー（ポリアミノ酸誘導体など）の2つのブロックから成るブロック共重合体が凝集して形成されるナノ粒子。薬剤や核酸を内包可能で、周囲が親水性ポリマーの外殻で覆われた2層構造を有している。

(注4) 高分子ミセルによる mRNA 送達システム

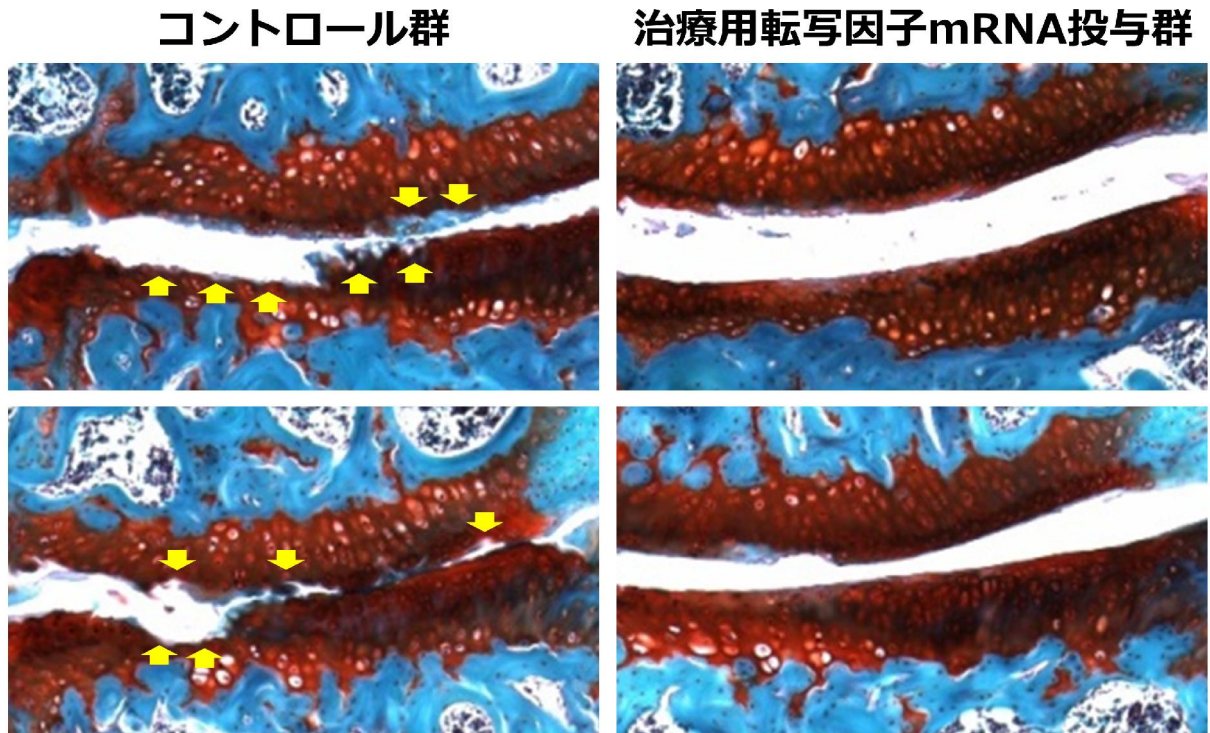
mRNA を内包した高分子ミセルを用いた mRNA 送達システム。高分子ミセルが mRNA を安定して保持する働きに加え、自然免疫機構に攻撃されずに mRNA を生体へ安全に送達し、その機能発現を誘導できることが分かっている。高分子ミセルによる mRNA 送達システムについては以下を参照：

- ▶ UTokyo Research 「脳脊髄神経系へのメッセンジャーRNA (mRNA) 送達」
<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/in-vivo-mrna-introduction-into-central-nervous-system/>
- ▶ UTokyo Research 「メッセンジャーRNA を用いた新しい遺伝子治療」
<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/a-new-system-of-gene-therapy-using-messenger-rna-mrna.html>

(注5) RUNX1 (runt-related transcription factor 1)

RUNX 遺伝子ファミリーに属する *RUNX1* 遺伝子によってコードされる転写因子。RUNX 遺伝子ファミリーには、*runt* と呼ばれる DNA 結合ドメインを介して DNA に結合する α サブユニット (RUNX1, RUNX2, RUNX3) と β サブユニット (CBFB) が存在する。 α サブユニットと β サブユニットは、両サブユニットが二量化したヘテロ二量体 (にりょうたい) を形成する。*RUNX1* は造血に必須の転写因子としてはたらくほか、軟骨形成にも関与することが分かっている。

7. 添付資料：



(図) 軟骨形成性転写因子 mRNA の関節内送達による変形性関節症の進行抑制
赤く染まっている部分が関節軟骨。コントロール群で認められる関節軟骨表面のめくれ・変性・摩耗（黄矢印）が治療用転写因子（RUNX1） mRNA 投与群で抑制されている。