

2021 年 5 月 6 日

各 位

株式会社リボミック

(コード番号：4591 東証マザーズ)

軟骨無形成症に対するアプタマー創薬の研究論文が
Science Translational Medicine に掲載

軟骨無形成症（Achondroplasia、ACH と略）は新生児約 25,000 人に対して 1 人の頻度で発生する希少疾患で、現在有効な治療法がほとんどなく、新規医薬品開発が求められている厚生労働省の指定難病です。当社は AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の支援のもと、大阪大学医学系研究科（大藺恵一教授）ならびにチェコ共和国 Masaryk 大学医学部（Pavel Krejci 教授）らのグループと ACH 治療薬の開発に関する共同研究を進めてきましたが、このたびその研究成果が米国科学誌 Science Translational Medicine に ONLINE 掲載（米国東部時間 5 月 5 日）されましたので、お知らせします。

学術誌名	Science Translational Medicine
論文タイトル	RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia
論文 URL	https://stm.sciencemag.org/content/13/592/eaba4226/tab-pdf
論文内容の骨子	当社が開発した FGF2 に対するアプタマー（RBM-007）が、ACH 患者由来の iPSC（人工多能性幹細胞）や病気を再現した動物モデルでの実験において、優れた ACH 治療薬となりうることが証明されました。

論文の詳細は、AMED ホームページ（<https://www.amed.go.jp/seika/index.html> 掲載予定）をご覧ください。

以上

【本件に関するお問い合わせ先: 財務経理部 03-3440-3745】

プレスリリース

核酸アプタマーを用いた軟骨無形成症治療薬の開発

株式会社リボミック

国立大学法人大阪大学

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

研究成果のポイント

- ・軟骨無形成症（ACH）モデルマウスと患者由来 iPS 細胞で、FGF2 阻害により骨の成長が促進された
- ・治療法のない希少疾患である軟骨無形成症（ACH）に対する治療薬の開発が期待される
- ・核酸医薬としてのアプタマーの実用化の加速に寄与する

概要

軟骨無形成症（Achondroplasia、ACH と略）は新生児約 25,000 人に対して 1 人の頻度で発生する希少疾患で、現在有効な治療法がほとんどなく、新規医薬品開発が求められている厚生労働省の指定難病です。この疾患は、線維芽細胞増殖因子（FGF）に対する受容体のひとつである FGFR3 の突然変異によって発症し、四肢短縮による低身長を主な症状とします。

我々は、ACH モデルマウス^{※1}を用いた薬理試験において、抗 FGF2 アプタマー^{※2}（RBM-007）が低身長改善効果を示すことを発見し、その作用機序を明らかにしました。また、ACH 患者由来の iPSC(人工多能性幹細胞)は軟骨細胞への分化が不全になっていますが、この iPS 細胞を試験管内で培養する際、RBM-007 を添加することにより、軟骨細胞への分化が可能となりました。さらには、免疫不全マウスにこの RBM-007 を添加した分化細胞を移植すると、マウスの体内で軟骨組織が形成されることが明らかになりました。これらの結果から、RBM-007 が ACH に対する新薬となりうることを強く示唆されました。

この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「抗 FGF2 アプタマー（RBM-007）を用いた軟骨無形成症治療薬の開発」、および創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業「抗 FGF2 アプタマーを用いた軟骨無形成症治療薬の開発」の支援により行われたもので、本研究の成果は、米国科学誌「Science Translational Medicine」に、2021 年 5 月 5 日（米国東部時間）に公開される予定です。

研究の背景

軟骨無形成症（ACH）の原因となる遺伝子は 22 種類の FGF タンパク質に対する 4 種類の FGF 受容体のひとつ FGFR3 です。遺伝様式は常染色体優性遺伝ですが、約 90%以上は新規突然変異によるものとされ、健康な両親から生まれます。患者の 95%に FGFR3 の G380R 点変異（380 番目のグリシンがアルギニンに置換される変異）をみとめます。日本では 6,000 人、世界では 250,000 人の患者が推定されております。

ACH では、FGF タンパク質の結合により変異型 FGFR3 が活性化すると骨を作るための軟骨の形成にブレーキがかかり、骨の伸長が抑制されて、低身長となります（図 1）。

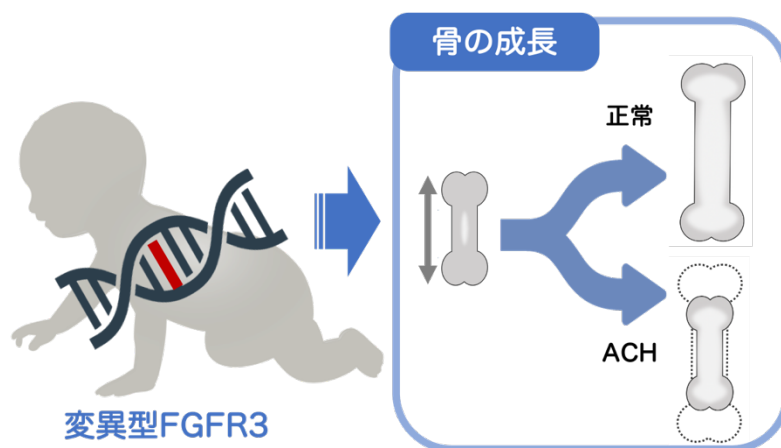


図 1. 軟骨無形成症の発症機序

そのため、FGFR3 の活性化を阻害することで、骨の伸長を回復させるような医薬品の開発が試みられています。その中で、我々は FGFR3 に結合する FGF メンバーの中でも主要なプレーヤーである FGF2 に注目し、その阻害剤が ACH の根本的な治療薬となりうるのではないかと考え本研究を実施しました。

研究の内容

今回我々は、FGF2 阻害剤として FGF2 に対する特異的 RNA アプタマー（RBM-007）を用いました。RBM-007 は 37 鎖長の RNA 分子で FGF2 に対して特異的かつ強い結合活性をもち、FGF 受容体への結合を完全に阻害することができます。

本研究では、1)軟骨細胞を用いた in vitro^{※3} 評価系、2)ACH モデルマウスを用いた in vivo^{※4} 評価系、さらに、3)ACH 患者由来の iPS 細胞を用いた in vitro/in vivo 評価系を用い、RBM-007 の効果を検証しました。その結果、

- 1)RBM-007 が FGFR3 を介したシグナル伝達を完全に遮断すること、
- 2)ACH の原因となる FGFR3 変異を移入したことによって、短縮した骨長が RBM-007 の投与による軟骨成長板の機能活性化により回復すること（図 2）、
- 3)軟骨細胞への分化能が失われた ACH 患者由来の iPS 細胞が RBM-007 の添加により軟骨細胞への分化能を回復し、移植した免疫不全マウスにおいて軟骨様組織を形成することが明らかになりました。

これらの結果から、RBM-007 は ACH に対する新規治療薬になることが期待されます。

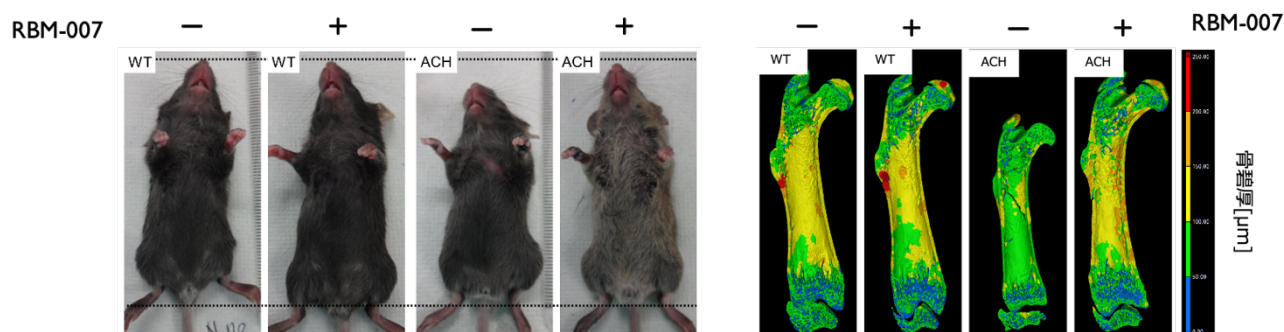


図2. ACH モデルマウスの身長と大腿骨長に対する RBM-007 投与の効果

WT は野生型のマウス、ACH は病態モデルマウスを示す。

研究成果の意義

軟骨無形成症（ACH）は未だ治療薬のない指定難病に定められている希少疾患であり、医薬品の開発が強く望まれています。本研究成果により、FGF2 阻害剤である RBM-007 が ACH モデルマウス並びに患者由来 iPS 細胞由来の骨の成長を促進させることが明らかになり、RBM-007 は新規 ACH 治療薬として有望であると考えられます。

骨の成長に重要である軟骨を形成する器官（成長板）は太い骨の端（骨幹端）にあり、成長期に活発に増殖し、思春期が終わる頃にはその働きを停止します。しかしながら、ACH の患者さんは軟骨形成が不全のため、成長期の骨の成長を伴う身長増加が見られません。そのため、ACH 治療薬は、軟骨の成長時期である幼少期から長期にわたって投与する必要がある、優れた安全性が求められます。現在、RBM-007 は米国において加齢黄斑変性症に対する第 II 相臨床試験が進行中であり、非臨床試験においても優れた安全性が確認されております。ACH に関しても、RBM-007 は治験開始に必要な準備をすべて完了し、2020 年 7 月に国内の 1 治験施設にて、RBM-007 の安全性・忍容性及び薬物動態を調べることを目的とする、第 I 相試験を開始いたしました。今後は、患者さんのために新規 ACH 治療薬の実現を目指すところです。

論文情報

掲載誌

Science Translational Medicine

タイトル

RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia

著者名

Takeshi Kimura, Michaela Bosakova, Yosuke Nonaka, Eva Hrubá, Kie Yasuda, Satoshi Futakawa, Takuo Kubota, Bohumil Fafílek, Tomas Gregor, Sara P. Abraham, Regina Gomolkova, Silvie Belaskova, Martin Pes,

Fabiana Csukasi, Ivan Duran, Masatoshi Fujiwara, Michaela Kavkova, Tomas Zikmund, Josef Kaiser, Marcela Buchtova, Deborah Krakow, Yoshikazu Nakamura, Keiichi Ozono, Pavel Krejci

DOI

10.1126/scitranslmed.aba4226

用語説明

※1 ACH モデルマウス

FGFR3 の遺伝子を ACH 疾患変異型に人為的に改変したマウス。ACH 患者と共通する低身長を示す。

※2 アプタマー

アプタマーとは、標的とするタンパク質の形状にフィットする立体構造をつくって結合し、その働きを阻害あるいは調節できる核酸分子のことです。アプタマーは、SELEX 法とよぶ人工進化技術によって、膨大な数の 1 本鎖核酸の中から標的タンパク質を「餌」にして標的に強い結合力をもつ分子を「魚釣り」と同じ原理で釣り上げて作製します。RBM-007 は FGF2 に対して特異的かつ高い親和性をもつ。RBM-007 はすでに米国において、滲出型加齢黄斑変性に対する第Ⅱ相臨床試験が実施中です。

※3 in vitro

in vitro（イン・ビトロ）とは、“試験管内で（の）”という意味で、試験管や培養器などの中でヒトや動物の組織を用いて、体内と同様の環境を人工的に作り、薬物の反応を検出する試験のことを表す。

※4 in vivo

in vivo（イン・ビボ）とは、“生体内で（の）”という意味で、マウスなどの実験動物を用い、生体内に直接被験物質を投与し、生体内や細胞内での薬物の反応を検出する試験のことを表す。

本件に関するお問い合わせ先

株式会社リボミック 広報担当

TEL：03-3440-3745

URL：<https://www.ribomic.com>

E-mail：info“AT”ribomic.com

大阪大学 医学系研究科 小児科 教授 大藺恵一

TEL：06-6879-3932

E-mail：kitano“AT”ped.med.osaka-u.ac.jp

AMED 事業に関すること

国立研究開発法人日本医療研究開発機構



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

創薬事業部 創薬企画・評価課

難治性疾患実用化研究事業 担当

E-mail : nambyo-r“AT”amed.go.jp

創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業 担当

E-mail : id3desk”AT”amed.go.jp

※E-mail は上記アドレス“AT”の部分を@に変えてください。