

核酸医薬に未来はあるのか

短期連載 第6回

開発進むmiRNA医薬

長谷川国際特許事務所 弁理士 中谷智子

御性RNAの最初と考えられている。その後、クローニングやサイズ分画RNA技術の利用などにより、miRNAの発見が進み、miRBaseには10年3月3日現在、1万5172配列が登録されている。

医療分野でmiRNAは、診断と

治療の両方の応用が期待されている。診断では、特定の疾患で特定のmiRNAレベルの変化が血液中で観察できることから、新しい血中診断マーカーとして注目されている。米国臨床試験データベース「ClinicalTrials.gov」で検索すると、がん領域や炎症・免疫疾患領域などについてmiRNAを観察する試験が行われていることがわかる。なかでも、ロゼッタ・ジェノミクス

マイクロRNA(miRNA)は21〜25ヌクレオチドからなる内因性のRNAであり、主に生体内の特定のmiRNAを標的として分解したり転写阻害することで調整機能の一部を担っている。93年に発見された低分子RNAであるmiR-1は、その翌年miR-1を調節する機能を有することが示され、これがmiRNAとして知られる低分子制

することでmiRNAの機能を阻害し、疾患を治療することが考えられている。また逆に、疾患でmiRNAのレベルが低下している場合には、標的miRNAのミミックを投与することで低下したmiRNAの機能を補強して疾患を治療することが考えられている。

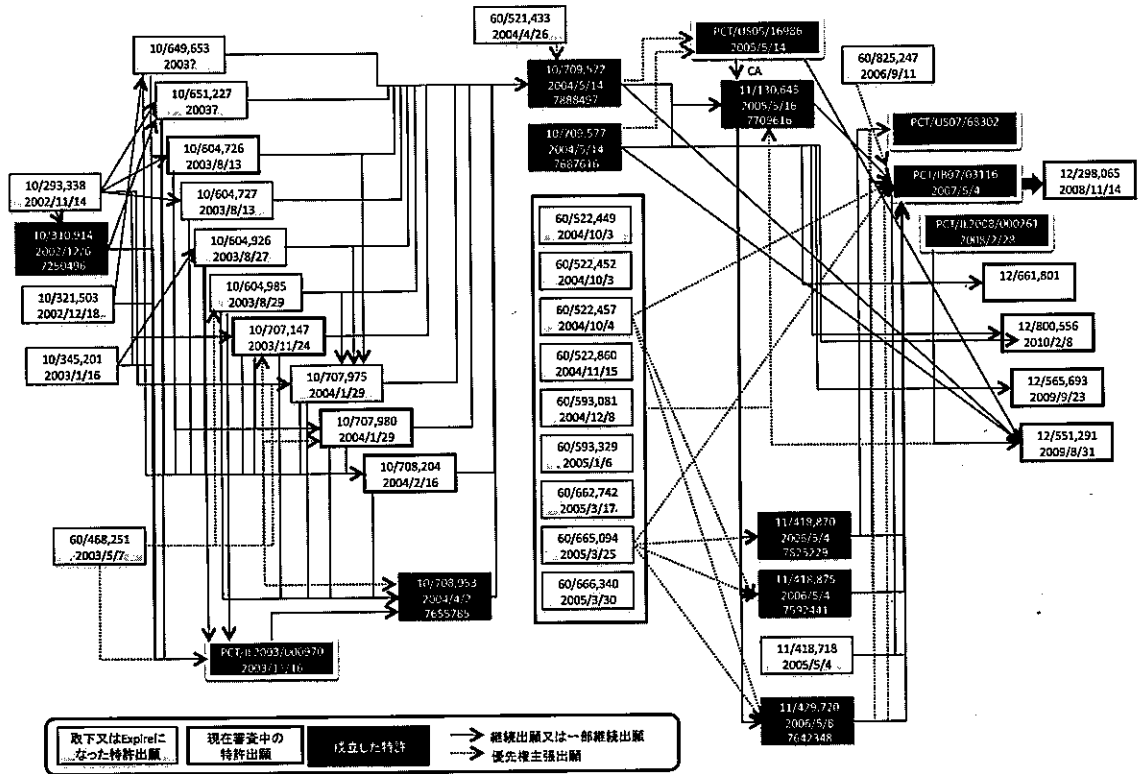
miRNAを標的とする治療薬としては前者が先に進んでおり、サントリスファーマ(S社)は、昨年9月にmiRNA122阻害剤であるミラヴィルセン(MiRC3649、HCV感染症治療薬)の前期第II相入りを発表した。

先述した通り、miRNAの発見は比較的早く、miRNAに関する基本特許は存在しないと考えられている(ただし、miRNAは構造的にsiRNAに近いことから、siRNAの基本特許に注意が必要だ)。一方で、新規のmiRNAが近年同定されてきていることから、個別のmiRNAの配列をクレームした物質特許が多数出願されている。このうち、レギュラス社、アンピオン社、R社などは非常に多数の配列を記載した特許を出願し、

そのなかから個別のmiRNAに関する特許を成立させていくという戦略を採っている。R社の米国出願ファミリーの一部を図に示す。この図から、02〜05年にかけて出願数が多く、miRNAの探索が活発であったことが窺える。R社は、これと同様の米国特許ファミリーをもう1セット出願しており、米国

でmiR18b^{*} miR21^{*} miR20b^{*} miR92b^{*} miR135b^{*} miR193b^{*} miR196b^{*} miR492^{*} miR494^{*} miR451^{*} miR527^{*} miR491^{*}を含む少なくとも17件の特許を保有している。また、レギュラスは、miR122とそのアンチセンスについて米国で特許を取得している。グラクソスミスクラインは当初ミラヴィルセンの開発についてS社と提携していたが、レギュラスのmiR122特許成立に伴い、10年2月にS社との提携を解消して、レギュラスとmiR122アンタゴニストのHCV治療薬開発について提携している。

また、miRNAを標的とした医薬を実用化するため、S社はミラヴィルセンなどで、独自の技術で



あるLNA（架橋型人工核酸RNA）を採用している。LNAは大阪大学大学院薬学研究所の今西武教授により開発された人工核酸で、核酸の糖の2位と4位を—O—CH₂—で架橋してN型に固定し安定化させたものである。この技術の特許の権利または独占的使用権はS社の親会社であるエクシコン社が保有しており、S社はエクシコンから治療用途に関する独占的ライセンスを受けている。この

技術を基にこれまでファイザー（疾患分野非公開）、GSK（ウイルス感染症）、シャイアー（希少遺伝子疾患）、ミラジェンセラピューティクス（循環器疾患）、エンゾンファーマシューティカル（がん）と提携して研究開発を行っている。レギュラスはantagonistの安定化に化学修飾を採用しており、コレステロール修飾したmiRNAについて米国で特許が成立している。

最後に、アルナイラム特許のmiRNAへの影響だが、例えば、日米欧3極で成立している特許には3突出が構成要件としてクレームされていることから、構造や配列

のデザインの段階でこれを考慮に入れれば回避可能と思われる。欧州ではいわゆるクローイツァー/リンマー特許などが登録されているが、現在異議申し立て中であり、審理の動向を見ながら判断することが必要である。

このようにすでに多くのmiRNAが発見され特許出願がなされ、臨床における疾患とmiRNAの関係についての研究も非常に盛んに行われていることから、今後miRNAの用途特許出願も増えると予想される。個別のmiRNAに順次特許権が付与されている状況からすると出願されたmiRNAについて登録の可能性を十分検討する必要がある。また、これらのmiRNAの出願にはmiRNAの番号が付されていないこともあるため、miRNAについて新規に開発する場合には、配列検索による特許調査を行い、特許性・侵害性の両側面からの確認が必要である。

なお、本文中の特許の説明は一部表現を変更して概略として記載している。正確なクレーム範囲などは各特許公報でご確認頂きたい。