

報道各位

 関西学院大学  
 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
 大阪大学

## — 遺伝性難病 嚢胞性線維症の治療に新たな可能性 —

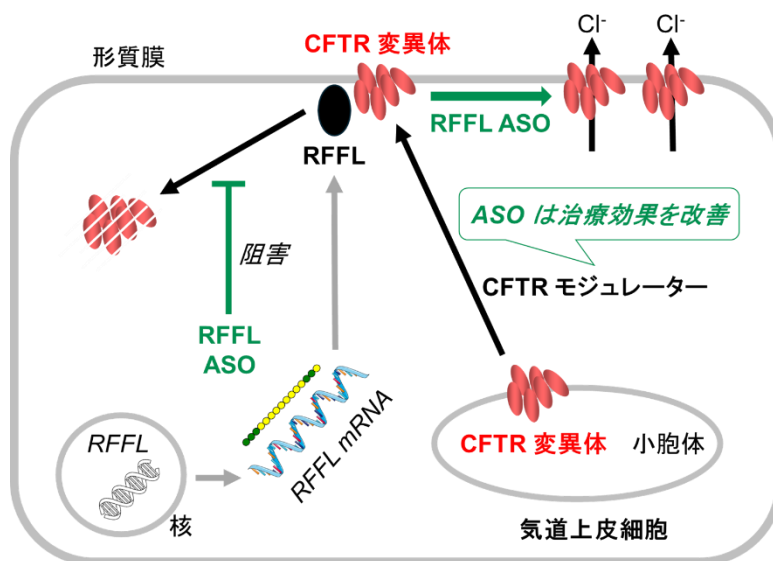
### ユビキチンリガーゼ RFFL を標的とするアンチセンス核酸の開発に成功

関西学院大学生命環境学部の沖米田司教授、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、創薬デザイン研究センター、人工核酸スクリーニングプロジェクトの笠原勇矢プロジェクトリーダー、大阪大学大学院薬学研究科の小比賀聡教授、国立医薬品食品衛生研究所の井上貴雄部長らの研究グループは、遺伝性の難病である嚢胞性線維症の治療の有効性を高めるとともに、新たな核酸医薬の創出につながる可能性を持つ核酸物質の開発に成功しました。嚢胞性線維症の原因となるタンパク質の働きを邪魔するユビキチンリガーゼ RFFL (Ring Finger and FYVE-like domain containing E3 ubiquitin protein Ligase) を標的とするアンチセンス核酸 (アンチセンスオリゴヌクレオチド, ASO) という物質で、研究チームが独自に構築したアルゴリズムと人工核酸技術を駆使することにより開発の実現に至りました。

本研究成果は、2025年10月31日に、核酸医薬・遺伝子治療分野に特化した国際学術雑誌「Molecular Therapy - Nucleic Acids」に掲載されました。

#### 本件のポイント

- ・ 本 ASO は毒性が低く、かつ生体内での安定性が高く、投与後最大 2 週間にわたり RFFL 遺伝子の発現抑制効果を維持することが確認されました。
- ・ 本 ASO が嚢胞性線維症<sup>\*1</sup>の既存の治療薬である CFTR モジュレーター<sup>\*2</sup>の効果を増強することが示されました。
- ・ 嚢胞性線維症の原因となる CFTR<sup>\*3</sup>について、本 ASO は一般的な変異体だけでなく、複数の希少変異体への有効性を示し、従来の治療が効きにくい患者への新たな核酸医薬の創出につながることを期待されます。



図：気道上皮細胞における RFFL 標的アンチセンス核酸 (RFFL ASO) の働き。RFFL ASO が CFTR 変異体の細胞内分解を抑制し、細胞膜上への機能的発現を促進することにより、CFTR モジュレーターの治療効果を増強させている。

## **背景**

嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis, CF）は遺伝性の疾患で、日本では出生約 60 万人に 1 人という稀な病気ですが、欧米では出生約 3,000 人に 1 人が発症する頻度の高い病気です。CF は第 7 染色体上に存在する CFTR という遺伝子の変異が原因ですが、RFFL は CFTR タンパク質変異体の細胞膜発現を抑制し、その分解を促進するユビキチンリガーゼ\*<sup>4</sup>で、CF の治療薬として現在臨床で使用されている CFTR モジュレーターの治療効果を妨げる因子として知られています。そのため、RFFL を抑制することは、CFTR モジュレーターの有効性を高める新たな治療戦略として注目されてきました。

## **研究成果の詳細**

本研究では、肝臓などへの毒性が低く、かつ高い標的選択性（薬剤が特定の部位に作用する能力）と有効性を兼ね備えた ASO\*<sup>5</sup>を、独自に構築したアルゴリズムに基づき設計しました。また、人工核酸技術を組み合わせることで、標的 mRNA への結合力を高め、生体内での安定性と効果の向上を実現しました。実際に、研究チームが開発した ASO は投与後最大 2 週間にわたり RFFL 遺伝子の発現抑制効果を維持することが確認されました。

また、CF 患者由来の気道上皮細胞を用いた実験では、本 ASO が CFTR 変異体の細胞内分解を抑制し、細胞膜上への機能的発現を促進することにより、CFTR モジュレーターの治療効果を増強させることが示されました。この有効性は既存の治療法では反応が鈍い希少な CFTR 変異を有する細胞モデルにおいても確認されました。さらに特筆するべきは、一部の症例では本 ASO 単独でもモジュレーター治療と同等の効果を発揮した点であり、今後の CF 治療の可能性が拡大されることを示唆しています。

## **今後の展望**

本研究成果は、RFFL を標的とする ASO が一般的な CFTR 変異体（ΔF508）を有する CF 患者にとどまらず、希少な変異体を有する患者にも有効であることを示すとともに、CF の新たな核酸医薬\*<sup>6</sup>の創出につながることを期待されます。

## **研究助成**

本研究は科学研究費助成事業（19H05300, 21H00294）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、公益信託 加藤記念難病研究助成基金などの支援を受け実施されました。

## **論文情報**

掲載誌：Molecular Therapy - Nucleic Acids

論文タイトル：Antisense oligonucleotide targeting the E3 ligase RFFL potentiates CFTR modulator efficacy in CF primary bronchial epithelial cells

著者：Daichi Hinata, Yukari Kai, Ryosuke Fukuda, Yuka Kamada, Yuuya Kasahara, Kiyomi Sasaki, Tokuyuki Yoshida, Satoshi Obika, Takao Inoue, Tsukasa Okiyoneda

DOI：10.1016/j.omtn.2025.102756

[https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/fulltext/S2162-2531\(25\)00310-5](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/fulltext/S2162-2531(25)00310-5)

## **特許**

PCT/JP2025/030698 国際出願中

## 用語解説

\*<sup>1</sup> 嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis, CF）：主に CFTR 遺伝子の変異により引き起こされる遺伝性疾患で、気道や消化管などにおいて粘液の粘性が異常に高まり、慢性の呼吸器感染や膵機能不全などを引き起こす。特に欧米に多く見られるが、日本を含むアジアでも稀に発症する。

\*<sup>2</sup> CFTR モジュレーター：CF の原因である CFTR タンパク質の機能異常に対して、タンパク質のフォールディング（折りたたみ）や膜上への輸送、チャネル活性を回復させることを目的とした分子標的治療薬。elexacaftor、tezacaftor、ivacaftor などの薬剤が代表例で、組み合わせて使用されることが多い。

\*<sup>3</sup> CFTR：Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator の略。膜タンパク質の一種で、構造異常があると嚢胞性線維症と呼ばれる遺伝性疾患の原因となる。CFTR は主に気道や消化管などの上皮細胞の細胞膜に発現し、クロライドイオンの膜輸送を調節する機能を持つ。

\*<sup>4</sup> ユビキチンリガーゼ：特定のタンパク質にユビキチン（Ubiquitin）と呼ばれる小さなタンパク質を共有結合させる酵素。このプロセスはユビキチン化と呼ばれ、主にタンパク質の分解促進に関与する。

\*<sup>5</sup> ASO（アンチセンスオリゴヌクレオチド）：特定の mRNA 配列に対して相補的に結合する短鎖の一本鎖核酸分子で、標的遺伝子の発現を抑制する役割を持つ。RNA の分解促進やスプライシング制御などを通じて疾患関連タンパク質の生成を制御することができる。

\*<sup>6</sup> 核酸医薬：DNA や RNA といった核酸分子を基盤とした医薬品で、タンパク質や酵素ではなく遺伝情報レベルに働きかけることで、特定の遺伝子やその産物の機能を制御する。アンチセンス核酸、siRNA、mRNA ワクチンなどが含まれる。

## 本件に関するお問い合わせ先

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

お問い合わせフォーム：<https://www.nibn.go.jp/contact/index.html>