

令和3年2月5日

学校法人 千葉工業大学

学校法人 北海道医療大学

国立大学法人 横浜国立大学

株式会社 アドバンジェン

脱毛因子 FGF5 のはたらきを阻害する人工 RNA を開発 —新しい育毛剤の成分として期待—

■ 概要 ■

千葉工業大学(学長 松井孝典)(以下「千葉工大」という)先進工学部 生命科学科 坂本泰一 教授は、株式会社 アドバンジェン(代表取締役社長 小池浩一郎)(以下「アドバンジェン」という)山本昌邦博士、北海道医療大学の堀内正隆 准教授、横浜国立大学の田中陽一郎 博士らとの共同研究で線維芽細胞増殖因子 FGF5^{注1)}のはたらきを阻害する人工 RNA(RNA アプタマー^{注2)})を開発しました。

FGF5 は、毛周期において脱毛を誘導するタンパク質であり、がん細胞においてはがん化を促進することも報告されています。私たちは、ヒト FGF5 の阻害剤を開発するために、試験管内分子進化法(SELEX 法^{注3)})とよばれる手法を用いて、FGF5 に高い親和性と特異性を持つ新規 RNA アプタマーを取得することに成功しました。さらに、このアプタマーが、FGF5 により誘導される細胞増殖を阻害することを明らかにしました。従って、この RNA アプタマーは、育毛剤および FGF5 に関連する疾患の治療薬となることが期待されます。なお、この研究の詳細は、Springer Nature が発行する学術雑誌 *Scientific Reports* に 2 月 3 日付けで掲載されました。

本成果は、国立研究開発法人 科学技術振興機構 JST の研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)の研究課題名:「人工核酸の応用による科学的に裏付けされた革新的育毛剤の開発」と、部分的に研究課題名:「機能性核酸のデリバリー技術の確立による効果的な育毛剤の開発」の支援を受けて得られました。

■ 研究の社会的背景と経緯 ■

超高齢者社会の到来とともに育毛剤への需要は高まり、様々な育毛剤が市販されています。消費者も自分の悩みに応えてくれそうな育毛剤を積極的に選択し活用しようとしています。一方、毛髪の成長についての研究が進み、線維芽細胞増殖因子の一つである FGF5 遺伝子の変異が毛髪の成長を促進することが明らかとなりました。実際に、自然変異により FGF5 のはたらきが抑制されたアンゴラウサギの毛は長くなることが知られています(図1)。

アドバンジェンでは、この FGF5 に注目して FGF5 のはたらきを抑える育毛剤の開発をおこなってきています。一方、千葉工大の坂本教授らのグループは、10 年以上にわたってアプタマー医薬品の開発のための

基礎研究をおこなってきており、アプタマー医薬品が作用するメカニズムを明らかにしてきました。現在、アプタマー医薬品は、次世代型分子標的薬として注目されており、世界中で様々な疾患に対して前臨床試験、臨床試験がおこなわれています。

そこで今回、千葉工大の坂本教授、アドバンジェンの山本博士、北海道医療大学の堀内准教授、横浜国立大学の田中博士らと研究グループをつくり、このFGF5の働きを抑えるRNAアプタマーを開発し、効果の高い育毛剤を開発することを試みました。

■ 研究の内容 ■

毛は生えて抜け落ちることを繰り返して、この周期を毛周期と呼んでいます(図2)。この毛周期において、FGF5が成長期から退行期へのスイッチとなっていることが明らかになっています。毛周期の成長期の終わりに、外毛根鞘とよばれる部位でFGF5が生産され、これが毛乳頭のFGF受容体に結合することで脱毛が起こると言われています。つまり、FGF5が毛乳頭へ働きかけ、脱毛シグナルを出させているのです。本研究では、このFGF5のはたらきを抑えることによって、脱毛シグナルを抑え抜け毛を抑制し、毛髪がより長期間頭皮に留まることによって、より長く成長し続けることを目指しています。

今回、SELEX法によって7種類のRNAアプタマーが得られましたが、それらはFGF5によって誘導される細胞増殖を効果的に抑制することが明らかとなりました。RNAアプタマーとFGF5の結合は非常に強く、RNAアプタマーが結合することにより、FGF5はFGF受容体に結合できなくなることがわかりました。また、RNAアプタマーと他のFGFタンパク質との相互作用を調べたところ、FGF5以外のFGFには結合しませんでした。これは、このRNAアプタマーがFGF5に対して特異的に結合することを示しており、人体に投与した場合に、他のタンパク質に作用しない、つまり副作用が少なくなることを示しています。このアプタマーは、育毛剤として非常に高いポテンシャルを持っていることが明らかとなりました。



図1 ウサギ(左)とFGF5のはたらきが抑制されたアンゴラウサギ(右)

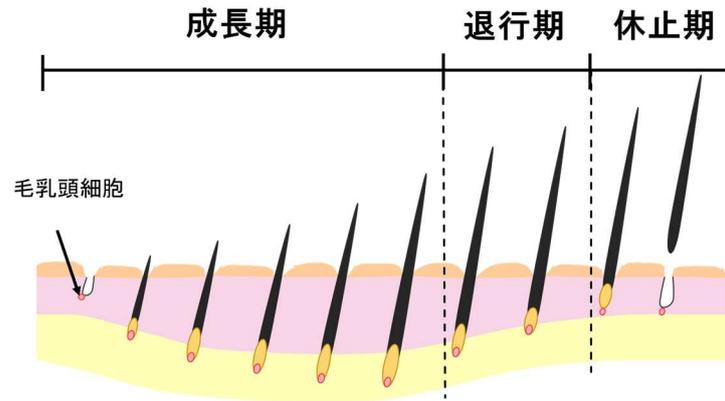


図2 毛周期

毛周期には、毛が伸びる成長期、抜ける準備をする退行期、そして抜け落ちるまでの時期である休止期がある。この周期は繰り返されている。

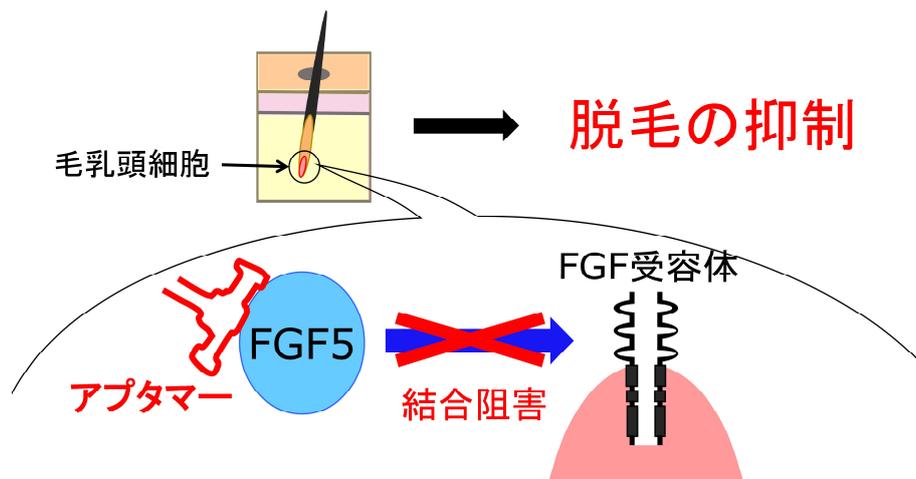


図3 RNAアプタマーによる脱毛の抑制

アプタマーは、毛乳頭細胞において脱毛シグナルとなる FGF5 と FGF 受容体の結合を阻害することによって、脱毛を抑制する。

■ 今後の展開 ■

本研究では、ヒト FGF5 に特異的に結合するRNAアプタマーを開発しました。FGF5 は、一部のがん細胞においてがん化を促進することが報告されていることから、FGF5 によって起こる疾患の治療薬としての可能性も持っています。実際に、FGF5 と同様なはたらきを持つ FGF2 を標的とした RNA アプタマーは加齢黄斑変性症などの治療薬として臨床試験が行われています。生体内での RNA アプタマーの効果を確認できれば、新たな育毛剤や治療薬となることが期待されます。

【用語の説明】

注1) FGF5

線維芽細胞増殖因子(Fibroblast growth factor)の一つである。ヒトでは、23種類のFGFが同定されており、FGF5は毛周期において脱毛を誘導することが知られている。FGF5は、毛周期の成長期の終わりに、外毛根鞘とよばれる部位でFGF5が生産され、これが毛乳頭細胞にあるFGF受容体と結合することで、成長期を終了させ、脱毛につながる休止期を誘導する。

注2) アプタマー

アプタマーはSELEX実験によって得られる核酸分子(DNAおよびRNA)で、多様な立体構造を作ることが可能であり、標的とするタンパク質に結合してその働きを阻害あるいは調節する。近年、アプタマー医薬品は抗体医薬品に代わる次世代医薬品として注目されている。

注3) SELEX 法

SELEX(Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment)実験は、*in vitro* selection法とも呼ばれる。10¹⁵種類のランダムな配列の核酸プールを作製した後、その配列プールの中から標的分子に結合する配列の選別と増幅を繰り返すことで、標的分子に非常に強く特異的に結合するアプタマーを得る。

<論文名>

“Specific inhibition of FGF5-induced cell proliferation by RNA aptamers”
(RNAアプタマーを用いて、FGF5による細胞増殖を特異的に阻害できる)

<お問い合わせ先>

坂本 泰一(サカモト タイイチ)
千葉工業大学 先進工学部 生命科学科 教授
〒275-0016 千葉県習志野市津田沼2-17-1
Tel:047-478-0317 Fax:047-478-0317
E-mail:taiichi.sakamoto@p.chibakoudai.jp

山本 昌邦(ヤマモト マサクニ)
株式会社 アドバンジェン 研究開発部部長
〒277-0005 千葉県柏市柏4-6-3 新栄ビル5階
Tel:04-7137-9195 Fax:04-7137-9196
E-mail:m.yamamoto@advangen.co.jp

堀内 正隆(ホリウチ マサタカ)

北海道医療大学 薬学部 准教授

〒 061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757

Tel:0133-23-1477 Fax:0133-23-1669

E-mail: horiuchi@hoku-iryo-u.ac.jp

田中 陽一郎(タナカ ヨウイチロウ)

横浜国立大学 機器分析評価センター 技術専門職員

〒 240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79-1

Tel:045-339-4410 Fax:045-339-4410

E-mail: tanaka-yoichiro-vw@ynu.ac.jp