

## siRNA 製剤:インクリシラン

今回はRNAワールドの話。今年9月に製造承認が下りた新しい機序のLDLコレステロール低下薬にインクリシラン(レクビオ®皮下注; 11月時点で未発売)があります。成分は**低分子のリボ核酸(RNA)**という非常に珍しいタイプの薬なのですが、今回はこの薬についての話になります。

### 1) RNAについて

新規製剤のsiRNAとは **small interfering ribonucleic acid** の略で日本語では「低分子干渉リボ核酸」と訳されるRNAになります。RNAに関しては本ニュース342号4)項でも触れていますが、改めての復習になります。RNAはリボースと呼ばれる**五炭糖**に4種類の**塩基**(ウラシル(U)、シトシン(C)、アデニン(A)、グアニン(G))の一つが結合し、それが一つの単位となって**リン酸**エステルでつながった高分子化合物になります。良く知られている古典的なRNAは次の3種類になります。

RNAの種類	サイズ	機能
メッセンジャーRNA(mRNA)	種々の大きさ	タンパク質のアミノ酸配列を指定
トランスファーRNA(tRNA)	小さい	タンパク質合成の場へアミノ酸を運搬
リボソームRNA(rRNA)	種々の大きさ	タンパク質と結合しタンパク質の合成場を形成

古典的RNAの発見以降、細胞核内にはいくつかの種類の小さなサイズのRNAが見つかり、その機能も分かってきました。以下は私の調べた範囲での小さなサイズのRNAになります。

### 2) 小さなサイズのRNA

- ①**核内低分子RNA(snRNA)**: 約150塩基。mRNAの前駆体の切断(スプライシング)に関与する。
- ②**マイクロRNA(miRNA)**: 20~25塩基の一本鎖RNA。転写後のmRNAと相補性のある部分に結合してタンパク質合成を抑制する。多少相補性が不完全であっても結合するため複数のmRNAにも作用して複数のタンパク質合成を抑制する。逆に1種類のmRNAは複数のmiRNAの制御を受けることになる。
- ③**低分子干渉RNA(siRNA)**: 21~23塩基対からなる二本鎖RNA。miRNAと同様にmRNAの相補塩基部位に結合し、かつmRNAを分解に導きタンパク質発現を強力に抑制する。この時、相手のmRNAとの完全な相補性がないと結合しないため特定のタンパク質の合成を抑制することができる。
  - 今回、製造承認がおきたインクリシランはこのタイプの低分子RNAになります。
- ④**核小体低分子RNA(snoRNA)**: 核内に存在する核小体に存在する小さなサイズのRNAで他のRNAをメチル化する等の修飾反応に関与する。

以上、同じ核酸であるDNAとは異なりRNAには様々な種類と機能があることが分かります。

### 3) RNAの医薬品への応用

なんとと言っても今年ノーベル賞を受賞したコロナウイルスのスパイクタンパク質に相当するmRNAをワクチンにしたことが上げられるでしょう。対応するウイルスmRNAを取り込ませた極微小な脂質粒子を筋注し周囲にある筋肉細胞に脂質粒子を取り込ませ、mRNAを筋肉細胞のタンパク質合成場

のリボソームに移動させて宿主のタンパク質を合成するようにウイルスタンパク質を合成させ、それが細胞外へと放出されると免疫系細胞が異物と察知して対応する免疫グロブリンや攻撃できるT細胞などを増殖させて、本物のコロナウイルスが体に侵入してきた際に攻撃してウイルスを除去しようとするワクチンになります。インフルエンザワクチンのような不活化ワクチンは感染力の無いインフルエンザウイルスの表面細胞のHA成分を取り出したタンパク質成分ですが、これを量産するには鶏の有精卵の力を利用する必要がありました。しかしmRNAワクチンはその過程を経ずに人の細胞内で異種タンパク質を合成し免疫機能を賦活するという点で非常に合理的な方法だと思われます。

しかし今回取り上げたインクリシランはコロナワクチンとも異なるRNA製剤になります。mRNAワクチンはタンパク質をコードしているためにそれなりの大きな化合物ですが、インクリシランはmRNAの極一部に対応する小さなRNAになります。

#### 4) インクリシラン(レクビオ®皮下注)「パルテリス社製」とは

ここからは添付文書やインタビューフォームからの情報になります。

##### ①LDL受容体の再利用とPCSK9の関係

血中のコレステロールを多く含む脂質タンパク質LDLは肝臓表面に発現したLDL受容体と結合した後、肝細胞内に取り込まれコレステロールを分離しコレステロールは肝細胞内で利用され、LDL受容体は肝細胞表面に移動して一定期間再利用され血中のコレステロール値は持続的に下がっていきます。しかし肝細胞に取り込まれる際に肝細胞で合成されるLDL受容体を分解するプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型(PCSK9)も含まれてしまうためにLDL受容体の再利用ができずLDLコレステロール値が下がりきらないタイプの患者さんがいます。これまでもPCSK9のモノクローナル抗体製剤(プラエト皮下注やイボキサ皮下注)がありましたが、インクリシランはPCSK9のmRNAのごく一部に相補性をもった製剤で2)項で紹介したsiRNAになるため全く別形態の皮下注射薬になります。

##### ②インクリシランの作用機序

作用機序の詳細はレクビオ®のインタビューフォームをご覧くださいのですが結構複雑なので簡単に私なりの解説を試みます。インクリシランはその構造にアセチルガラクトサミン(GalNAc)という糖を結合させており、皮下注された後その部分が肝細胞表面に発現しているある種の糖タンパク受容体(ASGPR)と結合して肝細胞内に取り込まれます。さらにアセチルガラクトサミンが外れ、siRNAの二本鎖RNAは細胞質内のある種のタンパク質と複合体(RISC)を形成します。さらに二本鎖から一本鎖RNAとなった複合体になります。その中でPCSK9のmRNAのごく一部と相補性をもった複合体(活性化型RISC)の一本鎖RNAがPCSK9のmRNAの相補部分と結合します。その時、複合体に含まれるタンパク質(アルゴノート)がPCSK9のmRNAを切断します。かくしてLDL受容体を分解するPCSK9というタンパク質が合成されなくなりLDL受容体の再利用が可能となり効率よく血中LDLコレステロール値が下がっていきます。なお活性化型RISCはmRNAを切断後も一定期間再利用されるため本剤の用法は初回投与後3ヶ月で2回目、以降6ヶ月に1回と長い間隔で皮下注することになっています。

#### 5) 新機序の薬ほど、その副作用は未知

レクビオ®皮下注には重大な副作用の記載は現時点ではありませんし、添加物もpH調節剤のみとなっているので一見問題はなさそうです。しかし新型コロナウイルスのRNA遺伝子のようにRNAは変異しやすいという印象があり、もし活性化型RISCが再利用中にそれに含まれるRNAの1つの塩基が入れ替わったり欠損したりすると他のタンパク質合成を抑制することになりかねません。そもそも対象となるPCSK9も本来の存在価値があると思われ、それを阻害するとどのような影響が将来的に体に出るのか?新機序の薬ほどその副作用は未知であるとの認識をもたねばならないと思う次第です。

(終わり)