CTO 通信

世界の最先端医薬品開発の動向を、いち早く。

医薬品開発の世界では、新たな技術やモダリティが次々と生まれ、研究開発の潮流が大きく変化しています。「CTO 通信」では、世界の最先端の技術や臨床開発の動向をいち早く取り上げ、「何が重要なのか」「医薬品開発の未来をどう変えるのか」を、NANO ホールディングスの CTO の秋永士朗が専門家の視点から速報・解説します。
世界の技術革新を継続的にウォッチし、その価値と可能性を見極めることで、当社グループの投資戦略や新たな事業機会の創出につなげていきます。

CTO 通信 | Vol. 11　2026 年 11 月 25 日

tRNA 医薬は次世代 RNA 治療モダリティとなり得るか？

—Alltrna 社 AP003 が豪州で First-in-human 第Ⅰ相試験を開始し、アカデミアからは肺送達型 tRNA の非臨床研究が Science 誌に掲載—

秋永 士朗
NANO ホールディングス株式会社 取締役 CTO 兼 NANO MRNA 株式会社 代表取締役社長

---

tRNA（transfer RNA）は、mRNA 上のコドンを読み取り、対応するアミノ酸をリボソームへ運ぶ約 75〜90 塩基のアダプター分子である。2026 年 3 月 31 日、米 Alltrna 社は、人工設計 tRNA 医薬 AP003 について、豪州の Clinical Trial Notification（CTN）制度の下で健康成人を対象とする第Ⅰ相試験を開始できる段階に至ったと発表した。これは tRNA 医薬の臨床開発における重要な節目であり、まずは第Ⅰ相試験で安全性・忍容性と薬物動態が評価され、その後の患者試験で薬理学的概念実証（PoC）が検討されることが期待される。さらに 8 月 27 日、化学修飾サプレッサーtRNA を脂質ナノ粒子（LNP）で肺に送達し、嚢胞性線維症（CF）の細胞・動物モデルおよび患者由来オルガノイドで CFTR 蛋白の発現・機能を回復させた成果が Science 誌に掲載された。本稿では作用原理、臨床開発、送達技術、事業化の論点を 2026 年 11 月 19 日時点で整理する。

■ ナンセンス変異とサプレッサーtRNA ―「第四の波」の原理

遺伝子にナンセンス変異が生じると、アミノ酸を指定するコドンが早期終止コドン(premature termination codon: PTC)に変わり、翻訳は途中で停止する。その結果、産生されるのは途中までしか翻訳されず機能を欠いた蛋白質であり、病態の根源となる。PTC に起因する疾患はデュシェンヌ型筋ジストロフィー、上記の CF、メチルマロン酸血症(MMA)、フェニルケトン尿症(PKU)など多くの遺伝子疾患で認められる。Alltrna 社はこのような疾患を「終止コドン病(Stop Codon Disease)」と総称し、遺伝性疾患の一定割合にナンセンス変異が関与すると推定する。

サプレッサーtRNA(sup-tRNA)は、PTC を認識するアンチコドンを人工的に設計した tRNA である。終止シグナルを読み替えて適切なアミノ酸を供給するよう設計することで(リードスルー)、翻訳を最後まで続行させ、完全長蛋白質の産生を回復させる。ゲノムを書き換えないため作用は可逆的であり、翻訳段階で遺伝子の変異を補正する点で、ゲノム編集や既存の核酸医薬とも大きく異なる。

最大の特徴は、疾患横断的な適用可能性である。原因遺伝子が違っても、PTC の種類が同じであれば同じ tRNA 医薬で治療できる可能性がある。すなわち、患者ごとの原因遺伝子に合わせて薬を作る従来の個別化アプローチとは逆に、「共通する変異コドン」に一つの薬を対応させる、疾患を問わないプラットフォーム戦略が原理的に可能となる。この戦略を支持する非臨床データが 2024 年 12 月に公表されており(後述)、現在は臨床での検証が始まった段階にある。

■ tRNA は「修飾された RNA」— ノーベル賞との繋がり

tRNA は、生体内の RNA の中で最も多様な化学修飾を受ける分子である。修飾塩基の代表格であるシュードウリジン(Ψ)は、tRNA の保存構造モチーフ「TΨC ループ」の名前に残る通り tRNA に普遍的に存在し、立体構造の安定化と翻訳の精度を支えている。さらに古細菌(archaea)の tRNA には、その 1 位がメチル化された 1-メチルシュードウリジン(m1Ψ)が天然に存在する。すなわち、自然界の tRNA はウリジンを修飾塩基に変換して使いこなしている。

2023 年のノーベル生理学・医学賞は、「核酸塩基修飾の発見により、COVID-19 に対する有効な mRNA ワクチンの開発が可能になった」として、カタリン・カリコ博士とドリュー・ワイスマン博士に授与された。両博士は、哺乳類細胞由来の RNA では塩基が頻繁に化学修飾されている一方、試験管内転写した mRNA は無修飾であることに着目した。修飾塩基を組み込んだ mRNA は、樹状細胞による炎症反応をほぼ消失させ、翻訳効率と安定性も高めることを見出した。この知見が基盤となり、修飾 mRNA ワクチンが実用化されたのである。

着想の源となったのは、tRNA 等の生体内 RNA が免疫反応を起こしにくいという対比であったと、両博士の回想や関連解説に語られている。生体 RNA の修飾という知見が mRNA ワクチンを生み、その後約 20 年を経て、今度は同じ修飾化学が当の tRNA 自体を医薬へ変えようとしている。

■ 同じ PTC の 2 疾患モデルで蛋白回復を確認

AP003 の疾患横断戦略を支持する最初の非臨床データが、2024 年 12 月 9 日に公表されている。米ソーク研究所で開催された Nature Conference「RNA at the Bench and Bedside IV」(12 月 9〜11 日)において、Alltrna 社は同じ Arg-TGA 型 PTC を持つ MMA と PKU の遺伝子改変マウスモデルで、AP003 またはその tRNA 成分の単回投与によりタンパク質の発現を回復させたと報告した。MMA はメチルマロニル CoA ムターゼ(MMUT)の欠損による有機酸血症、PKU はフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)の欠損によるアミノ酸代謝症であり、関わる酵素も代謝経路も異なる病気でありながら、病因となる PTC の種類は同一である。

同社発表によれば、MMA モデル(同社と共同研究者らが作製)では、AP003 の tRNA 成分(tRNA-3)を LNP に封入して単回投与することで、投与 4 日後に MMUT 蛋白が野生型の約 25%まで回復した。同社が疾患関連の目安として示す 1〜2%を上回り、最終測定時点の投与 14 日後でも 1〜2%を超える発現が持続していた。PKU モデル(同社が新規に作製)では、AP003 の単回投与 72 時間以内に PAH

の発現量が野生型の 7%まで回復し、同社が示す目安の 3%を超えた。PAH の回復に伴い、血中フェニルアラニン値がベースラインから 76%低下した。

当時の Michelle C. Werner CEO (Flagship Pioneering CEO-Partner 兼任)は、これらの結果が「同じ早期終止コドンに駆動される 2 つの異なる先天代謝異常において、臨床に関連するレベルの蛋白回復を in vivo で示した重要なマイルストーン」と述べ、Arg-TGA 型 PTC を原因とする有機酸血症やアミノ酸代謝症を含む多くの希少遺伝性肝疾患に対する「バスケットアプローチ」によって AP003 を開発できる可能性を支持するとの見解を示している。2024 年 12 月の非臨床データ公表から IND 対応試験を経て 2026 年 3 月の CTN 制度下での試験開始に向けた手続きまでの期間は約 1 年 3 か月であり、既存の LNP・オリゴヌクレオチド医薬で蓄積された知見を踏まえた開発スピードも注目に値する。

■ 臨床開発の節目 — Alltrna AP003 の豪州第Ⅰ相試験

2026 年 3 月 31 日、Alltrna 社は豪州の TGA Clinical Trial Notification（CTN）制度に基づき、AP003 の第Ⅰ相試験開始に向けた手続きを経たと公表した。豪州試験登録によれば、初回被験者登録日は 2026 年 5 月 4 日である。CTN 制度は TGA が個別試験を事前審査して「承認」する仕組みとは異なり、倫理委員会（HREC）と実施施設の審査・承認を経て通知する制度である。豪州試験登録（ACTRN12626000194369、2026 年 6 月 11 日更新）では、健康成人を対象とした無作為化・二重盲検・プラセボ対照の単回漸増投与試験で、用量 0.015、0.05、0.15、0.3、0.6 mg/kg の 5 コホートを計画している。各コホート 6 例で、投与時反応を軽減する前投薬後に約 1 時間かけて単回静脈内投与し、サイトカイン、補体、抗 PEG 抗体などを確認する。

AP003 は、化学修飾を施した人工設計 tRNA オリゴヌクレオチドであり、Acuitas Therapeutics 社からライセンスした臨床実績のある肝臓指向性 LNP に封入した開発品である。標的は、アルギニンをコードするコドン(CGA/AGA)が UGA へ変わる「Arg-TGA」型 PTC である。Alltrna 社によれば Arg-TGA はナンセンス変異の主要な類型の一つであり、AP003 は UGA を認識してアルギニンを供給することで完全長蛋白の産生を回復させるよう設計されている。非臨床では、共通 PTC が駆動する疾患設定で完全長蛋白の発現と下流機能の回復を示し、同社は非臨床安全性試験の結果を踏まえて臨床試験へ移行したが、ヒトでの安全性は現在評価段階にある。得られる臨床データは、遺伝的に定義された患者集団を対象とする後続試験に反映される計画である。

Alltrna 社のプラットフォームは AI/ML ツールを組み込み、化学修飾された人工 tRNA の設計から製造、デリバリーまでを一体で開発している。単一の tRNA 医薬を、同じ PTC を有する複数疾患へ展開するという臨床戦略は、患者数が限られる希少疾患の個別開発が抱える制約に対する一つの解となり得る。

■ 肺へ届く修飾 tRNA — Science 誌の CF モデル成果

2026 年 8 月 27 日、カナダ・トロント大学 Bowen Li 博士らの研究チームは、化学修飾 sup-tRNA をウイルスベクターを用いず肺へ送達し、CF の病態モデルで CFTR 蛋白の産生と機能を回復させた成果を Science 誌に報告した(Chen et al.)。ナンセンス変異はヒト遺伝性疾患の約 11%の原因とされ、CFTR 遺伝子のナンセンス変異はその代表格である。

鍵は二つある。第一に、tRNA の 57 番または 58 番塩基へ 1-メチルアデノシン(m1A)を導入する部位特異的修飾である。これにより sup-tRNA のリードスルー活性は最大 10.6 倍に向上し、アミノ酸結合

(アミノアシル化)の改善、作用の持続性向上、自然免疫活性化の低減という多面的な改善が得られた。第二に、1,000 種超のイオン化可能な脂質のスクリーニングにより、構造化した tRNA に適合した肺指向性 LNP「TTP-3」を設計したことである。気管内投与後、sup-tRNA は気道上皮および気道上皮幹細胞(プロジェニター細胞)へ効率的に送達され、エアロゾル化(吸入投与)への初期適合性も示された。

CFTR 変異を有する気道上皮細胞、マウスモデル、患者由来オルガノイドで CFTR 蛋白発現・機能の回復が示された。特に複数のナンセンス変異を含む患者由来オルガノイドでは、sup-tRNA と既承認 CFTR モジュレーターTrikafta の併用により機能が改善し、各単独処置では十分な改善が認められなかったと NIH が解説している（2026 年 9 月 29 日）。この非臨床結果は併用療法の可能性を示すものであり、患者への吸入投与による有効性は今後の検証課題である。

■ tRNA 創薬の技術的課題と今後の展望

tRNA 創薬はその課題も明確である。第一に、標的とする PTC 以外の正常な終止コドンまで読み替えてしまわないかという特異性(安全性)があり、第二にはデリバリー技術であり、AP003 が肝臓指向性 LNP を用いるのに対し、CF 研究は肺指向性 LNP を新たに設計したことからも分かる様に、tRNA 創薬の適用疾患領域はデリバリー技術の設計によって規定される。第三は、免疫原性が低く安定な化学修飾 tRNA の製造と品質管理であり、第四は、反復投与を前提とした長期の免疫原性の評価、第五に、新モダリティに対する規制当局側の経験値の低さがある。

2026 年の重要な進歩は、Alltrna 社 AP003 で第Ⅰ相試験が実際に開始されたことと、肺指向性 LNP による sup-tRNA の非臨床概念実証が Science 誌に掲載されたことである。tRNA が次世代 RNA 医薬として成立するかは、ヒトでの安全性、反復投与可能性、標的臓器での十分な蛋白回復、疾患横断型開発の規制・経済合理性によって判断される。なお、tRNA 創薬を標榜するバイオテック企業としては、Tevard Biosciences および Cloverleaf Bio が知られている。Tevard Biosciences はデュシェンヌ型筋ジストロフィーや拡張型心筋症の開発プログラムを、Cloverleaf Bio は、がんを対象とした RNA 治療薬の開発を公表している。

■ NANO MRNA としての視点

修飾核酸化学と LNP 送達は、mRNA 医薬と tRNA 医薬が共有する技術基盤である。ただし、tRNA は高次構造とアミノアシル化機能を維持する必要があり、mRNA で確立された製剤技術をそのまま転用できるとは限らない。tRNA 創薬はゲノム配列を変えず翻訳段階で蛋白発現を回復させる点に特色があるが、同一 PTC であっても挿入アミノ酸の適合性、組織分布、病態、必要な蛋白回復量は異なる。NANO MRNA としては、①修飾位置と活性・免疫刺激の関係、②肝臓以外への臓器選択的送達、③正常終止コドンの読み越しと反復投与時の安全性、④疾患横断型バスケット試験の成立条件を継続評価することが重要と考える。2026 年は tRNA 創薬の臨床的可能性を問う入口に立った年であり、ヒトでの概念実証が次の決定的な節目となる。

「CTO 通信」では、今後も注目すべき世界の最先端技術や臨床開発の動きをタイムリーに取り上げ、その意味や今後の可能性についてお伝えしてまいります。