

—千里ライフサイエンス新適塾—

「脳はおもしろい」第4回会合

## 家族性自律神経失調症を標的とする トランスクリプトーム創薬

講 師：萩原 正敏（はぎわら まさとし）

京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学教室・教授

日 時：2014年 4月11日(金) 17:30~20:00

場 所：千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 6階 千里ルームA (17:30~19:00)

懇親会 6階 千里ルームB (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

### コーディネーター

山本 亘彦 大阪大学大学院生命機能研究科・教授

古川 貴久 大阪大学蛋白質研究所・教授

主 催：公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail:tkd@senri-life.or.jp、Tel:06-6873-2001

財団ウェブサイト <http://www.senri-life.or.jp>

## 講演要旨：

患者の染色体や遺伝子の異常に起因する先天性疾患に対して、薬剤による治療は対症療法のみで、根治治療としては遺伝子治療などに期待が寄せられていた。ところが、当然ながら、体細胞の遺伝子自体を置き換えることは、神ならぬ我々には到底不可能である。人工的に遺伝子を発現させる工夫も様々になされてきたが、先天性疾患の遺伝子治療を可能とする目算は立っていない。iPS細胞や siRNA など生命科学上の新しい技術も様々な分野で試されつつあるが、解決すべき問題は山積している。現時点ではむしろ、これまで医学・薬学が発展させてきた創薬技術を基に、低分子の化合物を新しいアイデアで用いることにより、先天性疾患の治療薬を開発した方が現実的である。染色体や遺伝子に異常があっても、そこから発現する mRNA に影響を与える化合物を見つけ、症状の発現を抑えることは論理的に可能であるからだ。

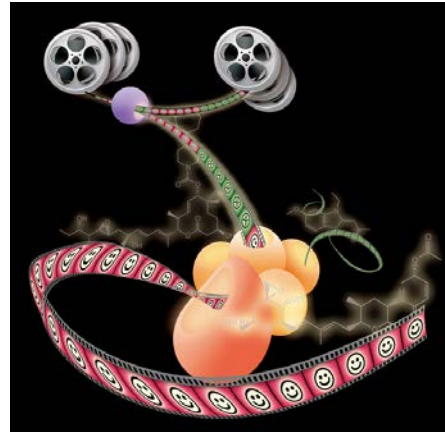
こうした独自のコンセプトに基づき、pre-mRNA のプロセッシングを制御する RNA 結合蛋白リン酸化酵素を標的とした化合物スクリーニングを行ってきた。RNA 結合蛋白リン酸化酵素は未成熟 mRNA 上の制御蛋白の集積を制御することで、スプライシング暗号の一部を担っているものと思われる。実際、我々が既に報告しているように、特定の RNA 結合蛋白とそのリン酸化酵素の組み合わせが、スプライス部位選択を制御している。それゆえ、TG003 のような特異的な蛋白リン酸化酵素阻害剤は特定の mRNA のスプライシングパターンだけを変化させる。我々が 1 型および 2 型 SRPK の特異的阻害剤として創製した SRPIN340 は、HIV mRNA の選択的スプライシングに影響を与えウイルス増殖を抑制した(1)。こうした蛋白リン酸化酵素阻害剤から合成展開を行うことで、ダウン症(2)、デュシェンネ型筋ジストロフィー(3)、膠芽腫(4)、薬剤耐性ヘルペス感染症、加齢性黄斑変性など、従来の薬剤では治療が困難であった疾患に対する治療薬候補物質を続々と見出している。

一方で我々は、エクソンの選択的使用に応じて GFP/RFP 等異なる蛍光タンパク質が発現するスプライシングレポーター技術を開発し、スプライシング制御因子の同定を進めてきた(5)。その独自技術を発展させて、家族性自律神経失調症 (Familial Dysautonomia) の原因遺伝子である IKBKAP のスプライシング異常を可視化するスプライシングレポーターを作製し、家族性自律神経失調症の病態解明を行うとともに、異常スプライシングを是正できる低分子化合物を探索した。我々が見出した化合物は家族性自律神経失調症患者細胞に対して治療効果を認め、遺伝病のトランスクリプトーム創薬が可能であることを証明した。

1) Fukuhara T. *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*. 103, 11329-11333, 2006.

2) Ogawa Y. *et al.* *Nature Commun.* 1, 86, 2010.

- 3) Nishida A. *et al.* **Nature Commun** 2, 308, 2011.
- 4) Pozo N. *et al.* **J Clin Invest.** 10, 1172, 2013.
- 5) Kuroyanagi H. *et al.* **Nature Protoc.** 5, 1495-1517, 2010.



## 講師紹介 :

### 学歴・職歴

- 昭和 59 年 三重大学医学部卒業  
昭和 63 年 三重大学大学院医学研究科博士課程（薬理学専攻）修了  
医学博士  
昭和 63 年 名古屋大学医学部薬理学講座 助手  
平成 3 年 Salk Institute (米・サンディエゴ) Postdoctoral Fellow  
平成 5 年 名古屋大学医学部解剖学第三講座 講師  
平成 7 年 同助教授  
平成 9 年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授  
平成 15 年 同大学院疾患生命科学研究所 教授・大学院生命情報科学教育部長、  
同知的財産本部総括マネージャー兼務  
平成 20 年 東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構 客員教授兼務  
平成 22 年 京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学教室 教授（現任）

### 受賞歴

- 昭和 63 年 三医会賞受賞

### 所属学会

日本ケミカルバイオロジー学会、日本薬理学会、日本解剖学会、  
日本分子生物学会、日本内分泌学会、日本癌学会、日本生化学会、  
日本脈管作動物質学会、日本神経化学学会、アメリカ神経科学会