

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 CRISPRによるRNA病モデルiPS細胞・動物の構築と病態解明・治療薬創製

京都大学・大学院医学研究科・教授 **はぎはら まさとし**  
**萩原 正敏**

研究課題番号: 15H05721 研究者番号: 10208423

研究分野: ケミカルバイオロジー

キーワード: ポストゲノム創薬、CRISPR、iPS、スプライシング

### 【研究の背景・目的】

RNAは遺伝情報の中間処理を行うため、情報を保存するDNA以上に多彩な修飾・プロセッシングによる動的制御を受けており、この過程への化合物の介入が可能である。このRNAプロセッシング過程には種々のRNA結合蛋白質等が関わっており、その異常は様々な疾患(RNA病)を惹き起こす。本研究では、リード化合物添加細胞の全トランスクリプトーム解析から導き出されるスプライシング「介入ルール」を解明し、CRISPR-Cas9技術を用いてRNA病患者のゲノム配列を挿入したRNA病モデルiPS細胞やモデルマウスを作成することにより、RNA病等に対するポストゲノム治療薬を創製する新しいケミカルバイオロジー分野の創出を目指す。

### 【研究の方法】

本研究では、5つの項目に分けて研究計画を実行する(図1参照)。1)各スプライシング介入化合物のスプライシング「介入ルール」の解明、2)各RNA病の「異常スプライスコード」を分類する。3)により各RNA病に適合する化合物のマッチングを行い、4)で化合物構造最適化を進める。最適化の評価には、スプライシング・レポーターを使用し、情報のフィードバックにより、さらなる最適化を行う。5)でCRISPR-Cas9法等により構築するRNA病モデルiPS細胞を用いて検証・二次スクリーニング、CRISPR-Cas9法等により作製するモデルマウスでの薬効評価を行い、RNA病に対する治療薬としての有効性を個体レベルで検証する。

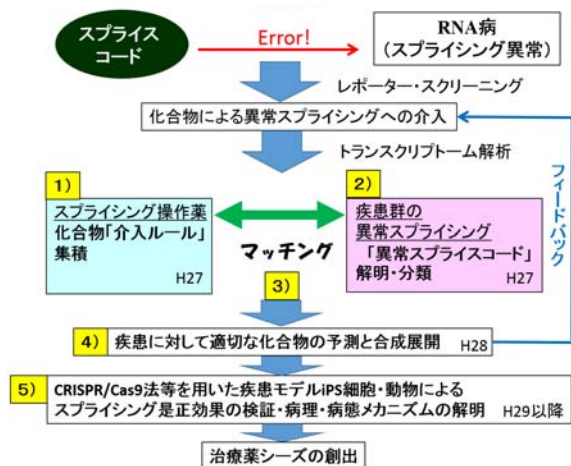


図1 スプライシング操作化合物「介入ルール」とRNA病の「異常スプライスコード」のマッチング

### 【期待される成果と意義】

当該研究はこれまで治療法のなかったRNA病の鍵となる遺伝子の異常スプライシングを是正できる化合物をリード化合物が介入するスプライシングに関連した遺伝子配列情報の「ルール化」により効率よく探索する点と最新のCRISPR/Cas9技術によってRNA病モデルiPS細胞・マウスを作出して病態に近い表現型で化合物の評価・構造展開を行い臨床応用可能なRNA病治療薬候補物質を見出そうとする点で全く独創的である。本研究が成功すれば遺伝病の低分子化合物によるスプライシング治療という新しい概念の創薬が可能となり、新しいケミカルバイオロジー分野を創出できる。遺伝病に対する薬物療法の実現は学術的に大きな意味を有することはもちろん社会的意義も大きい。RNA病のうちいくつかの遺伝性疾患を治療することができれば、患者の医療費や生活ケアに対する社会コストを大幅に削減することが可能となる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ohe K and Hagiwara M. Modulation of alternative splicing with chemical compounds in new therapeutics for human diseases. *ACS Chem. Biol.* 10(4):914-924, 2015.
- Yoshida M, Kataoka N, Miyauchi K, Ohe K, Iida K, Yoshida S, Nojima T, Okuno Y, Onogi H, Usui T, Takeuchi A, Hosoya T, Suzuki T, Hagiwara M. Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(9):2764-2769, 2015.
- Nishida A, Kataoka N, Takeshima Y, Yagi M, Awano, H, Ota, M, Itoh K, Hagiwara M, and Matsuo M. Chemical treatment enhances skipping of a mutated exon in the dystrophin gene. *Nature Commun* 2, 308, 2011.

### 【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 153,800千円

### 【ホームページ等】

<http://www.anat1dadb.med.kyoto-u.ac.jp/Anat1DADB/TOP.html>