

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	15H05721	研究期間	平成27(2015)年度 ～令和元(2019)年度
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	研究代表者 (所属・職) (令和3年3月現在)	萩原 正敏 (京都大学・医学研究科・教 授)

【平成30(2018)年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○ A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

本研究は、スプライス異常に起因する RNA 病について、独自に見いだしたスプライス制御小分子化合物 TG003 や RECTAS を中心に、スプライス介入ルールの解明というアプローチから極めて優れたポストゲノム創薬研究である。

当初の研究計画どおりに順調に進展しており、高いインパクトファクター論文の発表、多くの学会発表及び新聞などの媒体への公表も積極的に実施していることは高く評価できる。さらに、TG003 の動態を改善した化合物 TG693 の合成展開も評価できる。残りの2年間も高い研究遂行レベルを維持されるものと期待する。今後、スプライス介入ルールの普遍性の評価、SNP（一塩基変異多型）導入培養細胞及び動物モデルの確立によって、臨床開発研究の加速の足掛かりとなることを期待する。

【令和3(2021)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	本研究は、選択的 RNA スプライシング制御化合物によって、スプライシングに起因する遺伝性疾患の治療を目指した。まずスプライス制御化合物 TG003 が、特定エクソンのみに限定して作用することから TG003 応答の有無をコンピューター予測し、TG003 の治療対象となる遺伝性疾患を見いだすなど、計画に沿って化合物の介入ルールを明らかにした。また家族性自律神経失調症の原因遺伝子スプライシング変異に対して、他の新たなスプライス制御化合物が選択的に制御することを見いだした点も、RNA 病の異常スプライシング解明に大きく貢献している。さらに嚢胞性線維症、NEMO 異常症において、深部イントロン型スプライシング異常での偽エクソンの介在を見いだしたことは、基礎研究としても重要かつ治療にもつながる発見であり、今後の進展が期待できる。論文発表、知的財産権の出願・取得も精力的に行われており、期待どおりの研究成果が達

成されている。