

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05721

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Therapeutic Drug Discovery and Elucidation of RNA Disease Pathogenesis by Use of CRISPR-Based Disease iPS Cells and Animal Models

研究代表者

萩原 正敏 (Hagiwara, Masatoshi)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10208423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は本課題を通して、ポストゲノム時代の新たな治療薬創製に向けて遺伝子発現を包括的に捉えた視点による新しいケミカルバイオロジー分野の創出に取り組んだ。特に選択的RNAスプライシングを制御する低分子化合物群の取得と合成展開によるライブラリー拡充、および遺伝性疾患に対する低分子化合物の有効性評価に取り組み、患者由来細胞やCRISPR/Cas9によるiPS細胞解析、マウスモデルにおける薬効解析から選択的RNAスプライシング制御による治療戦略を示すに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題で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とその標的となる遺伝子変異の探索に取り組み、薬効解析を推進した。対象とする遺伝病の多くは根本的な治療法が存在せず、疾患原因であるスプライシング異常を標的とした創薬が実現すれば社会的に大きな意義がある。今後、遺伝病の新たな治療薬として開発することで、患者の医療費や生活ケアに対する社会コストの大幅な削減に結び付くことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Our group has developed a repertoire of splice-targeting small molecule compounds, which are now widely used in the research field of RNA splicing. We assumed that splicing mutations in genetic diseases are primary targets of therapeutics by splice-targeting small molecules. In this study, we demonstrated potential of splice-targeting compounds as a new modality for various genetic diseases, such as application of TG003 for cystic fibrosis caused by c.3849+10kb C>T mutation of CFTR ion channel gene, and CaNDY for NEMO deficiency syndrome caused by IVS4+866 C>T mutation of IKBKG/NEMO gene. For those target diseases, we applied multiple disease models, including patient-cell derived iPS cells, genome edited cells by CRISPR/Cas9 system, and mouse models of splicing diseases, leading to establishment of therapeutic strategy of genetic diseases by targeting alternative RNA splicing with synthetic small molecules.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：遺伝性疾患 スプライシング制御 ポストゲノム創薬 遺伝子性疾患 スプライシング介入ルール RNA病 トランスクリプトーム解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

当研究グループはこれまでスプライシング制御経路に介入する低分子化合物の研究において世界的にも先駆的な成果を報告しており、選択的スプライシング制御キナーゼである CDC 様キナーゼ (CLK) 阻害剤 TG003 (Muraki M. et al. J. Biol. Chem. 2004)、SR プロテインキナーゼ (SRPK) 阻害剤 SRRPIN340 (Fukuhara T. et al. PNAS 2006) はそれぞれ選択的 RNA スプライシングを標的とした最初の低分子阻害薬となっている。これらの低分子化合物を用いた解析から、我々は遺伝性疾患の一部ではこれらのスプライス経路を選択的に阻害することで疾患原因となるスプライス異常を是正し正常な遺伝子発現の誘導が可能であることを、ディシェンヌ型筋ジストロフィー疾患モデルにおける TG003 の作用解析等を通じて見出した (Nishida et al. Nat. Commun. 2011)。一方で、選択的スプライシング経路阻害による治療戦略がどのような疾患群に適用可能か、どの程度一般性があるのか、実際に創薬開発が可能なのか、などの点は不明であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、選択的 RNA スプライシング制御化合物による遺伝性疾患の治療可能性の検証に向けて、低分子化合物による介入可能性が示唆されるスプライシング変異等を抽出し、細胞病態モデル、マウス病態モデルの薬効解析を行う。さらに、スプライシングを変化させるリード化合物を用いて、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法則性をスプライシング介入ルールとして解析する。得られたルールから選択的スプライシング制御化合物に対して治療の可能性のある RNA 病の検出に結び付ける。これらを通じて、スプライシング操作化合物による RNA 病治療の新規研究・技術を構築することにより、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。

### 3. 研究の方法

本研究はバイオインフォマティクス解析、化学合成、薬理学解析の有機的な連携体制のもと、下記5つの研究項目から構成される。

#### 1) スプライスコードに対する化合物介入ルール

これまで明らかにしてきた選択的スプライシング制御化合物を用いて、全トランスクリプトームにおける選択的スプライシングに対する影響を解析する。化合物により変化するエクソンと変化しないエクソンを比較検討することにより化合物の選択的スプライシングに対するルール化を行うとともに、種差、組織差を考慮した解析に取り組む。

#### 2) RNA 病における異常スプライスコードの解明

エクソンの取込みと除外の変動パターンを規定する配列特徴を捉えることで、トランスクリプトーム変動を加味した解析アルゴリズムを構築する。また、これらの解析を通してスプライス異常を引き起こすスプライスコードの理解を目指す。

#### 3) RNA 病異常スプライスコードと化合物介入ルールのマッチング

スプライス変異情報とトランスクリプトーム解析から得られたスプライスコード、化合物介入ルールから標的 RNA 配列の選定を行う。また、スプライシングリポーターを用いた低分子化合物応答評価を実施し検討する。

#### 4) スプライス制御機能に対する化合物構造最適化

スプライシング変動に関する構造活性相関解析を行い、薬理効果を向上させるための化合物構造の分析と展開化合物の合成を実施する。化合物評価には、スプライス異常の抑制効果の他、薬物代謝・動態情報など、創薬の観点からより望ましい物性の達成を目指す。

#### 5) RNA 病モデル iPS 細胞・動物 (CRISPR/Cas9 法等) を用いた薬効評価

本項目では、スプライシング異常の分子メカニズム解明、化合物の薬効薬理評価のための病態モデルを樹立し解析する。病態モデルの作製は患者由来細胞の利用や CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術等を用いて行う。スプライス疾患モデルを用いて本研究で取得したスプライス制御化合物による薬効確認と副作用評価を行う。

## 4. 研究成果

本課題ではバイオインフォマティクス解析と化学合成・薬理学解析の有機的な連携のもとスプライシング制御化合物の治療薬としての解析を実施した。本項では、インフォマティクスを主体とした成果(a. スプライス制御化合物作用に関するトランスクリプトーム解析)、細胞・マウスモデルを用いた解析成果(b. スプライス制御化合物の合成展開と病態モデルにおける薬効解析)それぞれについて研究期間中に得られた成果を記載する。これらの研究成果を通して、スプライシング疾患の発症メカニズムの理解に貢献するとともに、低分子治療薬による治療的介入が現実的に可能であることを示し、本研究提案で提案した創薬可能性を複数の化合物系統について具体的に提示する成果を得た。

### a. スプライス制御化合物作用に関するトランスクリプトーム解析

#### 1) 低分子化合物応答性選択的スプライシングの配列特徴解析

RNA-seq データ解析の結果、TG003 処理によりヒト骨格筋細胞で 253 種、マウス C2C12 細胞で 166 種のエクソンでスキッピング誘導が生じていることがわかった。これはヒトやマウスゲノムが持つ約 20 万個のエクソンのうち 0.1%程度であり、低分子化合物による介入の影響は特定エクソンに限定されるという本研究課題の基本コンセプトの証左となった。TG003 に応答してスプライシングが変動するエクソンの特徴を解析した結果、エクソン長が短い、上流のポリピリミジントラクトが弱い、少数のスプライシング因子結合配列を持つ、等複数の特徴が抽出された(Sakuma, M. et al. BMC Mol. Biol. 2015)。これらの結果に基づき、変異型の遺伝子塩基配列を入力情報として、TG003 への応答の有無を予測するコンピュータープログラムの構築を行い新たに 100 種あまりの遺伝性疾患が TG003 を用いた治療の対象になりうることを示した。

#### 2) 細胞病態モデルを使用したスプライシング制御化合物のトランスクリプトーム解析

また、TG003 以外のスプライス制御化合物についても患者細胞を使用した同様の解析を実施し、標的とするスプライス変異に起因するエクソンについて選択性確認を行った。その結果、IKBKAP 遺伝子スプライシング変異 IVS20+6T>C 変異に起因する家族性自律神経失調症の患者線維芽細胞、トランスジェニックマウス脊椎後根神経節細胞において、それぞれスプライス変化全体の 2 番目および 1 3 番目の取り込み率上昇が確認され、高い標的選択性が確認された(Ajiro, M. et al. Nat. Commun. In press)。また、上記の家族性自律神経失調症以外にも複数の患者由来細胞においてトランスクリプトーム変動の解析を実施し標的選択性を確認した。

#### 3) 深部イントロン変異のスプライシング異常解析

本研究課題を通して深部イントロン変異に起因する偽エクソン(イントロン領域のエクソン化)が我々の取得したスプライシング制御化合物の主要な標的に含まれることが示された(例として、後述の嚢胞性線維症、NEMO 異常症、等)。我々は、全ゲノム配列を対象とした深部イントロンバリエーション解析に取り組み、複数の新規偽エクソン型変異を同定するとともに、低分子化合物に対する応答性を確認することに成功した(論文投稿準備中)。

### b. スプライス制御化合物の合成展開と病態モデルにおける薬効解析

#### 1) 家族性自律神経失調症スプライス異常に関する解析

家族性自律神経失調症はユダヤ人で約 30 人に 1 人が保因者と知られる常染色体劣性遺伝病であり、その 99%以上は IKBKAP 遺伝子 IVS20+6T>C 変異による第 20 エクソンのスキッピングに起因する。我々は同スプライシング異常について二色蛍光リポーターによるスクリーニング系を構築し、低分子化合物ライブラリーから有効化合物のスクリーニングを実施した。その結果、独自の高活性化化合物として RECTAS を同定するに至った(Yoshida, M. PNAS 2015)。また、IKBKAP スプライシングリポーターを用いた解析から、FD の原因となる IVS20+6T>C 変異の下流領域で RNA 結合タンパク質である RBM24 が IKBKAP mRNA 前駆体に結合し、エクソン 20 取り込みを促進する作用を見出した(Ohe, K. et al. RNA 2017)。しかし、RBM24 の発現は心筋・骨格筋に限局していることから、FD における中枢神経系での制御には関与せず、また RECTAS 処理による変動が認められないことから RECTAS の薬理作用との関連は見出されなかった(Ajiro, M. et al. Nat. Commun. In press)。そのため我々は IKBKAP スプライシング異常を制御するシス配列の解析をさらに進め、RBM24 結合配列の近傍領域に SR タンパク質である SRSF6 が結合することを突きとめた。siRNA、点変異導入による検討から SRSF6 による結合が IKBKAP エクソン 20 の取込みに必須の役割を果たし、RECTAS 処理により SRSF6 の活性が亢進する現象を確認した。また、患者由来線維芽細胞、iPS 細胞由来中枢神経細胞、トランスジェニックマウス、の一連の病態モデルを用いた薬効解析から、RECTAS 処理または経口投与により IVS20+6T>C 変異アリルにおいてエクソン 20 の取込みを賦活化することが可能であることを示した(Ajiro, M. et al. Nat. Commun. In press)。さらに、RECTAS に関して薬物動態、安全性試験を実施し、非臨床データで懸念点がないことを報告した(Ajiro, M. et al. Nat. Commun. In press)。

#### 2) NEMO 異常症スプライス異常の解析

NEMO 異常症は NF- $\kappa$ B 経路の活性化因子である NEMO/IKBKG の機能喪失に起因する外胚葉形成不全・免疫不全症候群であり、X 染色体劣性遺伝形式の遺伝病である。京都大学小児科および口

ックフェラー大学において既知変異陰性の NEMO 異常症とみられる症例がそれぞれ報告され、全ゲノム解析の結果共通の深部イントロン変異である IVS4+866 C>T 変異が検出された。当グループは同変異により病原性のスプライス異常が生じていることを示し、第 4 イントロンにおける変異周辺部位のイントロン配列がエクソンとして認識されることを突きとめた。さらに、同エクソン化領域(偽エクソン領域)が選択的 RNA スプライシングの促進因子として知られる SRSF6 と結合することを示し、低分子化合物 TG003 による上流キナーゼ CLK の阻害により SRSF6 の機能を阻害することで NEMO 遺伝子のスプライシングが正常化することを、患者 iPS 細胞由来マクロファージを用いた病態モデル解析により証明した (Boisson, B. et al. J. Clin. Invest. 2019)。

### 3) 嚢胞性線維症スプライス異常の解析

また、我々は NEMO 異常症と同様に深部イントロン型スプライス異常の解析を嚢胞性線維症について報告した。嚢胞性線維症は CFTR と呼ばれる塩化物イオンチャンネルの機能喪失型変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝病であり、呼吸器・消化管の分泌液の粘性増加に伴う機能不全と易感染性が主な病態である。嚢胞性線維症の主な変異型の一つである c.3849+10kb C>T 変異は CFTR 遺伝子第 22 イントロン内における深部イントロン変異であり、NEMO 異常症の場合と同様に周辺イントロン配列の偽エクソン化により終止コドンが導入される機能喪失型変異である。我々は、同偽エクソン配列上で複数の SRSF が作用することが偽エクソンの発生要因となっていることを明らかにし、CLK を低分子化合物により阻害することで変異配列のスプライス異常の正常化とチャンネル機能の回復が誘導されることを示した (Shibata, S. et al. Cell Chem. Biol. 2020)。さらに、スプライシングリポーターを用いた化合物ライブラリー評価を行い、TG003 よりも高活性な化合物として CaNDY を取得した。

### 4) CLK 阻害剤代謝安定性の改善

CLK 阻害剤について当初取得した TG003 の代謝安定性評価と改善に向けて化合物合成展開を行い、新規 CLK 阻害剤 TG693 を取得した。また、TG693 は TG003 で認められる CLK 阻害活性、およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーで確認されるスプライス異常への作用を保つことについても確認した (Sako, Y. et al. Sci. Rep. 2017)。

### 5) 悪性腫瘍モデルに関する解析

スプライシング変異による病態への寄与は、遺伝病の他に悪性腫瘍でも指摘されている。我々は University of the West of England との共同解析で悪性腫瘍に対する初期評価として前立腺がん細胞を用いた解析を進めた。その結果、CLK 阻害剤 TG003 の腫瘍内投与により、細胞培養モデルおよびマウスゼノグラフトにおいて前立腺がん細胞のアポトーシスを誘導し、またトランスクリプトーム解析から CENPE, MELK 等のがん関連遺伝子のスプライス変動が誘導されていることを確認した (Uzor, S. et al. Sci. Rep. 2021)。このことから、我々が開発した低分子化合物が遺伝病に限らずスプライス変動が重要な悪性腫瘍にも応用可能であることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Kanagaki Shuhei, Ikeo Satoshi, Suezawa Takahiro, Yamamoto Yuki, Seki Masahide, Hirai Toyohiro, Hagiwara Masatoshi, Suzuki Yutaka, Gotoh Shimpei	4. 巻 39
2. 論文標題 Directed induction of alveolar type I cells derived from pluripotent stem cells via Wnt signaling inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STEM CELLS	6. 最初と最後の頁 156-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi Akihito, Takahashi Yuji, Iida Kei, Hosokawa Motoyasu, Irie Koichiro, Ito Mikako, Brown J.B., Ohno Kinji, Nakashima Kinichi, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 883 ~ 897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shibata Saiko, Ajiro Masahiko, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Mechanism-Based Personalized Medicine for Cystic Fibrosis by Suppressing Pseudo Exon Inclusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1472 ~ 1482.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2020.08.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iida Kei, Hagiwara Masatoshi, Takeuchi Akihito	4. 巻 23
2. 論文標題 Multilateral Bioinformatics Analyses Reveal the Function-Oriented Target Specificities and Recognition of the RNA-Binding Protein SFPQ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101325 ~ 101325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Akihide, Takahashi Yuji, Iida Kei, Hosokawa Motoyasu, Irie Koichiro, Ito Mikako, Brown J.B., Ohno Kinji, Nakashima Kinichi, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 883 ~ 897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Korogi Yohei, Gotoh Shimpei, Ikeo Satoshi, Yamamoto Yuki, Sone Naoyuki, Tamai Koji, Konishi Satoshi, Nagasaki Tadao, Matsumoto Hisako, Ito Isao, Chen-Yoshikawa Toyofumi F., Date Hiroshi, Hagiwara Masatoshi, Asaka Isao, Hotta Akitsu, Mishima Michiaki, Hirai Toyohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 In Vitro Disease Modeling of Hermansky-Pudlak Syndrome Type 2 Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Alveolar Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 235 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.05.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kimura Ryo, Lardenoije Roy, Tomiwa Kiyotaka, Funabiki Yasuko, Nakata Masatoshi, Suzuki Shiho, Awaya Tomonari, Kato Takeo, Okazaki Shin, Murai Toshiya, Heike Toshio, Rutten Bart P. F., Hagiwara Masatoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Integrated DNA methylation analysis reveals a potential role for ANKRD30B in Williams syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 1627 ~ 1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-020-0675-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kimura Ryo, Tomiwa Kiyotaka, Inoue Ryo, Suzuki Shiho, Nakata Masatoshi, Awaya Tomonari, Kato Takeo, Okazaki Shin, Heike Toshio, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 115
2. 論文標題 Dysregulation of the oxytocin receptor gene in Williams syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 104631 ~ 104631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psyneuen.2020.104631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakata Masatoshi, Kimura Ryo, Funabiki Yasuko, Awaya Tomonari, Murai Toshiya, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 MicroRNA profiling in adults with high-functioning autism spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 82-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-019-0508-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Ryo, Nakata Masatoshi, Funabiki Yasuko, Suzuki Shiho, Awaya Tomonari, Murai Toshiya, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 An epigenetic biomarker for adult high-functioning autism spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13662-13662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50250-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosokawa Motoyasu, Takeuchi Akihito, Tanihata Jun, Iida Kei, Takeda Shin'ichi, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Loss of RNA-Binding Protein Sfpq Causes Long-Gene Transcriptopathy in Skeletal Muscle and Severe Muscle Mass Reduction with Metabolic Myopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 229 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.02.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ichisima Jose, Suzuki Naoya M., Samata Bumpei, Awaya Tomonari, Takahashi Jun, Hagiwara Masatoshi, Nakahata Tatsutoshi, Saito Megumu K.	4. 巻 64
2. 論文標題 Verification and rectification of cell type-specific splicing of a Seckel syndrome-associated ATR mutation using iPS cell model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 445 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0574-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Korogi Yohei, Gotoh Shimpei, Ikeo Satoshi, Yamamoto Yuki, Sone Naoyuki, Tamai Koji, Konishi Satoshi, Nagasaki Tadao, Matsumoto Hisako, Ito Isao, Chen-Yoshikawa Toyofumi F., Date Hiroshi, Hagiwara Masatoshi, Asaka Isao, Hotta Akitsu, Mishima Michiaki, Hirai Toyohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 In Vitro Disease Modeling of Hermansky-Pudlak Syndrome Type 2 Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Alveolar Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 431 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.01.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 4.Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, Ohara O, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T.	4. 巻 129
2. 論文標題 Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type?dependent quantitative NEMO deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 583 ~ 597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI124011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Akihito, Iida Kei, Tsubota Toshiaki, Hosokawa Motoyasu, Denawa Masatsugu, Brown J.B., Ninomiya Kensuke, Ito Mikako, Kimura Hiroshi, Abe Takaya, Kiyonari Hiroshi, Ohno Kinji, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Loss of Sfpq Causes Long-Gene Transcriptopathy in the Brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1326 ~ 1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.03.141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ajiro Masahiko, Sakai Hiroyuki, Onogi Hiroshi, Yamamoto Makoto, Sumi Eriko, Sawada Teruo, Nomura Takashi, Kabashima Kenji, Hosoya Takamitsu, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 CDK9 Inhibitor FIT-039 Suppresses Viral Oncogenes E6 and E7 and Has a Therapeutic Effect on HPV-Induced Neoplasia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4518 ~ 4528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-17-3119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Yoshida Suguru, Kanno Kimiyuki, Kii Isao, Misawa Yoshihiro, Hagiwara Masatoshi, Hosoya Takamitsu	4. 巻 54
2. 論文標題 Convergent synthesis of trifunctional molecules by three sequential azido-type-selective cycloadditions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 3705 ~ 3708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc01195h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshitomi Hiroyuki, Kobayashi Shio, Miyagawa-Hayashino Aya, Okahata Akinori, Doi Kohei, Nishitani Kohei, Murata Koichi, Ito Hiromu, Tsuruyama Tatsuaki, Haga Hironori, Matsuda Shuichi, Toguchida Junya	4. 巻 9
2. 論文標題 Human Sox4 facilitates the development of CXCL13-producing helper T cells in inflammatory environments	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06187-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiramatsu Y, Fukuda A, Ogawa S, Goto N, Ikuta K, Tsuda M, Matsumoto Y, Kimura Y, Yoshioka T, Takada Y, Maruno T, Hanyu Y, Tsuruyama T, Wang Z, Akiyama H, Takaishi S, Miyoshi H, Taketo MM, Chiba T, Seno H.	4. 巻 116
2. 論文標題 Arid1a is essential for intestinal stem cells through Sox9 regulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1704 ~ 1713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1804858116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohe Kenji, Tanaka Tomoko, Horita Yuta, Harada Yoshihiro, Yamasaki Takafumi, Abe Ichiro, Tanabe Makito, Nomiya Takashi, Kobayashi Kunihisa, Enjoji Munetaka, Yanase Toshihiko	4. 巻 512
2. 論文標題 Circular IRE-type RNAs of the NR5A1 gene are formed in adrenocortical cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano-Kobayashi Akiko, Awaya Tomonari, Kii Isao, Sumida Yuto, Okuno Yukiko, Yoshida Suguru, Sumida Tomoe, Inoue Haruhisa, Hosoya Takamitsu, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 114
2. 論文標題 Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 10268 ~ 10273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1704143114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohe Kenji, Yoshida Mayumi, Nakano-Kobayashi Akiko, Hosokawa Motoyasu, Sako Yukiya, Sakuma Maki, Okuno Yukiko, Usui Tomomi, Ninomiya Kensuke, Nojima Takayuki, Kataoka Naoyuki, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 RBM24 promotes U1 snRNP recognition of the mutated 5' splice site in the gene of familial dysautonomia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RNA	6. 最初と最後の頁 1393 ~ 1403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1261/rna.059428.116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sako Yukiya, Ninomiya Kensuke, Okuno Yukiko, Toyomoto Masayasu, Nishida Atsushi, Koike Yuka, Ohe Kenji, Kii Isao, Yoshida Suguru, Hashimoto Naohiro, Hosoya Takamitsu, Matsuo Masafumi, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of an orally available inhibitor of CLK1 for skipping a mutated dystrophin exon in Duchenne muscular dystrophy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 46126 ~ 46126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46126	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nguyen Bao Ngoc, Okuno Yukiko, Ajiro Masahiko, Iida Kei, Denawa Masatsugu, Yamamoto Makoto, Sakamoto Naoya, Kagechika Hiroyuki, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 89
2. 論文標題 Retinoid derivative Tp80 exhibits anti-hepatitis C virus activity through restoration of GI-GPx expression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 1224 ~ 1234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24739	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kii Isao, Sumida Yuto, Goto Toshiyasu, Sonamoto Rie, Okuno Yukiko, Yoshida Suguru, Kato-Sumida Tomoe, Koike Yuka, Abe Minako, Nonaka Yosuke, Ikura Teikichi, Ito Nobutoshi, Shibuya Hiroshi, Hosoya Takamitsu, Hagiwara Masatoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Selective inhibition of the kinase DYRK1A by targeting its folding process	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 11391 ~ 11391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakuma M, Iida K, and Hagiwara M	4. 巻 16
2. 論文標題 Deciphering targeting rules of splicing modulator compounds: case of TG003.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 BMC Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12867-015-0044-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sonamoto R, Kii I, Koike Y, Sumida Y, Kato-Sumida T, Okuno Y, Hosoya T, and Hagiwara M	4. 巻 5
2. 論文標題 Identification of a DYRK1A Inhibitor that Induces Degradation of the Target Kinase using Co-chaperone CDC37 fused with Luciferase nanoKAZ	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep12728	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masaki S, Kii I, Sumida Y, Kato-Sumida, Ogawa Y, Ito N, Nakamura M, Sonamoto R, Kataoka N, Hosoya T, and Hagiwara M	4. 巻 23
2. 論文標題 Design and synthesis of a potent inhibitor of class 1 DYRK kinases as a suppressor of adipogenesis.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 4434-4441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2015.06.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morooka S, Hoshina M, Kii I, Okabe T, Kojima H, Inoue N, Okuno Y, Denawa M, Suguru Yoshida, Fukuhara J, Ninomiya K, Ikura T, Furuya T, Nagano T, Noda K, Ishida S, Hosoya T, Ito N, Yoshimura N, and Hagiwara M	4. 巻 88
2. 論文標題 Identification of a Dual Inhibitor of SRPK1 and CK2 that Attenuates Pathological Angiogenesis of Macular Degeneration in Mice.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 316-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/mol.114.097345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida M, Kataoka N, Miyauchi K, Ohe K, Iida K, Yoshida S, Nojima T, Okuno Y, Onogi H, Usui T, Takauchi A, Hosoya T, Suzuki T, and Hagiwara M	4. 巻 112
2. 論文標題 Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 2764-2769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1415525112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計72件 (うち招待講演 35件 / うち国際学会 30件)

1. 発表者名 小林亜希子
2. 発表標題 Targeting Dyrk1A suppresses neuroinflammation via modulating the p21-Nrf2 pathway
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 Splicing therapy for inherited heart diseases
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (APSC2020との合同開催) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 人工知能を活用した偽エクソン型スプライス異常の包括的解析と創薬標的としての評価
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 RNAを標的としたアカデミア創薬
3. 学会等名 医療産業イノベーションフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 トランスクリプトームを低分子で操作して難病を治す
3. 学会等名 第9回生命医薬情報学連合大会（日本バイオインフォマティクス学会年会）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 スプライシング治療薬による遺伝病治療の試み
3. 学会等名 第45回日本医用マススペクトル学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木志穂
2. 発表標題 Different effects of methylphenidate and atomoxetine on the behavior and brain transcriptome of zebrafish
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 粟屋智就
2. 発表標題 スプライス異常を標的とした新しいコンセプトによる稀少疾患治療法の開発
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林亜希子
2. 発表標題 神経新生促進によるダウン症モデルにおける脳発達障害の是正 Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細川元靖
2. 発表標題 RNA結合タンパク質Sfpqによる骨格筋における代謝遺伝子発現制
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村亮
2. 発表標題 ウィリアムス症候群におけるゲノムワイドメチル化解析 Epigenome-wide association study of DNA methylation in Williams syndrome
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阪本哲紀
2. 発表標題 カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスに対するFIT-039の抗ウイルス作用の検討 Assessment of antiviral effect of FIT-039 against Kaposi 's sarcoma-associated herpesvirus
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内章英
2. 発表標題 神経発生におけるRNA制御コードの解明と神経変性疾患・精神疾患との関連について Deciphering the RNA regulatory code by RNA-binding proteins in neural development and their associations with neurodegenerative and psychiatric diseases
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 網代将彦
2. 発表標題 SRSF6活性化によるIKBKAPスプライシング制御を介した家族性自律神経失調症に対するRECTASの治療効果検討 Therapeutic effect of RECTAS for familial dysautonomia by activating SRSF6 on IKBKAP splicing enhancer
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯田慶
2. 発表標題 SRタンパク質結合情報の統合によるスプライシング操作化合物の標的エキソン探索アルゴリズムの改良
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細川元靖
2. 発表標題 RNA結合タンパク質 Sfpq による骨格筋における代謝遺伝子発現制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 第41回日本小児遺伝学会学術集会
2. 発表標題 スプライス操作化合物RECTASを用いたファブリー病IVS4+919G>A変異に対する治療開発
3. 学会等名 栗屋智就
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Nakano-Kobayashi
2. 発表標題 Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice
3. 学会等名 1. ISDN2018 (22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Akihide Takeuchi
2. 発表標題 Loss of Sfpq causes long-gene transcriptopathy in the brain
3. 学会等名 RNA 2018 23rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihide Takeuchi
2. 発表標題 RNA-binding protein Sfpq regulates skeletal muscle metabolism through promoting long-gene expression.
3. 学会等名 RNA 2018 23rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoyasu Hosokawa
2. 発表標題 RNA-binding protein Sfpq regulates skeletal muscle metabolism through promoting long-gene expression
3. 学会等名 RNA 2018 23rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Ajiko
2. 発表標題 Therapeutic effect of RECTAS for Familial Dysautonomia by activating SRSF6 on IKBKAP intronic splicing enhancer
3. 学会等名 RNA 2018 23rd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saiko Shibata
2. 発表標題 Identification of therapeutic small molecule compound for cystic fibrosis by targeting pseudo exon-inclusion
3. 学会等名 WCP 2018 KYOTO 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Nakano-Kobayashi
2. 発表標題 Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice
3. 学会等名 WCP 2018 KYOTO 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Ajiro
2. 発表標題 CDK9 inhibitor FIT-039 suppresses viral oncogenes E6 and E7 and has therapeutic effect on HPV-induced neoplasia
3. 学会等名 WCP 2018 KYOTO 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saiko Shibata
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF SMALL MOLECULE COMPOUNDS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS CARRYING THE SPLICING MUTATION
3. 学会等名 International Chemical Biology Society (ICBS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Ajiro
2. 発表標題 CDK9 inhibitor FIT-039 suppresses viral oncogenes E6 and E7 with a therapeutic effect for HPV-induced neoplasia
3. 学会等名 International Chemical Biology Society (ICBS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihide Takeuchi
2. 発表標題 What RNA Binding Proteins Regulate in Neural Development and Why it Should be through mRNAs ?
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akihide Takeuchi
2. 発表標題 Disruption of Sfpq causes selective downregulation of long genes and impaired skeletal muscle metabolism.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Ajiro
2. 発表標題 Splicing therapy for cardiac Fabry Diseases
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiko Ajiro
2. 発表標題 Therapeutic effect of RECTAS for familial dysautonomia by activating SRSF6 on IKBKAP splicing enhancer
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoyasu Hosokawa
2. 発表標題 Disruption of Sfpq causes selective downregulation of long genes and impaired skeletal muscle metabolism
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting RNA Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Kimura
2. 発表標題 A potential blood-based DNA methylation biomarker for autism spectrum disorder
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihide Takeuchi
2. 発表標題 Dysfunction of RNA-binding protein Sfpq causes long-gene transcriptopathy in the brain.
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonari Aaway
2. 発表標題 Splicing modification for GLA IVS4+919G>A mutation
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 The Impossible Dream (見果てぬ夢)
3. 学会等名 三重県立四日市高等学校SGH講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 オープンイノベーションによるアカデミア創薬のワンストップ拠点構想
3. 学会等名 文部科学省科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会 創薬研究戦略作業部会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 京大におけるワンストップ創薬の実現に向けて
3. 学会等名 IHK 2018年度 産学連携セミナー Building a New Open Innovation Ecosystem for Medical Research and Drug Discovery (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 トランスクリプトーム創薬の試み
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 先天性神経疾患を標的としたRNA創薬
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 RNAスプライシング操作薬の標的となり得る遺伝性難病について
3. 学会等名 医療ビッグデータ・コンソーシアム 第4回ライフサイエンス部会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 京都大学医学研究科のセレンディピティーを活用したワンストップ創薬
3. 学会等名 イノベーションハブ京都 開設1周年記念シンポジウム アカデミアからスタとアップへ！～イノベーションの創出とその育成～（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 pre-mRNAスプライシングを低分子化合物で操作して遺伝病を治そう
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 遺伝病治療に向けて低分子化合物でpre-mRNAスプライシングを操作する
3. 学会等名 第41回ケモインフォマティクス討論会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 pre-mRNAスプライシングを低分子化合物で操作して遺伝病を治そう！
3. 学会等名 第399回CBI学会講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 希少疾患に対するアカデミア創薬の実現
3. 学会等名 ECC-iCAP ~科学のフロントランナーが語る未来世界~（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 RNAバイオロジー + ケミカルバイオロジー = 創薬
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 スプライシング異常を伴う遺伝病とその新しい治療薬
3. 学会等名 第41回日本小児遺伝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 RNAバイオロジー + ケミカルバイオロジー = 画期的アカデミア創薬
3. 学会等名 第80回分子生命科学セミナー / 大学院特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 The Impossible Dream. 見果てぬ夢を追いかけて ~魔法の弾丸を求める旅~
3. 学会等名 平成31年三医会関西支部総会・講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 秋原正敏
2. 発表標題 低分子化合物でRNA発現や幹細胞増殖をそうやして難病を治そう！
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 The Impossible Dream to Make "Magic Bullets"
3. 学会等名 WCP 2018 KYOTO 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (11th Ebashi Setsuro Award Lecture)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Drug Development for Cardiac Fabry Disease
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Drug Discovery from Transcriptome Analysis and Manipulation
3. 学会等名 UCSD School of Medicine Department of Pharmacology Seminar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 New therapeutics targeting transcription RNA processing w small molecules
3. 学会等名 Marc Montminy ' s 62nd Birthday Symposium ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Genetic diseases caused by aberrant splicing and their therapeutics
3. 学会等名 The 6th Kyoto International Symposium on Genomic Medicine - International Symposium on Disease Genomics ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Splicing Therapy for Cardiac Fabry Disease
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia Meeting RNA Biology ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Integrative epigenomic and transcriptomic study of Williams syndrome
3. 学会等名 International Symposium on Epigenome 2019 (Development of fundamental technologies for diagnosis and therapy based upon epigenome analysis) ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Epigenetic Modifications in Chronic Pathology and Toxicology
3. 学会等名 SOT 58th Annual Meeting and ToxExpo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯田慶、豊島裕美、佐久間真紀、出縄政嗣、萩原正敏
2. 発表標題 種間比較解析に基づく、スプライシング操作化合物標的エキソン探索アルゴリズムの改良
3. 学会等名 第19回日本RNA学会 年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐古有季哉、二宮賢介、奥野友紀子、豊本雅靖、西田篤史、小池悠華、大江賢治、喜井勲、吉田優、橋本有弘、細谷孝充、松尾雅文、萩原正敏
2. 発表標題 Duchenne型筋ジストロフィーに対して変異ジストロフィンエキソンのスキッピング誘導活性を有する経口投与可能な新規CLK1阻害剤の開発
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 慶、豊島 裕美、佐久間 真紀、出縄 政嗣、萩原 正敏
2. 発表標題 スプライシング操作化合物TG003の標的エキソン探索アルゴリズムの開発、および改良
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐古有季哉、二宮賢介、奥野友紀子、豊本雅靖、西田篤史、小池悠華、大江賢治、喜井 勲、吉田 優、橋本 有弘、細谷孝充、松尾雅文、萩原正敏
2. 発表標題 Development of an orally available inhibitor of CLK1 for skipping a mutated dystrophin exon in Duchenne muscular dystrophy.
3. 学会等名 International Chemical Biology Society 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原正敏
2. 発表標題 エピゲノム創薬で治療できる可能性のある神経疾患などの難病について
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原正敏
2. 発表標題 スプライシング操作薬による遺伝病治療
3. 学会等名 2017年度 生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Academia drug discovery with novel strategies of chemical biology
3. 学会等名 International Chemical Biology Society 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Chemical therapeutics of congenital diseases by manipulating transcriptome.
3. 学会等名 Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐古有季哉、二宮賢介、奥野友紀子、豊本雅靖、西田篤史、小池悠華、大江賢治、喜井勲、吉田優、細谷孝充、松尾雅文、萩原正敏
2. 発表標題 Duchenne型筋ジストロフィーに対するエキソンスキッピング治療薬候補化合物である新規CLK1特異的阻害剤
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第11回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kei IIDA, Maki Sakuma, Hiromi Toyoshima, Masatsugu Denawa, and Masatoshi Hagiwara
2. 発表標題 Computational characterization of targeting rules of splicing-modulating small molecule: TG003 in differentiated and undifferentiated muscle cells.
3. 学会等名 RNA meeting 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 飯田慶、佐久間真紀、豊島裕美、出縄政嗣、萩原正敏
2. 発表標題 分化状態の異なる筋肉細胞におけるスプライシング操作化合物TG003の効果の違い
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 萩原 正敏
2. 発表標題 先天性難治疾患のスプライシング治療
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 萩原 正敏
2. 発表標題 アカデミアにおける創薬医学の展開：化合物スクリーニングから医師主導治験まで
3. 学会等名 日本薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 萩原正敏	4. 発行年 2016年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 3
3. 書名 ケミカルバイオロジーから創薬へ	

1. 著者名 大江賢治、萩原正敏	4. 発行年 2015年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 5
3. 書名 選択的スプライシング・ネットワークを化合物で操作する。	

1. 著者名 萩原正敏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日経BP	5. 総ページ数 162
3. 書名 動き出す医療産業DX RNAを標的としたアカデミア創薬	

1. 著者名 小林亜希子、萩原正敏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 136
3. 書名 月刊臨床神経科学 CLINICAL NEUROSCIENCE Vol.38 No.12	

1. 著者名 網代将彦、萩原正敏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 57
3. 書名 月刊メディカル・サイエンス・ダイジェスト 8月号 Vol.46 No.9 2020 通巻610号	

1. 著者名 萩原正敏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 224
3. 書名 目からウロコの疣贅診療ハンドブック - 困った時のこの一冊	

1. 著者名 萩原正敏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝日新聞出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 最前線の生命科学者23人が教える いのちを科学する仕事	

1. 著者名 萩原正敏	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 100
3. 書名 Precision Medicine 2019年6月号「特集：ゲノム創薬によるプレジジョンメディシンの実現」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Molecules, method for screening molecules as medicines for familial dysautonomia	発明者 萩原正敏、吉田優、 細谷孝充	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、14/904.609	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計3件

産業財産権の名称 Molecules, method for screening molecules as medicines for family dysautonomia	発明者 萩原正敏、吉田優、 細谷孝充	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、9,879,014	取得年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 Transgenic reporter system that reveals expression profiles and regulation mechanisms of alternative splicing in mammalian organisms.	発明者 萩原正敏、武内彰英	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、第5875009号	取得年 2016年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 Prophylactic or ameliorating agent for genetic diseases	発明者 萩原正敏、片岡直 行、松尾雅文、西田 篤史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、9,241,929	取得年 2016年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-



## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鶴山 竜昭 (Tsuruyama Tatsuaki) (00303842)	京都大学・医学研究科・特定教授  (14301)	
研究分担者	奥野 友紀子 (Okuno Yukiko) (00372524)	京都大学・医学研究科・特定助教  (14301)	
研究分担者	飯田 慶 (Iida Kei) (00387961)	京都大学・医学研究科・特定助教  (14301)	
研究分担者	大江 賢治 (Ohe Kenji) (30419527)	福岡大学・薬学部・准教授  (37111)	
研究分担者	細谷 孝充 (Hosoya Takamitsu) (60273124)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授  (12602)	
研究分担者	武内 章英 (Takeuchi Akihide) (90436618)	京都大学・医学研究科・准教授  (14301)	
研究分担者	粟屋 智就 (Awaya Tomonari) (20589593)	京都大学・医学研究科・特定助教  (14301)	
研究分担者	網代 将彦 (Ajiro Masahiko) (60761864)	京都大学・医学研究科・特定助教  (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 Cold Spring Harbor Asia RNA Biology	開催年 2018年～2018年
-----------------------------------------------	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------