

## 【特別推進研究】

### 理工系（化学）



## 研究課題名 リピート結合分子をプローブとしたトリヌクレオチドリピート病の化学生物学研究

大阪大学・産業科学研究所・教授

なかに かずひこ  
中谷 和彦

研究課題番号：26000007 研究者番号：70237303

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：生体内機能発現、化学プローブ、遺伝子疾患、機能性 RNA

#### 【研究の背景・目的】

脆弱 X 症候群、筋緊張性ジストロフィー、ハンチントン病などのトリヌクレオチドリピート病は、全ての人が持つ遺伝子中の三塩基が繰り返される配列（リピート配列）の異常な伸長を原因とする神経性遺伝子疾患です。現時点では完治する方法はありません。一方、リピートが伸長する程度と発症年齢・症状の重篤さが直接関連しているため、リピート伸長を抑制して未発症患者の発症を抑制することや、伸長したリピートを短縮することによる発症後の症状緩和等、生活の質（QOL）を改善する治療法開発が期待されています。

特別推進研究では、私たちが開発したトリヌクレオチドリピート配列に結合する低分子 NA、NCD を手掛かり（プローブ）としてこれら疾患の分子機構を再検討し、トリヌクレオチドリピート伸長とリピート RNA の機能を低分子で調節する化学を拓きます。この研究の先には、トリヌクレオチドリピート病の新しい治療法開発に有用な創薬リード化合物の創製を見据えています。

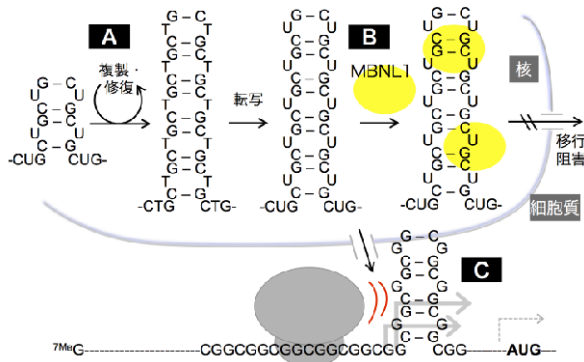


図1 トリヌクレオチドリピート病の発症に関わる3ステージ A) 複製・修復時の不安定化、B) Toxic RNA による核内蛋白質捕捉、C) RAN Translation

#### 【研究の方法】

次に示す4つの課題を詳しく研究します。

1) リピート結合分子の性能向上と創製：広範囲の濃度で細胞系での実験を行えるように、細胞毒性を低減したリピート結合分子を創製します。

2) 結合分子のリピート不安定化誘導と分子機構の解明・短縮分子の探索：DNA リピートの伸長、短縮を誘導する分子機構を、試験管内と細胞内の実験系で詳しく調べます。

3) 結合分子による毒性の RNA (Toxic RNA) の捕

捉：リピート DNA から転写されて生じるリピート RNA が、細胞内でタンパク質 MBNL1 を捕捉することが知られています。細胞内でリピート RNA と MBNL1 の結合を低分子により阻害する可能性について調べます。

4) リピートが誘導する開始コドンに依存しない翻訳開始機構 (RAN Translation) の分子機構解明と低分子による調節原理の導出：プローブ分子を用いて、RAN Translation の分子機構を調べるとともに、低分子での調節が可能かどうかを明らかにします。

#### 【期待される成果と意義】

脆弱 X 症候群による精神遅滞発症率は欧米で 1/4000 人 (男性) で、ダウン症について多い。また、ハンチントン病の有病率は 4~8/10 万人 (日本では 1/10 万人)、筋緊張性ジストロフィーの有病率は 5/10 万人です。いずれも遺伝子疾患であるために、根治療法はありません。本研究では、開発済みの NA や NCD、さらに新たに開発する結合分子をプローブとして、1) リピート伸長・短縮、2) toxic RNA、3) RAN translation などの「RNA 機能獲得」による発症機構を低分子で調節する化学原理を明らかにすることにより、リピート病の化学をさらに深く理解すると同時に、待ち望まれている生活の質を改善する治療法開発の端緒となることを目指しています。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakatani, K. et al. Small-molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)<sub>n</sub> trinucleotide repeats, *Nature Chemical Biology* **2005**, *1*, 39-43.
- Hagihara, M.; He, H.; Kimura, M.; Nakatani, K. A Small Molecule Regulates Hairpin Structures in d(CGG) Trinucleotide Repeats. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2000-2003.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度 303,400 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/>  
nakatani@sanken.osaka-u.ac.jp