

分野： 生命科学・医学系

キーワード： 核酸標的低分子、脊髄小脳変性症、ケミカルバイオロジー

## 日本人特有の難病「脊髄小脳失調症 31 型」の治療へ道開く RNA 毒性を緩和する低分子化合物を発見

【1月15日(金)15時～@大阪大学中之島センター7階 講義室702  
及び Webex によるオンライン同時開催】

### 【研究成果のポイント】

- ◆ 難治性の神経変性疾患、脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)<sup>※1</sup>の治療につながる低分子化合物を世界で初めて発見
- ◆ SCA31 は、日本人に特有の常染色体優性の脊髄小脳変性症で日本国内には 2000～4000 人ほどの患者がいると考えられています。
- ◆ 疾患原因となるリピート RNA とタンパク質の凝集体形成を低分子化合物が阻害
- ◆ ショウジョウバエモデルで、複眼変性の緩和を確認
- ◆ 核酸を標的とする低分子化合物が創薬開発に有効であることを改めて実証
- ◆ 核酸標的低分子創薬における我が国の卓越した研究力を実証

### ❖ 概要

大阪大学産業科学研究所の柴田知範助教、中谷和彦教授(現:理事・副学長)らの研究グループは、大学院医学系研究科の永井義隆寄附講座教授(神経難病認知症探索治療学寄附講座、現:近畿大学医学部主任教授)、大学院生命機能研究科の廣瀬哲郎教授、千葉工業大学先進工学研究科の河合剛太教授、東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿・健康人生推進センターの石川欽也教授らとの共同研究で、**日本人特有の神経難病である SCA31 の RNA 毒性を緩和する低分子を世界で初めて発見しました。**SCA31 は、UGGAA という 5 塩基の繰り返し配列(リピート)を持つ RNA が、細胞内のタンパク質と凝集体(RNA foci)を形成すること(RNA 毒性)により、発症する神経変性疾患です。SCA31 の治療法開発において UGGAA リピート RNA が重要な標的と考えられていましたが、これまでこの RNA に結合する低分子は見つかっていませんでした。

今回、柴田助教、中谷教授らの研究グループは、開発した低分子ナフチリジンカーバメートダイマー(NCD)<sup>※2</sup>が、UGGAA リピート RNA に結合すること、NCD と RNA の複合体の三次元構造、そして、SCA31 のショウジョウバエモデルにおいて、RNA 毒性を緩和することを見出しました。本研究成果である、SCA31 の原因となる UGGAA リピート RNA に結合する低分子の発見により、SCA31 の治療開発への道がひらけました。

現在、世界中の創薬企業が核酸(DNA、RNA)を標的とした低分子創薬を開始していますが、本研究では、**低分子化合物の創成、低分子と RNA 複合体形成の詳細、その三次元構造の解析、細胞内の挙動、そして、個体での活性評価のすべてを日本の研究者が結集して達成し、本研究領域における我が国の研究力が卓越していることを示しており、我が国における核酸を標的とした低分子創薬研究のさらなる加速が期待されます。**

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に、1月11日(月)午後7時(日本時間)に公開されます。本件に関して、1月15日(金)15時から大阪大学 中之島センターにて記者発表を行います。是

非ともご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。

別紙取材連絡票 1月15日(金)午前9時までに大阪大学産業科学研究所 広報代表アドレス ([isirkouhou@sanken.osaka-u.ac.jp](mailto:isirkouhou@sanken.osaka-u.ac.jp)) にメールにてご連絡ください。

## ❖ 研究の背景

脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)は、日本人に特有の常染色体優性の脊髄小脳変性症で日本国内には 2000～4000 人ほどの患者がいると考えられています。2009 年に東京医科歯科大学の石川教授らにより、SCA31 の原因が TGGAA という DNA の 5 塩基の繰り返し配列(リピート)であり、この DNA から転写される UGGAA リピート RNA が神経細胞核内に RNA foci と呼ばれる異常な凝集体を形成することが報告されました。また 2017 年には、大阪大学大学院医学系研究科の永井寄附講座教授と東京医科歯科大学の石川教授らのグループが SCA31 モデルショウジョウバエ<sup>※3</sup>を用いた研究から、SCA31 が UGGAA リピート RNA の毒性により起こることを明らかにしました。これらの先行研究により UGGAA リピート RNA が SCA31 の治療開発における重要な標的であると考えられていましたが、UGGAA リピート RNA に結合する低分子化合物はこれまでに見出されていませんでした。

大阪大学産業科学研究所の中谷教授らは、核酸塩基を水素結合により認識する核酸標的低分子に関する研究を推進し、ハンチントン病や脆弱 X 症候群などの原因となる繰り返し配列を持つ核酸を標的とするリピート結合低分子などを見出していました。

## ❖ 本研究の成果

本研究グループは、これまでに独自に開発してきたリピート結合低分子を含む化合物ライブラリを用いて UGGAA リピート RNA 結合低分子の探索を行い、NCD を見出しました。RNA と NCD の複合体構造を核磁気共鳴分光法により解析したところ、NCD が UGGAA 配列中のグアニンを水素結合により認識して RNA に結合していることが明らかになりました(図 1)。また NCD が、UGGAA リピート RNA とタンパク質との結合や細胞内における RNA foci の形成を阻害すること(図 2A, B)、さらには SCA31 モデルショウジョウバエにおいて UGGAA リピート RNA の毒性(複眼変性)を緩和することを確認しました(図 2C)。

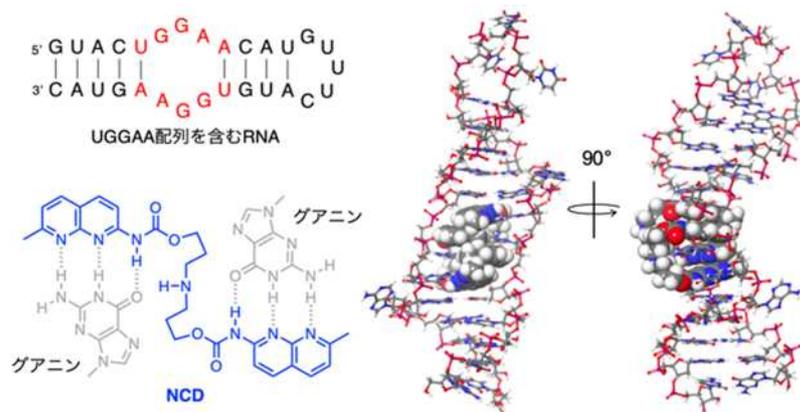


図 1 NCD-RNA 複合体構造

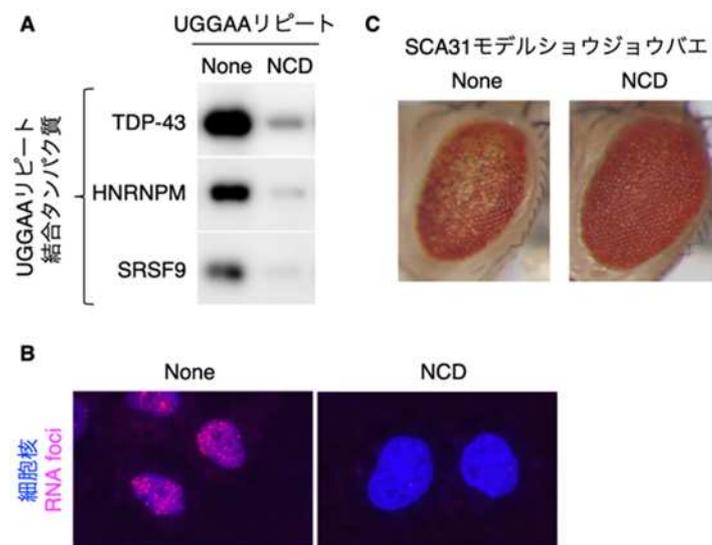


図 2 NCD による(A)RNA-タンパク質相互作用、(B)RNA foci に対する阻害効果及び(C)SCA31 モデルショウジョウバエにおける複眼変性の緩和

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究成果により、UGGAA リピート RNA 標的的低分子による SCA31 の治療開発への可能性が示されました。リピート RNA は、筋強直性ジストロフィー、脆弱 X 関連振戦/失調症候群、SCA、筋萎縮性側索硬化症などの神経難病の原因として知られており、リピート RNA を標的とした核酸標的的低分子創薬にも期待がもてます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2021年1月11日（月）午後7時（日本時間）に英国科学誌「Nature Communications」（オンライン）に掲載されます。

【タイトル】“Small molecule targeting r(UGGAA)<sub>n</sub> disrupts RNA foci and alleviates disease phenotype in *Drosophila* model”

【著者名】Tomonori Shibata,<sup>1</sup> Konami Nagano,<sup>2</sup> Morio Ueyama,<sup>3</sup> Kensuke Ninomiya,<sup>4</sup> Tetsuro Hirose,<sup>4,5</sup> Yoshitaka Nagai,<sup>3</sup> Kinya Ishikawa,<sup>6</sup> Gota Kawai,<sup>2</sup> and Kazuhiko Nakatani<sup>1</sup>

DOI : 10.1038/s41467-020-20487-4

【所属】

1. 大阪大学 産業科学研究所 精密制御化学研究分野
2. 千葉工業大学 先進工学研究科 生命科学専攻
3. 大阪大学 大学院医学系研究科 神経難病認知症探索治療学寄附講座
4. 大阪大学 大学院生命機能研究科
5. 北海道大学 遺伝子病制御研究所
6. 東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター

なお、本研究は、JSPS 科学研究費助成事業特別推進研究・基盤研究の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 脊髄小脳失調症 31 型(SCA31)

TGGAA の 5 塩基の繰り返し配列が原因で起こる遺伝性の神経変性疾患(脊髄小脳変性症)で、SCA31 患

## Press Release

者は、16番染色体のBEAN1遺伝子イントロンにTGGAAリピートが存在する。TGGAAリピートから転写されるUGGAAリピートRNAが関与するRNA介在性の神経変性疾患である。手足の震え、歩行時のふらつき、呂律が回らないなどの運動失調を症状とする神経難病で、現在のところ根本的な治療法はありません。

## ※2 ナフチリジンカーバメートダイマー(NCD)

グアニン(G)と相補的な水素結合可能な2-アミノ-1,8-ナフチリジン骨格をリンカーで繋いだ核酸標的的低分子。DNA中のG-Gミスマッチ塩基を認識する分子として設計された分子で、脆弱X症候群の原因となるCGGリピートDNAに結合することが分かっている。

## ※3 SCA31モデルショウジョウバエ

SCA31の原因となるTGGAAリピートDNAを導入した疾患モデルショウジョウバエ。導入されたTGGAAリピートから転写されるUGGAAリピートRNAの毒性により進行性の運動障害や複眼変性などを生じる。本研究で使用したショウジョウバエは、UGGAAリピートRNAの毒性により、複眼の面積減少や色素脱失などの複眼変性を引き起こす。

## ❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究内容に関すること>

大阪大学 理事・副学長、産業科学研究所  
教授 中谷 和彦 (なかたに かずひこ)

TEL: 06-6879-8455 FAX: 06-6879-8459

E-mail: [nakatani@sanken.osaka-u.ac.jp](mailto:nakatani@sanken.osaka-u.ac.jp)

近畿大学 医学部 脳神経内科

主任教授 永井 義隆 (ながい よしたか)

TEL: 072-366-0221 FAX: 072-368-4846

E-mail: [nagai@neurother.med.osaka-u.ac.jp](mailto:nagai@neurother.med.osaka-u.ac.jp)

大阪大学大学院 生命機能研究科

教授 廣瀬 哲郎 (ひろせ てつろう)

TEL: 06-6879-4675

E-mail: [hirose@fbs.osaka-u.ac.jp](mailto:hirose@fbs.osaka-u.ac.jp)

千葉工業大学 先進工学研究科

教授 河合 剛太 (かわい ごうた)

TEL: 047-478-0425 FAX: 047-478-0425

E-mail: [gota.kawai@p.chibakoudai.jp](mailto:gota.kawai@p.chibakoudai.jp)

東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター

教授 石川 欽也 (いしかわ きんや)

TEL: 03-5803-4194 FAX: 03-5803-0189

E-mail: [pico.nuro@tmd.ac.jp](mailto:pico.nuro@tmd.ac.jp)

<プレスリリースに関すること>

大阪大学 産業科学研究所 広報室

TEL: 06-6879-8524 FAX: 06-6879-8524

## Press Release

E-mail: isir-kouhou@sanken.osaka-u.ac.jp

千葉工業大学 入試広報課

TEL: 047-478-0222 FAX: 047-478-3344

E-mail: cit@it-chiba.ac.jp

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

### 【研究者のコメント】 柴田知範 助教

核酸を標的とする創薬は、これまでのタンパク質標的創薬では対象とならなかった疾患の治療開発の可能性を秘めており、世界中で核酸標的の低分子創薬の動きが活発化しています。日本国内においても核酸を標的とする低分子創薬研究により難治性疾患の治療開発が進むことを期待しています。

### ❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して、以下の日程で詳しい内容を直接お伝えします。**是非とも取材方、よろしくお願い申し上げます。**

日時：1月15日（金） 15時00分～

場所：大阪大学中之島センター7階 講義室702（スライドを用いてご説明します。）

また、**Webexによるオンライン同時開催を行います。**ご希望の方はWEB会議招待メールをお送りしますので1月15日（金）午前9時までに下記大阪大学産業科学研究所 広報代表アドレスにメールにてご連絡ください。

（大阪大学産業科学研究所 広報代表アドレス [isir-kouhou@sanken.osaka-u.ac.jp](mailto:isir-kouhou@sanken.osaka-u.ac.jp)）

発表者：中谷 和彦（理事・副学長、産業科学研究所 教授）、柴田 知範（産業科学研究所 助教）、永井 義隆（近畿大学 医学部 脳神経内科 主任教授）  
河合 剛太（千葉工業大学 先進工学研究科 教授）

スケジュール：1月15日（金） 15時～15時25分 研究内容報告（スライドを用いてご説明します。）  
15時25分～ 質疑応答

### ❖ 会場へのアクセス

ア ク セ ス：

<http://www.onc.osaka-u.ac.jp/others/map/index.php>

地 図：

[http://www.onc.osaka-u.ac.jp/others/map/img/map\\_jn.pdf](http://www.onc.osaka-u.ac.jp/others/map/img/map_jn.pdf)

建 物 案 内：

<http://www.onc.osaka-u.ac.jp/reservation/outline/index.php>



(別紙)

大阪大学 産業科学研究所 広報室 行

(FAX: 06-6879-8524 Email: [isir-kouhou@sanken.osaka-u.ac.jp](mailto:isir-kouhou@sanken.osaka-u.ac.jp))

## 日本人特有の難病「脊髄小脳失調症 31 型」の治療へ道開く RNA 毒性を緩和する低分子化合物を発見

【記者発表：1月15日（金）15時～@大阪大学 中之島センター7階 講義室 702】

### 取材連絡票

1月15日（金）9時までにご返送をお願いいたします。

氏名	その他 名
貴社名	
参加方法	会場                      オンライン (いずれかに○)
(会場の場合) テレビカメラ	あり                                      なし (いずれかに○)
連絡先	

※新型コロナウイルス感染予防対策のため、会場入室に人数制限がございます。事前申し込みにご協力をお願いいたします。