

## 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) サイトパスファインダー

研究責任者 : 名古屋大学 大野 欽司

研究開発課題名 : 筋強直性ジストロフィーのスプライシング異常を補正する既認可薬オフラベル薬効の患者培養細胞・動物実験における検証

### 1. 研究開発の目的

筋強直性ジストロフィーは筋萎縮、筋力低下、筋強直、白内障、インスリン抵抗性、性腺機能低下、心伝導障害、知能障害を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。その有病率は、成人の筋ジストロフィーの中では最も頻度が高く、10万人あたり5-10人とされており、わが国に6,500人から13,000人の患者がいると推定される。しかし本症に対する特異的な治療法は存在しない。本症をはじめとする難治性オーファン疾患はマーケット規模が小さいために、製薬企業が新薬の開発をゼロから手がけることは期待できない。本研究の目的は既認可薬のオフラベル薬効を用いることにより本疾患に対する特異的な治療法の可能性を検証することである。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

筋強直性ジストロフィーはMBNL1とCUGBP1の2つのスプライシング因子の調節障害による遺伝性疾患である。申請者らは本症におけるインスリン受容体のスプライシング異常を補正する10種類弱の薬剤をFDA既認可薬の中から同定をした。本プロジェクトではこれらの薬剤の患者培養細胞におけるスプライシング補正効果ならびに *in vitro* RNA-タンパク結合系における効果を検証した。同時に新規手法(HITS-CLIP法)によりMBNL1とCUGBP1が標的RNAを不安定化することを見出し、その知見を用いた既認可薬のスクリーニング系を確立した。

#### ②今後の展開

先行する薬剤に関しては今後モデルマウスによる検証が必要である。HITS-CLIPとExon Arrayの融合による網羅的な分子病態解明研究を続けるとともにPreswick Chemicals社のライブラリーを用いて同定をした新規小分子化合物の研究を推進する。

### 3. 総合所見

当初の目標に対して、期待したほどの成果は得られなかった。

オーファン疾患である筋強直性ジストロフィーの治療薬を既存認可薬から、研究者が新たに見出した *in vitro* 法により、スクリーニングした結果、10種類弱の薬剤が同定されたが、*in vivo* における効果は今回の期間内で確認できなかった。

今後も病態解明研究を継続し、新規化合物の探索研究を継続されることが望まれる。