

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：遺伝子発現の特異的制御による神経難病の新しい治療法の開発

2. 研究代表者名：金澤 一郎（国立精神・神経センター 総長）

3. 研究概要：神経難病の一つであるハンチントン病（HD）では、異常遺伝子の発現により異常な蛋白が産生されることが本質であることがわかっている。そこで特異性に優れた短い二重鎖の RNA（short inhibitory RNA：siRNA）による RNAi（RNA interference）法を HD に応用して異常遺伝子の発現を抑制することによる根本的治療法を開発しようと研究を行った。その結果、培養細胞レベルで強力な抑制効果をもつ siRNA を開発した。さらに、予備的ではあるが HD モデルマウスでも抑制効果を見出した。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

CAG リピート病の一つであるハンチントン病の治療を目的として、短い二重鎖 RNA（siRNA）を調製し、効果を調べた。ハンチンチン遺伝子の mRNA 塩基配列に一致する siRNA の作用を培養細胞系で調べ、ハンチンチンの合成阻害を確認した。また、これを発症モデルマウスの *in vivo* 実験に付し、結果を得つつある。提案時には siRNA と塩基性ペプチドを化学的に結合させ、その化合物を中枢神経系に導入し、ハンチンチン遺伝子の発現を抑制する予定であったが、計画を変更し、siRNA を直接導入することにより成功を得た。2000 年における申請当初は、siRNA の有効性は線虫などの特定の細胞種でのみ報告されており、哺乳類への応用は机上の空論であったが、具体的有効性を示せた点が評価できる。

siRNA を用いて神経難病を治療するという目的においては、国内外の研究に比べて最も進んでいる。成熟した脳でハンチンチン蛋白の発現の抑制を調べる手法は独自の発想に基づくものである。siRNA の哺乳類の個体レベル、しかも疾患モデルに対する有効性を示すことが出来たのはこのグループだけである。より詳細な解析が行われることにより、世界をリードする研究となる可能性がある。

研究の重要性に比べて、研究体制はやや弱体である。室長クラスの中堅幹部が本プロジェクトに専念することが望ましい。CAG リピート病やナトリウムイオンチャンネルに対する基礎的研究を進めるには妥当な体制と考えられるが、siRNA を治療目的に使用のものとするためにはデリバリー開発の専門家の参加が望ましい。

研究の今後の進め方については、ハンチントン病の治療面に焦点を絞り、スタッフを揃えて集中する必要がある。神経内科医として、近未来的な臨床応用を目指した reasonable な研究の進め方である。しかし、当初計画にあったナトリウムイオンチャンネル遺伝子を標的にした研究計画が示されていない。ハンチントンモデルマウスと同様にてんかんモデルマウスが入手可能であるので、これらを用いた研究も進めることが望ましい。

#### 4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

ハンチントン病原因遺伝子を標的にした有効で特異性の高い siRNA の構築ができています。この siRNA をハンチントンモデルマウスの脳内に接種することによりハンチントン病の発症および病態の進行を阻害することに成功しています。siRNA の効果が予備的ではあるが見られたことはこのプロジェクトが有望であることを示唆する。siRNA に

より難治性の神経疾患の発症を阻止し得たとするとその科学的インパクトは非常に大きい。また、機能性核酸の脳内への効果的な導入法が確立されることの技術的インパクトも大きいものがある。

今後見込まれる成果については、他のグループが行っていないユニークな方法により、ハンチントン病の dominant diseases related gene の抑制を目指した治療、開発を行っており、病態モデルマウスへの予備的データからみて、サンプル数を増やせば有望である。siRNA の導入効率は今後急速に向上すると考えられるので実用化の可能性は高いと考えられる。siRNA などの機能性核酸を治療に用いる場合のもっとも大きな障害となっているのは、そのターゲット臓器への導入効率である。デリバリー法の開発に対してもより注力すべきである。

#### 4-3. 総合的評価

研究代表者らは、CAG リピート近傍に位置する部分を標的とする siRNA の有効性を予想し、実際に培養細胞レベルでハンチンチン遺伝子の選択的抑制に成功した。またハンチントン病モデルマウスを用いた予備的なデータでは、動物個体でも、ハンチンチン遺伝子発現抑制効果を示すことを明らかにした。今後、臨床応用を念頭に siRNA をいかに患者脳内へ導入するか (DDS) について開発を進め、ライフワークとしてのハンチントン病の治療法の確立を目指して頂きたい。今後はマウス、次いでサルにおいて in vivo の効果を確認することが望ましい。患者への臨床応用まではまだ距離があるであろうが、サルで成功すれば、研究協力者も得られ、進展は加速するであろう。研究代表者のライフワークと云えるハンチントン病について、その病因、病態から治療法に到るまで一貫して取り組んでいる。臨床応用に向けて慎重、細心に研究を進めている点も評価したい。