

核酸標的的低分子によるハンチントン病のリピート短縮治療



医学系研究科 特任准教授(常勤) 中森 雅之

Researchmap <https://researchmap.jp/mnakamori>

産業科学研究所 教授 中谷 和彦

Researchmap <https://researchmap.jp/read0042668>

医学系研究科 教授 望月 秀樹

Researchmap <https://researchmap.jp/read0207787>

研究の概要

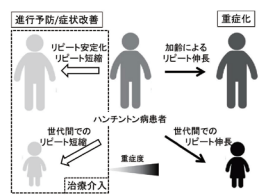
ハンチントン病は、遺伝子上のCAG 3塩基の繰り返し配列(リピート)が異常に伸びることが原因の神経変性疾患である。リピートが長ければ長いほど重症となることが知られており、患者の神経細胞でも徐々にリピートが伸びて症状の進行につながる。こうしたリピートの伸長には、CAG繰り返し配列による特徴的なDNA構造が関与すると考えられている。

今回、大阪大学神経内科学の研究グループは、同産業科学研究所・中谷教授により創成された、CAGリピートが形成する特徴的なDNA構造に結合する核酸標的的低分子ナフチリジンアザキノロン(NA)に、異常に伸長したCAGリピートを短縮させる作用があることを見出した。本研究成果により、ハンチントン病の原因となる伸長したCAGリピートを短縮して正常化するという究極の遺伝子治療への道がひらけた。またこの治療法はCAGリピートの伸長が原因である脊髄小脳失調症など他の神経疾患へも同じ原理で効果が期待される。

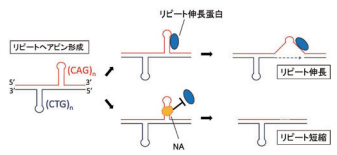
社会実装に向けた将来展望

本研究成果により、これまで治療法がなかったハンチントン病や脊髄小脳失調症などの神経難病の治療開発につながる。リピートが異常に伸長しておこる病気には、他にも筋萎縮性側索硬化症や筋強直性ジストロフィーなどがあり、これらの原因となる異常伸長リピート全般を対象とした核酸標的的低分子創薬にも期待がもてる。

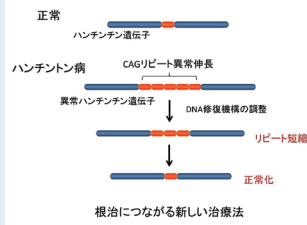
ハンチントン病のCAGリピート長変化



リピートヘアピン形成によるリピート伸長機構とリピート結合分子NAIによるリピート長短縮誘導



ハンチントン病のCAGリピート短縮治療



特許

特許出願中

論文

A slipped-CAG DNA-binding small molecule induces trinucleotide-repeat contractions in vivo. Masayuki Nakamori, Gagana P Panigrahi, Stella Lanni, Terence Gall-Duncan, Hideki Hayakawa, Hana Tanaka, Jennifer Luo, Takahiro Otobe, Jinxing Li, Akihiro Sakata, Marie-Christine Caron, Niraj Joshi, Tanya Prasolova, Karen Chiang, Jean-Yves Masson, Marc S Wold, Xiaoxiao Wang, Marietta Y WT Lee, John Huddleston, Katherine M Munson, Scott Davidson, Mehdi Layeghifard, Lisa-Monique Edward, Richard Gallon, Mauro Santibanez-Koref, Asako Murata, Masanori P Takahashi, Evan E Eichler, Adam Shlien, Kazuhiko Nakatani, Hideki Mochizuki, Christopher E Pearson. Nature Genetics 52(2) 146-159

参考URL

キーワード

核酸標的的低分子、ハンチントン病、トリプレットリピート病、リピート