

## HLA領域、およびGWASにより抽出された疾患感受性領域のホモ化細胞ライブラリーの創出

プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 ゲノム編集センター

助教 吉村 康秀

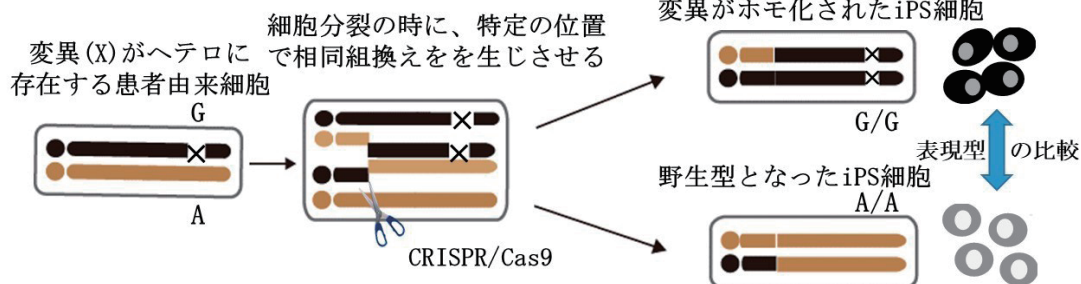
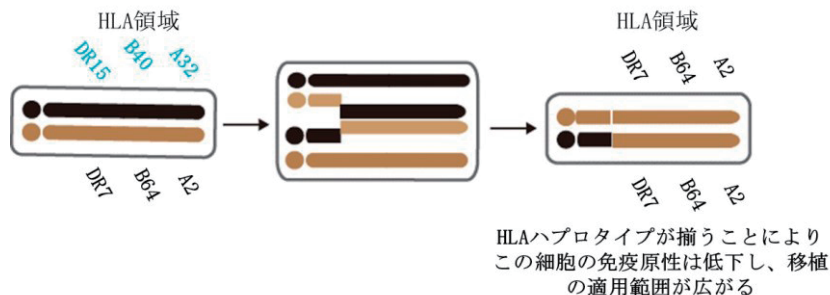
プロジェクト概要

＝研究の背景、目的＝

細胞治療における免疫拒絶の軽減化を目的として、我々はヒトiPS細胞のHLA座位ホモ化技術を開発した。この技術を用い、ホモドナーに頼ってきたiPS細胞ストック事業の大幅な促進を図る。さらに適用範囲を、がん化リスクの低い臍帯血幹細胞や骨髄幹細胞に拡張し『HLAホモ化幹細胞バンク』樹立を計画している。

また本技術は、相同組換えの機序を利用し、従来法と比較してホモ化効率が著しく改善されている。このため、染色体の特定領域のみに効率よく、部分的ホモ化を生じさせることができ、GWAS（ゲノムワイド関連解析）による疾患感受性領域のホモ化により、病因因子の単離と同時に疾患モデルiPS細胞の作出を行う。

HLA領域のホモ化による免疫原性を低下させた細胞の作出



＝既存治療法・技術に対する優位性＝

細胞治療における免疫拒絶の軽減化への応用に関しては、HLA領域の片アリル欠失や、null化もあるが、片アリル欠失はゲノムの不安定化をもたらし、がん化の要因となる。また、HLA領域がnull化された細胞は、自然免疫の攻撃を受けるため、我々の手法の方が優れていると考えている。病因因子の単離および疾患モデルiPS細胞の作出に関しては、Tet-offによるブルーム遺伝子の発現制御を必要としないインヒビターによる至適条件を見出した。このためブルーム遺伝子の余計なコンストラクション作業は必要なく、簡便に部分染色体ホモ化株を得る事が出来るシステムを確立した。

対象疾患: 筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病

特許情報: 特許第7055469号

技術の特徴: 再生医療、創薬に革新的な役割を果たす可能性がある

市場性、開発における課題: 市場性は極めて高い

# 神経変性疾患に関わるタンパク質リン酸化酵素の阻害剤の開発とモデル動物での効果検討

プロジェクト  
責任者

大阪大学 微生物病研究所 生体統御分野

特任助教 石谷 閑

プロジェクト概要

ポリグルタミン病は、球脊髄性筋萎縮症や脊髄小脳変性症、ハンチントン病を代表とする遺伝性の神経変性疾患である。ポリグルタミン病では、原因遺伝子中でグルタミンをコードするCAG配列の反復回数が異常に増加しており、その結果として異常に長いポリグルタミン配列を持つタンパク質が発現し、これが加齢とともに神経細胞に蓄積して変性を導く。いずれのタイプのポリグルタミン病も重篤な障害を引き起こし、発症から10年ほどで自立生活が不能になるが、現在のポリグルタミン病治療は、抗精神病薬による運動症状や神経症状の改善や、神経系の活性化薬による失調症状の改善、運動療法、生活指導、合併症治療といった対症療法が一般的である。一方で、神経変性そのものを対象とした有効な原因療法の確立は進んでおらず、喫緊の課題となっている。近年、異常ポリグルタミンタンパク質が神経変性を導く機序の一端が明らかにされ、現在それらの知見を基盤とした治療法開発が国内外で進められている。一部の方法については既に臨床試験が開始されているが、現時点では有効な治療効果は確認されていない。

本プロジェクトでは、異常ポリグルタミンタンパク質をリン酸化してその細胞毒性を促すタンパク質リン酸化酵素Xに注目し、その活性阻害を介して神経変性を阻止する薬剤を創出する。私たちが注目するリン酸化酵素Xは異常ポリグルタミンタンパク質をリン酸化して“直接的”に制御する。このため、本薬剤により治療戦略の幅を広げることが期待できる。

これまでに実施した大規模スクリーニングおよび構造展開により、私たちは強力かつ選択的なX阻害剤の作出に成功した。このX阻害剤は、細胞内におけるXタンパク質の基質リン酸化活性を阻害し、かつ細胞内における異常ポリグルタミンタンパク質の蓄積を阻害した。このことは、X阻害剤がポリグルタミン病の根本的治療薬となりうることを示す。

現在私たちは、ポリグルタミン病モデルマウスによるX阻害剤の治療効果の検証を行うとともに、医薬品としての物性改善のためにさらなる構造展開を行なっている。本プロジェクトが、ポリグルタミン病の有効な原因療法の開発につながることを期待している。

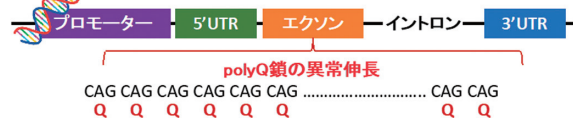
対象疾患: ポリグルタミン病

特許情報: 特許出願予定

技術の特徴: ポリグルタミン病の根本的治療薬の開発

市場性、開発における課題: ポリグルタミン病は遺伝性疾患であるが、現時点で対症療法しか存在しない。この為、発症を未然に防いだり、症状の進行を抑制する根本的治療薬の開発が待たれている。

## ポリグルタミン病とその現状

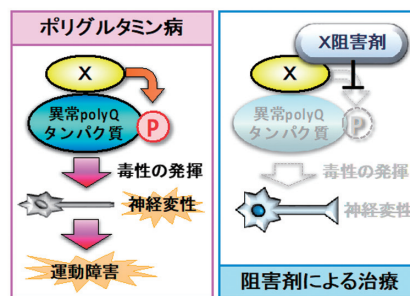


- ①球脊髄性筋萎縮症(SBMA) : Androgen receptor (AR)
- ②遺伝性脊髄小脳変性症(SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 17) : Ataxin (ATXN) など
- ③ハンチントン病(HD) : Huntingtin (HTT)

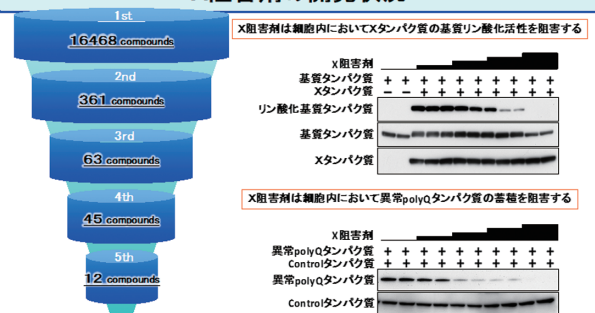
### ポリグルタミン病の共通の特徴

- (1) 進行が遅いが、発症から10年ほどで自立生活が不能になる。
- (2) 治療法は対症療法が基本で、神経変性の進行を止める方法の開発はあまり進んでいない。

## ポリグルタミン病の根本的治療薬の開発



## X阻害剤の開発状況



6化合物 → 構造展開 → X阻害剤 (IC50 ≒ 0.1 μM)