



■ テーマ名

蛍光発光ミニ遺伝子を用いたスプライシングスイッチ治療薬の探索

■ キーワード

スプライシングスイッチ、mRNAの編集、ミニ遺伝子、蛍光発光

■ 研究の概要

アンチセンス核酸 (ASO)のみならず低分子化合物がスプライシングスイッチ作用を有することが明らかにされつつある。スプライシングスイッチ作用は mRNAを編集することにより遺伝子の作用を疾病の治療へと変換する編集技術として注目を集めており、遺伝病にとどまらず他の難病の治療へと応用が広がっている。これまで、スプライシングスイッチ作用を発揮する化合物を探索するには、スプライシング産物である mRNAの解析が必須で費用と時間を要した。この課題を克服するために、2重蛍光発光ミニ遺伝子スプライシング解析系を構築した。

この確立したスプライシング解析系を応用して、様々な疾患の治療薬の開発をはかるものである。

■ 他の研究/技術との相違点

スプライシングの解析にはRNAの解析が必須で、従来法ではRNAの抽出・cDNA合成・PCRなどの作業を必要とした。スプライシング解析を蛍光発光、特に2種の蛍光発光を利用して可能にするミニ遺伝子を構築した。これを導入した細胞の蛍光を顕微鏡で観察するのみでスプライシングを解析する極めて容易で汎用性の高いものである。

■ 今後の展開、実用化へのイメージ

確立した蛍光発光ミニ遺伝子スプライシング解析系を用いて、スプライシングスイッチによるmRNA編集により疾患の治療に資する化合物の探索を行う。本系はハイスループット解析にも応用が可能で、多くの化合物を用いた探索により有効な化合物を同定することが大きく期待される。

■ 関連業績 (特許・文献)

スプライシングスイッチによる mRNA編集を可能とするミニ遺伝子を構築したこと、そしてその応用ががんのCD44遺伝子のみならず多くの遺伝子に応用可能なことを以下の論文にまとめた。

1. Fukushima S, Farea M, Maeta K, Rani AQM, Fujioka K, Nishio H, et al. Dual fluorescence splicing reporter minigene identifies an antisense oligonucleotide to skip exon v8 of the CD44 gene. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):E9316.
2. Matsuo M. Antisense oligonucleotide-mediated exon-skipping therapies: precision medicine spreading from Duchenne muscular dystrophy. *JMA J.* 2021;4(3):232-40.

■ 研究者から一言

スプライシングスイッチによる mRNA編集により様々な疾患の治療が可能と考えられ、化合物ライブラリーを所有する企業などとの共同研究を希望する。