

遺伝疾患を治療できる薬剤の開発

今回の論文の意義と概略

遺伝子疾患は、遺伝情報である DNA の変異によって、遺伝子が破壊されることにより引き起こされます。全身の細胞において、DNA 上の遺伝情報を書き換えることは不可能であるため、遺伝子疾患はその治療が難しいとされてきました。そこで、本研究グループは、スプライシングという遺伝子発現における現象に注目することによって、家族性自律神経失調症という、致死性の遺伝子疾患に対する治療薬となりうる、低分子化合物の発見に成功しました。

DNA は、細胞内において主にタンパク質の設計図としての機能を果たします。タンパク質が作られる過程は大きく 2 つのステップから成ります。まず、1 つ目のステップで設計図からそのコピー (mRNA) が作られ、2 つ目のステップで、そのコピーを元にタンパク質が作られます。設計図の情報は DNA 上でイントロンという介在配列によって分断されているため、1 つ目のステップにおいて、このイントロンを除いて意味のある部分を繋ぎあわせる、スプライシングという過程が重要な役割を果たしています。

家族性自律神経失調症は、IKBKAP 遺伝子のイントロンにある 1 塩基変異により同遺伝子にスプライシング異常が生じ、正しい設計図コピーおよびタンパク質が作られなくなることによって発症します。本研究グループは、この疾患に注目し、DNA に疾患を起こす変異を持っていても、正しくスプライシングを起こさせる活性を持つ低分子化合物を発見しました。この化合物を、患者由来の細胞に投与すると、変異を持っていても、正しい設計図コピーが作られ、正常なタンパク質が作られることがわかりました。この化合物は、根本的な治療薬となることが期待されます。

さらに、本研究グループは、IKBKAP 遺伝子の機能にも着目し、解析を行いました。IKBKAP 遺伝子は、転写因子として同定された遺伝子でしたが、本研究グループは、世界で初めて、患者細胞において IKBKAP 遺伝子産物が、tRNA 修飾に関与することを発見しました。また、前述の化合物投与により、その機能が回復することを示しました。この発見により、疾患発症のメカニズム解明が進むことが期待されます。