

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		遺伝子配列選択的な終止コドン読み飛ばし法の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Sequence specific readthrough of premature termination codons			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) ハギハラ	名) シンヤ	研究期間 B	2012 ~ 2013 年
	漢字 CB	萩原	伸也	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	HAGIHARA	Shinya	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所・准教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) DNA への変異の挿入は、構造や機能の異常なタンパク質を発現させ、様々な疾患を引き起こす。特に、アミノ酸に対応したコドンが中途終止コドン (premature termination codon, PTC) に置き換わるナンセンス変異は、タンパク質の合成が途中で停止するため影響が大きく、重篤な症状となる。この様なナンセンス変異を起因とする疾患に対する治療法の一つとして、翻訳時に PTC を読み飛ばして全長タンパク質を産生させる『リードスルー誘導法』が挙げられる。その候補化合物には、アミノグリコシド系抗生物質 (AG) が主に検討されてきた。 AG は、リボソームに結合して翻訳の正確性を低下させ、mRNA のコドン情報と異なるアミノ酸を取り込ませることで抗菌作用を示す。この仕組みが PTC に対して働くと、終止コドンに対しても何らかのアミノ酸が取り込まれ、PTC の読み飛ばしが起こる。すなわち、AG の作用は PTC に対して特異的に起こるのではなく、同時にランダムなタンパク質の変異を誘発する。このため、リードスルー誘導効果の強い AG ほど細胞毒性も強い。また、十分なリードスルー効果を得るためには高い投与量が必要で、これが副作用 (腎毒性、耳毒性) の原因となっている。このような背景から、低分子化合物による PTC のリードスルー誘導治療は実現していない。 本研究では、以上の様なリードスルー誘導法の課題を、標的 PTC の近傍に AG を局在させることで解決した。具体的には、mRNA に対して配列選択的に結合するオリゴ核酸を AG に連結することで、AG を mRNA 上の狙った位置に提示する。これにより、リボソームが PTC を通過するときだけに AG が作用し、PTC 選択的なリードスルーが誘起される。本手法は、リードスルー効果の向上と副作用の抑制を同時に達成でき、ナンセンス変異を起因とする遺伝子疾患に対する革新的治療法への発展が期待される。					
キーワード FA		遺伝子治療	ナンセンス変異	リードスルー治療	アミノグリコシド

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

A nonsense mutation is a genetic mutation, which replaces codon that encodes an amino acid into premature termination codon (PTC). The presence of PTC results in the expression of truncated proteins and hence causes a variety of diseases such as Duchenne muscular dystrophy. Aminoglycoside-induced readthrough of PTC has potential for the treatment of these diseases. Aminoglycosides induce PTC readthrough by decreasing the accuracy of translation by binding to the decoding center of ribosome. A limitation of aminoglycoside as pharmacogenetic agents is risk of significant toxicity. The effect of aminoglycoside is not specific to PTC, causing incorporation of an incorrect amino acid at a sense codon. We examined to design a new molecule that induces gene- and sequence-specific readthrough of PTC by conjugating aminoglycoside with oligonucleotide.