

テーマ： FUS液液相分離を制御するALS治療用核酸

■ 背景

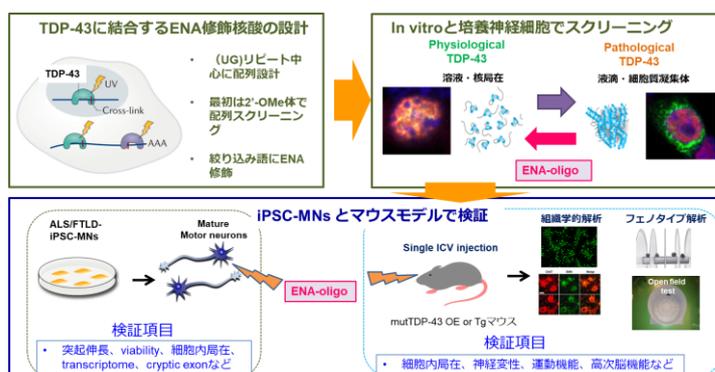
筋萎縮性側索硬化症(ALS)およびその類縁疾患である前頭側頭葉変性症(FTLD)は、病変部位の神経細胞内に異常タンパク質が蓄積した細胞質封入体の特徴とする。特に、RNA結合タンパク質(RNP)であるTDP-43やFUSの細胞質内への蓄積に伴う「毒性獲得」および核内からの消失に伴う「機能喪失」という二つの仮説が病態機序として提唱されている。

近年の研究では、これらのRNPが液液相分離(LLPS)を介して、核内での正常な生理機能から病態における凝集体形成へと変化することが示されている。このLLPSを制御することはALS/FTLDの新規治療法に結び付くと考えられる。

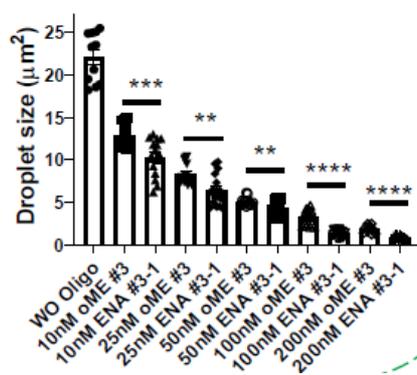
■ 創薬コンセプト

FUSは液液相分離に強く関与し、液滴状態が凝集体に移行することで病態を引き起こすと想定されている。FUSはRNAが周囲にあることで液滴から溶液状態へ変化することから、FUSに親和性の高い配列の人工核酸によって液滴状態のFUSを溶液状態へ制御可能ではないかという仮説を立て、FUSへ結合性の高いGU-rich 配列、ステムループ二次構造などを基本に様々な候補配列を合成・効果検証を行った。

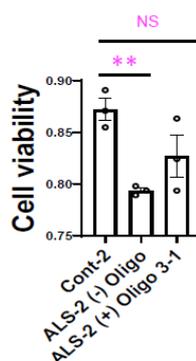
一次評価以降は右図のスキームに従って高次評価を進めた。特に、ヒト外挿性を考慮してALS患者由来iPS細胞での効果検証は重要と考える。



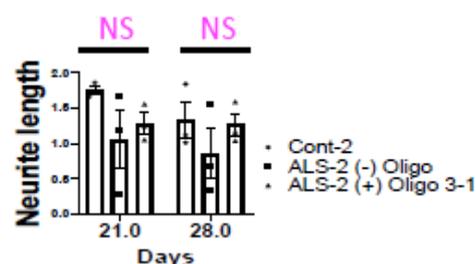
ENA#3-1は濃度依存的に液滴状態のFUS生成阻害作用を示し、oME修飾体よりも高い効果を示した。



ENA#3-1は患者由来iPS細胞に対して細胞毒性を軽減効果を示した。



ENA#3-1は患者由来iPS細胞の神経突起伸長障害を抑制した。



■ 製薬企業との協働

本研究は愛知医科大学および神戸天然物化学との共同研究の成果であり、特許出願済である。本発明の核酸は従来にはないユニークな作用機序によってFUS凝集阻害作用を示し、新たなALS治療薬候補になると考えられる。実用化に向けて我々と共同開発に取り組んで下さる製薬企業を求めています。

■ 神経難病研究センターのホームページ

<https://www.mnrc.jp/>