



## DNW-17001 の概要

課題番号 : DNW-17001

課題名 : 新規精神・発達障害治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

辻村 啓太 (国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院理学研究科  
附属ニューロサイエンス研究センター)

課題番号 DNW-17001 では、精神・発達障害疾患 A の原因遺伝子産物であるタンパク質 X の新規作用と病態に関わるシグナル経路異常の検討を行い、疾患治療薬の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

疾患 A の病態に、原因遺伝子産物であるタンパク質 X ~ 特定の miRNA (miR-Y) のプロセッシング ~ 下流細胞内シグナル伝達 (シグナル Z) 経路の制御不全が重要な役割を果たしていることが想定されるため、タンパク質 X を標的としたシグナル Z の制御不全を改善する薬は新たな治療薬となり得る。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

変異のあるタンパク質 X 複合体のプロセッシング機能を改善することにより、miR-Y を介してシグナル Z を活性化し、発達障害や他の精神神経疾患の治療に有用な経口投与可能な低分子化合物

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

1) タンパク質 X が特定 miR-Y のプロセッシングを促進し、シグナル Z を正に制御することを明らかにした。疾患 A の病態にタンパク質 X ~ miR-Y のプロセッシング ~ シグナル Z 経路の制御不全が重要な役割を果たしていることが想定された。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

1) 疾患 A の患者由来 iPS 細胞を樹立した。

2) 樹立した疾患 A 患者由来 iPS 細胞が疾患 A 患者の死後脳やモデルマウスで報告されている表現型を再現することを確認し、スクリーニングに適用可能な表現型を見出した。

3) ゲノム編集技術を用いて、疾患 A 患者でみられる変異を模倣したモデルマウスの作製に成功した。

4) HTS 系の構築を目指し、特定 miR-Y のプロセッシングを検出できる実験系を確立した。また、実際に細胞内でも、そのプロセッシングが機能していることを示唆する結果を得た。

- 創薬に向けたアプローチ：

1) タンパク質 X とシグナル Z を結ぶ分子として miR-Y が存在するという創薬コンセプトの検証を疾患 A 患者由来の中枢神経系細胞及び変異遺伝子 X ノックインマウスを用いて実施する。

2) 疾患 A 患者由来 iPS 細胞の樹立を行い、樹立した iPS 細胞を中枢神経系細胞に分化誘導し、低分子化合物スクリーニング系に適した表現型の絞り込みを実施する。また、これを用いてハイスループットで評価可能な低分子化合物スクリーニング系を作成する。

3) miR-Y プロセッシング活性をハイスループットで評価できる RNA プローブの合成を行い、*in vitro* における変異タンパク質 X 機能改善型低分子化合物スクリーニング系の構築を行う。

- 知財対応：

出願済みの特許はない。

- 最終目標：

リード候補化合物又はリード化合物の取得

ツール化合物及び有望化合物を用いた POC in animal の取得など、創薬コンセプトの証明。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。