

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 早期探索的・国際水準臨床研究事業
(英語) Early-phase / Exploratory or International-standard Clinical Research

研究開発課題名： (日本語) 「京都大学臨床研究ハイウェイを活用した難治疾患・がん等の新規治療法の開発」 (H24-実用化(国際)-指定-003)
(英語) "Development of a new therapy utilizing the clinical research highway of Kyoto University for intractable diseases"

研究開発担当者 (日本語) 京都大学医学部附属病院 病院長 稲垣暢也
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Hospital, Director, Nobuya Inagaki

実施期間： 平成24年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

研究開発代表者 京都大学 医学部附属病院 病院長 稲垣暢也
研究開発分担者 京都大学 医学研究科 形態形成機構学 教授 萩原正敏
研究開発分担者 京都大学 医学研究科 神経内科学 教授 高橋良輔

本研究開発は、筋ジストロフィーに対する治療薬及びダウン症患者に好発するアルツハイマー病等の精神疾患に対する治療薬の創出を目的とする。

【筋ジストロフィー】

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、ジストロフィン遺伝子の異常により、骨格筋でジストロフィンが欠損することで発症する極めて重篤な遺伝病である。現在、DMD に対する有効な治療法はなく、エクソンスキッピング誘導治療の開発等が試みられている。我々は、エクソンスキッピングを誘導する低分子化合物 (CLK 阻害剤 TG003) を世界で初めて発見した (Muraki *et al.*, J Biol Chem. 2004;279:24246、Nishida *et al.*, Nat Commun. 2011;2:308)。また、TG003 とは異なる遺伝子配列を操作できる選択的ス

プライシング介入化合物 RECTAS を発見し (Yoshida *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:2764)、より多くの患者を治療できる可能性を見出している。本研究では、見出すことに成功した開発候補化合物を用いて製剤規格化、非臨床 GLP 試験、GMP 製剤化を行った後、医師主導の臨床試験や臨床研究における POC の取得を目指した。

平成 24 年度から平成 28 年度にかけて、経口投与可能な開発候補化合物の選定、大量合成の製法検討と合成実施、製剤化検討のための物性評価分析、薬物動態試験、毒性試験、安全性薬理試験、薬効薬理試験を実施した。GLP 適合の毒性試験と安全性薬理試験によって、開発候補化合物の投与量を評価した。これら非臨床試験は、京都大学が有する ARO「臨床研究総合センター」の開発企画部に PMDA 薬事戦略相談の経験をふまえた助言をうけ、様々な支援のもとに進めた。また、別の開発候補化合物について、マウスへの経口投与で骨格筋の pre-mRNA スプライシングを制御できることを世界に先駆けて証明した (Sako *et al.*, Sci Rep. in press)。この結果は、筋組織内のジストロフィン発現を修正し、筋ジストロフィーの症状を緩和できることを示唆している。本研究開発のなかで、我々は、CLK 阻害剤によるスプライシング制御について、薬効薬理における in vivo POC 取得を達成した。今後は実用化に向けて企業への導出を進める。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病等の精神疾患やがん等の難治疾患】

ダウン症候群は、母体の出産年齢が 35 歳以上で約 400 人に 1 人と高い割合で発症する染色体異常疾患である。ダウン症患者の脳内ではリン酸化酵素 DYRK1A の発現が亢進しており (Dowjat *et al.*, Neurosci Lett. 2007;413:77)、ダウン症候群の精神・神経疾患発症の原因である可能性が高い。本研究では創製に成功した低分子化合物 (DYRK1A 阻害剤) の行動薬理評価を進めると共に、製剤化検討をおこない、最適な開発化合物を決定し、毒性試験・安全性薬理試験・薬効薬理試験・薬物動態試験データを取得し、臨床試験への導入を目指す。

平成 24 年度から平成 28 年度にかけて、開発候補化合物の大量合成経路確立と様々な疾患モデル動物での薬効薬理試験を進めた結果、「ダウン症」と「がん」の 2 疾患について、それぞれ別の開発候補化合物で in vivo POC 取得を達成した。今後は治験費用獲得のため、製薬企業へのライセンスアウト交渉を進める。

英文

研究開発代表者 Kyoto University Hospital, Director, Nobuya Inagaki

研究開発分担者 Kyoto University Graduate School of Medicine, Anatomy and Developmental Biology, Chair, Masatoshi Hagiwara

研究開発分担者 Kyoto University Graduate School of Medicine, Neurology, Chair, Ryosuke Takahashi

The purpose of this study was to generate the therapeutic medicines for muscular dystrophy or for psychiatric diseases in Down syndrome.

【Muscular dystrophy】

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a genetic disorder. It is characterized by progressive

muscle degeneration and weakness due to the absence of dystrophin. Current therapeutic approaches attempt to restore dystrophin protein expression by induction of exon skipping. We have reported on the small molecule TG003 that promotes exon skipping in previous studies (Muraki *et al.*, *J Biol Chem.* 2004;279:24246, Nishida *et al.*, *Nat Commun.* 2011;2:308). In addition, we have found an alternative splicing intervention compound RECTAS (Yoshida *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:2764). It have operated a genetic sequence that is different from TG003 targeting sequences. These findings suggested a possibility that more patients would be treated. In this study, we aimed to identify POC in clinical study after both nonclinical studies and GMP manufacturing using the candidate compound.

From fiscal year 2012 to fiscal year 2016, we carried out a candidate compound selection, a large amount synthesis, evaluations of physical properties, and nonclinical studies. We estimated the dosage amount of the candidate compound by both Toxicity Studies and Safety Pharmacology Studies. We implemented nonclinical studies on getting advice from ARO in Kyoto University Hospital "Institute for Advancement of Clinical and Translational Science". We demonstrated that oral administration of a candidate compound could modulate pre-mRNA splicing in the skeletal muscle (Sako *et al.*, *Sci Rep.* in press). To our best knowledge, this is the first study to modulate splicing in the skeletal muscle by using a small molecule. These findings indicate that a compound can calibrate expression of dystrophin in muscular tissues and it can alleviate the symptom of the muscular dystrophy. Taken together, we completed a confirmation of *in vivo* POC pharmacologically about splicing regulation by using a CLK inhibitor. We aim to derive a compound to companies for the practical use from now on.

【Psychiatric disorders in a Down syndrome patient and the obstinate disease such as cancer】

A Down syndrome (DS) is the chromosomal disorder, with a frequency of one in approximately 700 births worldwide (Antonarakis, *Nat Rev Genet.* 2017;18:147). The human DYRK1A gene is located on trisomic chromosome 21 in DS patients, leading to its overexpression (Dowjat *et al.*, *Neurosci Lett.* 2007;413:77). In this study, we aimed to introduce a small molecule (DYRK1A inhibitor) to clinical trial after behavioral pharmacological analysis, pharmaceutical studies, and nonclinical studies.

From fiscal year 2012 to fiscal year 2016, we established a large amount synthesis of a candidate compound and promoted pharmacological studies. We completed a confirmation of *in vivo* POC pharmacologically about "Down syndrome" and "Cancer" by using a different compound each. We aim to derive a compound to companies for securing the clinical trial costs from now on.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 11 件、国際誌 25 件）

1. 萩原正敏、「新しい構造生命科学の未来を拓くために何をなすべきか」学術の動向 1 2 月号、2012:46-61
2. 萩原正敏、片岡直行、疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー「RNA を標的とした新しい創薬戦略」、実験医学 2012 増刊、2012:46-52
3. 萩原正敏、「cAMP シグナリング」、シグナル伝達キーワード辞典:53-54
4. 武内章英、萩原正敏、「可視化スプライシング・レポーターシステムで開く哺乳類の mRNA 制御の世界」、細胞工学 2012 年 6 月号、2012:31
5. Ohno G, Ono K, Togo M, Watanabe Y, Ono S, Hagiwara M, Kuroyanagi H. Muscle-specific splicing factors ASD-2 and SUP-12 cooperatively switch alternative pre-mRNA processing patterns of the ADF/cofilin gene in *C. elegans*. *PLoS Genet*, 2012;8(10):e1002991.
6. Saitoh N, Sakamoto C, Hagiwara M, Agredano-Moreno LT, Jiménez-García LF, Nakao M. The distribution of phosphorylated SR proteins and alternative splicing are regulated by RANBP2. *Mol Biol Cell*. 2012;23(6):1115-28.
7. Kusano-Kitazume A, Sakamoto N, Okuno Y, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Kakinuma S, Kiyohashi K, Nitta S, Murakawa M, Azuma S, Nishimura-Sakurai Y, Hagiwara M, Watanabe M. Identification of novel N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012;56(3):1315-23.
8. Kuroyanagi H, Watanabe Y, Suzuki Y, and Hagiwara M. Position-dependent and neuron-specific splicing regulation by the CELF family RNA-binding protein UNC-75 in *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(7):4015-4025.
9. Kuroyanagi H, Watanabe Y, and Hagiwara M. CELF family RNA-binding protein UNC-75 regulates two sets of mutually exclusive exons of the *unc-32* gene in neuron-specific manners in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*. 2013;9(2):e1003337.
10. Kataoka N, Dobashi I, Hagiwara M, and Ohno M. (2013) hDbr1 is a nucleocytoplasmic shuttling protein with a protein phosphatase-like motif essential for debranching activity. *Sci Rep*. 2013;3:1090.
11. 喜井勲、萩原正敏、「キナーゼの多彩な立体構造を標的とした創薬」、実験医学 vol. 32 No. 2 (増刊) 2014 年 1 月 (別刷)、2014:133-139
12. 大江賢治、萩原正敏、「選択的スプライシングを標的とした低分子化合物の医薬品開発」、*BIO Clinica* 2014 年 3 月号 *BIOLOGY TOPICS*、2014:95-99
13. Gammons MV, Fedorov O, Ivison D, Du C, Clark T, Hopkins C, Hagiwara M, Dick AD, Cox R, Harper SJ, Hancox JC, Knapp S, Bates DO. Topical antiangiogenic SRPK1 inhibitors reduce choroidal neovascularization in rodent models of exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6052-6062
14. Pozo N, Zahonero C, Fernández P, Liñares JM, Ayuso A, Hagiwara M, Pérez A, Ricoy JR, Hernández-Laín A, Sepúlveda JM, Sánchez-Gómez P. Inhibition of DYRK1A destabilizes EGFR and reduces EGFR-dependent glioblastoma growth. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2475-2487.

15. Dong Z, Noda K, Kanda A, Fukuhara J, Ando R, Murata M, Saito W, Hagiwara M, Ishida S. Specific inhibition of serine/arginine-rich protein kinase attenuates choroidal neovascularization. *Mol Vis*. 2013;19:536-543.
16. Kurihara T, Sakurai E, Toyomoto M, Kii I, Kawamoto D, Asada T, Tanabe T, Yoshimura M, Hagiwara M, Miyata A. Alleviation of behavioral hypersensitivity in mouse models of inflammatory pain with two structurally different casein kinase 1 (CK1) inhibitors. *Mol Pain*. 2014;10:17.
17. Yamamoto M, Onogi H, Kii I, Yoshida S, Iida K, Sakai H, Abe M, Tsubota T, Ito N, Hosoya T, and Hagiwara M. CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses. *J Clin Invest*. 2014;124(8):3479–3488.
18. Kuwasako K, Takahashi M, Unzai S, Tsuda K, Yoshikawa S, He F, Kobayashi N, Güntert P, Shirouzu M, Ito T, Tanaka A, Yokoyama S, Hagiwara M, Kuroyanagi H, and Muto Y. RBFOX and SUP-12 sandwich a guanine base to form a stable complex and regulate tissue-specific splicing. *Nat Struct Mol Biol*. 2014;21(9):778-86.
19. Yoshida M, Kataoka N, Miyauchi K, Ohe K, Iida K, Yoshida S, Nojima T, Okuno Y, Onogi H, Usui T, Takeuchi A, Hosoya T, Suzuki T, and Hagiwara M. Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(9):2764-2769.
20. 山本誠、萩原正敏、「次世代抗ウイルス薬の開発」、感染・炎症・免疫 2015/Vol.45No.1
21. 大江賢治、萩原正敏、「選択的スプライシング・ネットワークを化合物で操作する」、生体の科学 66巻 2号、2015年4月、2015;66(2):114-118.
22. Sakuma M, Iida K, Hagiwara M. Deciphering targeting rules of splicing modulator compounds: case of TG003. *BMC Mol Biol*. 2015;16(1):16.
23. Okamoto M, Hidaka A, Toyama M, Hosoya T, Yamamoto M, Hagiwara M, Baba M. Selective inhibition of HIV-1 replication by the CDK9 inhibitor FIT-039. *Antiviral Res*. 2015;123:1-4.
24. Sonamoto R, Kii I, Koike Y, Sumida Y, Kato-Sumida T, Okuno Y, Hosoya T, Hagiwara M. Identification of a DYRK1A Inhibitor that Induces Degradation of the Target Kinase using Co-chaperone CDC37 fused with Luciferase nanoKAZ. *Sci Rep*. 2015;5:12728.
25. Ohnishi T, Yanazawa M, Sasahara T, Kitamura Y, Hiroaki H, Fukazawa Y, Kii I, Nishiyama T, Kakita A, Takeda H, Takeuchi A, Arai Y, Ito A, Komura H, Hirao H, Satomura K, Inoue M, Muramatsu S, Matsui K, Tada M, Sato M, Saijo E, Shigemitsu Y, Sakai S, Umetsu Y, Goda N, Takino N, Takahashi H, Hagiwara M, Sawasaki T, Iwasaki G, Nakamura Y, Nabeshima Y, Teplow DB, Hoshi M. Na, K-ATPase $\alpha 3$ is a death target of Alzheimer patient amyloid- β assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(32):E4465-74.
26. Masaki S, Kii I, Sumida Y, Kato-Sumida, Ogawa Y, Ito N, Nakamura M, Sonamoto R, Kataoka N, Hosoya T, Hagiwara M. Design and synthesis of a potent inhibitor of class 1 DYRK kinases as a suppressor of adipogenesis. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(15):4434-41.
27. Morooka S, Hoshina M, Kii I, Okabe T, Kojima H, Inoue N, Okuno Y, Denawa M, Yoshida S, Fukuhara J, Ninomiya K, Ikura T, Furuya T, Nagano T, Noda K, Ishida S, Hosoya T, Ito N, Yoshimura N, Hagiwara M. Identification of a Dual Inhibitor of SRPK1 and CK2 that Attenuates Pathological Angiogenesis of Macular Degeneration in Mice. *Mol Pharmacol*. 2015;88(2):316-25.
28. Kenji Ohe, and Masatoshi Hagiwara. Modulation of alternative splicing with chemical compounds in new therapeutics for human diseases. *ACS Chem Biol*. 2015;10(4):914-24.

29. 萩原正敏 「HPV に対する抗ウイルス薬の開発」 医学のあゆみ 258 巻 2 号 2016 年
30. 大江賢治、萩原正敏 「家族性自律神経失調症の治療薬候補」 医学のあゆみ 257 巻 4 号 2016 年
31. 萩原正敏 「ケミカルバイオロジーから創薬へ」 現代化学 541 号 2016 年
32. Nguyen BN, Okuno Y, Ajiro M, Iida K, Denawa M, Yamamoto M, Sakamoto N, Kagechika, H, Hagiwara M. Retinoid derivative Tp80 exhibits anti-hepatitis C virus activity through restoration of GI-GPx expression. J Med Virol. 2017;89(7):1224-1234.
33. Candeias MM, Hagiwara M, Matsuda M. Cancer-specific mutations in p53 induce the translation of $\Delta 160p53$ promoting tumorigenesis. EMBO Rep. 2016;17(11):1542-1551.
34. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K. Inhibitory effect of CDK9 inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. Antiviral Res. 2016 ;133:156-64.
35. Kii I, Sumida Y, Goto T, Sonamoto R, Okuno Y, Yoshida S, Kato-Sumida T, Koike Y, Abe M, Nonaka Y, Ikura T, Ito N, Shibuya H, Hosoya T, & Hagiwara M Selective inhibition of the kinase DYRK1A by targeting its folding process. Nat Commun. 2016;7:11391.
36. Ohmae S, Noma N, Toyomoto M, Shinohara M, Takeiri M, Fuji H, Takemoto K, Iwaisako K, Fujita T, Takeda N, Kawatani M, Aoyama M, Hagiwara M, Ishihama Y, Asagiri M. Actin-binding protein coronin 1A controls osteoclastic bone resorption by regulating lysosomal secretion of cathepsin K. Sci Rep. 2017;7:41710.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「新規疾患治療にむけたケミカルバイオロジー研究からの挑戦」 萩原正敏、口頭、New chemical therapeutics of congenital genetic disorders targeting pre-mRNA. 日本ケミカルバイオロジー学会第7回年会、2012年6月9日、京都、国内
2. Challenges to Congenital Genetic Disorders with "RNA-targeting" Chemical Compounds , Masatoshi Hagiwara, The 22nd CDB Meeting, June 11,2012. Kobe, 国内
3. New chemical screens for drugs of congenital genetic disorders targeting pre-mRNAs. Masatoshi Hagiwara, Gordon Research Conference, July 19, 2012. Newport, USA, 国外
4. Chemical targeting of RNA processing for new therapeutics of congenital diseases, Masatoshi Hagiwara, THE 1st official of the INTERNATIONAL CHEMICALBIOLOGY SOCIETY. Oct.4-5, Cambridge,USA, 国外
5. Novel DYRK1A inhibitor applicable for Alzheimer disease, Masatoshi Hagiwara, AACL – 2012 Seoul Symposium, Nov.23-24, 2012. Seoul, 国外
6. Challenges to congenital genetic disorder with “RNA-targeting” chemical compounds, Masatoshi Hagiwara, SLAS2013 2nd Annual Conference & Exhibition, Jan.14.2012. ORLAND, FL, USA, 国外
7. 「脳科学研究に資する分子ネットワーク解析の最前線」、萩原正敏、RNA 制御異常、京都大学大学院医学研究科教育コース、神経科学ミニコース 2012 年 7 月 13 日、京都、国内

8. 「RNA を標的とする創薬によって難治疾患に挑む」、萩原正敏、第36回阿蘇シンポジウム、2012年8月3日、熊本、国内
9. 「Neural development and splicing code」、萩原正敏、第35回日本神経科学大会「RNA結合タンパクと病態シンポジウム」、2012年9月21日、名古屋、国内
10. 「New chemical screens for drugs of congenital genetic disorders targeting pre-mRNAs.」、萩原正敏、名古屋大学農学研究科大学院セミナー、2012年9月24日、名古屋、国内
11. 「RNA を操作して先天性の神経筋疾患を薬で治す」、萩原正敏、長崎大学医学研究科セミナー 2012年10月16日、長崎、国内
12. 「今日は治せぬ病を、明日は治せる医師を、京大が育てる」、萩原正敏、京都大学医学部ホームカミングディ、2012年11月10日、京都、国内
13. 「RNA を標的とする創薬で難病に挑む」、萩原正敏、京大医療薬剤学研究会、2012年11月17日、京都、国内
14. 「スペックルズ・パラスペックルズに局在するRNA結合蛋白の機能」、萩原正敏、第35回日本分子生物学会、2012年12月11日、福岡、国内
15. 「スプライシング異常による疾患とその治療の可能性」、萩原正敏、オミックス医療研究会 創薬PG×分科会&データベース分科会シンポジウム、2012年12月26日、横浜、国内
16. 「プロテオームの多様性創出のメカニズムについて」、萩原正敏、JHUPO サテライトシンポジウム、2013年1月18日、京都、国内
17. 「RNA を標的とする創薬で難病に挑む」、萩原正敏、三重大学医学研究科特別講義、2013年2月1日、三重、国内
18. 「RNA を標的とする創薬によって難治疾患へ挑む」、萩原正敏、臨床中核拠点シンポジウム 2013年2月9日、京都、国内
19. 「RNA を標的とする創薬で難病に挑む」、萩原正敏、未来の研究プロジェクト、2013年2月16日、京都、国内
20. 「mRNA を標的とした新しい創薬研究の展開」、萩原正敏、長野哲雄教授定年退職記念シンポジウム「ケミカルバイオロジーの大展開」2013年3月16日、東京、国内
21. 「医薬連携によるワンストップ創薬」、萩原正敏、日本薬理学会アカデミア創薬シーズ探索シンポジウム、2013年3月22日、博多、国内
22. 「RNA を標的とする創薬によって難治疾患へ挑む；ダウン症からアルツハイマー病治療薬へ」、萩原正敏、いなべ市医師会、2013年3月30日、三重、国内
23. “RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of neuron-specific long pre-mRNAs essential for brain development.”, Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, The 18th Annual Meeting of the RNA Society June 11-16, June 16 2013, Davos Switzerland, 国外
24. “RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of neuron-specific long pre-mRNAs essential for brain development.” Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, 2013 CSHL Meeting on Eukaryotic mRNA Processing Aug 20-24, Aug 22 2013, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA, 国外
25. “Sequence-specific RNA-binding of HMGA1a may play a role in acquired resistance of estrogen receptor-positive breast carcinoma.” Kenji Ohe, Shinsuke Miyajima, Kanako Kuwasako, Yutaka

Muto, Toshiaki Utsumi, Masatoshi Hagiwara, Akila Mayeda, 2013 EUKARYOTIC mRNA PROCESSING meeting (Cold Spring Harbor Laboratory meeting) Aug 20-24 2013, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA, 国外

26. “A Broad Spectrum Antiviral Drug Targeting the Host Cellular Mechanism.” Makoto Yamamoto, Hiroshi Onogi, Takamitsu Hosoya, Masatoshi Hagiwara, The 2nd Annual Conference of the International Chemical Biology Society, Oct 2013, Kyoto, 国内
27. “A Novel type of kinase inhibitor that targets the folding intermediate of DYRK1A”, Isao Kii, Yuto Sumida, Toshiyasu Goto, Yukiko Okuno, Yosuke Nonaka, Minako Abe, Suguru Yoshida, Tomoe Kato, Teikichi Ikura, Nobutoshi Ito, Hiroshi Shibuya, Takamitsu Hosoya, Masatoshi Hagiwara. The 2nd Annual Conference of the International Chemical Biology Society, 9 Oct 2013, Kyoto, 国内
28. “RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of neuron-specific long pre-mRNAs essential for brain development.” Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, Neuroscience 2013 Nov 9-13, Nov 12 2013, San Diego, California, USA, 国外
29. 「抗 C 型肝炎ウイルス能をもつ低分子化合物の同定」、奥野友紀子、Nguyen Bao Ngoc、飯田慶、出縄政嗣、坂本直哉、影近弘之、萩原正敏、第 8 回日本ケミカルバイオロジー学会、2013 年 6 月 19 日～21 日、東京、国内
30. 「リン酸化酵素 DYRK1A のフォールディング中間体を標的とした新規阻害剤の開発」、喜井勲、奥野友紀子、隅田有人、後藤利保、吉田優、澁谷浩司、安倍美奈子、伊藤暢聡、細谷孝充、萩原正敏、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、2013 年 6 月 20 日、東京、国内
31. 「RNA 結合タンパク質は、mRNA processing を介して脳形成過程で何を制御しているのか？ What is the function of RNA-binding proteins in the process of brain formation through Regulating mRNA? 」武内章英、飯田慶、二宮賢介、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏 Neuro2013、6 月 20 日～23 日、2013 年 6 月 21 日、京都、国内
32. 「X 染色体連鎖性精神遅滞減遺伝子産物 OPHN1 のシナプス化創製制御の解 ; X-linked Mental Retardation Protein OPHN1 regulates synaptic plasticity by endocytic zone positioning via the interaction with Homer」小林亜希子、Nael Nadif Kasri、Linda Van Aelst、萩原正敏 Neuro2013 6 月 20 日～23 日、2013 年 6 月 21 日、京都、国内
33. 「RNA 結合タンパク質 Sfpq は、神経発生過程において長い pre-mRNA の発現を制御する」、武内章英、飯田慶、二宮賢介、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏、第 15 回日本 RNA 学会年会、7 月 24 日～26 日、2013 年 7 月 26 日、愛媛、国内
34. 「筋ジストロフィーに対するトランスクリプトーム創薬の試み」、飯田慶、片岡直行、西田篤史、川口修治、豊田哲郎、古野正朗、松尾雅文、林崎良英、萩原正敏、第 15 回日本 RNA 学会年会、2013 年 7 月 26 日、愛媛、国内
35. 「宿主機構を標的とした次世代抗 DNA ウイルス薬の開発」、山本誠、小野木博、細谷孝充、萩原正敏、第 61 回日本ウイルス学会、2013 年 11 月、神戸、国内
36. 「抗 C 型肝炎ウイルス能をもつ低分子化合物の同定」、奥野友紀子、Nguyen Bao Ngoc、飯田慶、出縄政嗣、坂本直哉、影近弘之、萩原正敏、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 10 日、神戸、国内

37. 「RNA結合タンパク質 Quaking の神経特異的ノックアウトマウスの解析」、高橋裕司、和根崎圭子、武内章英、萩原正敏、日本解剖学会近畿地方会、2013年11月30日、奈良、国内
38. 「ヒストンメチル化酵素の機能解析」、坪田智明、鍋谷彰、藤田祥子、細川元靖、松井稔幸、宮地均、木村宏、石川冬木、眞貝洋一、萩原正敏、第3回CRESTエピゲノム領域会議、2014年1月31日、福岡、国内
39. 「分子イメージングによるタウ凝集阻害薬開発」、喜井勲、萩原正敏、分子イメージング研究戦略推進プログラム (J-AMP) 成果報告シンポジウム 2014、2014年2月18日、東京、国内
40. 「変異ジストロフィン遺伝子のエキソンスキップによる筋ジストロフィー治療法開発の試み」、二宮賢介、佐古有季哉、萩原正敏、第119回日本解剖学会総会・全国学術集会、2014年3月28日、栃木、国内
41. "Challenges to cure genetic diseases with RNA-targeting chemical compounds" (口頭) Masatoshi Hagiwara,
2014 COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES RNA Biology, 2014.11.10-14 Suzhou, China, Suzhou Industrial Park Conference Center, China, 国外
42. "RNA-Binding Protein Sfpq is required for the transcriptional elongation of long neuronal genes essential for brain development and relating to schizophrenia" (口頭), Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, 2014 COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES RNA Biology 2014.11.10-14 Suzhou, China, Suzhou Industrial Park Conference Center China, 国外
43. "RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of schizophrenia-related long neuronal genes" (ポスター) Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting 2014.11.15-19 Washington DC, USA, 国外
44. 「変異ジストロフィン遺伝子の新規エキソンスキップ誘導法による筋ジストロフィー治療法開発の試み」、ポスター、二宮賢介、佐古有季哉、萩原正敏、第9回日本ケミカルバイオロジー学会年会 2014年6月11-13日、2014年6月12日、大阪、国内
45. 「副作用を示さない新規疼痛治療薬候補化合物の発見」、口頭、豊本雅靖、喜井勲、栗原崇、木村亮、小野木博、山本誠、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、第9回日本ケミカルバイオロジー学会年会 2014年6月11-13日、2014年6月12日、大阪、国内
46. 「リン酸化酵素 Dyrk1a のフォールディング中間体を標的とした新規阻害剤の開発」、口頭、喜井勲、奥野友紀子、隅田有人、後藤利保、吉田優、澁谷浩司、安倍美奈子、伊藤暢聡、細谷孝充、萩原正敏、第125回日本薬理学会近畿部会 2014年6月30日、岡山、国内
47. 「家族性自律神経失調症における *IKBKAP* 遺伝子の異常スプライシングの低分子化合物による是正」口頭、片岡直行、吉田真弓、宮内健常、大江賢治、薄井知美、鈴木勉、萩原正敏、第16回日本RNA学会年会 2014年7月23日-25日、2014年7月23日、愛知、国内
48. 「ヒト神経細胞内における翻訳休止状態の mRNA 輸送複合体」、口頭、王丹、二宮賢介、北嶋真、萩原正敏、大野睦人、片岡直行、第16回日本RNA学会年会、2014年7月23日~25日、2014年7月24日、愛知、国内

49. 「RNA 結合タンパク質 Sfpq は、統合失調症に関連する神経特異的な長い遺伝子の転写に必須である」、ポスター、武内章英、飯田慶、二宮賢介、坪田智明、出縄政嗣、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏、第 16 回日本 RNA 学会年会、2014 年 7 月 23 日～25 日、7 月 24 日、愛知、国内
50. 「炎症性疼痛モデルマウスに対するカゼインキナーゼ 1(CK1)阻害薬の抗侵害効果」、ポスター、栗原崇、櫻井絵里、豊本雅靖、喜井勲、川元大輔、朝田俊秀、田邊勉、吉村恵、萩原正敏、宮田篤郎、第 37 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 11 日、神奈川、国内
51. 「リン酸化酵素とシャペロンの結合を指標とした阻害剤評価系の構築」、ポスター、祖納元りえ、喜井勲、小池悠華、萩原正敏、第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 25 日～27 日、2014 年 11 月 27 日、神奈川、国内
52. 「トランスクリプトーム創薬による難病の革新的治療薬開発」、口頭、萩原正敏、第 29 回日本医学会総会 2015 関西、2015 年 4 月 11 日、京都、国内
53. 「トランスクリプトーム創薬による難病治療の試み」、口頭、萩原正敏、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）第 8 回公開シンポジウム、2015 年 6 月 8 日、宮城、国内
54. 「エキソン認識を変化させる化合物の標的塩基配列同定のためのバイオインフォマティクス研究」ポスター、飯田慶、萩原正敏、日本ケミカルバイオロジー学会第 10 回年会、2015 年 6 月 10 日～12 日、宮城、国内
55. 「セレンディピティーを最大化するアカデミア創薬の試み」、口頭、萩原正敏、京都大学臨床研究総合センター研究セミナー、2015 年 6 月 17 日、京都、国内
56. 「ダウン症モデルマウスにおける神経新生を抑制する因子としての DYRK1A の同定とその阻害剤の開発」、口頭、小林亜希子、萩原正敏、第 14 回生命科学研究会、2015 年 6 月 26 日、神奈川、国内
57. 「不治の難病に挑むトランスクリプトーム創薬」、口頭、萩原正敏、第 42 回日本毒性学会学術年会、2015 年 7 月 1 日、石川、国内
58. 「変異ジストロフィン遺伝子に対するエクソンスキップ誘導活性を有する化合物の探索」、ポスター、佐古有季哉、二宮賢介、喜井勲、細谷孝充、萩原正敏、第 17 回日本 RNA 学会年会、2015 年 7 月 15 日、北海道、国内
59. 「新規核内 intron-retaining RNA の探索と解析」、ポスター、二宮賢介、飯田慶、佐久間真紀、佐古有季哉、萩原正敏、第 17 回日本 RNA 学会年会、2015 年 7 月 15 日、北海道、国内
60. 「骨格筋における超長鎖遺伝子発現制御の分子機構の解明」、ポスター、細川元靖、武内章英、谷端淳、武田伸一、萩原正敏、第 17 回日本 RNA 学会年会、2015 年 7 月 16 日、北海道、国内
61. 「哺乳類の超長鎖遺伝子発現に必要な、RNA 結合タンパク質による mRNA プロセッシングと転写伸長活性化機構」、口頭、武内章英、飯田慶、二宮賢介、出縄雅嗣、坪田智明、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏、第 17 回日本 RNA 学会年会、2015 年 7 月 16 日、北海道、国内
62. 「家族性自律神経失調症における IKBKAP 遺伝子の組織特異的異常スプライシングの責任分子の同定」、口頭、大江賢治、吉田真弓、二宮賢介、佐久間真紀、薄井知美、野島孝之、萩原正敏、片岡直行、第 17 回日本 RNA 学会年会、2015 年 7 月 17 日、北海道、国内
63. 「スプライシング操作化合物の作用エクソンの特徴を発見するためのバイオインフォマティクス研究」、口頭、飯田慶、萩原正敏、第 17 回日本 RNA 学会年会、2015 年 7 月 17 日、北海道、国内

64. 「アカデミアにおけるトランスクリプトーム創薬の試み、口頭、萩原正敏、科研製薬株式会社における講演会」、2015年7月29日、京都、国内
65. “Identification of DYRK1A as a potential target to ameliorate the impaired neurogenesis in a Down Syndrome Model”, 口頭、小林亜希子, 喜井勲, 隅田有人, 隅田ともえ, 細谷孝充, 萩原正敏、第38回日本神経科学大会、2015年7月29日、兵庫、国内
66. 「筋肉におけるジストロフィン等の超長鎖遺伝子特異的発現制御機構の解明」、ポスター、細川元靖, 萩原正敏、第1回日本筋学会学術集会、2015年8月8日、東京、国内
67. “Identification of RNA-binding proteins responsible for aberrant tissue-specific splicing of the IKBKAP gene in Familial dysautonomia”, 口頭、Ohe K, Yoshida M, Ninomiya K, Nakano-Kobayashi A, Sakuma M, Usui T, Nojima T, Kataoka N, and Hagiwara M. Eukaryotic mRNA Processing Meeting; Cold Spring Harbor Laboratory Meeting. 2015年8月20日、CSHL (Grace Auditorium) New York, USA、国外
68. 「今日は治せぬ病を、明日に治す医師を育てる」、口頭、萩原正敏、京都大学医学部校友会第8回総会・講演会、2015年9月26日、京都、国内
69. 「卓越した基礎研究から迅速な臨床試験まで: 京都大学におけるワンストップ創薬の試み」、口頭、萩原正敏、藤田保健衛生大学研究最前線セミナー、2015年10月1日、愛知、国内
70. “New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.”, 口頭、萩原正敏、Top Global University Japan, 1st Joint Symposium of International Partners. 2015年10月3日、京都、国内
71. 「京都大学におけるワンストップ創薬の試み-卓越した基礎研究から迅速な臨床試験まで-」、口頭、萩原正敏、エーザイ株式会社社内研究者向け講演会、2015年10月27日、茨城、国内
72. 「先天性難治疾患のスプライシング治療」、口頭、萩原正敏、第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会、2015年12月1日、兵庫、国内
73. 「Diseasome 情報を活用した Phenomics 創薬へ」、口頭、萩原正敏、第105回病理学会総会、2016年5月13日、宮城、国内
74. 「Development of anti-virus drugs targeting the host factors required for viral proliferation.」、講演、萩原正敏、京都大学大学院教育コース 免疫・アレルギー・感染コースミーティング、2016年6月1日、京都、国内
75. 「京都大学発アカデミア創薬-卓越した基礎研究から医師主導治験まで-」、講演、萩原正敏、第8回関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー、2016年6月10日、大阪
76. 萩原正敏、口頭、日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会 (日豪合同ケミカルバイオロジーシンポジウム)、2016年6月16日、京都、国内
77. Challenges to cure genetic diseases with splicing modulating chemical compounds.” Masatoshi Hagiwara. “RNA2016 The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THR RNA Society. Kyoto International Conference Center Kyoto, Japan, June 29, 2016. 国外
78. 「トランスクリプトーム創薬の実現に向けて」、口頭、萩原正敏、第43回日本毒性学会学術年会、2016年7月1日、愛知、国内
79. 「エクソンスキップ誘導薬とエクソン含有誘導薬による遺伝性難病の治療」、口頭、萩原正敏、第89回日本生化学会大会、2016年9月25日、宮城、国内

80. “New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.” Masatoshi Hagiwara, XIV International Congress of Toxicology Merida-Mexico October 3, 2016. 国外
81. “Development of an anti-virus drug targeting a host factory required for viral proliferation.” Masatoshi Hagiwara, International Chemical Biology Society 2016, Madison-USA, Oct 24, 2016. 国外
82. 「京都大学医学研究科におけるアカデミア創薬の展開-HPV に対する抗ウイルス薬 FIT039 の開発」、口頭、萩原正敏、第 66 回日本泌尿器科学会中部総会、2016 年 10 月 29 日、三重、国内
83. 「New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome.」、萩原正敏、Tokyo Medical & Dental University 15th Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of medical research Institute International Symposium、2016 年 11 月 29 日、東京、国内
84. 「低分子化合物による再生医療の現実」、口頭、萩原正敏、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月 1 日、横浜、国内
85. 「京都大学におけるアカデミア創薬の試み」、講演、萩原正敏、公益社団法人 先端医療振興財団での講演会、2017 年 1 月 10 日、神戸、国内
86. 「京都大学におけるアカデミア創薬の取り組みの紹介」、口頭、萩原正敏 The 1st KYOTO-SPARK Symposium Construction of a Drug Discovery Ecosystem between Academia-Pharma、2017 年 2 月 15 日、京都、国内
87. “RBM24 is a tissue-specific cryptic enhancer of the IKBKAP gene in familial dysautonomia”, Masatoshi Hagiwara, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Sagebrush Inn & Suites, Taos, New Mexico, USA, March 7, 国外
88. 「基礎研究から医師主導治験に至るワンストップ創薬」、口頭、萩原正敏 第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 日、長崎、国内
89. “Development of inhibitors of CDK9, CLK1, DYRK1a, and their clinical application.” Masatoshi Hagiwara, DARK1A related kinases & human disease March 28-April 1st 2017, Palais du Grand Large, saint-malo FRANCE, March 30. 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「幸運の女神に後髪なし～難病に対する治療薬開発について～」、萩原正敏、暁中学・高等学校第 3 回キャリア教育講演会、2015 年 6 月 17 日、三重、国内
2. 「RNA スプライシングを操作すれば遺伝情報の異常を是正できるか?」、萩原正敏、生理化学ユニットシンポジウム、2016 年 12 月 22 日、京都、国内
3. 「シンポジウム「健康社会にむけた多次元脳・生体イメージングの総合的推進」、萩原正敏、脳・生体イメージングの創薬への展開」、2017 年 1 月 22 日、東京、国内

(4) 特許出願