

きる<sup>25)</sup>。そのため、ナンセンス変異に起因するすべての疾患の包括的薬療法ともなるリードスルー療法は、ナンセンス変異型筋ジストロフィーにおける迅速かつ有効な選択肢と考えられる。その実現性を確保するためには、テーラーメイド治療の前提となる詳細な遺伝子解析と着実な臨床応用への足場となる成果が肝要である。昨今、未承認薬・適応外薬促進加算制度が導入され、新薬の創製を加速する経済施策が始まり、大きな期待が寄せられている。多くの生物学・医学研究者の英知と不屈の精神をもってすれば、突きつけられている課題を克服していきけるはずである。

本稿において紹介した筆者らの研究は、厚生労働省精神・神経疾患研究開発費、厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究推進事業(以上 RM)、財団法人金原一郎記念医学医療振興財団基礎医学医療研究助成金 (MS) で得られた成果に基づいている。

#### 文 献

- 1) Palmer E, Wilhelm JM, Sherman F: Phenotypic suppression of nonsense mutants in yeast by aminoglycoside antibiotics. *Nature* **277**: 148-150, 1979
- 2) Burke JF, Mogg AE: Construction of a vector, pRSVcatamb38, for the rapid and sensitive assay of amber suppression in human and other mammalian cells. *Nucleic Acids Res* **13**: 1317-1326, 1985
- 3) Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM: Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med* **2**: 467-469, 1996
- 4) Barton-Davis ER, Cordiner L, Shoturma DI, Leland SE, Sweeney HL: Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. *J Clin Invest* **104**: 375-381, 1999
- 5) Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Wall C, King W, et al: Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* **67**: 771-780, 2010
- 6) Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, et al: PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* **447**: 87-91, 2007
- 7) Hirawat S, Welch EM, Elfring GL, Northcutt VJ, Paushkin S, et al: Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol* **47**: 430-444, 2007
- 8) McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, et al: The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations. *Muscle Nerve* **42**: 966-974, 2010
- 9) Wang B, Yang Z, Brisson BK, Feng H, Zhang Z, et al: Membrane blebbing as an assessment of functional rescue of dysferlin-deficient human myotubes via nonsense suppression. *J Appl Physiol* **109**: 901-905, 2010
- 10) Arakawa M, Nakayama Y, Hara T, Shiozuka M, Takeda S, et al: Negamycin can restore dystrophin in mdx skeletal muscle. *Acta Myol* **20**: 154-158, 2001
- 11) Arakawa M, Shiozuka M, Nakayama Y, Hara T, Hamada M, et al: Negamycin restores dystrophin expression in skeletal and cardiac muscles of mdx mice. *J Biochem* **134**: 751-758, 2003
- 12) Allamand V, Bidou L, Arakawa M, Floquet C, Shiozuka M, et al: Drug-induced readthrough of premature stop codons leads to the stabilization of laminin alpha2 chain mRNA in CMD myotubes. *J Gene Med* **10**: 217-224, 2008
- 13) Shiozuka M, Wagatsuma A, Kawamoto T, Sasaki H, Shimada K, et al: Transdermal delivery of a readthrough-inducing drug: a new approach of gentamicin administration for the treatment of nonsense mutation-mediated disorders. *J Biochem* **147**: 463-470, 2010
- 14) 松田良一, 塩塚政孝, MacKerell A: ナンセンス変異型遺伝性疾患の治療方法. PCT/JP2007/63436
- 15) Shiozuka M, MacKerell Jr AD, Zhong S, Wagatsuma A, Nonomura Y, et al: Novel chemotherapeutic agents for readthrough of nonsense mutations in muscular dystrophy. "Discovery of Serum Creatine Kinase as a Diagnostic Marker of Muscular Dystrophy" Takeda S. ed., National Center of Neurology and Psychiatry, in press
- 16) Hoffman EP, Kunkel LM, Angelini C, Clarke A, Johnson M, et al: Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurology* **39**: 1011-1017, 1989
- 17) Hayashi Y, Regnier T, Nishiguchi S, Sydnes MO, Hashimoto D, et al: Efficient total synthesis of (+)-negamycin, a potential chemotherapeutic agent for genetic diseases. *Chem Comm (Camb)* **20**: 2379-2381, 2008
- 18) 林 良雄, 木曾良明, 西口茂信, 松田良一, 塩塚政孝: リードスルー活性を有する化合物及び該化合物を含む医薬組成物. 特願 2008-317710
- 19) Du L, Damoiseaux R, Nahas S, Gao K, Hu H, et al: Nonaminoglycoside compounds induce readthrough of nonsense mutations. *J Exp Med* **206**: 2285-2297, 2009
- 20) Nudelman I, Rebibo-Sabbah A, Cherniavivsky M, Bellakhov V, Hainrichson M, et al: Development of novel aminoglycoside (NB54) with reduced toxicity and enhanced suppression of disease-causing pre-

- mature stop mutations. J Med Chem 52: 2836-2845, 2009
- 21) Nudelman I, Glikin D, Smolkin B, Hainrichson M, Belakhov V, et al: Repairing faulty genes by aminoglycosides: development of new derivatives of geneticin (G418) with enhanced suppression of diseases-causing nonsense mutations. Bioorg Med Chem 18: 3735-3746, 2010
- 22) Zilberberg A, Lahav L, Rosin-Arbesfeld R: Restoration of APC gene function in colorectal cancer cells by aminoglycoside- and macrolide-induced read-through of premature termination codons. Gut 59: 496-507, 2010
- 23) Bedwell DM, Kaenjak A, Benos DJ, Bebok Z, Bubien JK, et al: Suppression of a CFTR premature stop mutation in a bronchial epithelial cell line. Nat Med 3: 1280-1284, 1997
- 24) Martin R, Mogg AE, Heywood LA, Nitschke L, Burke JF: Aminoglycoside suppression at UAG, UAA and UGA codons in Escherichia coli and human tissue culture cells. Mol Gen Genet 217: 411-418, 1989
- 25) Howard MT, Shirts BH, Petros LM, Flanigan KM, Gesteland RF, et al: Sequence specificity of aminoglycoside-induced stop codon readthrough: potential implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 48: 164-169, 2000
- 26) Namy O, Hatin I, Rousset JP: Impact of the six nucleotides downstream of the stop codon on translation termination. EMBO Rep 2: 787-789, 2001

## 違法コピーに注意！！

### そのコピーは大丈夫ですか？

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第30、31条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

### 許諾の手続きは簡単です！

医学や関連領域の出版物の多くは、(社)出版者著作権管理機構 **JCOPY** に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に **JCOPY** に連絡し許諾を得てください。

**JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp



一般社団法人

日本医書出版協会

## 不正なコピーは

# 許さない！

### Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法？」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

### 情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>  
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会

<http://www2.accsjp.or.jp/>

