

201244003A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(国際水準臨床研究分野)

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

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 三嶋 理晃

平成25(2013)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
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 三嶋 理晃	----- 1
II. 分担研究報告	
新規DYRK1A阻害薬の開発、新規Cdk阻害剤の開発 萩原 正敏、喜井 勲、高橋 良輔	----- 3
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 9

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
総括研究報告書

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

三嶋 理晃 京都大学医学部附属病院長

研究要旨

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）に対する有効な治療法はなく、現在、DMDに対する治療として、エクソスキッピング誘導治療の開発が試みられているが、本治療の候補化合物は、アンチセンス・オリゴヌクレオチド等であり、様々な問題点がある。本研究の候補化合物は、我々が世界で初めて発見した、ジストロフィン遺伝子のエクソスキッピングを誘導する低分子化合物（Clk阻害剤）である。本化合物の発見は、エクソスキッピング誘導療法を低分子化合物により可能とする、全く新しい、臨床応用性が極めて高い治療法の確立に大きく貢献するものである。

ダウン症の原因療法的な治療薬は皆無であり、本治療薬の開発は患者本人だけでなく、患者家族及びそれを支える社会に対しても大きな副音をもたらすことが予想される。本研究の候補化合物は、21番染色体のダウン症クリティカル領域内に含まれるDYRK1Aを阻害する低分子化合物であることから、原因療法となる可能性が高い。さらに、治験によりDYRK1A阻害剤のPOCが明らかとなれば、ダウン症に対する新たな創薬標的が見出されたことにも繋がり、この分野の研究進歩にも大いに貢献できると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的はエクソスキッピングを誘導するClk阻害剤を、Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）の治療薬として製造販売承認の取得を目指し、ヒトにおけるPOCの取得である。また、ダウン症患者に好発するアルツハイマー病などの精神疾患に対する治療薬の創出である。

B. 研究方法

【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が原因となり、発症する極めて重篤な遺伝病である。また、出生男児3,500人に1人の割合で発症する希少疾病でもある。（日本における患者数は約4,000人）現在、DMDに対する有効な治療法はなく、エクソスキッピング誘導治療の開発等が試みられている。本治療の候補化合物として、様々なアンチセンス・オリゴヌクレオチドが検討され、臨床試験を実施している化合物もある。一方、我々は、エクソスキッピングを誘導する候補化合物として、低分子化合物（Clk阻害剤）を世界で初めて発見した。本化合物の発見は、エクソスキッピング誘導療法を低分子化合物により可能とすることによって、遺伝性難治疾患に対する全く新しい、薬物治療法の確立に道を拓いた。本研究では、開発候補化合物の製剤規格化、非臨床GLP試験、GMP合成・製剤化を行った後、医師主導治験でのPOC取得を進める。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

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。候補化合物の標的因子は、DYRK1Aであり、ダウン症候群の原因である第21番染色体トリソミーのダウン症候群クリティカル領域（DSCR）に位置し、ダウン症患者の脳内で発現が亢進している。また、アルツハイマー病発症の原因として有望視されているタウ蛋白質の異常リン酸化を、DYRK1Aが誘導することが示されている。以上より、DYRK1Aは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く、その活性を阻害することで、治療や予防が可能になると期待できる。本事業では、1から2年目に神経特異的DYRK1A過剰発現マウスの樹立、ダウン症患者のiPS細胞を使用した評価系構築、バイオマーカーを用いた薬効評価を実施。2から3年目にはiPS細胞を用いた薬効評価及びin vivo行動薬理評価、GLP試験・製剤化検討を実施。4年目にはGMP合成をおこない、5年目から医師主導治験に取り組む。5年目後半より、第Ⅱ相試験を開始し、その段階で、製薬企業への導出を進める。

C. 研究結果

【筋ジストロフィー】

GLP試験に供する低分子化合物（Clk阻害剤）TG003のキログラムスケールの大量合成を目的とした製法検討を進めた。TG003の合成には、アルキル化の条件やカラムクロマト精製の回避など幾つかの項目で検討すべき課題が明らかとなったが、年度内にその課題は解決した。加えて、製剤化検討に必要な情報取得を目的とし、現在の過酷試験の検討を開始した。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

バイオマーカーを用いた開発化合物のin vivo薬効評価系の構築に成功し、候補化合物のin vivoにおける薬効が明らかとなった。

マウス胎児脳から単離した神経幹細胞を浮遊系にて培養し、候補化合物の神経細胞に対する安全性につき評価を行ったところ、候補化合物は神経細胞に対する安全性が極めて高いことが明らかとなった。

ダウン症の急性巨核芽球性白血病（AMKL）細胞を入手し、候補化合物の白血病細胞増殖抑制効果につき検討を試みたところ、候補化合物はダウン症の白血病治療にも効果を有することが明らかとなった。

D. 考察

平成24年度の研究結果を踏まえ、本研究は、「筋ジストロフィー」と「ダウン症患者におけるアルツハイマー病」とともに順調に推進している。

E. 結論

「筋ジストロフィー」と「ダウン症患者におけるアルツハイマー病」とともに順調に推進し、特に候補化合物のin vivoにおける薬効が明らかになった点は特筆すべきであると考えられ、今後は、動物モデルを用いたPOCの取得を目指した研究を加速すべきである。また、想定外の成果として、白血病および疼痛に対しての治療薬候補化合物が得られたことの意味は大きい。これら難治性疾患に対する治療薬は、社会の強く望むものであり、これら候補化合物についての迅速な研究と臨床展開を進めることには大きな意義があると考えられる。

F. 健康管理情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

【筋ジストロフィー】

本治療方法に該当する特許は、2004年1月に出願済みで、アメリカ、オーストラリアでは特許査定となっている。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

開発候補化合物の特許は、本学と国立大学法人東京医科歯科大学および（株）キノファーマとの共同出願で2012年に出願を行った。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
分担研究報告書

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

萩原 正敏 京都大学医学研究科 形態形成機構学 教授
喜井 勲 京都大学医学研究科 形態形成機構学 特定助教
高橋 良輔 京都大学医学研究科 神経内科学 教授

研究要旨

Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) に対する有効な治療法はなく、現在、DMDに対する治療として、エクソスキッピング誘導治療の開発が試みられているが、本治療の候補化合物は、アンチセンス・オリゴヌクレオチド等であり、様々な問題点がある。本研究の候補化合物は、我々が世界で初めて発見した、ジストロフィン遺伝子のエクソスキッピングを誘導する低分子化合物 (C1k阻害剤) である。本化合物の発見は、エクソスキッピング誘導療法を低分子化合物により可能とする、全く新しい、臨床応用性が極めて高い治療法の確立に大きく貢献するものである。

ダウン症の原因療法的な治療薬は皆無であり、本治療薬の開発は患者本人だけでなく、患者家族及びそれを支える社会に対しても大きな副音をもたらすことが予想される。本研究の候補化合物は、21番染色体のダウン症クリティカル領域内に含まれるDYRK1Aを阻害する低分子化合物であることから、原因療法となる可能性が高い。さらに、治験によりDYRK1A阻害剤のPOCが明らかとなれば、ダウン症に対する新たな創薬標的が見出されたことにも繋がり、この分野の研究進歩にも大いに貢献できると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的はエクソスキッピングを誘導するC1k阻害剤を、Duchenne型筋ジストロフィー (DMD) の治療薬として製造販売承認の取得を目指し、ヒトにおけるPOCの取得である。また、ダウン症患者に好発するアルツハイマー病などの精神疾患に対する治療薬の創出である。

B. 研究方法

【筋ジストロフィー】

DMDは、進行性の筋萎縮を呈する極めて重篤な遺伝病であり、その原因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ためである。DMDに対する有効な治療法はなく、現在、特定の欠陥のあるエクソンのスキッピングを誘導して、エクソンの配列をmRNAから取り除き、アミノ酸読み取り枠をインフレームにかえ、サイズの小さなジストロフィンを発現させるという、エクソスキッピング誘導治療の開発が試みられている。このような療法の候補として、様々なアンチセンス・オリゴヌクレオチドがあるが、様々な問題点がある。一方、本研究で用いるC1k阻害剤TG003は、世界で初めて発見された、ジストロフィン遺伝子のエクソスキッピングを誘導する低分子化合物であり、実用化の可能性がより高い。そこで、本事業ではC1k阻害剤TG003とその構造類似化合物 (GIF304など) の、ジストロフィン遺伝子のエクソスキッピングなどの薬効、および代謝・毒性データを取得し、DMDの治療薬として最適な候補化合物を選択して、本研究を進める。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

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の中で最も頻度が高い疾患であり、治療薬は未だ皆無である。DYRK1Aは、ダウン症候群の原因である第21番染色体トリソミーのダウン症候群クリティカル領域に位置し、マウスではDYRK1Aの単独の過剰発現によりダウン症に類似した精神・神経疾患を発症する (J Neuropathol Exp Neurol. 2004 May; 63 (5) : 429-40. Hum Mol Genet. 2001 Sep 1; 10 (18) : 1915-23.)。さらに、DYRK1A遺伝子はダウン症患者及びダウン症モデルマウスの脳内で発現が亢進している (Neurosci Lett. 2007 Feb 8; 413 (1) : 77-81.)。これらのことは、DYRK1Aがダウン症候群における精神・神経疾患発症の原因因子である可能性を強く示唆している。一方、アルツハイマー病発症の原因では、現在タウ蛋白質の異常リン酸化が最も有望視されている。DYRK1Aは、タウ蛋白質の異常リン酸化を誘導することが示唆されていることから、DYRK1Aはアルツハイマー病様の精神・神経疾患と密接な関係を持つリン酸化酵素であると考えられ、その活性を阻害すれば、それらの精神・神経疾患の治療や予防が可能になると期待できる。加えてDYRK1Aなどに対する阻害剤は、他の疾患に対する治療効果も期待されるので、これらの検討を進める。本事業では創製に成功したDYRK1A阻害剤やそのバックアップ化合物のin vivo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、非臨床GLP試験データを取得し、臨床治験への導入を目指す。

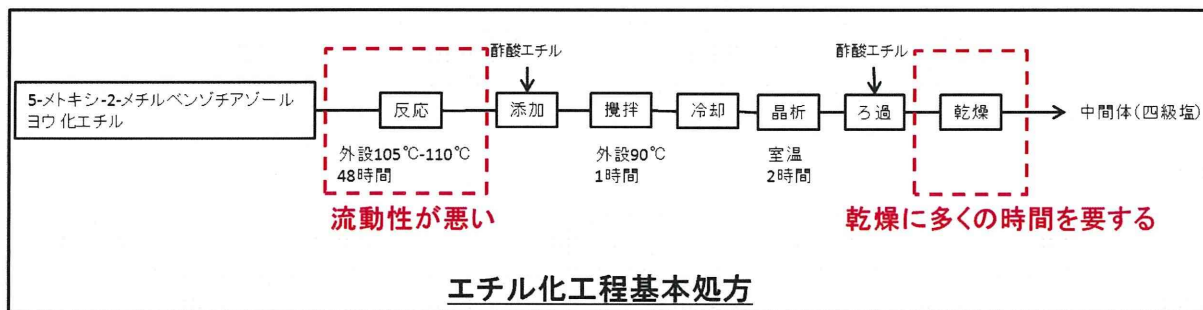
C. 研究結果

【筋ジストロフィー】

平成24年度はGLP試験に供する低分子化合物(Clk阻害剤) TG003の大量合成を目的として、製法検討を進めた。TG003をキログラムオーダーで合成するためには、主としてこれまでにこなってきた処方(基本処方)の、①:エチル化工程、②:アセチル化工程、これらを見直す必要がある。

基本処方のエチル化工程では、下記の問題点とそれに伴う可能性が考えられた。

- 問題点: 反応液の流動性が悪い ⇒ 考えられる可能性: スケールアップした際は攪拌不能となる
- 問題点: 中間体結晶の乾燥に長時間を要する ⇒ 考えられる可能性: 生産性の低下

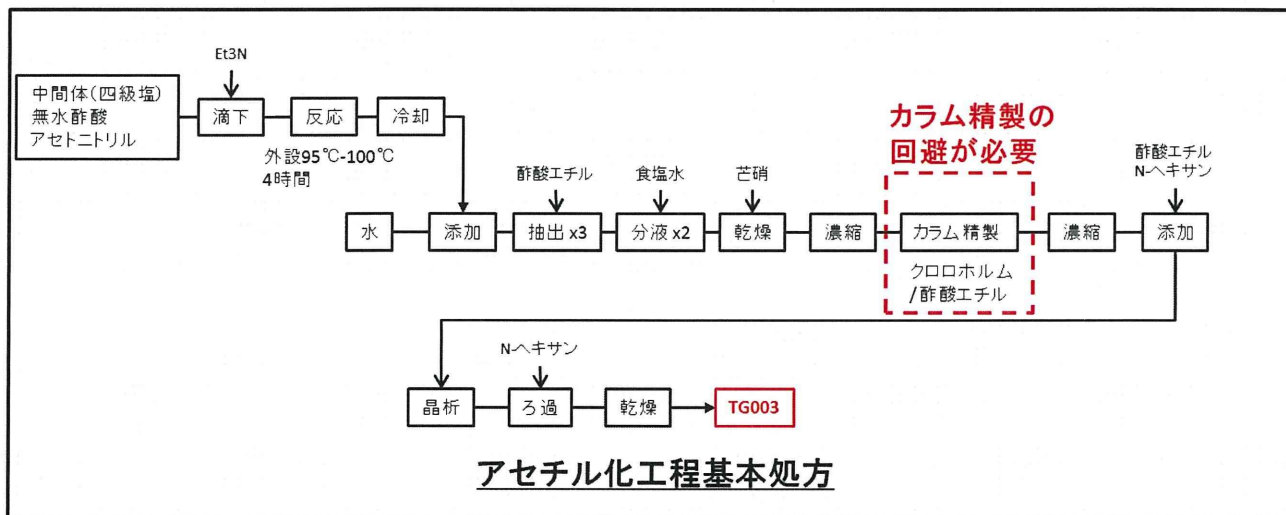


そこで、反応液の流動性の改善および、中間体結晶の乾燥時間短縮を目的とし、反応条件の検討を試みたところ、下記表の結果を得た。

	反応条件 (エチル化剤)	反応時間 (時間)	反応液流動性	収率%	結晶外観 (色)	結晶 HPLC (%)
基本処方条件	EtI (x3.75)	13	極悪	53.2	淡黄色	98.1
採択した 処方条件	TsOEt (x3.0)	15	やや悪	93.5	淡灰褐色	97.5

加えて、採択した処方条件下で反応を行った場合は、中間体がトシル酸塩になることで、結果的に結晶の乾燥が容易になった。今回の結果から、反応液流動性、収率(反応速度)、結晶の乾燥性、中間体の品質の何れも良好な上記表の条件をエチル化工程の条件に決定した。

一方、基本処方のアセチル化工程では不純物を除く為、カラム精製が必須になっている。このカラム精製を回避するためには、反応率を向上させつつ、反応液の着色を低減させる必要がある。



そこで、反応率の向上および、反応液の着色低減を目的とし、反応条件の検討を試みたところ、下記表の結果を得た。

	反応条件					反応液HPLC area (%)			反応液着色
	溶媒	アセチル 化剤	塩基	反応温度 (°C)	触媒	TG003	中間体	S. M. (*)	
基本処方 条件	アセトニ トリル	Ac ₂ O	Et ₃ N	80	なし	86.9	0.04	11.3	XX

採択した 処方条件	トルエン	Ac ₂ O	Et ₃ N	60	DMAP	99.0	N. D.	0.28	△
--------------	------	-------------------	-------------------	----	------	------	-------	------	---

(*) :5-メトキシ-2-メチルベンゾチアゾール

結果、基本処方条件下では反応中に一部脱エチル化が起こるため反応率がやや低く、反応液の着色も強かった。一方、触媒にDMAPを用いた系では脱エチル化は殆ど起こらず、着色も大幅に軽減できることが明らかとなった。よって、今回の結果から上記表の条件をアセチル化工程の条件に決定した。

以上の検討結果を反映し、200gのサンプル合成を行ったところ、問題なくTG003の合成は可能であった。即ち、改良処方によるスケールアップ合成が可能であることが確認できた。来年度早々にはキログラムオーダーの合成を行った後、非臨床GLP試験を進めていく予定である。加えて、製剤化検討に必要な情報取得を目的とし、原薬の過酷試験の検討を開始した。

加えて、研究成果の副産物として、TG003構造類縁体の中から疼痛治療効果を有する新規候補化合物を見出すことに成功した。この候補物質は、CB2受容体に特異的に作用する活性を有すると見込まれ、神経攪乱作用等の副作用が極めて低いと考えられた。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

平成24年度はバイオマーカーを用いた開発候補化合物のin vivo薬効評価として、簡便に評価可能なモデル系の探索を行い、in vivoで脳内のタウ蛋白質リン酸化を誘導可能な評価系の構築に成功した。構築に成功した評価系により検討を進めたところ、候補化合物のin vivoでの薬効が明らかとなった。本研究において実施する動物実験（製剤検討時における感染動物実験）については、京都大学動物実験委員会の「動物実験関連法等 - 動物の愛護・管理」を遵守し実施した。

加えて、マウス胎児脳から単離した神経幹細胞を浮遊系にて培養し、候補化合物の神経細胞に対する安全性につき評価を行った。その結果、これら化合物群は神経幹細胞の増殖や、神経幹細胞からの分化能には悪影響を及ぼすことなくNeurosphereの形成が認められた。即ち、候補化合物は、神経細胞に対する安全性が極めて高いことが明らかとなった。

ダウン症児における急性巨核芽球性白血病（AMKL）の発症率は非ダウン症児の約500倍と報告されており、このAMKLの誘発にはDYRK1Aが関わっていることが昨年報告された(Malinge S. et. al., J Clin Invest. 2012)。そこで、2種類のAMKL細胞を入手し、候補化合物の白血病細胞増殖抑制効果につき検討を試みた。その結果、これら化合物群はAMKL細胞の増殖抑制能を有することが明らかとなった。即ち、これら化合物群はダウン症の白血病治療にも効果を有することが明らかとなった。

D. 考察

平成24年度の研究結果を考慮するに、本研究「筋ジストロフィー」と「ダウン症患者におけるアルツハイマー病」はともに順調に推進している。また予想外の成果として、ダウン症児において発症する急性巨核芽球性白血病（AMKL）のガン細胞に対しても、候補化合物は治療効果を有する可能性が示唆された。従って、候補化合物は、アルツハイマー病のみならず、AMKLに対しても有効性をもつ可能性が高いことが判明した。これは特筆すべき成果であり、今後もAMKL細胞に対する候補化合物の効果をin vitroおよびin vivoでの解析を行うべきであると考えられる。また、新規の疼痛治療薬の候補物質を見出すことにも成功し、今後、がん性疼痛等の評価を進め、臨床試験への可能性を検討すべきであると考えられる。

E. 結論

筋ジストロフィーに関しては、低分子化合物のキログラムオーダーでの合成を進め、非臨床GLP試験を進めていく方向で研究を行う。また、TG003の構造類縁化合物（GIF304など）についてもバックアップとして、薬効、代謝、毒性データ、動物行動試験などを進めるべきであると考えている。

ダウン症患者におけるアルツハイマー病に関しては、ダウン症モデルマウスでの検討を進め、早急にPOCの取得を目指した研究を推進する。また、同時にPOMのより明確なデータの取得も進めるべきであると考えられる。

同時に、白血病、疼痛等の難治性疾患に対して治療効果を有する候補化合物が得られたことから、これら疾患に対する検討も進める。

F. 健康管理情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuroyanagi H, Watanabe Y, Suzuki Y, and **Hagiwara M.** (2013) Position-dependent and neuron-specific splicing regulation by the CELF family RNA-binding protein UNC-75 in *Caenorhabditis elegans*. **Nucleic.**

Acids Res. *in press*.

2. Kuroyanagi H, Watanabe Y, and **Hagiwara M.** (2013) 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.** *in press*.
3. 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** 3, 1090; DOI:10.1038/srep01090.
4. 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** 8(10) e1002991, 2012. doi:10.1371/journal.pgen.1002991.
5. 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.** 23(6):1115-28, 2012. doi:10.1091/mbc.E11-09-0783.
6. 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**, 56(3):1315-23, 2012. doi: 10.1128/AAC.05764-11.

2. その他の著作物

1. 萩原正敏：学術の動向 1 2 月号、P.46-61「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」
2. 萩原正敏、片岡直行：実験医学 2012 増刊 P.46-52 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」
3. 萩原正敏：シグナル伝達キーワード辞典 P.53-54 「cAMP シグナリング」
4. 武内章英、萩原正敏：細胞工学 VOI.31 No.6 2012 年 6 月号「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」

3. 学会発表

【国際】

1. Masatoshi Hagiwara, 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、国際シンポジウム「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」2012 年 6 月 9 日、京都
2. Masatoshi Hagiwara, Challenges to Congenital Genetic Disorders with "RNA-targeting" Chemical Compounds, The 22nd CDB Meeting, June 11, 2012. Kobe
3. Masatoshi Hagiwara, New chemical screens for drugs of congenital genetic disorders targeting pre-mRNAs, Gordon Research Conference, July 19, 2012. Newport, USA.
4. Masatoshi Hagiwara, Chemical targeting of RNA processing for new therapeutics of congenital diseases, THE 1st official of the INTERNATIONAL CHEMICALBIOLOGY SOCIETY, Oct. 4-5, Cambridge, USA.
5. Masatoshi Hagiwara, Novel DYRK1A inhibitor applicable for Alzheimer disease, AACL – 2012 Seoul Symposium, Nov. 23-24, 2012. Seoul
6. Masatoshi Hagiwara, Challenges to congenital genetic disorder with "RNA-targeting" chemical compounds, SLAS2013 2nd Annual Conference & Exhibition, Jan. 14, 2012. ORLAND, FL, USA.

【国内】

1. 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「脳科学

研究に資する分子ネットワーク解析の最前線」2012年7月13日、京都

2. 萩原正敏、「RNA を標的とする創薬によって難治疾患に挑む」、第36回阿蘇シンポジウム、2012年8月3日、熊本
3. 萩原正敏、「Neural development and splicing code」、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
4. 萩原正敏、「New chemical screens for drugs of congenital genetic disorders targeting pre-mRNAs。」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
5. 萩原正敏、「RNA を操作して先天性の神経筋疾患を薬で治す」、長崎大学医学研究科セミナー2012年10月16日、長崎
6. 萩原正敏、「今日は治せぬ病を、明日は治せる医師を、京大が育てる」、京都大学医学部ホームカミングディ、2012年11月10日
7. 萩原正敏、「RNA を標的とする創薬で難病に挑む」、京大医療薬剤学研究会、2012年11月17日、京都
8. 萩原正敏、「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」、第35回日本分子生物学会、2012年12月11日、福岡
9. 萩原正敏、「スプライシング異常による疾患とその治療の可能性」、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
10. 萩原正敏、「プロテオームの多様性創出のメカニズムについて」JHUPO サテライトシンポジウム、2013年1月18日、京都
11. 萩原正敏「RNA を標的とする創薬で難病に挑む」三重大学医学研究科特別講義、2013年2月1日、三重
12. 萩原正敏、「RNA を標的とする創薬によって難治疾患へ挑む」臨床中核拠点シンポジウム 2013年2月9日、京都
13. 萩原正敏「RNA を標的とする創薬で難病に挑む」未来の研究プロジェクト、2013年2月16日、京都
14. 萩原正敏「mRNA を標的とした新しい創薬研究の展開」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
15. 萩原正敏「医薬連携によるワンストップ創薬」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
16. 萩原正敏「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」いなべ市医師会、2013年3月30日、いなべ

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

【筋ジストロフィー】

本治療方法に該当する特許は、2004年1月に出願済みで、アメリカ、オーストラリアでは特許査定と

なっている。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

開発候補化合物の特許は、本学と国立大学法人東京医科歯科大学および（株）キノファーマとの共願で2012年に出願を行った。

出願番号： 特願2012-168850

発明者： 萩原正敏、小野木博、喜井 勲、細谷孝充、隅田有人

発明の名称： 精神神経疾患又は悪性腫瘍に関する化合物及び医薬組成物

出願人： 国立大学法人京都大学、国立大学法人東京医科歯科大学、株式会社キノファーマ

出願日： 2012年7月30日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
萩原正敏	「cAMPシグナリング」		シグナル伝達キーワード辞典			2012	P.53-54

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuroyanagi H, Watanabe Y, Suzuki Y, and <u>Hagiwara M.</u>	Position-dependent and neuron-specific splicing regulation by the CELF family RNA-binding protein UNC-75 in <i>Caenorhabditis elegans</i> .	Nucleic. Acids Res			2013
Kuroyanagi H, Watanabe Y, and <u>Hagiwara M.</u>	CELF family RNA-binding protein UNC-75 regulates two sets of mutually exclusive exons of the <i>unc-32</i> gene	PLOS Genet			2013
Kataoka N, Dobashi I, <u>Hagiwara M.</u> , and Ohno M.	hDbr1 is a nucleocytoplasmic shuttling protein with a protein phosphatase-like motif essential for debranching activity	Sci Rep	3	1090	2013
Ohno G, Ono K, Togo M, Watanabe Y, Ono S, <u>Hagiwara M.</u> , Kuroyanagi H.	Muscle-specific splicing factors ASD-2 and SUP-12 cooperatively switch alternative pre-mRNA processing patterns of the <i>ADF/cofilin</i> gene in <i>C. elegans</i> .	PloS Genet	8(10)		2012
Saitoh N, Sakamoto C, <u>Hagiwara M.</u> , Agredano-Moreno LT, Jiménez-García LF, Nakao M.	The distribution of phosphorylated SR proteins and alternative splicing are regulated by RANBP2.	Mol Biol Cell	23(6)	1115-28	2012

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) amide compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication.	Antimicrob Agents Chemother	56(3)	1315-23	2012
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	P.46-61	2012
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	P.46-52	2012
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	VOL.31 No.6		2012

