

201337003A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三嶋 理晃

平成26(2014)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Cdk阻害剤の開発、新規DYRK1A阻害薬の開発 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	----- 8
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 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 (国際水準臨床研究分野))
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

研究代表者 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、エクソンスキッピング誘導による治療法の開発が試みられている。しかし、このエクソンスキッピング誘導療法の治療薬候補物質は、アンチセンス・オリゴヌクレオチド等であり、有効性・安全性・生産性などの面において様々な問題がある。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ン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、エクソン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責任領域 (DSCR) に含まれる DYRK1A を阻害する低分子化合物であることから、原因療法につながる可能性が高い。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つながり、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。

研究分担者氏名・所属研究機関名および所属研究機関における職名

萩原 正敏	・ 国立大学法人京都大学	・ 医学研究科形態形成機構学 教授
喜井 勲	・ 国立大学法人京都大学	・ 医学研究科形態形成機構学 特定助教
高橋 良輔	・ 国立大学法人京都大学	・ 医学研究科神経内科学 教授

A. 研究目的

本研究の目的は、エクソン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) 治療薬として製造販売の承認を取得するためのヒトにおける POC の確保である。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で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、エクソン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、エクソン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、エクソン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、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、医師主導の臨床治験や臨床研究における POC の取得を目指す。

【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責任領域に位置し、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。本研究では、1~2 年目に神経特異的 DYRK1A 過剰発現マウスの樹立、バイオマーカーを用いた薬効評価を実施。2~3 年目には *in vivo* 行動薬理評価、毒性試験・安全性薬理試験・薬効薬理試験・薬物動態試験・製剤化を検討する。4 年目後半から GMP 合成、5 年目から医師主導治験あるいは臨床研

究に取り組む。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目指す。

C. 研究結果

【筋ジストロフィー】

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。また、製剤化検討として、貼付剤としての経皮吸収試験による検討なども行い、吸収効率の改善に成功した。さらに、TG003とは別に経口投与可能な開発候補化合物を見出し、マウスでの薬物動態試験を行った。その結果、経口投与後の血中への移行だけでなく脳組織への移行を確認した。この候補化合物は脳移行性があることから中枢への影響を確認する必要があるため、マウスでの行動解析試験も行ったところ、30 mg/kgの経口投与においても異常行動を示さないことが確認できた。同様に、30 mg/kgの経口投与をカニクイザルに行っても、異常行動は観察されておらず、この開発候補化合物の中枢への影響は少ないと考えられる。また、マウスに対する100 mg/kg経口単回投与の急性毒性も観察されなかった。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

動物モデルを用いた薬効評価を進めつつ、製剤化検討を実施した。併せて、将来の治験を念頭においた臨床治験対象患者調査実施に向けた準備を進めた。

ダウン症動物モデルとして、神経特異的DYRK1A過剰発現マウスを作成したものの、DYRK1A過剰発現による影響から個体の生存が困難であると判明したため、別のダウン症モデルを用いた薬効評価の検討を進めることとした。薬効評価としては、候補化合物をマウスに経口投与し、そのマウスの脳切片を解析したところ、候補化合物が脳内で薬理作用を示すことが明らかとなった。また、GMP合成に向けた検討を行い、入手性・反応条件・工程数が優位である合成ルートを確認した。

D. 考察

平成25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、前年度に疼痛治療薬候補化合物が得られたことからさらに研究を進めたことで、鎮痛作用を有する治療薬創出の可能性が具体化し、社会が待ち望む治療薬の研究にさらに応えようとする力強い姿勢が示された。これら難治性疾患に対する治療薬は、世界中の人々が渴望するものであり、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. 健康危険情報

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。

上記とは別に、開発候補化合物の特許を、本学と国立大学法人東京医科歯科大学および国立大学法人鹿児島大学との共同出願で2013年に出願した。

【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 (国際水準臨床研究分野))
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

研究分担者

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、エクソンスキッピング誘導による治療法の開発が試みられている。しかし、このエクソンスキッピング誘導療法の治療薬候補物質は、アンチセンス・オリゴヌクレオチド等であり、有効性・安全性・生産性などの面において様々な問題がある。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ン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、エクソン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責任領域内に含まれる DYRK1A を阻害する低分子化合物であることから、原因療法につながる可能性が高い。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つながり、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、エクソン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) 治療薬として製造販売の承認を取得するためのヒトにおける POC の確保である。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る骨格筋のジストロフィン欠損である。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、エクソン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ンスキッピングを誘導する低分子化合物である。革新的細胞解析研究プログラム (セルイノベーション) において、C2C12 筋芽細胞株を用いたトランスクリプトーム解析で、TG003 が影響を与える遺伝子の網羅的解析を行い、安全評価のための基礎データが取得された。そこで、この基礎データから薬効および副作用のバイオマーカーを見出し、候補化合物の最適投与量などを算定する評価系を構築し、開発化合物の薬効および毒性をモニターしていく計画を想定している。加えて本事業では、TG003 と C1k 阻害能を示す構造類似化合物 (GIF304 など) の、ジストロフィン遺伝子のエクソン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。さらに、平成 24 年度に、筋ジストロフィー治療薬候補化合物の中から、マウス炎症性疼痛モデルに投与することで鎮痛作用を発揮する化合物群を見出した。筋ジストロフィーは臨床症状として筋肉などの痛みが現れるため、鎮痛薬が処方されることから、筋ジストロフィー患者の抱える疼痛を同時に緩和できる治療薬としての可能性を探るため、薬理作用などの検討を進める。

【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責任領域に位置し、マウスでは DYRK1A の単独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; 63:429-440, Hum Mol Genet. 2001;10:1915-1923)。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;413:77-81)。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、これらの検討も進める。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、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。

(倫理面への配慮)

本研究において実施する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。また、動物実験の一部は受託試験であり、AAALAC International (The Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International/国際実験動物管理公認協会) により認証されている(認証番号:001107) 試験施設において、「動物の愛護及び管理に関する法律」及び「株式会社イナリサーチ動物実験指針」を遵守し、試験施設の動物実験審査委員会(IACUC) による審査を受けた試験計画書に従って適正に実施され、あるいは、動物の愛護及び管理に関する法律「昭和48年法律第105号」の改正法(日本)(平成23年8月30日)及び株式会社浜松ファーマリサーチの動物実験規定に基づいて実施された(動物実験計画書承認番号HPRIRB-104)。

C. 研究結果

【筋ジストロフィー】

平成25年度は、24年度に引き続き原薬の過酷試験の検討を進めた。また、調剤開発の検討も開始した。具体的には、薬物動態試験を行ってTG003の経皮吸収性を確認した。続いて、貼付剤の経皮吸収試験による検討などを行って、吸収効率の改善に成功した。

一方で、TG003のマウスにおける薬物動態試験から、経口吸収性の低さが明らかとなっている。したがって、TG003とは別に、経口投与可能な構造類似化合物も開発候補化合物として見出した。この候補化合物のマウスでの薬物動態試験を行ったところ、経口投与後に血中への移行だけでなく、脳組織への移行も確認した。この候補化合物は脳移行性があることから、安全性薬理試験で評価される中枢神経系への影響を確認する必要があると考え、マウスでの行動解析試験を行ったところ、30 mg/kgの経口投与においても異常行動を示さないことを確認した。霊長類であるカニクイザルに対する候補化合物の経口吸収性も委託試験によって検討したところ、マウスと同様に、経口投与によって血中へ移行することが判明した。また、別の委託試験では30 mg/kgの経口投与をカニクイザルに行っても、30 mg/kgのプレガバリン投与で見られた動作緩慢のような異常行動は観察されなかった。以上から、この開発候補化合物の中枢への影響は少ないと考えられる。開発候補化合物の毒性については、100 mg/kg 経口単回投与の急性毒性試験をマウスに対して行った。この試験において、毒性は認められなかった。

平成24年度に、筋ジストロフィー治療薬候補化合物の中から、マウス炎症性疼痛モデルであるカラゲニン誘発炎症性疼痛モデルに対して、経口投与で熱刺激や機械刺激の痛覚過敏を改善出来る化合物を見出した。この候補化合物は、髄腔内投与や腹腔内投与でも鎮痛作用を発揮するため、腹腔内投与による様々な作動薬・拮抗薬との同時投与が可能であったことから、平成25年度は、化合物の構造をもとに作用点を推測し、作動薬・拮抗薬を用いて薬理的解析を行った。その結果、カンナビノイド受容体CB2の拮抗薬かつ逆作動薬であるAM630だけでなく、末梢性のオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンメチオオグイドやメチルナルトレキソンでも候補化合物の鎮痛作用が阻害された。次に、候補化合物が直接CB2受容体に作動するか調べるため、CB2受容体強制発現細胞・CB1受容体強制発現細胞を作成して、フォルスコリンによるcAMP濃度増加に対する抑制作用を検討したところ、カンナビノイド受容体作動薬であるWIN55212-2の作用時に見られるようなcAMP濃度の抑制作用が観察されなかった。以上から、候補化合物は、オピオイド受容体とカンナビノイド受容体を介して鎮痛作用を発揮するが、その鎮痛作用は、候補化合物がカンナビノイド受容体に直接作用する結果ではないと考えられる。

筋ジストロフィーの除痛に対しては、オピオイド鎮痛薬であるモルヒネ塩酸塩が処方される例もあることから、モルヒネとの比較試験として、マウス疼痛モデルに候補化合物を経口投与したところ、自発痛や歩行障害、痛覚過敏が改善し、モルヒネと同様に鎮痛作用が認められた。候補化合物の霊長類に対する検討として、カニクイザル熱刺激誘発疼痛モデルと神経障害性疼痛モデルに対して経口投与したところ、熱刺激誘発疼痛モデルに対してのみ鎮痛作用を示した。オピオイド鎮痛薬が効かない神経障害性疼痛モデルに対して候補化合物が薬理作用を示さなかったことから、作用メカニズムがオピオイド受容体を介することはかなり確からしいと考えられる。以上から、この筋ジストロフィー治療薬候補化合物は、霊長類に対しても鎮痛作用を発揮することが明らかとなった。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病】

平成25年度は、動物モデルを用いた薬効評価を進めつつ、製剤化検討を実施した。併せて、将来の治験を念頭においた臨床治験対象患者調査実施に向けた準備を進めた。

ダウン症動物モデルとして、神経特異的DYRK1A過剰発現マウスを作成したものの、正常なメンデル比でトランスジェニックマウスが得られないことが判明した。DYRK1A過剰発現による細胞毒性が個体の生存に影響

を及ぼしていると考えられるため、ダウン症動物モデルとしての樹立は困難であると判断し、別のダウン症モデルを用いた薬効評価の検討を進めることとした。

薬効評価として、本研究予算で導入したライカマイクロシステムズ社製共焦点レーザー顕微鏡を利用して検討を進めた。候補化合物をマウスに経口投与し、そのマウスの脳切片を蛍光免疫染色して顕微鏡で解析したところ、候補化合物が脳内で薬理作用を示すことが明らかとなった。

また、GMP 合成に向けた検討として、200 g の候補化合物合成を委託した。今後の大量合成を見据えた場合、出発原料等の入手性に難があることが判明したため、化合物合成にあたって別ルートでの検討を行った。最終的に出発原料から候補化合物までの総収率 42.2% で、入手性・反応条件・工程数が優位である合成ルートを確立し、200 g の候補化合物を得た。

D. 考察

平成 25 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、平成 24 年度に新規の疼痛治療薬の候補物質を見出したことから、その検討を進めたことで、平成 25 年度は筋ジストロフィー治療薬候補化合物の霊長類に対する鎮痛作用を確認した。疼痛治療薬として、前臨床における POC 取得を成し遂げたといえる。これは特筆すべき成果であり、臨床試験への可能性が非常に期待できることから、さらに検討を進める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、候補化合物の製剤規格化を行い、更に毒性試験・安全性薬理試験・薬効薬理試験・薬物動態試験と臨床試験のプロトコール検討を目指すべきである。具体的には、TG003 などを用いて外用剤としての可能性を *in vivo* で検討しつつ、原薬・製剤の規格化を進め、被験物質の特性試験、媒体中被験物質安定性試験、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験などの毒性試験を開始する計画を想定している。さらに、GMP 製剤化、臨床研究プロトコールの検討および作成の開始を目指す。同時に、鎮痛作用メカニズムの解明を進める。

ダウン症患者におけるアルツハイマー病に関しては、薬効評価を進めながら、製剤化検討を行う。具体的にはバイオマーカーや行動解析を指標にした *in vivo* 薬効データの取得を中心に、短期間で *in vivo* の薬効データ取得が可能となるモデルマウスの樹立を進める。同時に、製剤分析、製剤規格試験の実施に加えて、遺伝毒性試験等の探索毒性試験を進めることにより、年度内に開発候補化合物の決定を目指す。併せて、将来の治験を念頭においた臨床治験対象患者調査実施に向けた準備を進める。また、プロジェクトの「出口」であるライセンスアウトに向けて、準備を推進する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.* 54(9):6052-6062, 2013.
2. 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.* 123(6):2475-2487, 2013.
3. 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.* 19:536-543, 2013.
4. 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.* 10:17, 2014.

2. 学会発表

【国際】

1. Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, "RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of neuron-specific long pre-mRNAs essential for brain development. ", The 18th Annual Meeting of the RNA Society June 11-16, June 16 2013, Davos Switzerland
2. Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, "RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of neuron-specific long pre-mRNAs essential for brain development. ", 2013 CSHL Meeting on Eukaryotic mRNA Processing Aug 20-24, Aug 22 2013, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA
3. Kenji Ohe, Shinsuke Miyajima, Kanako Kuwasako, Yutaka Muto, Toshiaki Utsumi, Masatoshi Hagiwara, Akila Mayeda, "Sequence-specific RNA-binding of HMGAla may play a role in acquired resistance of estrogen receptor-positive breast carcinoma. ", 2013 EUKARYOTIC mRNA PROCESSING meeting (Cold Spring Harbor Laboratory meeting) , Aug 20-24 2013, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA.
4. Makoto Yamamoto, Hiroshi Onogi, Takamitsu Hosoya, Masatoshi Hagiwara, "A Broad Spectrum Antiviral Drug Targeting the Host Cellular Mechanism. ", The 2nd Annual Conference of the International Chemical Biology Society, Oct 2013, Kyoto
5. 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 "A Novel type of kinase inhibitor that targets the folding intermediate of DYRK1A", The 2nd Annual Conference of the International Chemical Biology Society, 9 Oct 2013, Kyoto
6. Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, "RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of neuron-specific long pre-mRNAs essential for brain development. ", Neuroscience 2013 Nov 9-13, Nov 12 2013, San Diego, California, USA

【国内】

1. 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
「抗 C 型肝炎ウイルス能をもつ低分子化合物の同定」、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
2. 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
「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」、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
3. 武内章英、飯田慶、二宮賢介、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏
「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 ?」 Neuro2013、6 月 20 日～23 日、2013 年 6 月 21 日、国立京都国際会館
4. 小林亜希子、Nael Nadif Kasri、Linda Van Aelst、萩原正敏
「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」 Neuro2013 6 月 20 日-23 日、2013 年 6 月 21 日、国立京都国際会館
5. 武内章英、飯田慶、二宮賢介、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏
「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」
第 15 回日本 RNA 学会年会、7 月 24 日～26 日、2013 年 7 月 26 日、愛媛県県民文化会館
6. 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
「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」、第 15 回日本 RNA 学会年会、2013 年 7 月 26 日、愛媛

7. 山本誠、小野木博、細谷孝充、萩原正敏「宿主機構を標的とした次世代抗 DNA ウイルス薬の開発」、第 61 回日本ウイルス学会、2013 年 11 月、神戸
8. 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「抗 C 型肝炎ウイルス能をもつ低分子化合物の同定」、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 10 日、神戸
9. 高橋裕司、和根崎圭子、武内章英、萩原正敏「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」日本解剖学会近畿地方会、2013 年 11 月 30 日、奈良先端大学大学院大学
10. 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「ヒストンメチル化酵素の機能解析」、第 3 回 CREST エピゲノム領域会議、2014 年 1 月 31 日、福岡
11. 喜井勲、萩原正敏、「分子イメージングによるタウ凝集阻害薬開発」、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
12. 二宮賢介、佐古有季哉、萩原正敏「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」、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

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。

上記とは別に、開発候補化合物の特許として、本学と国立大学法人東京医科歯科大学および国立大学法人鹿児島大学との共同出願で 2013 年に出願を行った。

出願番号： 特願 2013-261396

発明者： 萩原正敏、豊本雅靖、細谷孝充、吉田優、栗原崇

発明の名称： 疼痛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、国立大学法人鹿児島大学

出願日： 2013 年 12 月 18 日

【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

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
Gammons MV, Fedorov O, Ivison D, Du C, Clark T, Hopkins C, <u>Hagiwara M</u> , Dick AD, Cox R, Harper SJ, Hancox JC, Knap P S, Bates DO	Topical antiangiogenic SRPK1 inhibitors reduce choroidal neovascularization in rodent models of exudative AMD.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	54(9)	6052-6062	2013
Pozo N, Zahonero C, Fernández P, Liñares JM, Ayuso A, <u>Hagiwara M</u> , 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.	123(6)	2475-2487	2013
Dong Z, Noda K, Kanda A, Fukuhara J, Ando R, Murata M, Saito W, <u>Hagiwara M</u> , Ishida S.	Specific inhibition of serine/arginine-rich protein kinase attenuates choroidal neovascularization.	Mol Vis.	19	536-543	2013
Kurihara T, Sakurai E, Toyomoto M, <u>Kii I</u> , Kawamoto D, Asada T, Tanabe T, Yoshimura M, <u>Hagiwara M</u> , Miyata A.	Alleviation of behavioral hypersensitivity in mouse models of inflammatory pain with two structurally different casein kinase I (CKI) inhibitors.	Mol Pain.	10	13	2014
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)	133-139	2014
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	BIOLOGY TOPICS	95-99	2014