

# 翻訳段階で遺伝情報を変換する新規遺伝子治療法の創生

研究代表者

萩原伸也 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所・特任准教授



## 1. 研究の背景と達成目標

タンパク質は、あらゆる生命現象において中心的な機能を果たす。このため、生体は遺伝情報に基づいてタンパク質を正確に合成（翻訳）する仕組みを備えている。その中核を担うのがリボソームである。リボソームはRNAとタンパク質からなる巨大な分子複合体で、mRNAの配列情報をもとにアミノ酸をつなげタンパク質を合成する。このようなリボソームに結合し翻訳の正確性を低下させる分子がアミノグリコシドである。アミノグリコシドの存在下では、正確性の低下により翻訳時にランダムに変異の挿入されたタンパク質が合成される。このため細菌のリボソームに結合するアミノグリコシドは、抗生剤として使われている。しかし、重篤な副作用や耐性菌の出現が問題となっており、感染症治療における使用は限定的である。本研究では、このような問題の解決に向け、アミノグリコシドの代替となる新規骨格分子の探索を行った。

一方、人間のリボソームに結合するアミノグリコシドは細胞毒となるため、主に研究用試薬として使われ、医薬としての利用は為されていない。本研究では、通常ランダムに起こるアミノグリコシドの効果を時空間的に制御することで、標的タンパク質の狙ったアミノ酸を自在に変更する新たな遺伝子治療法の開発を目指した。

## 2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

・リボソーム結合性分子の迅速評価系の確立

抗生物質として用いられているアミノグリコシドの副作用や耐性菌問題の機序理解、解決に向けた新手法を開発した。

・新規リボソーム結合性分子の開発

アミノグリコシドの標的部位に結合する新規骨格分子を開発した。この分子は、多剤耐性菌にも有効で副作用の少ない新規抗生剤として、感染症治療に革新をもたらすことが期待される。

## 3. 研究成果

新規リボソーム結合性分子の開発を目指し、アミノグリコシドを固定化した分子センサーを開発した。このセンサーを用いると化合物とリボソームとの結合を迅速に評価できる。この仕組みを用いて2,000化合物のリボソーム結合性をスクリーニングした結果、細菌のリボソームまたは人間のリボソームに対して選択的に結合する化合物をそれぞれ見出すことができた。このうち細菌のリボソームに結合する化合物は翻訳抑制効果が確認され、新規抗生剤としての応用が期待される。

これと並行して、アミノグリコシド作用の時空間制御を目指し、アミノグリコシドをオリゴ核酸と連結した人工分子を合成した。オリゴ核酸は相補的な塩基配列のmRNAに対して特異的に結合するため、この人工分子は標的mRNAの狙った位置にアミノグリコシドを提示することができる。この間にリボソームが翻訳を進めると、狙った位置で選択的に翻訳正確性の低下が起こり、遺伝情報とは異なるアミノ酸の導入されたタンパク質が合成される。

実際に合成した分子を用いて遺伝情報の変換実験を行ったところ、通常のアミノグリコシドと比較してランダムな変異挿入効果の低減が確認された。

#### 4. 今後の展開

初めて発見されたアミノグリコシドはストレプトマイシン(1940年代)で、結核の治療に用いられた世界初の抗生物質である。この発見以降、様々なアミノグリコシドが開発され、抗生剤として感染症治療に用いられている。一方、副作用や耐性菌の出現が問題となっており、抗生剤としての利用は限定的な場面に抑えられている。本研究では、アミノグリコシドの代替となる新規骨格分子の探索を行った。ここで得られたヒット化合物は、アミノグリコシドとは全く異なる骨格の分子で、これまでに存在する耐性株に対しても有効と考えられる。これらの分子は、現在深刻な問題となっている多剤耐性菌に有効な新規抗生物質のリード化合物として、製薬企業との共同研究による実用化が期待される。

遺伝子配列の1塩基レベルの違い(1塩基多型)は、発現するタンパク質のアミノ酸配列の差(=機能の差)となり、様々な個体差(顔・形・疾患のかかりやすさ・薬剤感受性などの違い)や遺伝性疾患を引き起こす。このような1塩基多型と生体機能との相関は、続々と明らかにされており、高度にデータベース化されてきている。これらの情報を基に、タンパク質のアミノ酸配列を自在に変更できれば、タンパク質が担う様々な生体機能を制御することが可能である。これは、現時点で考えうる究極の生体機能制御法の一つである。その実現に向けた新手法として、本研究では「翻訳段階における遺伝情報変換」を開発した。これは、標的タンパク質の狙った位置のアミノ酸を“DNAの塩基配列を変えることなく”置換する革新的な手法・概念である。この方法は細胞外からの遺伝子導入も必要としない。さらに、発生後の個体においてもタンパク質の構造・機能を改変することができる。このため、倫理的に遺伝子組換えが制限される“ヒト”を標的としたアミノ酸置換が可能で、疾患リスク・薬剤感受性の制御や難治性遺伝性疾患の治療など、幅広い医療分野での技術革新が期待される。

#### 5. 発表実績

Shun Yamashita, Ayato Sato, Kenichiro Itami, Shinya Hagihara

“Screening of small molecules that bind to ribosome”

The 5th International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis “Chemical Science for Future Societies”, Nagoya University, Jan. 29, 2016

Shun Yamashita, Dominik Bergmann, Shinya Hagihara, Kenichiro Itami

“Synthetic molecules that regulate ribosomal translation”

第5回統合物質シンポジウム 名古屋大学 名古屋 2014年12月19日

山下隼, 萩原伸也, 佐藤綾人, 野元美佳, 多田安臣, 伊丹健一郎

「新規リボソーム結合性分子の探索」

第9回バイオ関連化学シンポジウム 熊本大学 黒髪南キャンパス 2015年9月11日