

# 27F-pm04S

スプライシング異常を改善する生薬由来化合物の探索

○千葉 政徳<sup>1,3</sup>, 富田 健司<sup>1,3</sup>, 藤本 明子<sup>2</sup>, 有賀 寛芳<sup>3</sup>, 米田 宏<sup>3</sup> ( <sup>1</sup>北大院生命科学院, <sup>2</sup>北大薬, <sup>3</sup>北大院薬)

pre-mRNA から intron を除き exon を接続する反応であるスプライシングは、タンパク質と snRNA の巨大複合体であるスプライソソームにより行われる。5 つのサブユニット U1、U2、U4、U5、U6 snRNP からなるスプライソソームが intron の末端に存在する 5'、3' スプライス部位、ブランチ部位を認識し pre-mRNA 上で集合・解離を繰り返すことで反応は進む。スプライソソームの活性化はスプライス部位と snRNP の相互作用により調節され、この調節はスプライス部位認識の正確性維持にも重要である。変異の入ったスプライス部位を持つ intron ではスプライシングが進行しないため、スプライシングパターンが変化して、異常なタンパク質が産生される。また、遺伝性疾患の原因変異のうち約 5% はスプライス部位に集中している。これらの変異の作用は共通しているため、変異スプライス部位存在下でのスプライシングを回復させるような薬剤があれば、原因遺伝子や疾患の種類によらない遺伝性疾患の治療に役立つと期待される。

そのような活性を持つ化合物の同定を目的として、今回我々はスプリットルシフェラーゼを用いた snRNP 検出系を利用して、富山大学和漢医薬学総合研究所より提供された 計 206 種類の生薬由来化合物、生薬エキスについてスクリーニングを行い、11 種類の化合物と 1 種類のエキスを得た。さらに変異スプライス部位を持つスプライシングレポーターを用いた 2 次スクリーニングを行い、最終的に 1 種類の化合物にスプライシングを回復させる活性を見出した。現在、この化合物の作用機構について詳細に解析を行っている。