

# Press Release

プレスリリース

この資料は、兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸民放記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、熊本県内報道機関に配信しています。

2021 年 3 月 17 日

国立大学法人 神戸大学  
国立大学法人 熊本大学  
学校法人玉田学園 神戸常盤大学

## 新しい計算創薬法を開発し、 希少難病の「色素性乾皮症 D 群（R683W 変異）」の治療薬候補を発見

— 誘導適合現象利用での世界初の創薬 —

神戸大学医学部附属病院医療情報部の高岡裕准教授、大田美香学術研究員、菅野亜紀医学研究員（名古屋大学医学部 助教を兼務）ら、大学院医学研究科の錦織千佳子教授、中野英司助教、熊本大学発生医学研究所の立石智講師、神戸常盤大学医療検査学科の鈴木高史教授の研究グループは、既存薬を用いた安全で安価な創薬法であるドラッグリパーポージング法<sup>\*1</sup>と計算創薬を融合させた新しい創薬法を開発し、これまで治療法がなく多くの患者が運動機能障害と皮膚の悪性腫瘍へと至る難治性の皮膚疾患を呈する色素性乾皮症D群のうち、特に重篤なR683W変異型に対し有効な薬剤を発見し、さらに細胞実験でこの薬剤が著効することを明らかにしました。この研究は、神戸大学と神戸常盤大学の大学間共同研究プロジェクトとして遂行されたものです。

研究成果は、2021年3月3日に、国際科学誌「*Biomedicines*」にオンライン公開されました。

### ポイント

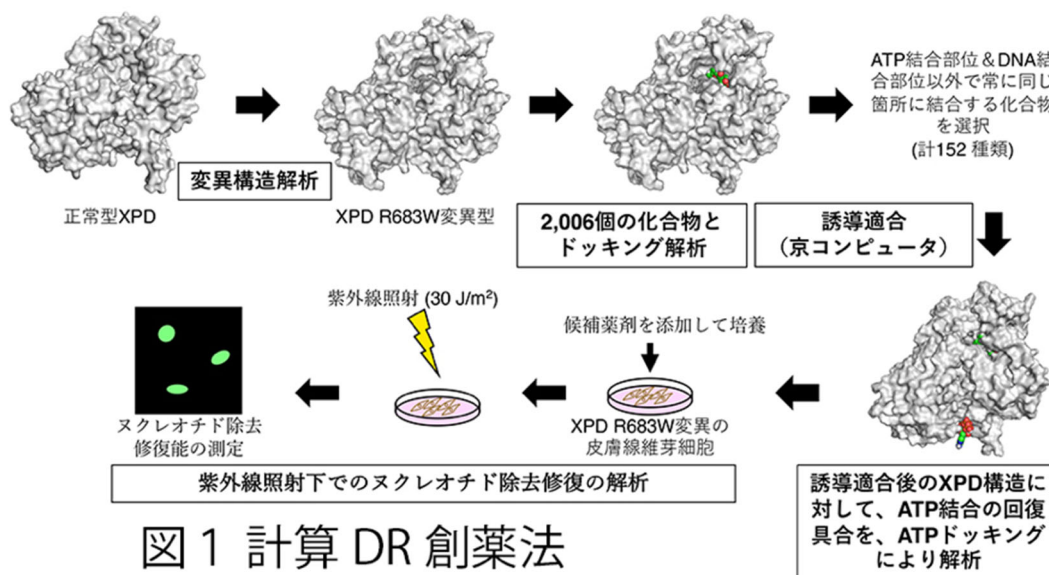
- ✓ 色素性乾皮症 D 群（R683W）は、紫外線による皮膚における高度の炎症に引き続き、色素異常に加えて若年での皮膚がんの多発をきたす常染色体劣性遺伝性の疾患である。特に、R683W 変異型は遺伝子修復機能がほとんど失われていることから重篤である。皮膚障害と重度の神経障害を伴い、根本的治療法はない。
- ✓ 希少な難病の創薬は商業的に見て売り上げが見込めず、通常困難である。
- ✓ 本研究チームは、希少難病で重篤な色素性乾皮症 D 群のうち R683W 型の治療薬を、既存の薬剤および生理活性が分かっている化合物の中から、計算機による分子シミュレーションで効率よく治療薬候補を探索する創薬法『in silico DR 法』を開発した。
- ✓ 本創薬法により発見された治療薬候補は、色素性乾皮症 D 群（R683W）の培養細胞で遺伝子修復機能（ヌクレオチド除去修復能：NER）を回復させることが示され、本創薬法の有用性が証明された。
- ✓ 本研究成果は、現在まで根治療法の無い色素性乾皮症 D 群（R683W）に対する世界で初めての特異的治療法の開発に、大きく貢献することが期待できる。

## 研究の背景

色素性乾皮症（XP）は、重度の日光過敏症と神経症状を呈する希少な常染色体劣性遺伝性疾患で、日本では約 22,000 人に 1 人、米国では約 100 万人に 1 人、西欧では約 43.5 万人に 1 人が発症します。このうち色素性乾皮症 D 群（XPD）は ERCC2 遺伝子変異が原因で発症する常染色体劣性疾患で、皮膚に高度の炎症を引き起こす希少遺伝性疾患です。XPD は欧米では XP の中で 2 番目に多く、日本では 3 番目に多いタイプで、日本では患者の 55%、欧米では 25%が思春期前に神経症状を発症します。

疾患の原因となる XPD タンパク質は、転写因子 II ヒト複合体の ATP 依存性 DNA ヘリカーゼであり、損傷した DNA 二重らせんの鎖をほどくことで DNA 修復を促進する機能を有します。この XPD の R683W 変異は重度の光過敏症と神経症状、具体的には若年で露光部に皮膚がんが多発するとともに、進行性の知的障害、聴覚障害、および歩行能力の喪失などの中枢神経系の重篤な異常を引き起こします。その原因として、ヌクレオチド除去修復（NER）能力の低下が知られています。これまでの高岡准教授による分子シミュレーション解析により、各 XPD 型における NER 機能の障害は、XPD タンパク質の ATP 結合能の低下が引き起こしていることが分かっています。

これらのことから、ATP 結合能を回復させる薬が見つければ臨床症状を改善可能であると、本研究チームは考えました。しかし、患者数の少ない希少難病では、開発コストの低減なしには創薬は実現しません。そこで、すでに前臨床試験や臨床試験で生体動態や安全性が確認されている薬剤 2,006 種類を対象とするドラッグ・リパーポージング（DR）法を、計算創薬に応用した「計算ドラッグ・リパーポージング（in silico DR）」として応用することで創薬コストを下げる可以考虑、計算 DR 創薬法（図 1）を考案し、研究を進めました。



## 研究の内容

正常型と変異型の XPD タンパク質の構造を解析し、2,006 種類の既存薬を対象にドッキング解析を行ないました。ドッキング結果から、ATP 結合部位と DNA 結合部位以外に結合し、かつ常に同じ部位に結合する化合物を計 152 種類選択しました。その中から特に安定な結合結果を得た 5 種類の薬剤を治療薬候補として選択し、スーパーコンピュータ「京」を用いて誘導適合による構造変化を解析しました。そして候補薬剤による ATP 結合部位の変化と、ATP ドッキング能の変化を、誘導適合後の XPD タンパク質の立体構造を用いて解析しました。

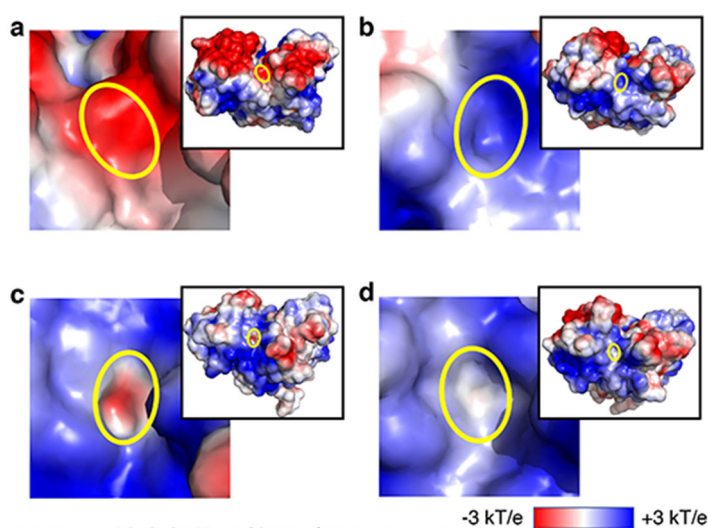


図2 ATP結合部位の静電ポテンシャル

図2aは正常のXPDタンパク質の静電ポテンシャル解析結果で、黄色の丸で示された部位がATP結合部位です。XPD R683W変異型タンパク質では、図2bのようにATP結合部位の静電ポテンシャルは正常型の赤(-)から青(+)に変化しています。しかし、図2cに示すように、XPD R683W変異型タンパク質に酵素阻害剤4E1RCatを結合させると、誘導適合によりATP結合部位の静電ポテンシャルが正常型と同様に赤色に変化しており、ATPドッキング解析の結果も正常と同様でした。

そこで、XPD R683W変異の皮膚線維芽細胞を用いた遺伝子修復機能(ヌクレオチド除去修復能:NER)を解析することになりました。図3レーン3と4(左から3、4本目のバー)のように、4E1RCatによるNER能の回復が示されました。

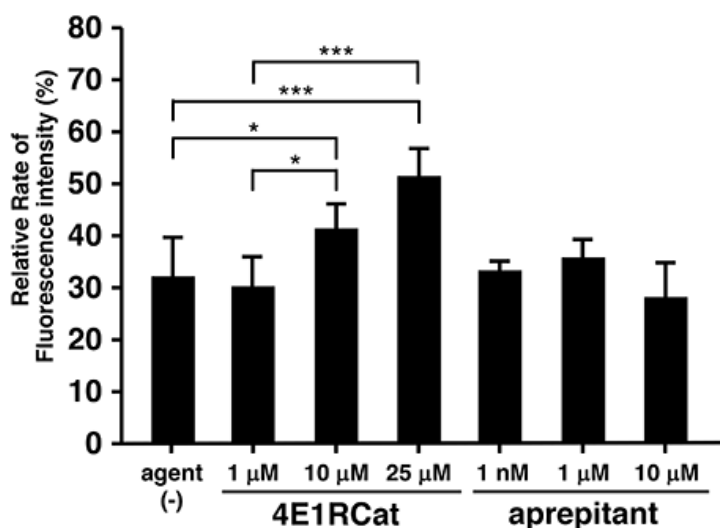


図3 ヌクレオチド除去修復能(NER)の変化  
10μMおよび25μM濃度の4E1RCatのみ、NERが回復した。

## 今後の展開

現在、今回の論文で報告した計算創薬方法を用い、有効な治療薬候補をさらに発見すべく、計算機による候補化合物の探索を継続して進めています。

## 用語解説

---

\*1 ドラッグリパーポージング (Drug Repurposing) : 既に薬として使われている、または体内動態や安全性などは明らかだが治療薬開発途上の化合物など、2,006 種類を対象に治療薬を探索する方法。その特徴は、治療薬開発のコストが安価なアプローチである。

## 謝辞

---

本研究は一般財団法人高度計算科学研究機構 (Project ID: hp160275)によるスーパーコンピュータ「京」を用いた研究の成果です。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の難病性疾患実用化研究事業「in silico ドラッグリ ポジショニング解析による色素性乾皮症D群に対する治療薬の開発」(研究開発代表者: 錦織千佳子)、「色素性乾皮症治療薬の開発」(主任研究者: 錦織千佳子)、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 JP20FC1043、JSPS 科研費 JP18K07414、JP19K07867、JP19K012202 等の助成を受けたものです。

また、神戸大学と神戸常盤大学の大学間共同研究プロジェクト (2019 年 10 月～2020 年 9 月) により遂行されました。本研究プロジェクトを導いて頂いた、神戸常盤大学前学長の上田國寛博士 (京都大学化学研究所 名誉教授) に感謝いたします。

## 論文情報

---

### ・タイトル

**“In Silico Drug Repurposing by Structural Alteration after Induced Fit: Discovery of a Candidate Agent for Recovery of Nucleotide Excision Repair in Xeroderma Pigmentosum Group D Mutant (R683W)”**

DOI : 10.3390/biomedicines9030249

### ・著者

Yutaka Takaoka <sup>1,\*†</sup>, Mika Ohta <sup>1,2,3,†</sup>, Satoshi Tateishi <sup>4</sup>, Aki Sugano <sup>1</sup>, Eiji Nakano <sup>3</sup>, Kenji Miura <sup>1</sup>, Takashi Suzuki <sup>1,2</sup> and Chikako Nishigori <sup>3</sup>

1 Division of Medical Informatics and Bioinformatics, Kobe University Graduate School of Medicine

2 Department of Health Science, Kobe Tokiwa University

3 Division of Dermatology, Kobe University Graduate School of Medicine

4 Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

\* Correspondence

† These authors contributed equally to this work.

### ・掲載誌

*Biomedicines*

## 問い合わせ先

---

### < 研究について >

#### ■神戸大学医学部附属病院医療情報部

准教授 高岡 裕（たかおか ゆたか）

TEL : 078-382-5111 E-mail : ytakaoka@ebraille.med.kobe-u.ac.jp

#### ■熊本大学発生医学研究所損傷修復分野

講師 立石 智（たていし さとし）

TEL : 096-373-6605 E-mail : tate@gpo.kumamoto-u.ac.jp

### < 報道担当 >

#### ■神戸大学総務部広報課

TEL : 078-803-6678 E-mail : ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp

#### ■熊本大学総務部総務課広報戦略室

TEL : 096-342-3271 E-mail : sos-koho@jim-u.kumamoto-u.ac.jp

#### ■神戸常盤大学学術推進課

TEL : 078-611-1821（代表） E-mail : rcd@kobe-tokiwa.ac.jp