



新潟大学 脳研究所 助教 須貝章弘



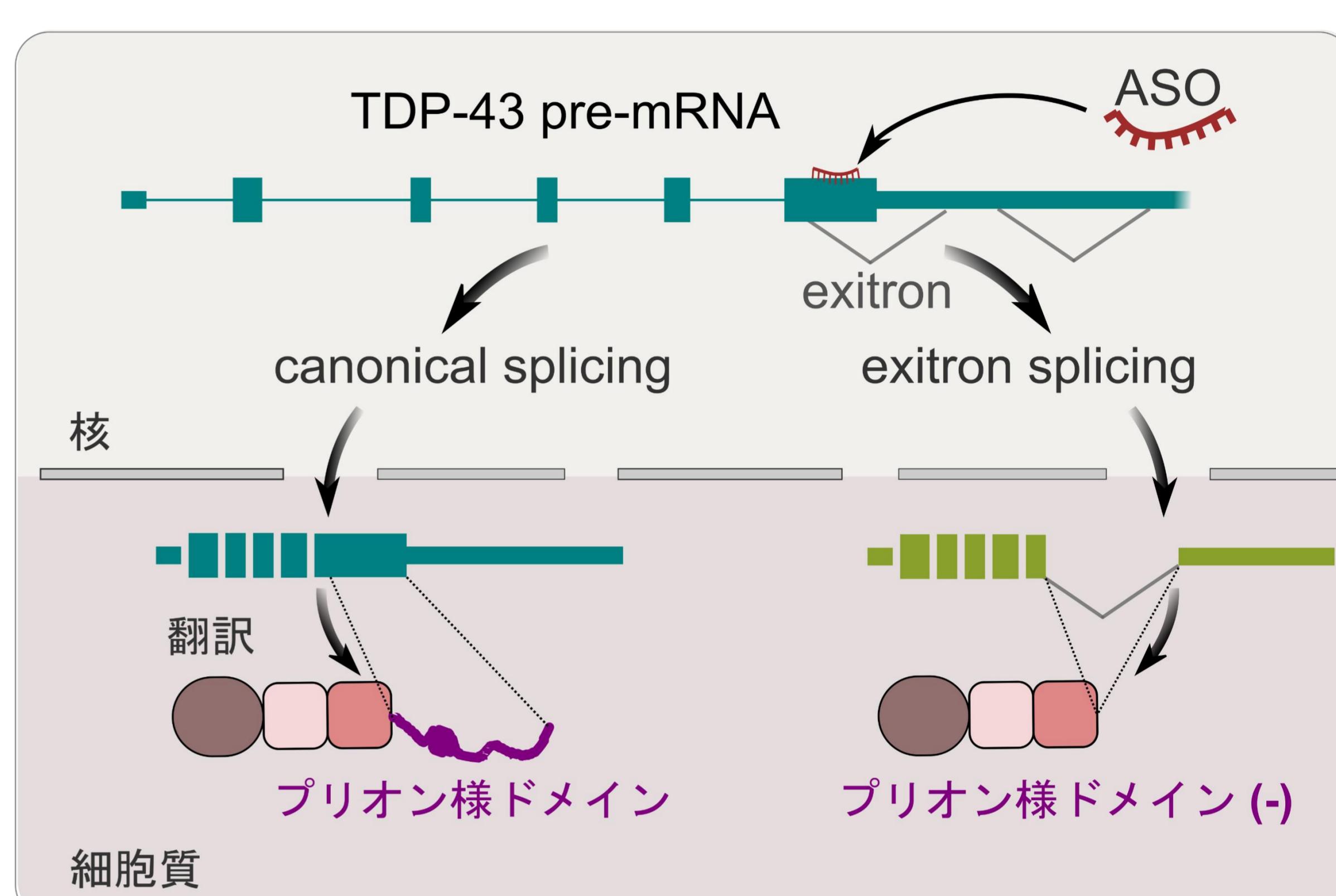
TDP-43プロテイノパチーを対象とした、 TDP-43エキシトロンのスプライシングを亢進させるアンチセンス核酸の開発

【キーワード】	筋萎縮性側索硬化症	前頭側頭型認知症	スプライシング	プリオノ様ドメイン	ASO
---------	-----------	----------	---------	-----------	-----

■概要

【目的】 TDP-43のプリオノ様ドメインをコードするエクソン内インtron(エキシトロン)のスプライシングを促進し、TDP-43プロテイノパチーの病態を改善させるアンチセンス核酸(ASO)を実用化する。

【成果】 TDP-43エキシトロンのスプライシングを促進させるASOのターゲット領域を見出した。TDP-43プロテイノパチーやALS原因TDP-43変異では、このスプライシングが減少し、プリオノ様ドメインをコードするmRNAが増加するが、開発したASOはこのスプライシング異常を改善させる。このASOは、TDP-43が蓄積するALSモデルマウスの生存期間と運動機能を改善させた。

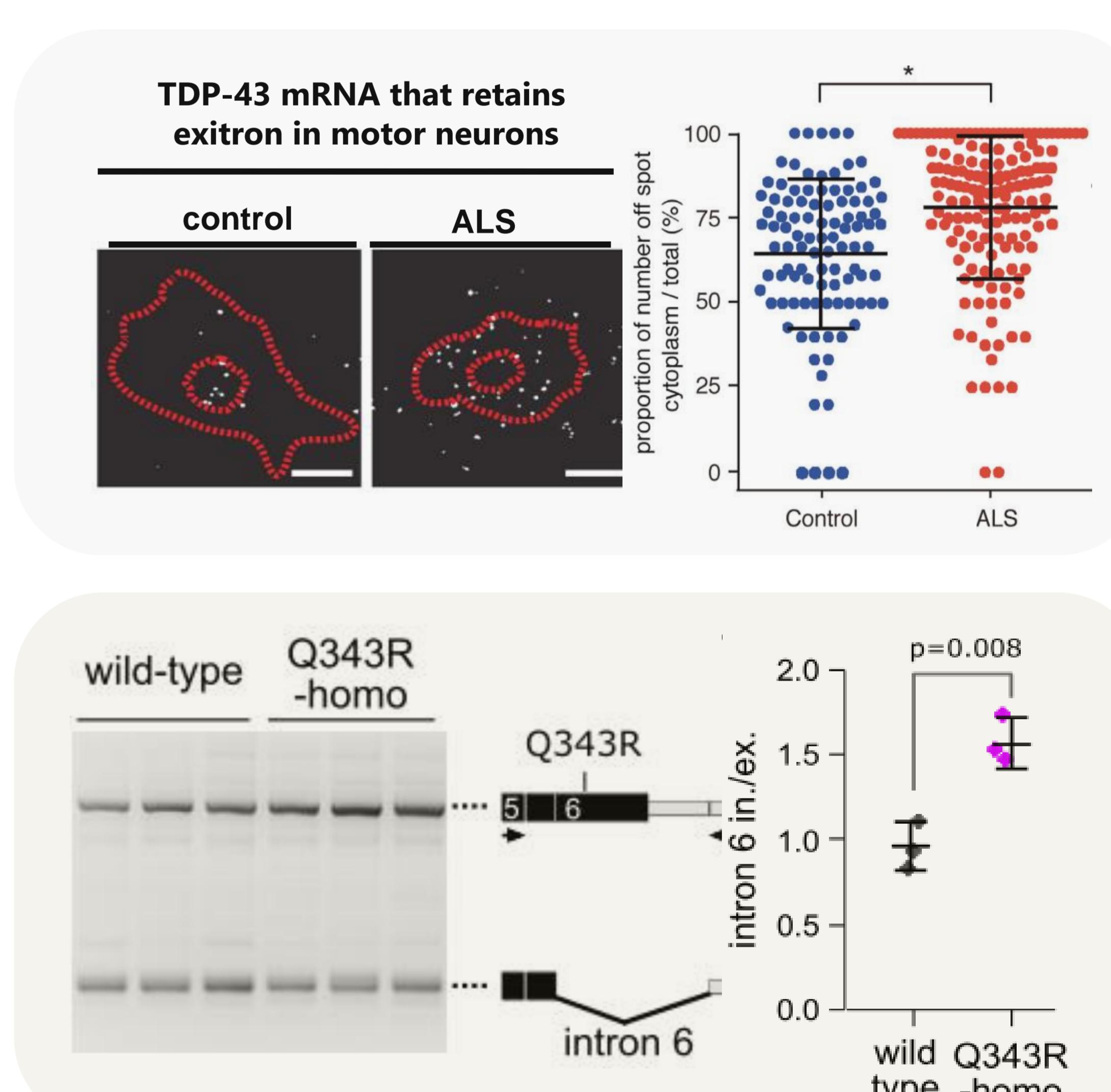


■詳細/トピック

- 家族性ALSの原因遺伝子に対するASOの開発は進んでいるが、孤発性ALSに対する分子標的薬の開発は困難を極めている(下表)
- ALSで蓄積するTDP-43は、多彩なRNA代謝に関わっており、直接的な発現抑制は神経変性を来たすため、治療には適さない(下表)
- TDP-43は自身のRNAに結合し選択的スプライシングを誘導するが、ALSでは核内TDP-43が減少するため、このスプライシングが減少し、プリオノ様ドメインをコードするmRNAが増加する(右図)
- ALS原因TDP-43変異では、TDP-43局在異常が出現する以前から、このスプライシングが減少する(右図)

◆競合優位性

- ALSの初期および進行期で減少しているTDP-43選択的スプライシングを促進させるASOを開発した(特願2020-198595)
- 孤発性ALSにおいて機能の低下が報告されているプロテアソーム系の一因子のコンディッシュナルノックアウトに対する有効性を確認した



	Competition 1	Competition 2	Competition 3	Present invention
Composition	ASO (tofersen)	ASO (BIIIB078)	ASO Patent: International Publication No.2019/013141	ASO (Splice-switch oligonucleotides)
Target	SOD1 mRNA	C9ORF72 mRNA	TDP-43 mRNA (RNaseH dependent)	Promoting splicing of TDP-43 intron 6
Others	•Clinical trial •Not effective in sporadic ALS	•Clinical trial •Not effective in sporadic ALS	•Reduces overall TDP-43 •Not applicable to disease models	Effectiveness in a disease model

■応用を期待する分野

TDP-43が蓄積する神経変性疾患(TDP-43プロテイノパチー)の治療薬

本技術の問い合わせ先

新潟大学 地域創生推進機構

TEL:025-262-7554 FAX:025-262-7513 E-mail:onestop@adm.niigata-u.ac.jp



Antisense nucleotides that enhance splicing of TDP-43 exitron for patients with TDP-43 proteinopathy

[Keywords]

ALS

FTD

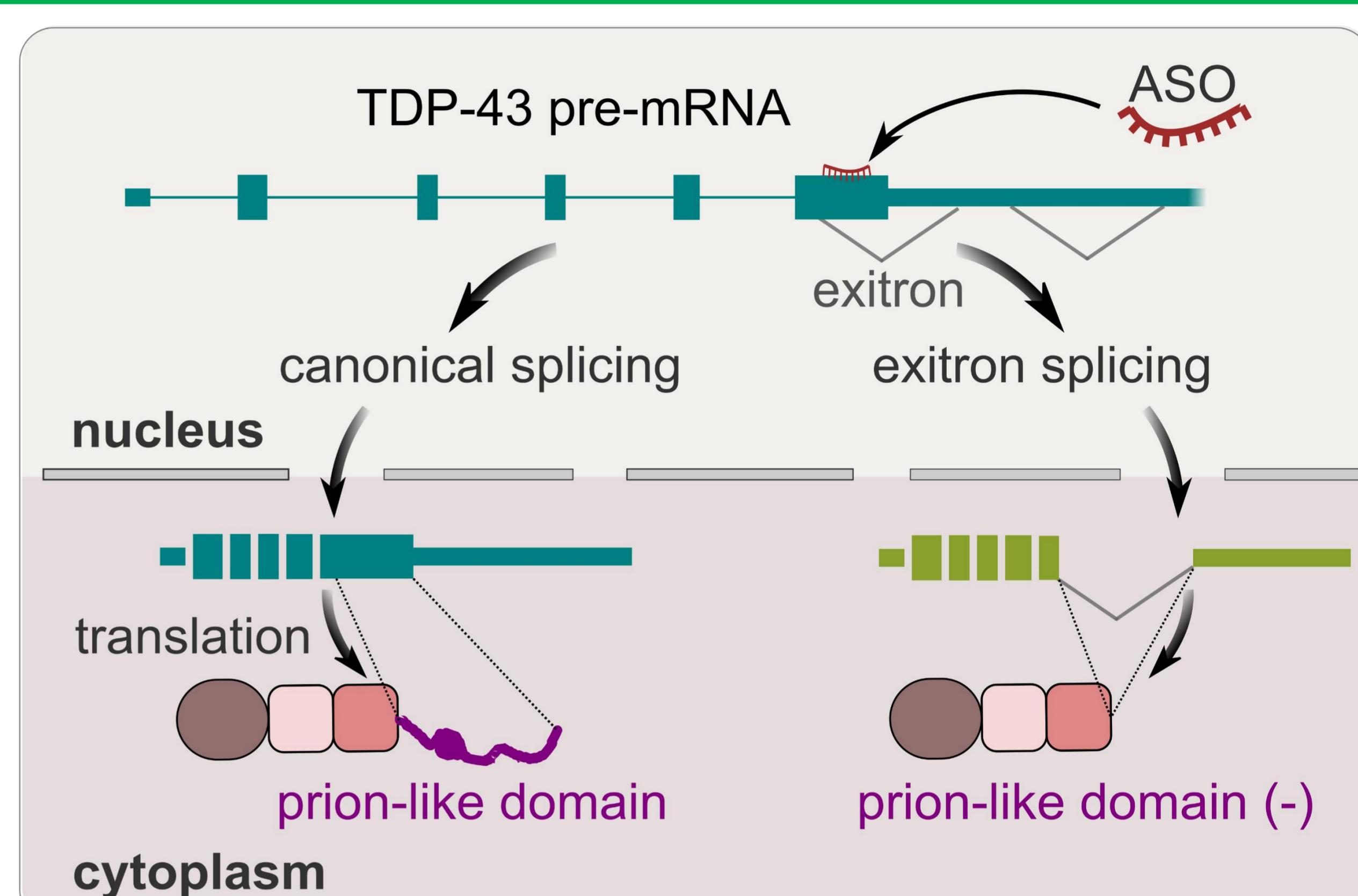
splicing

Prion-like domain

ASO

■ Summary

We will develop ASO that improves the pathogenesis of TDP-43 proteinopathy by promoting the splicing of intron in the exon (exitron) encoding the prion-like domain of TDP-43. In TDP-43 proteinopathy and ALS-causing TDP-43 mutations, the exitron splicing is reduced and the mRNA encoding prion-like domain is increased. The developed ASO ameliorates this splicing abnormality. The ASO improved the survival time and motor function of a mouse model of ALS in which TDP-43 accumulates.

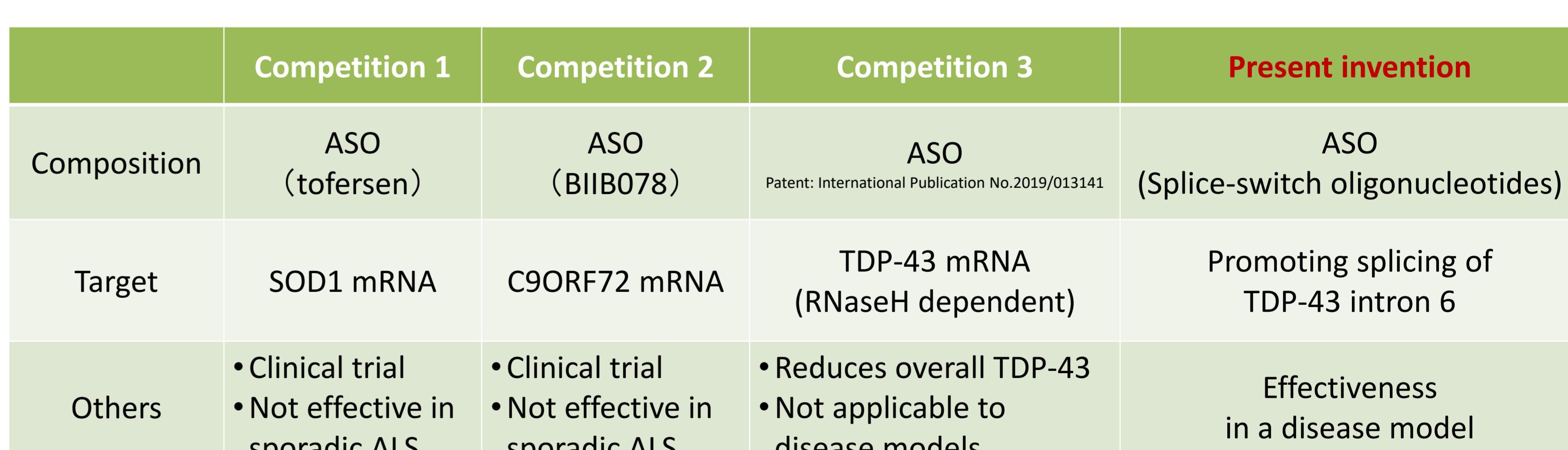


■ Subject Details/Topic

- ASOs against the causative gene of familial ALS are promising; however, the development of molecular target drugs for sporadic ALS has been difficult (Table)
- TDP-43, which accumulates in ALS, is involved in a wide range of RNA metabolism; thus, direct suppression of its expression causes neurodegeneration (Table)
- TDP-43 binds to its own RNA and induces alternative splicing, whereas in ALS, nuclear TDP-43 is decreased, causing a decrease in splicing and an increase in mRNA encoding prion-like domains (Figure)
- ALS-causing TDP-43 mutations decrease this splicing even before the onset of TDP-43 mislocalization (Figure)

◆ Advantage

- We have developed ASOs that promote TDP-43 alternative splicing, which is reduced in early and advanced stages of ALS (JP 2020-198595)
- ASO is effective against conditional knockout mice of a factor of the proteasome system that is impaired in sporadic ALS



	Competition 1	Competition 2	Competition 3	Present invention
Composition	ASO (tofersen)	ASO (BIIB078)	ASO Patent: International Publication No.2019/013141	ASO (Splice-switch oligonucleotides)
Target	SOD1 mRNA	C9ORF72 mRNA	TDP-43 mRNA (RNaseH dependent)	Promoting splicing of TDP-43 intron 6
Others	• Clinical trial • Not effective in sporadic ALS	• Clinical trial • Not effective in sporadic ALS	• Reduces overall TDP-43 • Not applicable to disease models	Effectiveness in a disease model

■ We hope to collaborate with...

Pharmaceutical company aiming to develop drugs for TDP-43 proteinopathy

Contact us:

Niigata University, Institute for Social Innovation and Cooperation

TEL:025-262-7554 FAX:025-262-7513 E-mail:onestop@adm.niigata-u.ac.jp