

東アジア帯の心ファブリー病に新たな光

—経口でRNA異常を修復する新規化合物を開発—

概要

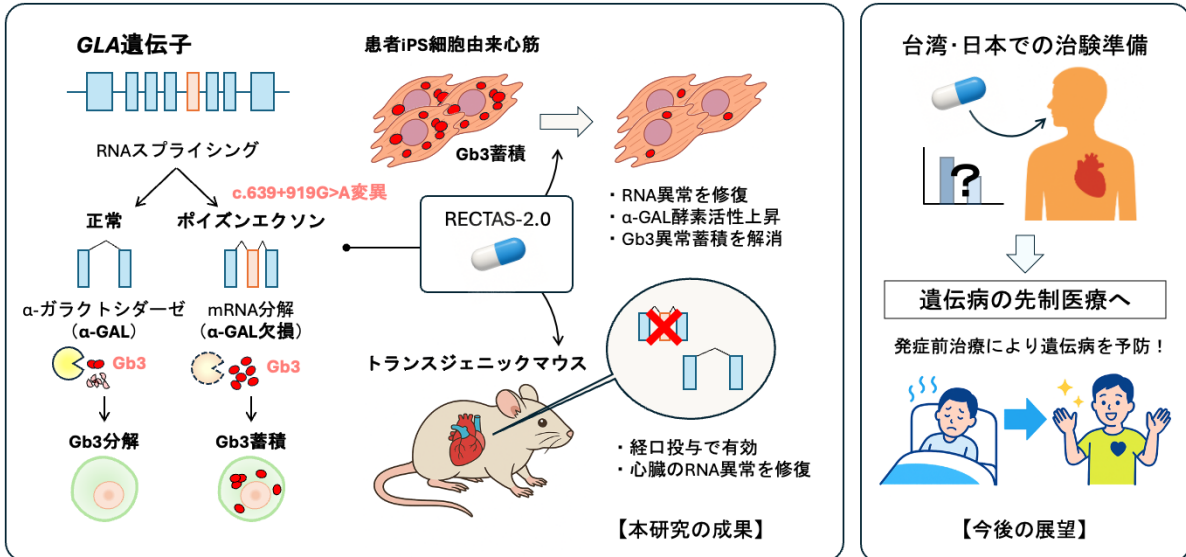
京都大学大学院医学研究科の萩原正敏 特任教授、栗屋智就 准教授らの研究グループは、第一三共株式会社との共同研究により、RNA の異常を低分子化合物の経口投与で是正し、遺伝病の治療につながる新たなアプローチを開発しました。

今回対象としたのは、日本を含む東アジアに多く見られる「GLA 遺伝子の c.639+919G>A 変異」により発症する心ファブリー病で、中年期以降に心臓の障害を引き起こす疾患です。研究チームは、患者由来の iPS 細胞から作製した心筋細胞を用い、異常な RNA スプライシングを修正する化合物「RECTAS-2.0」を開発し、酵素活性の回復に成功しました。また、この化合物を経口投与することで、遺伝子改変マウスの心筋でも同様にスプライシング異常の是正が確認されました。この化合物は、従来の酵素補充療法と異なり、経口投与で心筋に届きやすく、早期からの予防的治療への応用も期待されます。

現在、京都大学発ベンチャーの BTB Therapeutics, Inc. やマグミット製薬株式会社と連携し、実用化へ準備を進めており、RNA 異常による他の遺伝病に対しても「先制 RNA 医療」の新たな選択肢として注目されます。

本研究成果は、2025 年 4 月 9 日（米国東部時間）に米国の国際学術誌「*Science Advances*」にオンライン掲載されました。

RNA制御により東アジアに多い「心ファブリー病」の経口治療薬候補を開発！



1. 背景

RNA スプライシングとは、RNA 中の不要な配列（イントロン）を取り除き、必要な配列（エクソン）を正確につなぎ合わせる過程です。スプライシングが正常に行われないと、タンパク質が正しく作られず、さまざまな疾患の原因となることが近年明らかになっています。特に、単一塩基変異によって RNA スプライシング異常が引き起こされる遺伝病は、全遺伝病の 30~50%に及ぶと報告されており、RNA スプライシングの制御は創薬研究において大きな注目を集めています。

ファブリー病は *GLA* 遺伝子の異常によって酵素 α -ガラクトシダーゼ A の活性が低下し、グロボトリアオシルセラミド (Gb3) が蓄積するライソゾーム病です。その中でも、東アジアに多く見られる c.639+919G>A 変異は、「心ファブリー病」と呼ばれる心臓主体の病型を引き起こします。この変異は RNA スプライシングの過程において、「ポイズンエクソン」と呼ばれる不要な配列を RNA に挿入させ、タンパク質合成を停止させることで酵素の発現を阻害します。

現在主流の治療法である酵素補充療法 (ERT) は、生体内に直接酵素を補う方法ですが、高額で定期的な点滴治療が必要であり、効果も必ずしも十分とはいえません。そのため、より簡便かつ根本的な治療法の開発が強く望まれてきました。

2. 研究手法・成果

研究チームは、経口投与による治療法の実現を目指して、RNA スプライシング異常を修正できる低分子化合物の探索・開発・評価を進めました。第一三共株式会社との共同研究により、既存のスプライシング制御化合物 RECTAS を改良し、418 種類の誘導体をスクリーニングした結果、特に高い活性を示す新規化合物「RECTAS-2.0」を開発しました。

・ RECTAS により異常スプライシングの抑制と酵素活性の回復を確認：

まず、患者さん由来の血液細胞を用いた実験により、RECTAS がスプライシング異常を是正できる有望な化合物であることを見出しました。さらに、患者さんから樹立した iPS 細胞から心筋細胞 (iPSC-CMs) を作成して心ファブリー病のスプライシング異常と酵素活性低下を再現する実験系を構築し、RECTAS が心筋細胞においてポイズンエクソンのスキップを促進し、*GLA* 遺伝子の正常なスプライシングを回復させることを明らかにしました。その結果、心筋細胞において α -ガラクトシダーゼ活性が有意に回復し、病因物質 Gb3 の蓄積も減少しました。

・ RECTAS はスプライシング因子 SRSF6 を介して作用：

RECTAS は、スプライシング因子 SRSF6 の活性化を通じて、ポイズンエクソンの下流に位置する正規のエクソン (exon 5) の認識を強化し、ポイズンエクソンとの競合において正しいスプライシングを促進します。これにより、正常な転写産物が増加し、 α -ガラクトシダーゼの酵素活性が回復します。

・ 経口投与で心筋への移行性の高い、新規化合物 RECTAS-2.0 を開発：

RECTAS は一定の効果を示す一方で、治療に十分な血中濃度の確保には高用量が必要であり、心筋への移行効率にも課題がありました。この課題を克服するため、第一三共株式会社が合成した 418 種類の誘導体をスクリーニングし、RECTAS の約 10 倍のスプライシング修復活性を持ち、かつ心筋への移行性 (分布係数 K_p) に優れた「RECTAS-2.0」を開発しました。

・トランスジェニックマウスにおいてもスプライシング修復を確認：

RECTAS-2.0 の体内での効果を検証するため、c.639+919G>A 変異を導入したヒト *GLA* 遺伝子を持つトランスジェニックマウスを作製し、RECTAS-2.0 を経口投与しました。その結果、心筋組織においてヒト *GLA* 遺伝子の正常スプライシングが回復することが確認されました。この成果は、経口投与可能なスプライシング修正化合物の開発に成功したことを示しており、今後の応用に向けた重要な一歩です。また、RECTAS-2.0 はこれまでに実施した複数の毒性試験・安全性試験において大きな懸念は認められておらず、今後の臨床応用に向けて、さらなる評価を進めています。

3. 波及効果、今後の予定

現在、京都大学発ベンチャーの BTB Therapeutics, Inc. およびマグミット製薬株式会社と連携し、ヒトでの臨床試験開始に向けた準備が進められています。ヒトにおける有効性と安全性の慎重な検証が必要であり、今後とも着実に臨床開発を進めていきたいと考えています。

本研究の成果は、心ファブリー病という特定の疾患にとどまらず、RNA スプライシング異常を原因とする他のさまざまな遺伝病にも応用できる可能性を示しています。特に、発症前の段階から治療介入を行う「予防的治療」や「先制医療」への応用も視野に入っており、今後の医療モデルに大きな変革をもたらす可能性があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院医学研究科と、第一三共株式会社、Taipei Veterans General Hospital（台北榮民総医院）との共同研究として、日本学術振興会（15H05721, 21H05042, 19K07367）、科学技術振興機構（JPMJST2181）、日本医療研究開発機構（20Im0203054, 20ek0109327, 22gm4010013, 20Ik0201003j0001, 21bm0104001, 23bm1323001）京都大学（ISHIZUE 2022）、サノフィ教育研究助成、iPS 細胞研究基金の支援のもと実施されました。

<用語解説>

- RNA スプライシング**：遺伝子から転写された RNA 前駆体（pre-mRNA）から不要な部分（イントロン）を除去し、必要な部分（エクソン）をつなぎ合わせる過程。タンパク質の正しい合成に不可欠。
- ポイズンエクソン**：本来エクソンでないにも関わらず、RNA に挿入されて遺伝子発現を低下させる余計なエクソン。これにより mRNA が分解され、タンパク質が作られなくなる。
- iPS 細胞**：皮膚や血液などから作製可能な人工多能性幹細胞。さまざまな細胞に分化させて病態を再現・解析するのに用いられる。
- スプライシング制御因子（SRSF6）**：RNA スプライシングに関与するタンパク質。エクソンの選択に重要な役割を果たす。
- 心ファブリー病**：*GLA* 遺伝子の異常により、特定の糖脂質（Gb3）が心筋に蓄積し、心不全などを引き起こす遺伝病。
- 酵素補充療法（ERT）**：欠損した酵素を体外から補う治療法。点滴で定期的に投与する必要があり、高額かつ侵襲的。
- 先制 RNA 医療**：疾患の発症前に RNA レベルの異常を修正し、発症を未然に防ぐ医療戦略。

<研究者のコメント>

「心ファブリー病に罹患する可能性のある方は、西日本や台湾に1万人以上いらっしゃると思定されますので、経口治療薬を一刻も早く使っていただけるようにしたいと思います。これを契機として、難病を遺伝子で診断し、RNAに効くお薬で発病を防ぐ、世界初の先制RNA医療を実現したいと祈念しています。」(萩原正敏)

「この研究では、日本と台湾のファブリー病の患者さんにご協力いただき、細胞レベルでの効果を確認することができました。実際に患者さんに薬としてお届けするためには、さらに安全性や毒性の評価を重ね、ヒトでの安全性や有効性を丁寧に検証する必要があります。引き続きご協力をお願いします。」(栗屋智就)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Invention of an oral medication for cardiac Fabry disease caused by RNA mis-splicing. (RNAスプライシング異常によって生じる心ファブリー病に対する経口治療薬の開発)

著者：栗屋智就、網代将彦、小林浩子、澤田照夫、五反田建徳、野地寿治、竹本尚弘、飯田慶、齋藤潤、牛道明、萩原正敏

掲載誌：Science Advances DOI：10.1126/sciadv.adt9695

New Hope for Cardiac Fabry Disease Across East Asia

— A novel orally available compound that corrects RNA mis-splicing —

Summary / Overview

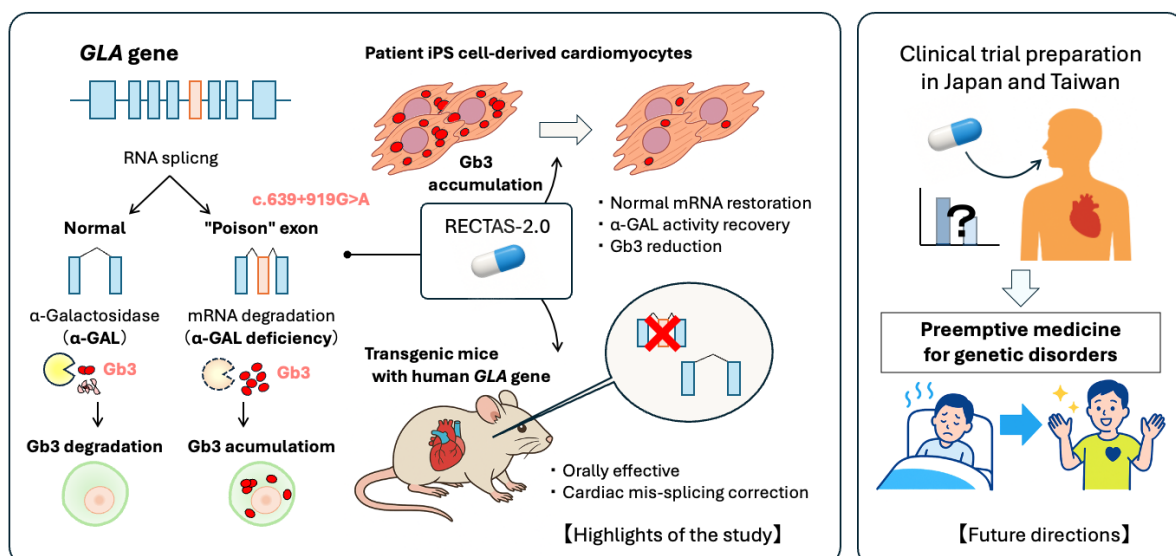
A research team led by Professor Masatoshi Hagiwara and Associate Professor Tomonari Awaya at the Graduate School of Medicine, Kyoto University, in collaboration with Daiichi Sankyo Co., Ltd., has developed a new therapeutic approach that corrects RNA mis-splicing using an orally administrable small-molecule compound.

The team focused on cardiac Fabry disease caused by a *GLA* gene mutation (c.639+919G>A), commonly found across East Asia, including Taiwan and Japan. This mutation leads to cardiac dysfunction in middle-aged individuals. Using cardiomyocytes derived from patient iPS cells, the team developed a novel compound named RECTAS-2.0, which successfully restored proper RNA splicing and enzyme activity. Furthermore, oral administration of this compound also corrected RNA mis-splicing in the heart tissue of genetically modified mice carrying the same mutation. Unlike conventional enzyme replacement therapy (ERT), this compound is orally available and efficiently delivered to cardiac tissue, making it a promising option for early intervention and preventive treatment.

The compound is now being prepared for clinical application in collaboration with Kyoto University-affiliated venture, BTB Therapeutics, Inc. and Magmitt Pharma Co., Ltd.. The approach is gaining attention as a potential breakthrough in preemptive RNA-based medicine applicable to a wide range of genetic disorders caused by splicing defects.

This study was published online in the international scientific journal *Science Advances* on April 9, 2025 (U.S. Eastern Time).

RNA-Based Oral Drug Candidate for Cardiac Fabry Disease Common in East Asia



1. Background

RNA splicing is a critical biological process in which non-coding sequences (introns) are removed from precursor RNA transcripts, and coding sequences (exons) are joined together precisely. When splicing is disrupted, it can lead to incorrect or deficient protein production and cause a wide range of diseases. In fact, it is estimated that 30–50% of all genetic disorders are caused by splicing abnormalities due to single-nucleotide mutations, making RNA splicing regulation an important target in drug discovery.

Fabry disease is a lysosomal storage disorder caused by mutations in the *GLA* gene, resulting in reduced activity of the enzyme α -galactosidase A, and subsequent accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in cells. Among its variants, the c.639+919G>A mutation, which is particularly prevalent in East Asian populations, leads to a subtype known as cardiac Fabry disease, characterized by progressive cardiac dysfunction in middle-aged individuals. This specific mutation induces the inclusion of a “poison exon” during the RNA splicing process. The aberrant exon insertion introduces a premature stop codon, halting protein translation and severely limiting enzyme production.

Currently, the most common treatment for Fabry disease is enzyme replacement therapy (ERT), which involves biweekly intravenous infusions of recombinant α -galactosidase. However, ERT is costly, invasive, and its efficacy—particularly for cardiac symptoms—remains limited. These challenges highlight the urgent need for more practical and fundamental therapeutic approaches.

2. Methods and Key Findings

To develop an oral therapeutic approach, the research team aimed to identify and evaluate small-molecule compounds capable of correcting abnormal RNA splicing. In collaboration with Daiichi Sankyo Co., Ltd., the team modified an existing splicing modulator, RECTAS, and screened 418 derivatives, ultimately identifying a highly active new compound named RECTAS-2.0.

• **RECTAS corrects aberrant splicing and restores enzyme activity:**

Initial experiments using blood cells derived from Fabry patients revealed that RECTAS significantly suppressed the inclusion of the poison exon in *GLA* mRNA. The team also established a disease model using cardiomyocytes differentiated from patient-derived iPSC cells (iPSC-CMs). In this model, RECTAS promoted skipping of the poison exon, restored normal *GLA* splicing, and led to a significant increase in α -galactosidase A activity, along with a reduction in intracellular Gb3 accumulation.

• **RECTAS acts via the splicing factor SRSF6:**

Mechanistic studies demonstrated that RECTAS enhances the activity of a splicing factor called SRSF6, which strengthens recognition of exon 5, located downstream of the poison exon. This selective exon recognition promotes proper splicing and increases the amount of functional enzyme.

• **Development of RECTAS-2.0 with superior oral bioavailability and heart delivery:**

Although RECTAS showed promising activity, it required high doses to achieve effective concentrations in blood, and its distribution to heart tissue was limited. To overcome this limitation, the team synthesized

and screened 418 derivatives, identifying RECTAS-2.0 as a lead compound with approximately 10 times higher splicing correction activity and significantly improved tissue distribution to the heart.

• In vivo efficacy confirmed in transgenic mice:

To evaluate the in vivo effect, the team generated transgenic mice carrying the human *GLA* gene with the c.639+919G>A mutation and orally administered RECTAS-2.0. They confirmed the restoration of normal splicing of the human *GLA* gene specifically in heart tissue, marking a major step forward in the development of an orally available splicing modulator. RECTAS-2.0 has also passed multiple preclinical safety and toxicity tests, with no significant adverse findings to date, supporting its potential for clinical application.

3. Impact and Future Outlook

The research team is currently collaborating with BTB Therapeutics, Inc., a Kyoto University-affiliated startup, and Magmitt Pharmaceuticals Co., Ltd. to prepare for clinical trials in humans. Before proceeding, the efficacy and safety of RECTAS-2.0 in humans must be carefully evaluated, and the team is committed to advancing the clinical development in a rigorous and stepwise manner.

This study not only demonstrates a promising treatment for cardiac Fabry disease but also suggests broader applications of the approach to other inherited disorders caused by RNA mis-splicing. In particular, this strategy holds potential for preventive therapy, in which treatment is initiated before the onset of symptoms. As such, this work represents a major step toward establishing a new model of RNA-based preventive medicine that could reshape the future of genetic disease management.

4. About the Research Project

This research was conducted as a collaborative project between the Graduate School of Medicine, Kyoto University, Daiichi Sankyo Co., Ltd., and Taipei Veterans General Hospital. The project received funding from the following organizations and programs: Japan Society for the Promotion of Science (JSPS): Grants-in-Aid for Scientific Research (Grant Numbers: 15H05721, 21H05042, 19K07367); Japan Science and Technology Agency (JST): CREST Program (Grant Number: JPMJST2181); Japan Agency for Medical Research and Development (AMED): (Grant Numbers: 20lm0203054, 20ek0109327, 22gm4010013, 20lk0201003j0001, 21bm0104001, 23bm1323001); Kyoto University: ISHIZUE 2022 Support Program; Sanofi: Educational Research Grant; iPS Cell Research Fund.

Glossary

1. RNA Splicing: A process in which non-coding sequences (introns) are removed from precursor RNA (pre-mRNA), and the coding sequences (exons) are joined together to form mature mRNA. Proper splicing is essential for correct protein production.
2. Poison Exon: An aberrant exon that is mistakenly inserted into the mRNA, leading to premature stop codons and mRNA degradation, thus reducing protein production.
3. iPS Cells (Induced Pluripotent Stem Cells): Artificial stem cells derived from somatic cells (such as skin

or blood) that can be differentiated into various cell types. Used for disease modeling and analysis.

4. Splicing Regulatory Factor (SRSF6): A protein that regulates RNA splicing and plays a key role in the selection of correct exons.

5. Cardiac Fabry Disease: A hereditary disorder caused by *GLA* gene mutations, leading to the accumulation of glycosphingolipid Gb3 in the heart and resulting in cardiac dysfunction.

6. Enzyme Replacement Therapy (ERT): A treatment in which the missing enzyme is administered via regular intravenous infusions. It is costly and invasive.

7. Preemptive RNA Therapy: A novel medical strategy aimed at correcting RNA abnormalities before disease onset to prevent the development of genetic disorders.

Researchers' Comments

Masatoshi Hagiwara (Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine): "It is estimated that more than 10,000 people in western Japan and Taiwan may carry the mutation responsible for cardiac Fabry disease. We hope to make this oral therapeutic compound available as soon as possible. We aim to establish the world's first preemptive RNA-based therapy, in which rare diseases are diagnosed at the genetic level and prevented through RNA-targeted treatment."

Tomonari Awaya (Associate Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine): "This study was made possible thanks to the cooperation of patients with Fabry disease in Japan and Taiwan, allowing us to confirm the compound's effects at the cellular level. To ultimately deliver this treatment to patients, we must continue rigorous safety and toxicity assessments and carefully evaluate its efficacy in humans. We sincerely appreciate your ongoing support and collaboration."

<Journal Publication>

Invention of an oral medication for cardiac Fabry disease caused by RNA mis-splicing.

Authors: Tomonari Awaya, Masahiko Ajiro, Hiroko Kobayashi, Teruo Sawada, Kentoku Gotanda, Toshiharu Noji, Naohiro Takemoto, Kei Iida, Megumu K Saito, Dau-Ming Niu, Masatoshi Hagiwara

Journal: *Science Advances* DOI : 10.1126/sciadv.adt9695