



RNAを標的とした低分子創薬の推進

産業科学研究所 精密制御化学研究分野

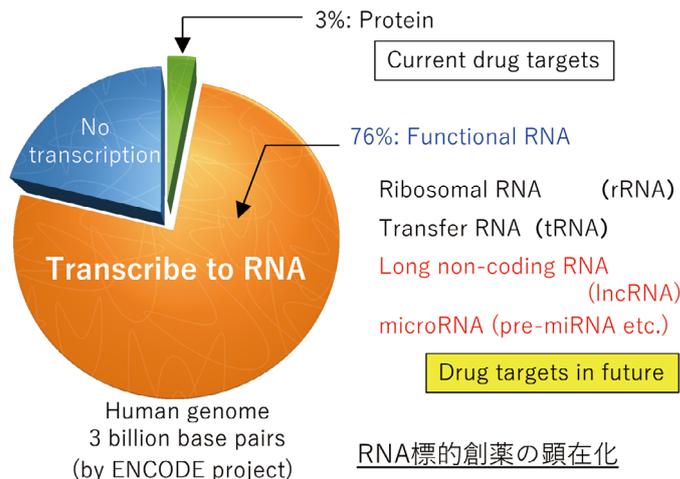
教授 中谷 和彦

<https://researchmap.jp/read0042668>


研究の概要

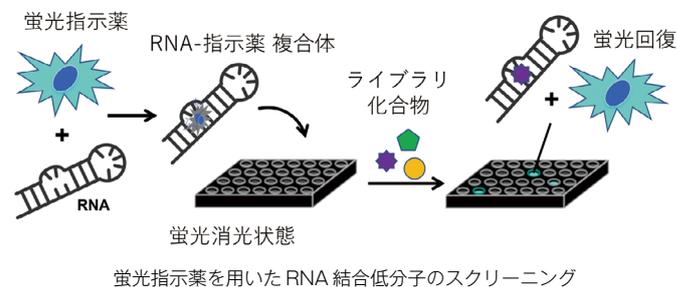
近年、RNAを標的とした創薬研究が加速している。一昨年、低分子Ervysdi™（化合物名 リスジプラム）が、脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）患者の運動機能および生存の改善と維持を示す初の経口薬として、米国FDAにおいて、そして我が国においても承認された。Ervysdi™の機能は、先に開発されている核酸医薬スピンラザ®と同様に、Survival Motor Neuron 2（SMN2）遺伝子のpre-mRNAのスプライシングを改善する。ヒトゲノムの解析終了後のENCODE プロジェクトの結果、ヒトゲノムの大半は non-coding RNAとして、我々の生命維持に関わっていることがわかっている。Ervysdi™で示される mRNA を標的とした創薬研究に加え、non-coding RNA を対象とした創薬研究が進めば、細胞内にあふれる多様な機能性 RNA の発現調節や機能調節が可能となり、これまでのタンパク質の発現と機能調節とは異なる治療戦略が視野に入る。今回、RNA に結合する低分子化合物のスクリーニング法の一つである蛍光色素ディスプレイメントアッセイに用いる、RNA 結合蛍光色素 ANP77 を開発し、アッセイに使用可能な RNA モチーフを選別した。

機能を獲得した毒性 RNA に結合し、吸着されたタンパク質を遊離させる低分子化合物などの開発が進められており、これまで考えられていなかった疾患治療が近未来に実現することが期待されている。



研究の背景と結果

RNAを標的とした創薬研究が進む中、RNAを核酸で狙う核酸医薬が注目されている。一方、製薬企業には低分子創薬のノウハウや多様な有機低分子化合物ライブラリーが蓄積されているが、従来のタンパク質を低分子で狙う創薬は限界を迎えていると言われてきた。これまでほとんど創薬対象になっていなかったRNAを低分子で狙う創薬研究、即ち、RNA標的創薬が進めば、創薬企業にとってはこれまでの創薬ノウハウ、創薬資源の有効活用につながるとともに、高価な抗体医薬や核酸医薬とは異なるモダリティの実現となる。RNA標的創薬を進めるには、標的RNAに結合する化合物のスクリーニングが不可欠となる。我々のグループではスクリーニング法の一つとして、蛍光ディスプレイメントアッセイ（Fluorescent Indicator Displacement assay, FID assay）を研究してきた。FIDアッセイでは、蛍光色素を予めRNAに結合させておき、ライブラリー化合物を添加した際の蛍光変化量により、化合物のRNAへの結合を評価する。今回開発したANP77は、RNA中のC/CCという内部ループに高い親和性で結合する分子であり、RNAに結合することにより蛍光が消光される。ライブラリー化合物がANP77を置換すると、遊離したANP77が蛍光を放つことで、どの化合物がRNAに結合したかが判別される。中谷研究室では、FIDアッセイに使う蛍光色素として、配列選択性の低いX2Sを先に開発しており、今回のANP77は配列選択性の高い蛍光色素である。創薬標的となるRNAや探索したい化合物の親和性レンジに応じて、異なる蛍光色素の使い分けが可能である。



研究の意義と将来展望

mRNAに加えて non-coding RNA を創薬標的のすると、従来の蛋白標的創薬に加えて、標的タンパク質が存在しないケースについても、創薬が可能となる。ヒトゲノムの75%は non-coding RNA として何らかの機能を持つことが想定されており、従来では想定されなかった創薬研究が進む可能性が極めて高い。RNA 結合タンパク質を吸着する

特許

論文

参考URL

キーワード

Das, Bimolendu; Murata, Asako; Nakatani, Kazuhiko. A small-molecule fluorescence probe ANP77 for sensing RNA internal loop of C, U, and A/CC motifs and their binding molecules. *Nucleic Acids Res.* 2021,49, 8462-8470. doi: 10.1093/nar/gkab650

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/rbc/index.html>

RNA、低分子、創薬、スクリーニング