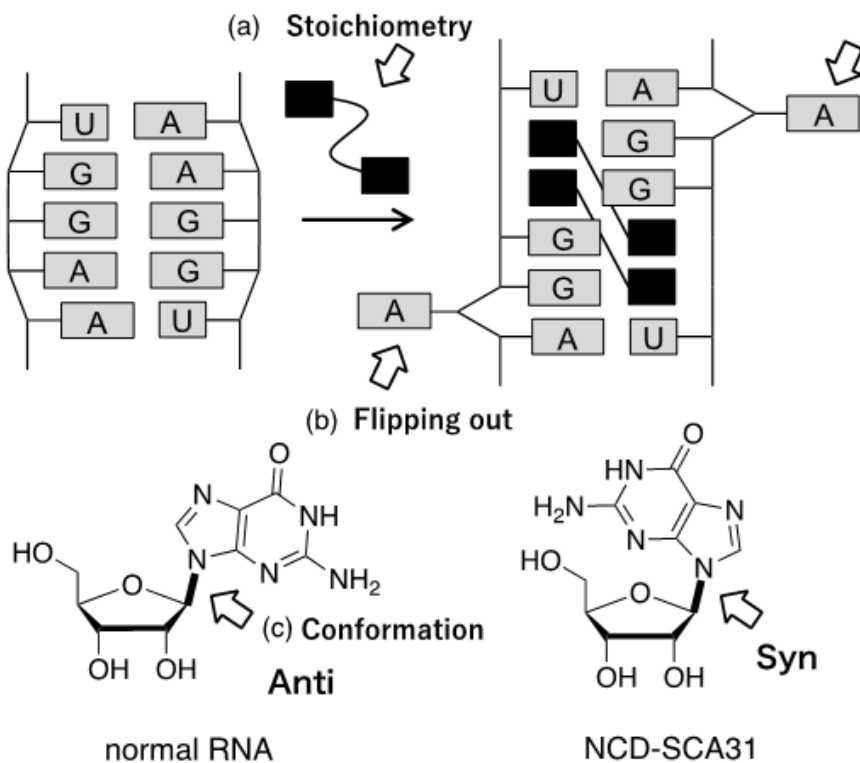


RNA創薬の最前線



コーディネーター：

中谷 和彦 大阪大学 理事・副学長

山脇 健二 塩野義製薬(株)創薬化学研究所 所長

日時：2022年5月24日(火) 10:30 - 16:00

場所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール
+ Web開催

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

表紙の挿絵:

左:NCD-UGGAA/UGGAA RNA結合の特徴。(a) 化学量論、UGGAA/UGGAA部位に結合した2つのNCD分子。(b) アデニンのFlipping out。(c) グリコシド結合のConformation。

右:NCD-UGGAA複合体をmajor groove sideから見たNMRによる構造。A(緑)、C(水色)、G(オレンジ)、U(黄色)と塩基の色を変えている。

千里ライフサイエンスセミナー T1

『RNA 創薬の最前線』

開催の趣旨

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非翻訳 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 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。従来の創薬標的であるタンパク質に加えて、ncRNA が新しい創薬の標的と認識されるに至った。一方、アミノ酸で構成されるタンパク質と比べてヌクレオチドから構成される RNA は、構造の多様性と柔軟性、電荷や水素結合基の分布、構造形成の原動力が大きく異なり、従来の創薬研究手法の適不適の判断、RNA 標的創薬研究に新たに必要になる研究手法の開発など、RNA 標的創薬研究の基盤となる技術の確立が喫緊の課題となっている。

本セミナーでは、RNA 標的創薬研究を進める上で欠かすことができない RNA の生物学、RNA に結合する低分子創成、RNA のバイオインフォマティクスに関する講演とともに、国内外の RNA 標的創薬研究のトップランナーから、最新の情報をご提供いただき、我が国の RNA 標的創薬研究の加速に少しでもお役に立てていただきたい。

千里ライフサイエンスセミナー T1

RNA 創薬の最前線

プログラム

10:35-10:45

はじめに

p. 6

中谷 和彦

(大阪大学 理事・副学長、産業科学研究所 教授兼務)

10:45-11:25(40分) 座長:中谷和彦

【演題1】 A Structure-based Approach to RNA-targeted Small Molecules. p. 7

Jennifer C. Petter (Arrakis Therapeutics Founder & Chief Innovation Officer)

11:25-12:05(40分) 座長:中谷和彦

【演題2】 非コード RNA による細胞内構造と遺伝子発現の制御メカニズム p. 10

廣瀬 哲郎

(大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

12:05-13:00

昼 食

13:00-13:40(40分) 座長:山脇健二

【演題3】 合成 RNA テクノロジーを活用した機能性 RNA モチーフの発見と細胞運命の制御

p. 12

齊藤 博英

(京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

13:40-14:20(40分) 座長:山脇健二

【演題4】 RNA を標的とした低分子化合物の創製

p. 15

中谷 和彦

(大阪大学 理事・副学長、産業科学研究所 教授兼務)

14:20-14:30

休 憩

14:30-15:10(40分) 座長:田村友亮

【演題5】 RNA 情報科学を基軸とした創薬基盤研究

p. 18

浜田 道昭

(早稲田大学理工学術院先進理工学部 教授)

15:10-15:50(40分) 座長:田村友亮

【演題6】 RNA 標的低分子創薬の理論と実際

p. 20

中村 慎吾

(株式会社 Veritas In Silico 代表取締役社長)

15:50-16:00(10分)

おわりに

p. 23

山脇 健二

(塩野義製薬(株) 医薬研究本部 創薬化学研究所 所長)

・講演の時間は質疑応答(10分)を含みます。ご注意ください。

コーディネーター・座長紹介

大阪大学 本部事務機構・産業科学研究所
理事・副学長・教授兼務 **中谷 和彦** (なかにん かずひこ)

住 所：〒 567-0047 吹田市山田丘 1-1

学歴・職歴：

昭和57年 3月 大阪市立大学理学部化学科 卒業
昭和59年 3月 大阪市立大学理学研究科化学専攻前期博士課程 修了
昭和59年 4月 同 後期博士課程 進学
昭和60年 3月 (大阪市立大学理学研究科化学専攻後期博士課程在学中)
～昭和63年 3月 米国コロンビア大学化学科研究員
昭和62年 3月 大阪市立大学 指導認定退学
昭和63年 4月 財団法人相模中央化学研究所 博士研究員
昭和63年 6月 理学博士 (大阪市立大学)
平成 3年 4月 大阪市立大学理学部 助手
平成 5年 4月 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 助手
平成 9年 4月 同 助教授
平成17年 4月～ 大阪大学 産業科学研究所 教授
平成27年 8月～平成30年3月 産業科学研究所 所長
平成31年 8月～ 大阪大学 理事 (財務・施設担当)・副学長

学 位：

昭和63年 6月 理学博士 (大阪市立大学)

所 属 学 会：

日本化学会、
有機合成化学協会、
日本核酸化学会、
日本ケミカルバイオロジー学会

専 門 分 野：有機合成化学、遺伝子科学

受 賞 歴：

昭和59年12月 第13回 有機合成化学協会奨励賞
平成17年11月 第19回 日本IBM科学賞
平成20年 3月 第25回 日本化学会学術賞
平成20年 4月 第40回 市村学術賞貢献賞
平成20年11月 第26回 大阪科学賞

コーディネーター・座長紹介

塩野義製薬株式会社医薬研究本部創薬化学研究所 所長

山脇 健二 (やまわき けんじ)

住 所：〒561-0825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号

学歴・職歴：

- 1999 富山医科薬科大学薬学部卒業
- 2001 富山医科薬科大学大学院薬科学専攻修了
- 2001 塩野義製薬株式会社 創薬研究所
- 2008 広島大学大学院医歯薬学総合研究科修了 博士（薬学）
- 2014 塩野義製薬株式会社 コア疾患創薬研究所グループ長
- 2018 塩野義製薬株式会社 創薬化学研究所部門長
- 2020 現職

学 位：博士（薬学）

所属学会：

- 日本薬学会
- 日本薬学会医薬化学部会

専門分野：

- 創薬化学
- 細菌感染症

受賞歴：

- 2020年 日本薬学会医薬化学部会賞

座長紹介

塩野義製薬株式会社医薬研究本部創薬化学研究所 プリンシパルサイエンティスト

田村 友亮 (たむら ゆうすけ)

住 所：〒561-0825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号

学歴・職歴：

2003年 九州大学理学部化学科卒業

2005年 九州大学大学院理学府分子化学専攻 修士課程修了

2005年 塩野義製薬株式会社 創薬研究所

2013年 塩野義製薬株式会社 創薬・疾患研究所 サブグループ長

2018年 塩野義製薬株式会社 創薬化学研究所

プリンシパルサイエンティスト (現在に至る)

2019年 株式会社シェアウィズ 長期出張 (2020年3月まで)

学 位：博士 (理学) (九州大学・2013年)

専門分野：

有機合成化学、創薬化学

はじめに

大阪大学 本部事務機構・産業科学研究所
理事・副学長・教授兼務 **中谷 和彦** (なかに かずひこ)

ご略歴は3ページをご参照ください。

【演題 1】**A Structure-based Approach to RNA-targeted Small Molecules.**

Arrakis Therapeutics

Founder & Chief Innovation Officer

Jennifer C. Petter

勤務先 : 828 Winter Street Waltham, MA 02451**学歴・職歴 :****2015-now** Founder & CIO, Arrakis Therapeutics (Employee 1)

Founder and CSO of Arrakis Therapeutics, a new start-up pursuing the discovery and development of drugs targeting the structure and function of folded RNAs. Built the original management and core scientific teams. Defined and articulated the vision and strategy for the company. Secured the seed funding (\$3M) and worked with the CEO and CBO to secure the A (\$38M) and B (\$75M) rounds of venture funding as well as a multi-target collaboration w/ Roche (\$190M upfront).

2012-2015 Vice President of Chemistry, Celgene

Oversaw all aspects of drug discovery chemistry at the San Diego, CA and Bedford, MA (now Cambridge) sites. In addition, oversaw the biochemistry, biology, and pharmacology groups in the Bedford, MA site.

2007-2012 Vice President of Drug Discovery, Avila Therapeutics, Inc. (Employee 10)

Oversaw all aspects of chemistry and drug discovery, including drug design, medicinal chemistry, process research, and CMC. Avila's platform technology focused on the structure-based design of covalent inhibitors with anti-cancer, anti-viral, and autoimmune applications.

2006-2007 Vice President of Research, Mersana Therapeutics, Inc. (Employee 10)

Oversaw all aspects of research and early drug development. Mersana focused on water-soluble, polymeric pro-drugs of anti-tumor agents designed to widen therapeutic window and improve efficacy.

2004-2005 Director of Small Molecule Drug Discovery, Biogen Idec, Inc.

Oversaw 50+ scientists engaged in medicinal chemistry, automated parallel synthesis, total chemical synthesis of proteins, process chemistry, cellular and biochemical assay development, medium-throughput screening, and the cloning, expression, and

purification of protein reagents for assays.

- 2000–2004** Director of Medicinal Chemistry, Biogen Idec, Inc.
Research Topics: integrins, GPCRs, kinases, and other CNS, oncology & immunology targets.
- 1996–2000** Section Head, Medicinal Chemistry
Dept. of Drug Discovery and Evaluation, Biogen, Inc.
Research Topics: cell adhesion molecules; adenosine receptors.
- 1995–1996** Fellow, Head of Chemistry, Oncology/Adhesion Biology Dept.
Sandoz Research Institute (now Novartis)
Research Topics: cell adhesion molecules, angiogenesis.
- 1993–1994** Senior Associate Fellow
Head of Chemistry, Receptor Mechanisms Department
Sandoz Research Institute (now Novartis)
Research Topics: cell adhesion molecules, drugs for treating sepsis.
- 1991–1993** Associate Fellow
Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases
Sandoz Research Institute (now Novartis)
Research Topics: inhibition of squalene synthase and later Section Head for development of new antisense conjugates.
- 1984–1991** Assistant Professor
Department of Chemistry, University of Pittsburgh

Bio Sketch :

Dr. Jennifer Petter is the Founder and Chief Innovation Officer of Arrakis Therapeutics. Previously she was Vice President of Chemistry at Celgene, Vice President of Drug Discovery at Avila Therapeutics, Vice President of Research at Mersana Therapeutics, Director of Small Molecule Drug Discovery at Biogen, Section Head in Oncology Chemistry at Sandoz/Novartis, and Assistant Professor of Chemistry at the University of Pittsburgh. Dr. Petter graduated from Dartmouth College with an AB in chemistry, earned her PhD in organic chemistry at Duke University with Ned Porter, and was a post-doctoral fellow in Ron Breslow's group at Columbia University. She has ushered multiple compounds into the clinic for the treatment of cancer, cardiovascular disease, autoimmune disorders, and sepsis. Arrakis Therapeutics is a venture-backed start-up in the Boston area devoted to the discovery and development of small-molecule drugs that bind to and modulate the functions of RNAs.

A Structure-based Approach to RNA-targeted Small Molecules

Jennifer C Petter

Arrakis Therapeutics, 828 Winter St, Waltham, MA 01775 USA

RNA offers a broad array of folded, three-dimensional structures that mediate or regulate the functional roles played by those RNAs. Our drug discovery platform at Arrakis Therapeutics is directed at the intervention of those functions to therapeutic benefit using drug-like small molecules that bind folded, RNA structures. Specifically, we have focused on binding to and modulating the function of structures in pre-mRNA and mRNA that govern splicing and translation, respectively.

The construction of this broad discovery platform presents many unique challenges: characterization of endogenous RNA structures, sub-target selection and validation, high-throughput screening, assessment of target engagement, new cellular assays, and demonstration of on-target mechanism. This presentation will touch on some of these challenges, describing novel methods and provide early data on specific RNA targets. Particular attention will be given to methods for the demonstration of target engagement.¹

REFERENCES

1. Mukherjee, H., Blain, J. C., Vandivier, L. E., Chin, D. N., Friedman, J. E., Liu, F., Maillet, A., Fang, C., Kaplan, J. B., Li, J., Chenoweth, D. M., Christensen, A. B., Petersen, L. K., Vest Hansen, N. J., Barrera, L., Kubica, N., Kumaravel, G., and Petter, J. C.* *ACS Chem. Biol.* **2020**, *15*, 2374-2381.

【演題 2】

非コード RNA による細胞内構造と遺伝子発現の制御メカニズム

大阪大学大学院生命機能研究科 細胞ネットワーク講座 RNA 生体機能研究室

教授 廣瀬 哲郎 (ひろせ てつろう)

住所：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-3

学歴・職歴：

1995 年 名古屋大学大学院理学研究科にて博士取得
1995～1999 年 名古屋大学遺伝子実験施設 助手
1999～2003 年 Yale University School of Medicine/HHMI にてポストドクトラルフェ
ロー
2004～2007 年 JST さきがけ研究員
2004 年 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部 特任准教授
2005～2013 年 産業技術総合研究所 BIRC 研究チーム長
2013 年 産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 研究グループ長
2013～2020 年 北海道大学遺伝子病制御研究所 教授
2020 年～現在 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

学 位：

理学博士 (名古屋大学 1995 年)

所 属 学 会：

The RNA Society、
日本 RNA 学会、
日本分子生物学会、
日本細胞生物学会

専 門 分 野：

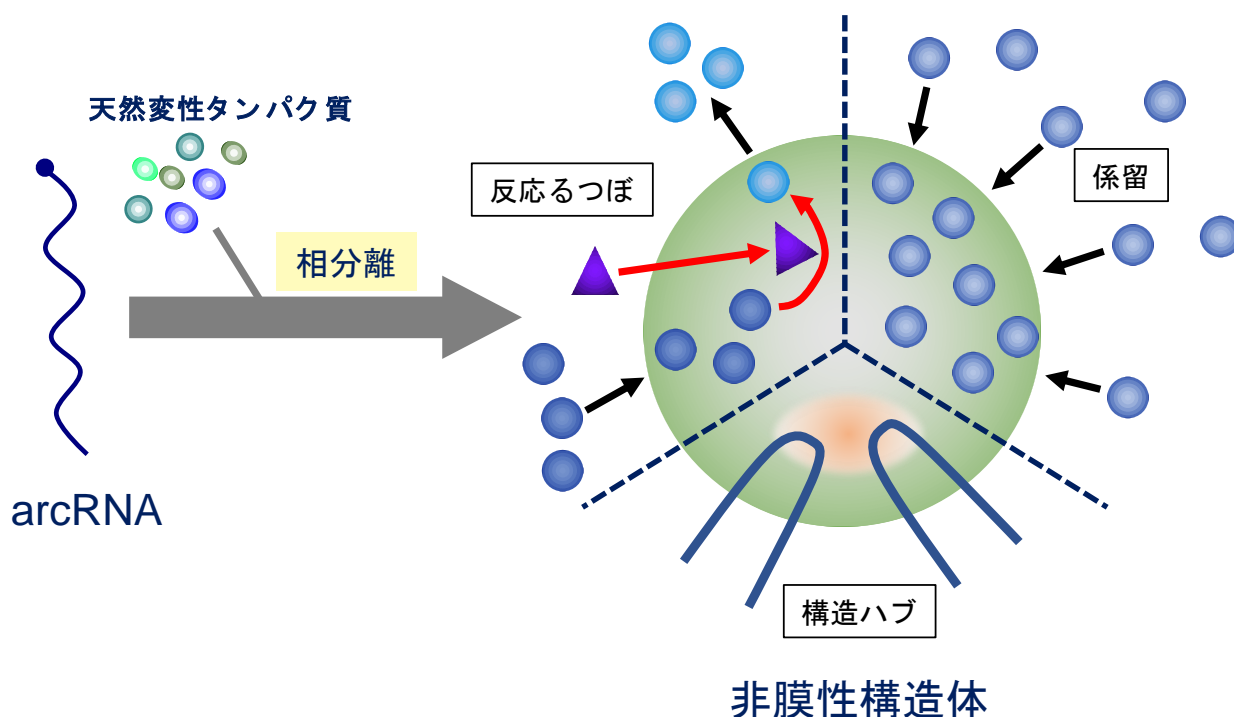
分子生物学、
細胞生物学

受 賞 歴：

2006 年 病態代謝研究会最優秀理事長賞
2016 年、2017 年 北海道大学総長研究奨励賞

非コード RNA による細胞内構造と遺伝子発現の制御メカニズム

ヒトゲノムの 98%は、タンパク質情報を含まない非コード領域で占められる。今世紀初めにこれらの領域から数万種類もの長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) が産生されていることが発見され、これらが複雑な生命現象の制御役として働いている可能性が浮上してきた。その後、lncRNA の多彩な働きが徐々に明らかにされ、今日までに新たな制御因子群として認知されるに至っているが、未だその作用機構に関する知見はほとんど得られていない。我々は、こうした中から、細胞内構造体の骨格として働く lncRNA を発見し、architectural RNA (arcRNA) と命名した。真核細胞には、膜を持たない様々な非膜性構造体が存在し、巨大複合体形成や遺伝子発現制御の場として働くことが知られている。近年、非膜性構造体は相分離した液滴の性状を持つことが示され、その相分離空間が、「生化学反応のつぼ」「制御因子の係留場」「核内構造ハブ」となっていることが提唱されている（下図）。我々が発見した arcRNA は、天然変性領域を持つ複数のタンパク質を集約して RNA 周辺で相分離を誘発して、特定の形状を持つ非膜性構造体を形成し、上記のような制御機能を作動する能力がある。特に興味深いのは、こうした非膜性構造体の形成から作動に至る全ての過程が arcRNA を中心にコントロールされていることである。我々は、温度ストレス誘導性の arcRNA が形成する非膜性構造体では、温度変化を感知してプロテインキナーゼや RNA メチラーゼといった酵素が相分離空間内に取り込まれ、そこに存在しているタンパク質や RNA を効率よく修飾することによって、特定の mRNA 群の温度依存的スプライシングを制御していることが明らかになった。この arcRNA は、脊髄小脳変性症を引き起こすリピート RNA と同様の配列を有しており難治性疾患研究のモデル系となりうる。現にこのリピート RNA に直接結合する低分子化合物を用いた共同研究によって、化合物によって非膜性構造体の機能を制御できる可能性が示された。本講演では、arcRNA が先導する相分離誘導を介した細胞内構造体に関する最新知見を紹介し、それを標的とした創薬研究への展開の可能性についても言及したい。



【演題 3】

合成 RNA テクノロジーを活用した 機能性 RNA モチーフの発見と細胞運命の制御

京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門細胞制御システム工学
教授 齊藤博英 (さいとう ひろひで)

住 所：〒606-8397 京都府京都市左京区聖護院川原町 5 3

学歴・学位：

東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻博士課程修了 博士（工学）

職 歴：

2002 年 4 月-2005 年 3 月 日本学術振興会特別研究員（SPD）（(財) 癌研究会癌研究所）
2005 年 4 月-2005 年 10 月 JST CREST 研究員（(財) 癌研究会癌研究所）
2005 年 10 月-2010 年 3 月 京都大学大学院生命科学研究科 助手（2007 年 4 月より
助教）
2010 年 4 月-2014 年 9 月 京都大学 白眉プロジェクト 特定准教授
2011 年 7 月-2014 年 9 月 京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）特定准教授
2014 年 10 月-現在 京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）教授

所属学会：

核酸化学会
RNA 学会

専門分野：

合成生物学

受賞歴：

- 2012年9月 第10回日本分子生物学会三菱化学奨励賞
- 2013年4月 平成25年度文部科学大臣表彰若手科学者賞
- 2014年4月 2014年度長瀬研究振興賞
- 2014年4月 Human Frontier Science Program 2014 Grant Award
- 2014年12月 日本学術振興会賞
- 2015年1月 第2回 CiRA 賞
- 2015年3月 第7回 中谷賞 奨励賞
- 2019年9月 京都大学アカデミックデイ賞
- 2020年2月 2019年度島津奨励賞
- 2020年7月 第52回 市村学術賞 貢献賞
- 2021年1月 第8回 CiRA 賞

公職・その他：

- 日本RNA学会 評議員
- 日本核酸化学会 役員

合成 RNA テクノロジーを活用した 機能的 RNA モチーフの発見と細胞運命の制御

我々は、RNA の配列に加え高次構造によって規定される RNA モチーフに着目し、それらの結合機能を大規模並列に定量評価する FOREST 法を構築したので、その技術開発及び研究についてまず紹介する。まず、RNA 高次構造のデータセットより RNA モチーフを抽出する手法と、それらを網羅した RNA 構造ライブラリの設計方法を開発した。並びに、核酸バーコードを用いて、RNA 構造の検出に特化した大規模定量方法を開発した。上記の技術群を RNA プルダウンと統合させた一連の手順を FOREST 法と命名し、RNA-タンパク質相互作用の大規模解析法を構築した。複数種類の RNA 結合タンパク質に対して適用し、標的タンパク質に結合する既知の RNA モチーフの有意な検出と、RNA-タンパク質相互作用に関与する RNA 構造の評価に成功した。次に、従来の方法では解析が困難であった、グアニン四重鎖構造 (G4) を有する RNA モチーフとタンパク質の相互作用に着目した。抗 G4 抗体 BG4、CIRBP、DHX36 と相互作用する RNA モチーフを網羅的に解析し、タンパク質間での G4 への結合特異性の違いや非 G4 への交差反応を解明した。さらに、同データの活用により、G4 を含むマイクロ RNA 前駆体を新たに同定することに成功した。さらに最近、本手法を低分子と RNA 構造の大規模解析へと展開することにも成功した。

また、細胞の状態に応じてタンパク質の発現量を ON/OFF 調節できる「スイッチ型合成 mRNA」の開発にも成功し、この合成 mRNA から構成される「RNA 遺伝子回路」による細胞運命制御の研究についても紹介する。

本講演では、FOREST 法および RNA スイッチ技術を活用した、RNA 創薬の可能性についても議論したい。

【演題 4】

RNA を標的とした低分子化合物の創製

大阪大学 本部事務機構・産業科学研究所

理事・副学長・教授兼務 **中谷 和彦** (なかに かずひこ)

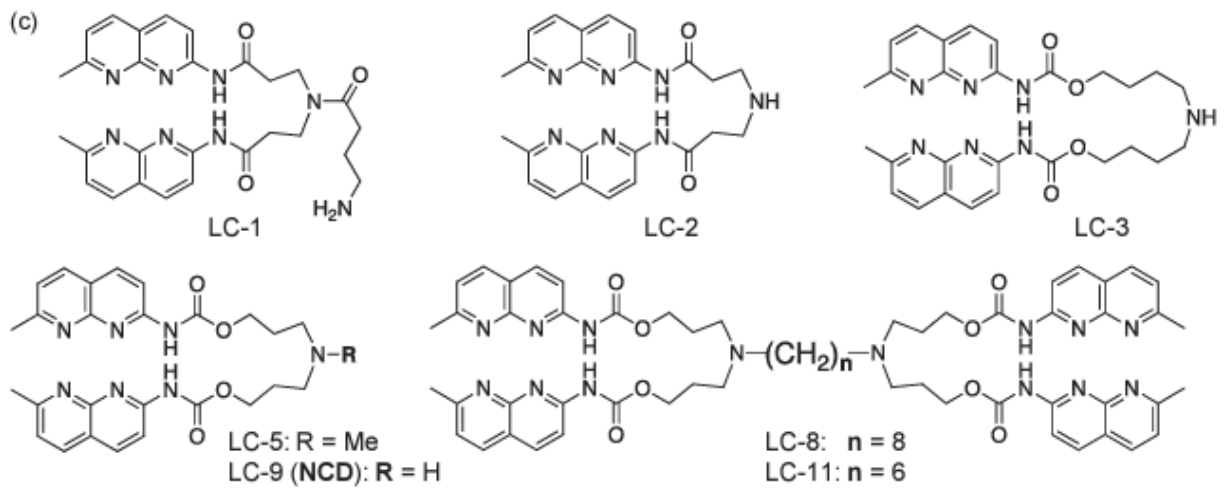
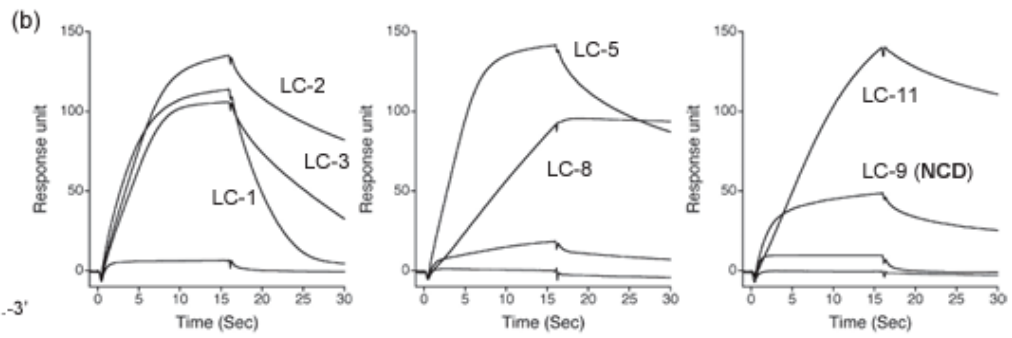
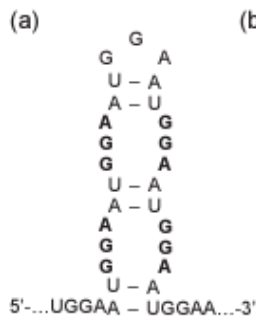
ご略歴は 3 ページをご参照ください。

RNA を標的とした低分子化合物の創製

アンチセンスオリゴヌクレオチド、RNA 干渉、microRNA、そして、ENCODE プロジェクト以降に見いだされてきた多数の ncRNA の存在が、核酸を用いた DNA・RNA を標的とした核酸医薬研究を加速させてきた。2017 年 8 月に、脊髄性筋萎縮症 (SMA) の治療薬として、我が国で初のアンチセンス核酸医薬ヌシネルセン (商品名スピラザ) が承認された。スピラザの成功は、核酸を標的とすることが創薬研究として成立すること、そして、従来治療介入できなかった遺伝子の変異に基づく疾患を治療対象とすることが出来ることを示した。核酸医薬の進歩も日進月歩ではあるが、腎毒性やデリバリーの難しさなど、解決すべき課題も少なくない。2020 年 8 月 7 日に、ロッシュが開発した RNA 結合性の低分子 Risdiplam が SMA 治療薬として FDA に承認されている。

一方、創薬企業が長年手掛けてきた低分子創薬では、創薬企業内に多数の化合物ライブラリーや製剤技術などが蓄積されている。核酸医薬の核酸を低分子で置き換えることができれば、すなわち核酸標的的低分子創薬が可能となれば、標的核酸の数と種類の豊富さ、企業内に蓄積された技術の展開など、企業にとっても非常にメリットが多い。近年の ncRNA の重要性の認識が進むに連れ、RNA を標的とした低分子の探索、開発研究が急速に進展しているが、研究例、情報の少なさが創薬企業参入の障壁となっている。昨年、私の研究グループから、脊髄小脳変性症 31 型 (SCA31) の原因となるリピート RNA に結合する分子 NCD を報告した。(Nat. Commun. 2021, 12, 236) SCA31 は、異常伸長した TGGAA リピート配列の挿入を原因とする神経変性遺伝子疾患であり、挿入された TGGAA リピートの転写により産生する UGGAA リピートが RNA 毒性を示すことが報告されている。SCA31 の発症機構は、リピート RNA の核内凝集体 (RNA foci) 形成や RNA 結合タンパク質 (RBP) の捕捉など、トリヌクレオチドリピート病と共通する部分も多い。UGGAA リピートに結合する低分子については全く情報がなかったため、研究室保有のリピート結合分子ライブラリーから UGGAA リピートを固定化したセンサーチップを用いた Surface Plasmon Resonance (SPR) 法によりスクリーニングを実施して、UGGAA リピート結合分子として Naphthyridine Carbamate Dimer (NCD) を見出した。(図) この UGGAA リピート配列は、偶然にも HSATIII と呼ばれる長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) に含まれていた。HSATIII の lncRNA もまた、複数の RBP を封じ込めて RNA foci を形成する。NCD の結合による UGGAA リピート RNA-RBP 相互作用への影響を大阪大学廣瀬哲朗教授との共同研究により *in vitro* pull down アッセイにより評価したところ、スプライシング因子などを含む RBP の RNA への結合が阻害されることを明らかにした。NCD による SCA31 への治療効果を検証するために、ショウジョウバエの複眼に UGGAA リピートを発現することで、複眼変性を呈する SCA31 モデルショウジョウバエを用いて NCD の RNA 毒性に対する効果を検証した。その結果、NCD を SCA31 モデルショウジョウバエの幼虫に給餌することにより、成虫のショウジョウバエにおける複眼面積の減少や色素の欠落などの複眼変性が緩和されることを見出した。

講演では、UGGAA RNA 結合分子のスクリーニング、NCD-UGGAA リピート RNA との相互作用を中心に、我々の RNA 標的的低分子創製研究がぶつかっている問題点などもご紹介したい。



【演題 5】

RNA 情報科学を基軸とした創薬基盤研究

早稲田大学理工学術院先進理工学部
先進理工学部（研究科）電気・情報生命工学科（専攻）
教授 浜田 道昭（はまだ みちあき）

住 所：〒169-8555 新宿区大久保 3-4-1 55 号館 N 棟 6 階 10B 室

学 歴：

2000 年 3 月 東北大学理学部数学科 卒業
2002 年 3 月 東北大学理学研究科数学専攻修士課程 修了
2009 年 3 月 東京工業大学総合理工学研究科知能システム科学専攻
博士後期課程（社会人博士）修了
2009 年 3 月 26 日 博士（理学）（東京工業大学）

職 歴：

2002 年 4 月～2010 年 9 月 株式会社富士総合研究所
（現：みずほリサーチ&テクノロジーズ） 研究員
2010 年 10 月～2014 年 3 月 東京大学大学院新領域創成科学研究科
情報生命科学専攻 特任准教授
2014 年 4 月～2018 年 4 月 早稲田大学 理工学術院 電気・情報生命専攻 准教授
2016 年 10 月～現在 産業技術総合研究所 招聘研究員（産総研・早大 生体システム
ビッグデータ解析オープンイノベーションラボラトリ 班長）
2017 年 4 月～現在 日本医科大学 大学院 医学研究科 客員教授
2018 年 4 月～現在 早稲田大学 理工学術院 電気・情報生命専攻 教授
2022 年 4 月～現在 早稲田大学 次代の中核研究者

学 位： 博士（理学）

賞 罰：

2016 年 4 月：産業技術総合研究所 理事長賞（研究）
2017 年 4 月：平成 29 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2021 年 12 月：早稲田大学リサーチアワード（国際研究発信力）

RNA 情報学を基軸とした創薬基盤研究

近年、創薬成功率の低下、創薬プロセスの長期化と高コスト化、製薬企業の研究開発力の低下などが医薬品開発における大きな課題となっている。これは、膜タンパク質などの難しい創薬ターゲットが残存し、現在の薬の主流である低分子化合物では創薬をすることが難しくなってきたことが一つの要因である。今後、豊かな健康長寿社会を実現していくためには、この問題を解決することが必須となっている。我々グループでは以下に述べるような新しい創薬モダリティ研究を用いてこの問題の解決を目指している。

第一に、低分子化合物に替わる新しい薬の候補物質として、RNA 自身が薬として作用する「RNA アプタマー」の研究である。通常、RNA アプタマーは、HT-SELEX と呼ばれる実験手法により候補配列が取得されるが、実験者の経験・勘に頼る部分が多く、試行錯誤的に実施され多大な時間・費用を要するのが一つの問題となっている。我々はこの問題を解決するために、アプタマー実験技術、RNA 情報学、人工知能が融合した「AI アプタマー創薬」を実現し、RNA アプタマーの開発期間の短縮とヒット率の向上を目指した研究を推進している。

第二に、タンパク質ではなく RNA を創薬ターゲットとした「RNA 標的創薬研究」である。近年の研究により、ヒトなどの高等生物においてはタンパク質コード遺伝子を超える数のノンコーディング RNA が存在しており、一部はがんや神経変性疾患などの疾患に深く関与していることが明らかになってきている。これらのノンコーディング RNA を標的とした創薬を実現するために、ノンコーディング RNA と疾患との関連性を明らかにし創薬ターゲットとなる RNA とその標的部位を明らかにする研究を行っている。

本講演では、以上の研究に関する我々グループの最近の取り組みについて紹介を行う予定である。

【演題 6】

RNA 標的 low 分子創薬の理論と実際

株式会社 Veritas In Silico

代表取締役社長 中村 慎吾 (なかむら しんご)

勤務先：〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-11-1

学歴・職歴：

2000年3月 名古屋大学 大学院工学研究科工学博士 (有機化学)
修了・博士課程修了

2000年4月 米国エール大学分子細胞発生生物学科 博士研究員

2003年10月 武田薬品工業(株) 入社

2009年4月～2011年3月 大阪大学 招へい准教授

2011年5月 Dow Chemical Japan 入社 営業部長補佐

2011年11月 Catalent Pharma Solutions 入社 事業開発部長

2015年7月 (株)産業革新機構 入社 戦略投資ディレクター

2016年11月 株式会社 Veritas In Silico 設立
代表取締役社長 (現任)

2017年2月 株式会社 Veritas In Silico に専念する

学 位： 工学博士 (有機化学)、第一種情報処理技術者

所属学会： なし

専門分野： 情報工学、有機化学、計算科学、バイオインフォマティクス、RNA 構造生物学、営業、事業開発、企業経営

受賞歴： なし

公職・その他： なし

RNA 標的 low 分子創薬の理論と実際

RNA に対する low 分子創薬は 1990 年代に端を発し、RNA 構造とそれに結合する low 分子化合物の組み合わせが天然に発見されるごとに広がってきた。この 2010-2020 年代は、その発想の大転換期にあたる。

RNA のモノマーはそれぞれの塩基が Watson-Crick 型の相互作用エッジだけでなく、その他に 2 つの相互作用エッジを持つ。RNA 構造を安定化している推進力としての芳香族置換基のスタックも相互作用の考えに入れると、RNA のモノマーは 1 種類で複数の相互作用様式があることは明らかである。これらが、RNA に多様な立体構造を取らせるだけでなく、low 分子化合物の選択的・特異的な結合にも寄与するであろうと想定される。実際に、RNA で作られた Aptamer 分子は、その抗原に対して抗体と同等以上の親和性を発揮する。

RNA の部分構造が選択的・特異的に low 分子化合物リガンドと結合することが考えられるのであれば、逆に RNA の部分構造を標的とした low 分子化合物リガンドをハイスクリーニングによって発見できる見込みがあると換言できる。近距離での相互作用をしやすい RNA については、天然では機能を発揮していない部分構造を確率的に (= たまたま) 取る可能性がある。従って、RNA に対する low 分子創薬の意識は、天然に見つかった RNA 構造を標的とすることを超えて、「天然では機能を発揮していないが、確率的に存在する部分構造」を標的として行えるかどうかに関わりつつある。これが可能であれば、ただの設計図であるあらゆる mRNA に対して、創薬を行うことが可能になる。大きな問題の一つは、mRNA にはリボソームが始終走り抜けており、非常に短時間で構造がイニシャライズされること。このため、実験自体が RNA 構造に影響を与えかねないことも考えに入れると、実験によって mRNA の部分構造を探索しにくい。

ここで、RNA は近距離間での相互作用の寄与が大きく、mRNA の部分構造はそれぞれがエネルギー的に独立しており排他的ではないという特徴があり、これは統計熱力学の粒子分布で扱うことを示している。すなわち、こうした「確率的に存在する部分構造」は統計熱力学の考え方を応用することで発見しうる。一方、実用性という観点では、こうして発見した標的構造に対して、高速で頑健性の高い化合物スクリーニングを用いて陽性化合物を取得することに始まり、化合物の合成展開を支援する実験的測定法から構造活性相関を観察できる構造測定法、さらに RNA 構造に対する量子化学計算を行う技術までを取りまとめたプラットフォーム技術が存在しなければ、出口としての医薬品の創出にたどり着けない。

こうした背景の元、Veritas In Silico (VIS) は、統計熱力学をベースとした理論計算によって mRNA 上に「存在確率の高い安定部分構造」を発見することから始まる ibVIS プラットフォームを確立した。これにより、パートナーとなる製薬会社自身の化合物ライブラリー資産を VIS の高速スクリーニング (最大約 30,000 化合物・プローブ/日) に用いることで、扱いたない自社化合物中に全く新しい機能化合物を見出すことができる。VIS は見出された化合物について、RNA 向けに最適化した 3 次元構造実測と量子化学計算を組み合わせ、リード化合物の創出を支援する。一方、本計算によって mRNA に発見される「存在確率の高い不安定部分構造」はアンチセンスオリゴ核酸 (ASO) の標的となり、本質的に副作用が少

ない高活性 ASO を短期間に創出することができる。

低分子医薬品が大きな市場向けであるのに対し、製造コストは高いが研究開発期間を低減できる（＝固定費が低い）ASO は、希少疾患市場に向くと想定される。mRNA 標的創薬は真の創薬パラダイムシフトとして、一般の疾患へは低分子、希少疾患向けには ASO を最適解/創薬モダリティーとして、患者様と社会に大いに貢献することが期待できる。

- 1) Hermann T. Cell Mol Life Sci. 2007 Jul;64(14):1841-52.
- 2) Breaker RR. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Nov 1;10(11).
- 3) Sudarsan N, Cohen-Chalamish S, Nakamura S, Emilsson GM, Breaker RR. Chem Biol. 2005;12(12):1325-35.
- 4) Howe JA, et al. Nature. 2015; 526, 672-7.
- 5) Leontis NB, Stombaugh J, Westhof E. Nucleic Acids Research, 2002; 30(16), 3497-3531.
- 6) Ruscito A, DeRosa MC. Front Chem. 2016 May 10;4:14.
- 7) W02019177103A1 (2019).

おわりに

塩野義製薬（株）医薬研究本部創薬化学研究所

所長 **山脇 健二**（やまわき けんじ）

演者詳細は4ページ目をご参照ください。

千里ライフサイエンスセミナーT1 2022/5/24



〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

TEL: 06-6873-2001

E-mail: sng-2021@senri-life.or.jp

URL: <http://www.senri-life.or.jp>