
【演題 3】

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)

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 low molecular weight 創製研究がぶつかっている問題点などもご紹介したい。

