
【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).