

RNA 医薬の創薬研究

[研究代表者] 北出幸夫 (工学部応用化学科)

[共同研究者] 宮本寛子 (工学部応用化学科)

研究成果の概要

ゲノム創薬化学研究室では企業（大学発ベンチャーなど）との連携によりノーベル賞を受賞した生命現象である RNA 干渉を基盤とする新規核酸医薬の開発のためのプロジェクトを実施する。既に北出らによって開発された特許技術を用いて DDS (drug delivery system) 機能を有する新たなタイプのマイクロ RNA 医薬の開発を行うものである。

- 1 特定のがん細胞などの疾患細胞膜に発現しているレセプターに認識される特異性の高いリガンド分子（各種糖類やペプチド類など生体分子）を探索する。
- 2 得られたリガンド分子を架橋した修飾 RNA 分子を分子設計・合成する。
- 3 合成した修飾 RNA 分子を用いて 2 本鎖化し、疾患細胞を自己認識するマイクロ RNA 医薬を開発する。次いで、がん細胞への選択的移行性や抗がん活性など生物機能を詳細に評価する。
- 4 新規核酸トレーサー技術を開発する。

本研究室は特に分子設計等に基づいた合成化合物の構造解析のため、NMR 装置による測定を行う。

研究分野：創薬化学、生物化学、核酸化学

キーワード：RNA 干渉、RNA 創薬

1. 研究開始当初の背景

近年、RNA は複雑な生命現象を制御している重要な分子であることが明らかになっている。RNA 分子は COVID-19 の mRNA ワクチンにみられるようなワクチンの応用に加えさまざまな創薬としての可能性を秘めている。特に、生体内に存在する 22-25 塩基からなる micro RNA(miRNA)は様々な疾患に関連していることが明らかとなっており、今後の創薬の進展が期待される。

RNA 医薬の開発において、RNA 干渉 (2008 年にノーベル生理学賞を受賞した現象)を効率良く誘導することが望まれている。RNA 干渉は、RNA-induced silencing complex (RISC)と呼ばれる RNA-タンパク質複合体を形成し、mRNA のタンパク質の翻訳抑制を行う。RISC 形成は、がん遺伝子の発現制御や、他の疾患関連タンパク質の発現を抑制できる。この RISC と RNA 医薬の相互作用が RNA 干渉誘導において重要である。RISC を形成するタンパク質群を Argonaute(Ago)と呼び、4 つのド

メインから構成される。そのうち PAZ ドメインは、RNA^{3'}末端結合ポケットを有し、RNA の結合力に深く関わっている。我々の先行研究では、RNA 医薬の末端の高度修飾による安定な RISC 形成を報告している。本研究では、細胞取り込みを促進するためのリガンド修飾やイメージングのための新規高度修飾 RNA の開発を目指し研究を遂行する。

2. 研究の目的

新規高度修飾による、高機能 RNA 分子の開発を目指して、(1)新規リガンド修飾 RNA、(2)新規イメージング分子の開発を行う。

(1) 新規リガンド修飾 RNA

新規リガンド修飾 RNA の合成として、アジド修飾リガンド誘導体の合成を目指す。アジド修飾リガンド誘導体は、アセチレンを導入した RNA とのクリック反応を

介して容易に連結することが可能である。先行研究では、アセチレン導入アミダイトを報告している。さらに、大量合成を見据えて核酸自動合成のモノマー体のリガンドホスホロアミダイト体の合成についても検討する。

(2) 新規イメージング分子の開発

先行研究では、陽電子放出分子(PET)ラベル技術を開発している。しかしながら、陽電子放出各種の導入は、製造者や医療従事者の放射線の被曝のリスクを避けることは難しく安全な物質による技術開発が求められる。

本研究では、新たに水素の安定同位体である重水をRNAの骨格に導入した新規イメージング分子の合成を目指す。重水素は、既に臨床の診断で用いられているMRIで診断可能であるが、これまでに核酸医薬の診断技術として確立してないのが現状である。本技術の確立はファーストインヒューマンのマイクロドーズ試験の実施を可能にし創薬に広く貢献する。

3. 研究の方法

(1) 新規リガンド修飾 RNA

新規リガンド修飾 RNA の合成として、種々の合成ステップを経てアジド修飾リガンド誘導体を合成した。

(2) 新規イメージング分子の開発

本研究では、新たに水素の安定同位体である重水をRNAの骨格に導入した新規イメージング分子の合成を行なった。重水素標識は、岐阜薬大・佐治木らの不均一触媒的重水素標識法を用いた。本手法は、従来の重水素標識技術よりも安価でリボースの2,3,5位炭素選択的に高効率な重水素標識を可能とする。軽水素リボースを出発原料に重水素化を行ったのち、塩基付加をおこなった。さらに、ホスホロアミダイト体(核酸合成機で連結可能な核酸の材料)を合成する。その後、核酸合成機を用いて重水素標識オリゴ核酸を新規に合成する。

4. 研究成果

(1)新規リガンド修飾 RNA

新規リガンド修飾 RNA の合成として、アジド修飾のグルコース、ガラクトース、ラクトース、フコース、マンノースなどの糖誘導体とコレステロール、トコフェロ

ール、胆汁酸などのステロイド誘導体を合成した。オリゴ核酸の固相合成で合成可能な、糖アミダイト誘導体の合成を検討した。グルコースアミダイト誘導体や、ガラクトース誘導体の合成指針を確立した。

(2)新規イメージング分子の開発

核酸医薬の実用化技術のための送達技術の開発に加え、診断を可能とする重水素標識核酸医薬の開発を目指した新規イメージング分子の開発に取り組んだ。PET標識に変わる新規トレーサー分子の重水素で標識したピリミジンヌクレオシドとプリンヌクレオシドを合成した。種々のヌクレオシドの重水素化率は9割以上で合成可能であることを明らかにした。さらに、2'デオキシヌクレオシドの重水素化体を合成し、高い重水素化率であった。一部、重水素標識ヌクレオシドホスホロアミダイトを用いて重水素標識オリゴ RNA を合成した。重水素標識オリゴ RNA は、導入した重水素の数に伴って分子量の増大が確認された。

RNA 創薬を中心とした、送達技術の開発から RNA 干渉の促進化学合成技術とイメージング技術の開発に取り組んだ。これらの成果が生命科学の発展に寄与することを願う。