

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多目的 RNA ナノセンサー・モジュレーターの開発
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名 (研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)：

研究代表者

中村 義一(東京大学医科学研究所 教授)

主たる共同研究者

藤原 将寿((株)リボミック 開発研究部長)

神津 知子(埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所 主席主幹)

坂本 泰一(千葉工業大学工学部 准教授)

3. 研究実施概要

遺伝暗号の発見から40年間余り、64通りの遺伝暗号のうち、終止コドンの解読の仕組みが不明だったが、我々は解離因子がペプチド・アンチコドンをコードし、終止コドンを読み取ることを発見した(Nature2000)。この発見は遺伝暗号解読の完全解明という基本的な貢献とともに、タンパク質によるtRNA分子の「機能的な擬態」の証明という側面をもつ。これまでに複数の翻訳因子の結晶構造が解かれ、tRNA分子との「構造的な擬態」が明らかになった。このように、タンパク質とRNAとの分子擬態が機能と構造の両面で"make sense"であるならば、RNAを用いて標的分子を擬態あるいは識別する機能性RNAの創成も夢ではない。この可能性について、試験管内人工進化(SELEX)法とよぶ、ランダムな配列のRNAプールの中から標的分子に結合する特異的なRNA(アプタマー)を釣り上げる技術を利用して試験研究を実施した。この技術は釣り名人がいるごとく、高度な熟練・創意工夫・忍耐を必要とする職人芸に近い。我々は10数年、数十種類余の標的タンパク質を「餌」にして「釣り」に励み、人・技・ノウハウを育成し、アプタマー造りを行ってきた。その結果、創出されたアプタマーは標的タンパク質の形状に対して自在な「かたち」を創って標的と結合し、その活性を制御できることを確認した。その他特筆すべき特徴として、①RNA結合部位を持たない標的や細胞表面受容体に対してアプタマーを創製可能、②塩基修飾により血清中や細胞内で安定化可能、③抗体よりも強い結合力と特異性をもちうる、④細胞内や細胞表面で機能しうる、⑤標的物質の表面構造を広範囲に認識する、といった点が明らかになった。

本研究は標的分子を選び、それらに対するRNAアプタマーを創製し利用するという、目的が明確な「もの作り」プロジェクトであり、以下に示す様々な標的分子に区分して研究項目を定め、基礎から実用化までを視野に入れた研究体制を組織した。

- (1)細胞表面受容体・リガンドに対するRNAセンサー及び治療薬の開発
- (2)細胞内RNA可視化システムの開発
- (3)抗体IgGに対するRNAセンサーの多目的利用
- (4)RNA高次構造を識別するRNAアプタマーの開発
- (5)融合タンパク質に対する超特異的RNAセンサーの開発

これまでの研究によって、これら5項目を目的とするRNAアプタマーを作出することに成功し、それらの特性に関する生化学的、細胞生物学的、構造生物学的な研究を推進。その結果、本研究領域が目的とする「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」としてのRNAアプタマーのポテンシャルと重要性を明確にすることができた。特に、構造生物学的な研究から、RNAのしなやかな造形力を実証することができた。さらに、実用面からは、RNA医薬としても開発可能なアプタマー分子を複数創出することができ、具体的な医薬開発に踏み出した。今後、それらの実用研究から、難治性の自己免疫疾患に対するアプタマー新薬の開発が期待できる。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

相補性に非依存の aptamer RNA のしなやかな機構に着目して、Selex 法を使って抗体 IgG に対するアプタマー、細胞表面受容体・リガンドを認識するアプタマー、RNA 高次構造を識別するアプタマー、細胞内

RNA を可視化するツールとしてのアプタマー、融合タンパク質を超特異的に検出するアプタマーなど、多数の様々なリガンドに対するアプタマーの作成に成功した。標的分子との複合体の立体構造解析から RNA アプタマーが 標的分子の形に沿った構造をしなやかに作り出し、強く結合できることを見出し、RNA plasticity の概念を提案した。このようにしてマテリアルとしての RNA の特性を生かしたアプタマーの可能性を示すことができた。とりわけ、炎症系サイトカインである IL-17 に対するアプタマーをはじめ病気の治療を目指した標的に対するアプタマーを作成し、細胞レベルから動物個体レベルまで優れた薬効を示し、医薬開発への可能性を示すことができた。

核酸医薬は次世代の医薬として期待されており、アプタマーは抗体に代わる次世代の分子標的医薬のホープであることを、多数の講演や TV、新聞報道などでアピールし、研究成果の説明に努めた。原著論文(国際誌 22 件)は多くはないが質の高い論文が発表されている。重要成果については、適切に知財出願(国内8件、海外7件)している。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

RNA アプタマーの創製は国内で当研究グループの独壇場であり、国際的にみても研究水準は非常に高い。特に RNA plasticity の概念を確立し RNA アプタマーの開発を推進したことにより、学術的にも大きな貢献をした。

さまざまな標的分子に対するアプタマーを創出したことや、構造を決定したことなど科学的成果が得られたことは、RNA アプタマー研究の進展に大きな貢献をするものである。また、構造解析の結果から RNA plasticity の概念を示したことは、RNA 研究に大きなインパクトを与えた。自己免疫疾患、がんなど種々の疾患に対して RNA アプタマーを作成、その殆どについて動物を使った薬効実験まで進捗した。従来の医薬にはない抗体に取って代わる新しいカテゴリーの RNA 新薬の開発の可能性を示し、基礎研究として大きな成果を出した。更に臨床へ展開が進むことによって、大きな医学的、社会的インパクトが期待される。

RNA を使った新規のプローブの開発、RNA を使ったプローブ手法の確立は、生命現象領域の目標達成に貢献するものである。また個別成果の中でも、蛍光分子 Cy3 に対するアプタマーを作成することにより、新規なプローブの開発に成功しイメージング技術の開発からも生命現象解明のための計測技術の進展に貢献した。

研究代表者の明確なフィロソフィーに支えられ、非常に優れたリーダーシップのもとに、臨機応変に標的分子の選択を行い、柔軟に研究推進された。また、同じ領域内の森チームと共同でアプタマーと標的分子の複合体の結晶構造を解明し、これを基盤に研究を大きく推進した。

4-3. 総合的評価

RNA plasticity の概念を実証、多種の標的分子に対する RNA アプタマーの作成に成功し、作成したアプタマーの医薬的効果を確認して RNA アプタマー医療への可能性を示したことは極めて高く評価される。世界的にも、独創的な研究として RNA アプタマー研究に大きな貢献をするものとして非常に高い評価を受けている。

種々の RNA アプタマーの創製は、RNA の造形力をもとに、さらに優れた性質を持つ RNA アプタマーの創製が可能であることを示しており、基礎研究、応用両面から今後さらなる展開が期待できる。また、この研究成果を基礎に様々なユニークな応用が可能であり、科学技術、医療、社会へ大きな貢献が期待される。特に、これまでの医薬品を凌駕する RNA アプタマーを使う医薬品を実現し、多くの患者を救えることが期待される。

非常に大きいインパクトある展開が予想され、クレスト研究のひとつのモデルにならないかと期待される。