

生命と化学

2019 年度採択研究者

| |
|------------------|
| 2020 年度 年次報告書 |
|------------------|

宮本 寛子

愛知工業大学 工学部
助教

Undruggable の RAS を標的とした自立型マイクロ RNA ナノ構造体の創製と
RAS ネットワークの時空間的制御

§ 1. 研究成果の概要

全がんの 30%に関連するがん促進遺伝子 RAS を標的とした RNA 医薬開発を目指す。過去 30 年に渡り、世界中の研究者が RAS の標的薬の開発をすすめてきたが、RAS のタンパクの構造には低分子のポケットが狭く阻害剤の設計が難しく、RAS は Undruggable な標的として認知されている。

本申請では Undruggable な RAS に対する新規創薬開発としてマイクロ RNA に着目する。マイクロ RNA は 22-25 塩基の短鎖ノンコーディング RNA で、細胞の運命を決定する重要な生命因子である。特に、がん特異的に低発現となる anti-oncomir なマイクロ RNA をがん細胞へ補充すると、RAS ネットワークを多角的に破綻し、がんの細胞死を誘導することがわかってきた。マイクロ RNA は低分子医薬とは全く異なるメカニズムの新たな RAS の標的医薬として期待できる。しかしながら、マイクロ RNA の創薬には、他の核酸医薬同様に遺伝子導入剤が必須となる。本申請では、マイクロ RNA 医薬自身で構造を形成することで遺伝子導入剤不要なマイクロ RNA 医薬として機能することを期待し、自立型マイクロ RNA 構造体の創製を行なっている。今年度は、様々な化学修飾を検討して、自立型マイクロ RNA 構造体の創製を達成した。構造体にすることでマイクロ RNA の血清耐性が向上した。さらに、本構造体によってマイクロ RNA による Ras のネットワークを多角的に制御できることが明らかとなった。