

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	鬼塚 和光
研究機関名	東北大学
所属部署名	多元物質科学研究所
役職名	准教授
研究課題名	革新的化学ツールによる RNA 機能の制御と理解
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

近年、RNA 標的創薬はオリゴ核酸に加え、経口投与可能な小・中分子でも効果を期待できる標的が増え、飛躍的に進展している。しかし、RNA へ選択的に結合する分子構造は限られていることから、新たな RNA 結合分子解析法・探索法の開発が望まれている。蛍光指示薬競合置換アッセイ (FID アッセイ) は、RNA 結合性分子を効率的に探索するための代表的な方法である。しかし、蛍光指示薬の結合性情報の不足や構造多様性の欠如により、適用可能な RNA や検出できる化合物に限りがあった。本年度は、① 蛍光指示薬と RNA 相互作用を大規模に解析し相互作用大規模情報を取得すること、② その情報を用いて FID アッセイを行い、RNA 結合性低分子を探索すること、③ 蛍光指示薬の構造多様化の 3 点を目指し研究を行った。① の RNA 結合分子の大規模結合情報データベース作成において、複数の RNA 結合分子を化学合成し、我々が確立したバーコードマイクロアレイ法を用いて結合情報を取得した。特に、チアゾールオレンジ系の蛍光指示薬においては、その結合情報の妥当性も示すことに成功した。次に取得した情報に基づいて、疾患関連 pre-miRNA に対する蛍光指示薬競合置換アッセイを行い、複数のヒット化合物を取得することに成功した。さらに、蛍光指示薬の拡張に関する研究も行い、良好な成果が得られている。

また、RNA 高次構造モチーフ、特に G 四重鎖 (G4) 構造特異的な化学反応の開発とその反応を用いた G4 構造の特定法 (アルキル化マッピング法) の確立、さらには動的な高次構造のマッピングを目指し研究を行った。本年度は、反応性基の改良、結合分子の拡張およびプルダウン可能な反応性分子の開発に取り組んだ。設計した分子の合成は完了し、また反応性基の改良研究では、従来型より扱いやすく、反応性の高い分子を開発することに成功した。