

2022 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	2022 年 4 月 1 日～2023 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類似性により、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化合物と RNA の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蛍光指示薬の構造多様化、③新規蛍光指示薬による FID アッセイの 3 点を行った。②では RNA 結合分子とチアゾールオレンジ誘導体をコンジュゲートすることで、既存の指示薬とは異なる結合嗜好性を持つ新しい蛍光指示薬の開発に成功した。この新たな指示薬の結合情報は①で確認しており、その情報を基に疾患に関連する pre-miRNA を選択し、FID アッセイを行った。その結果、既存の蛍光指示薬ではヒットしなかった化合物を 3 種類ヒット化合物として取得することに成功した。これは、蛍光指示薬の構造を多様化することで、これまで見逃されていた化合物をヒットできることを支持する結果である。さらに、①の方法を応用し、結合だけでなく化学反応も大規模に解析・ランク化することに成功した。

一方で、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た研究も進めている。本年度は、結合分子の拡張およびプルダウン可能な反応性分子の合成、アルキル化マッピング法の最適化を行った。合成では今後のアッセイに必要な化合物量を確保した。また、アルキル化マッピング法のシグナル強度と実際のアルキル化収率が相関することを確認することができた。