

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 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。我々はこれまでにバーコードマイクロアレイ法と呼ぶ数千の RNA と低分子の相互作用を一度に解析する技術を開発してきた。この手法を用いて、昨年度までに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、②RNA 結合分子探索法の一つである蛍光指示薬競合置換アッセイ (FID アッセイ) の応用範囲を拡張することに成功した。本年度はこれらの研究を進めるとともに、③RNA-低分子複合体の X 線結晶構造を取得することにも取り組んだ。③ではバーコードマイクロアレイ法で得た結合情報から適切な分子と RNA の組み合わせを選択、サンプルを調整し、上智大学・近藤教授との共同研究により結晶構造の取得に成功した。このような構造情報は、新たな RNA 結合分子を設計するにあたり極めて重要である。

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、細胞環境でプローブを利用するための添加剤と反応条件の検討に取り組んだ。細胞内で我々が開発したプローブを使う際、細胞内のグルタチオンのようなチオールがその反応を一部阻害していることが分かったため、チオール阻害剤の検討を行った。その結果、チオールをトラップし、プローブの活性を維持できる適切な阻害剤を見出した。さらにこの阻害剤を利用して、これまで数時間かかっていた反応をわずか数十分で完結させる方法も見出した。この反応は細胞抽出液中でも進行することも確認した。現在細胞を使い更なる検討を進めている。