

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	村田 亜沙子
研究機関名	大阪大学
所属部署名	産業科学研究所
役職名	准教授
研究課題名	RNA 標的のケモインフォマティクス
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

RNA の機能不全が種々の疾患に関わることが分かってきたことから、RNA は次世代の創薬標的として注目されている。しかし、RNA に結合する低分子の例と分子設計指針の少なさから、RNA を標的とした低分子創薬は殆ど進んでいない。本研究は、低分子-RNA ペア（低分子とそれが結合する RNA）の網羅的探索法を開発し、本手法により低分子-RNA ペアのビッグデータを得ること、また得られたビッグデータの情報解析により、RNA 標的低分子の分子設計指針を獲得することを目的としている。

目的の達成のために、次の 4 つの研究項目を設定した。1) 低分子化合物の標的 RNA モチーフの網羅的探索手法の確立、2) 低分子化合物-RNA ペア大規模データの取得、3) RNA への結合に必要な化学構造の抽出、4) 低分子化合物-RNA ペア形成の予測モデル導出。2021 年度は、1)～2)の研究項目を実施し、以下に示す成果を得た。

本研究で開発する手法は、多様な配列を含む RNA ライブラリーの酵素切断反応と、反応産物の次世代シーケンサーによる配列解析（NGS 解析）を組み合わせたものである。RNA ライブラリーの切断反応条件を数種類の低分子を用いて検討し、再現性を確認した。また、多数の低分子に本手法を適用するために、酵素反応・解析のハイスループット化を検討し、至適 PCR サイクルの決定にリアルタイム PCR 装置の利用が有効であることが分かった。一方、本手法を用いて同定した低分子の結合標的候補 RNA 配列と、低分子との結合を表面プラズモン共鳴（SPR）法により評価した。その結果、低分子の有無によるリード数変化が大きいほど、結合親和性が高くなる傾向が明らかとなった。以上の結果をもとに、所属研究室の化合物ライブラリーから構造の多様性を考慮して選定した 79 個の化合物について、1)の手法を用いて標的 RNA モチーフの探索を行った。