



RNA 標的創薬を志向した RNA-蛍光指示薬間相互作用大規模解析 Large-scale analysis of RNA-fluorescence indicator interactions for RNA-targeted drug discovery

長澤瞭佑^{1,2}、鬼塚和光^{1,2}、小松リチャード馨³、宮下映見³、小澤眞美子¹、
齊藤博英³、永次史^{1,2} (¹ 東北大多元研、² 東北大院理、³ 京大 CiRA)

RNA 研究の進展に伴い、RNA 標的創薬は経口投与可能な低・中分子でも効果を期待できる標的が増え、現在では多数の大学・企業が次世代の医薬品創製を目指し精力的に研究を進めている。RNA 標的医薬の中には、重篤な遺伝性疾患に対して治療効果が期待できるものもあり、遺伝性・難治性疾患に対する新しい治療法として期待されている。一方で、低・中分子で RNA を狙う場合、多数の類似した構造から標的のみを選択的に認識し、強く結合する必要があるため、高い結合性・選択性を併せ持つ優れた RNA 結合低分子の創製は容易ではない。そのため標的特定の結合分子を創出する新たな評価法・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。本アッセイは、RNA と結合し蛍光が大きく変化する蛍光指示薬を用いて、対象化合物との競合置換により、RNA 結合性をハイスループットに評価するものである (Fig. 1)。従って、様々な RNA に対する蛍光指示薬の結合親和性情報は、競合置換アッセイの適用標的範囲を拡張するために極めて重要である。

一方で我々は最近、マイクロアレイ技術を利用することで、RNA ライブラリ¹⁾ (数千配列) に対する RNA-小分子間の結合親和性を一挙にランク化できる評価法の開発に成功した。そこで、本研究ではこの RNA-小分子間相互作用大規模解析技術を用いて、蛍光指示薬の RNA 結合情報を大規模に解析することを目的とした。具体的には、蛍光指示薬として多数の例が報告されている、チアゾールオレンジ系の化合物²⁾、TO および TO-3 のアジドリンカー修飾体を合成し、クリック反応にてビーズに固定、この化合物ビーズを用いて、親和性の高い RNA をプルダウンし、マイクロアレイ解析に付すことで結合配列のランク化を行った (Fig. 2)。本発表では新しい解析法および相互作用情報に関して詳しく報告する予定である。

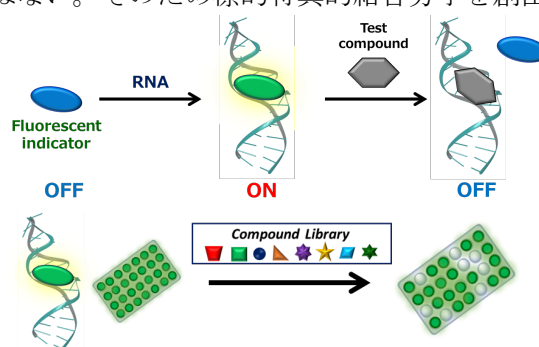


Fig. 1 蛍光指示薬競合置換アッセイ

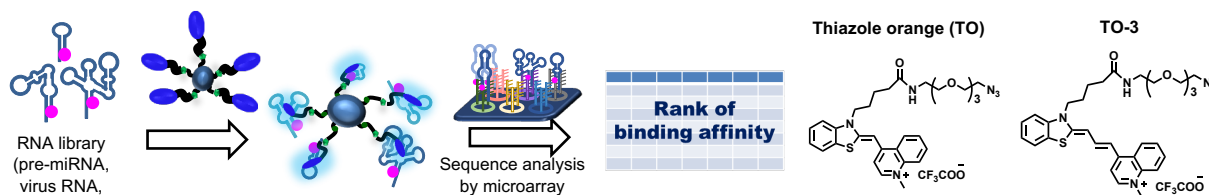


Fig. 2 RNA-小分子間相互作用大規模解析

<参考文献>

- 1) H. Saito, et. al., *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6275.
- 2) Nishizawa, et al., *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3183.

発表者紹介

氏名 長澤 瞭佑 (ながさわ りょうすけ)
所属 東北大学大学院 理学研究科 化学専攻
学年 博士課程前期 2 年
研究室 生命機能性分子合成化学分野

