

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(RNA 標的創薬技術開発)
研究開発中間進捗／成果概要報告書 (公開版)

令和 5 年 9 月 13 日

1. 公募研究開発課題名：標的 RNA の機能解析基盤技術開発
2. 研究開発課題名：機能解析に基づく RNA 標的創薬のための統合 DB と AI システムの構築
3. 代表機関名：国立大学法人大阪大学
4. 研究開発代表者名：中谷 和彦
5. 所属・役職：産業科学研究所・教授
6. 全研究開発期間：令和3年12月1日 ～ 令和8年3月1日 (予定)

【研究開発概要】

2012年9月、ヒトゲノム配列の塩基配列にエンコードされた遺伝情報、機能を明らかにしようとする ENCODE (The Encyclopedia of DNA Elements) プロジェクトにより、「ヒトゲノムの80%には機能がある」ということが明らかにされた。それまでジャンク DNA と呼ばれていたヒトゲノムの部分に機能が見いだされ、その機能の大半を non-coding RNA (ncRNA) が担っていることがわかり、DNA・RNA を標的とした核酸医薬研究が加速した。2017年8月に、脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) の治療薬として、アンチセンス核酸医薬ヌシネルセン (商品名スピンラザ) が承認された。さらに、2020年、低分子 Evrysdi[™] (化合物名リスジプラム) が、SMA 患者の運動機能および生存の改善と維持を示す初の経口薬として、米国 FDA において、そして我が国においても承認された。これら mRNA を標的とした創薬研究に加え、ncRNA を対象とした創薬研究が進めば、細胞内にあふれる多様な機能性 RNA の発現調節や機能調節が可能となり、これまでのタンパク質の発現と機能調節とは異なる治療戦略が視野に入る。本研究では、我が国の RNA 標的創薬を格段に加速、進展させるために、オフターゲット (ターゲット RNA 配列以外の RNA に対する結合) を回避した創薬標的となる RNA 配列を高効率に決定するための基盤技術として、我が国独自の RNA 標的創薬統合データベース (以下、統合 DB) の構築と本研究開発の目玉である「RNA 創薬標的予測 AI (Artificial Intelligence) 技術・システム」(以下、標的予測 AI) を開発し、RNA 標的創薬における標的 RNA 配列探索と、同時に開発する標的 RNA に結合する化合物を選別する AI (以下、化合物選別 AI) により、我が国の国際競争力を確保する。開発する標的予測 AI に関しては、2種類以上の創薬モダリティに対して、オフターゲットを考慮した標的 RNA と標的エレメント検索ができること。また、2種類以上の既知の創薬標的 RNA と標的エレメントの予測が実現されていることを目標とする。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

3大学2製薬企業7PI と5製薬企業の参加 (研究開始時) で本プロジェクトがスタートした。プロジェクト提案時に目標達成に向けた PI の意識統一を十分に図っていたこと、また、分担企業と参加企業合計7社による各アカデミック PI との個別会議がうまく機能し、中間評価時点の当初目標を概ね達成している。RNA と化合物の相互作用解析では、スクリーニングによる化合物と RNA の相互作用情報取得に重点を置き進めている。NMR 法による相互作用解析および結合サイト解析については、測定条件の標準化、残基特異的安定同位体標識 RNA を用いた測定条件を決定した。lncRNA の機能解析では、ストレス関連条件で約4,500種類もの難溶性 RNA を同定することに成功し、このうち、1370種類がこれまでアノテーションされていない新規な RNA 種であることを見出した。病理組織の RNA 発現データ取得では、化生領域で機能する lncRNA 候補数種を同定し、病理組織における発現を確認した。RNA 標的創薬統合データベースの構築では、各種データのデータベースへの登録を計画通りに進めた。特に、難溶性 RNA-seq データに対して、独自のパイプラインを用いた処理を行い、5種類の癌細胞株から1074種類の難溶性 RNA の同定に成功し、論文発表 (Nucleic Acids Research, 2023; gkad567) へ発表するとともに、プレスリリースした。