

2023 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	国立大学法人九州大学
所属部署名	総合理工学研究院
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	2023 年 4 月 1 日～2024 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、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指している。

そこで、次の 4 つの研究項目を設定した。1) 低分子の標的 RNA モチーフの網羅的探索手法の確立、2) 低分子-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-RNA ペア形成の予測モデル導出。2023 年度は、2)、3)の研究項目を実施し、以下に示す成果を得た。

上記研究項目 1)の手法は、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) を組み合わせた手法である。RNA ライブラリーの切断反応を低分子の有無で行ったのち、ライブラリー中の未切断 RNA の配列と存在量の情報を NGS 解析により得る。その後、低分子の有無で切断効率に違いが見られた RNA 配列を同定する。2) 低分子-RNA ペア大規模データの取得：提携先研究機関より提供を受けた化合物ライブラリー 327 化合物について、本手法を適用した。3) RNA の結合に必要な化学構造の抽出：2) で得られたデータ (4096 配列 x 327 化合物) のうち、低分子の有無で切断反応効率が大きく (8 倍以上) 変化した 375 配列、220 化合物についてクラスタリングを実施した。その結果、グアニンを多く含み、酵素切断部位に特徴的な 2 次構造を形成する RNA 配列に対して、共通の化学構造を有する化合物群が顕著な阻害効果を示すことが明らかになった。