

RNA 標的創薬へのタンパク質標的の低分子の応用は有効か？

SATテクノロジー・ショーケース2025

■ はじめに

低分子医薬品はタンパク質を標的に研究が進められてきたが、近年、RNAを標的とした創薬研究が加速している。タンパク質標的薬は、特に阻害剤などタンパク質に対する直接的な活性制御が着目されてきた。多くの疾患は、受容体の働きが関連しており、膜タンパク質は医薬品開発における重要な標的である。一方で、認可済の医薬品の内、作用機序が知られていない薬は意外にも多く存在し、未解明の医薬品の一部はRNAを標的にしていると示唆される程、RNA-低分子化合物には開拓の余地がある。しかし、RNAは容易に分解され、実験的に測定を行うことが困難であることから、RNA標的の低分子創薬における*in silico*創薬は非常に有用であると期待されている。

また、タンパク質-低分子化合物において、類似化合物が全く異なる薬理作用を示した例から、同じ低分子化合物をRNAとドッキングシミュレーションすると、新たな挙動や薬理作用を示す可能性を秘めている。そこで、我々はタンパク質だけでなくRNAまで範疇を広げ、低分子化合物のタンパク質やRNAにおける振る舞いについて検討した。

■ 活動内容

1. 承認済み医薬品の問題点

タンパク質を標的とした低分子化合物の内、医薬品として承認された化合物は約6000種類ある。しかし、RNAを標的とした薬は歴史が浅く、1998年に初めて承認薬が出て以来、現在に至るまで数十種類、低分子は2022年に承認されたスプライシング調整薬Risdiplamしか存在しない。

一方で、承認されている医薬品の内、約半数は作用機序が未解明のままこの世に出回っている。解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェンなど誰もが知っている薬ですら解明されていない。作用機序が不明な医薬品の、併用薬との相互作用は経験則で判断されている。高齢化が進む今、多剤服用患者は増え続けるだろう。故に、作用機序が解明されていないことは社会的問題である。

2. 解析用データの収集:既知のRNA結合低分子の収集
生体高分子の構造データベースであるProtein Data Bank (PDB)のエントリー22万は95%以上がタンパク質であり、RNAは数千エントリーしかない。その中からRNAと低分子の複合体約700種を得た。信頼性があり、ユニークな低分子リガンドの種類数は195種であった。この195種を結合しているタンパク質を逆引きすることで、PDBに含まれる全て

のRNAとタンパク質に共通して結合する低分子が得られる。以後、これらを基に研究を進めた。

3. RNA&タンパク質-低分子化合物の解析

現時点で知られているRNA-低分子複合体の内、約70%の低分子化合物はタンパク質とも複合体を形成する。その内、約40%は承認薬である。

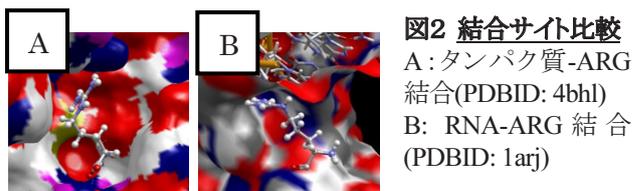


図1 RNAリガンドの承認薬・タンパク質結合の割合

同一低分子化合物がタンパク質およびRNAと複合体を形成することが多いと分かった。しかし、多くの医薬品はタンパク質を標的とするため、医薬品開発過程にてRNAとの相互作用を考慮することは少ない。これより、作用機序が不明な約半数の承認薬はRNAを標的として薬効を示している可能性は十分であると示唆された。

4. ドッキングシミュレーションによるRNA-低分子結合評価

タンパク質標的の創薬に比べ、RNA標的の低分子創薬の研究が遅延するボトルネックは、RNAの易分解性である。RNAの分解酵素は広く存在し、高温にも弱く、定量的なアッセイ測定が困難である。その点、*in silico*創薬ではそのような弊害がなく、計算化学はRNA創薬で有用と思われる。



図はMoldesk screening (IMS BIO, 東京) によって作成

■ 関連情報等(特許関係、施設)

(株)IMS BIO (東京)によるソフトウェアの無償貸与を受けた。

代表発表者 中村 優希(なかむら ゆうき)

所属 1) 京都薬科大学
2) (国研) 産業技術総合研究所 (産総研) 生命工学領域 細胞分子工学研究部門 生物データサイエンスグループ

問合せ先 〒305-8560 茨城県つくば市梅園 1-1-1
産術研 中央事業所 つくば本部・情報技術共同研究棟
TEL: 029-862-6418
ky20259@ms.kyoto-phu.ac.jp

■キーワード: (1) RNA
(2) *in silico* 創薬
(3) ドッキングシミュレーション

■共同研究者: 福西 快文(ふくにし よしふみ)
産総研 生命工学領域 細胞分子工学研究部門 生物データサイエンスグループ