

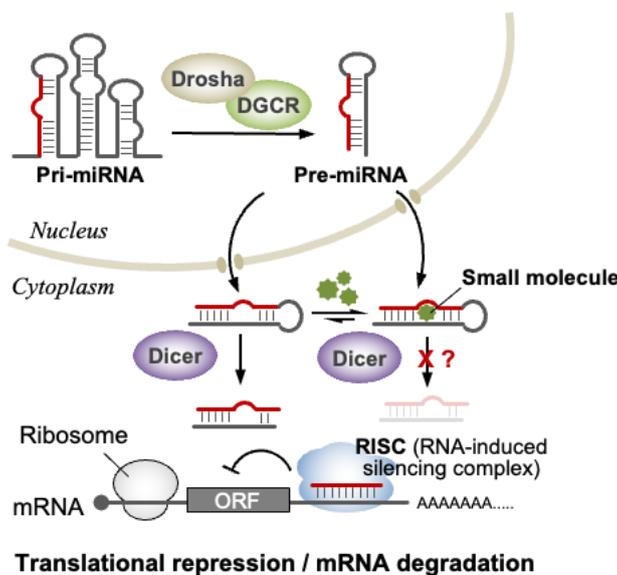
研究内容 (村田 准教授)

低分子による RNA の機能制御

RNA は、DNA から遺伝情報を読み取ってタンパク質を作るための中間体と考えられてきました。しかし、この十数年でその考えは大きく変わりました。細胞の機能維持・調節、疾患などに RNA の働きが深く関わるようになってきたからです。それに伴い、RNA が次世代の創薬標的として注目されています。

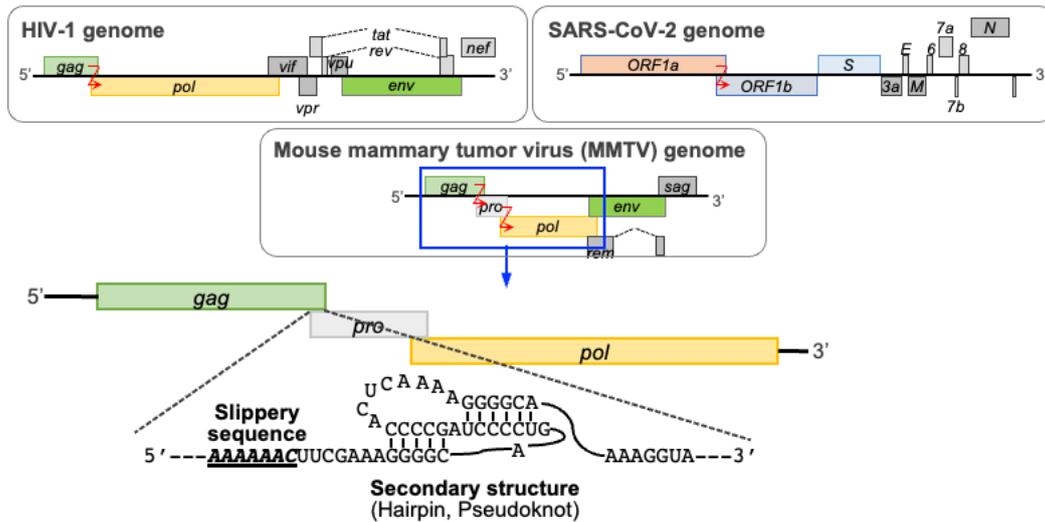
近年、タンパク質を標的とした新薬開発が難しくなるなか、創薬標的の数・種類の面から RNA は魅力的な創薬標的ですが、村田グループでは、RNA 標的創薬の実現を目指し、RNA の構造や機能を操る低分子の利用および開発を行っています。

テーマ1: miRNA の成熟過程を標的とする低分子



miRNA(マイクロ RNA)は、19~25 塩基の短い RNA で、ヘアピン構造をもつ pre-miRNA という前駆体が Dicer という酵素により切断されて生成します。miRNA は相補的な塩基配列を持つ mRNA に結合し、その翻訳を抑制することにより、種々の生物学的プロセスの調節に関わっているとされています。村田グループでは、pre-miRNA の立体構造を標的とする低分子を用いて、pre-miRNA から miRNA へのプロセッシング(成熟過程)を調節することを目指しています。

テーマ 2: 翻訳フレームシフトを操る低分子



COVID-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 ウイルスをはじめとして、多くの RNA ウイルスは、翻訳フレームシフトという機構を利用して、自身のタンパク質を合成しています。ウイルスゲノムには、複数のタンパク質の読み枠がオーバーラップしている領域があります。その領域には、7塩基からなる滑り配列と、ヘアピンやシュードノットなどの特徴的な 2 次構造が存在しています。

リボソームは通常、mRNA を走査しながらタンパク質を合成しますが、この 2 次構造部分で一時停止し、その間に滑り配列上で 1 塩基分後退します。その後翻訳を再開することにより、下流のタンパク質が翻訳されます。村田グループでは、翻訳フレームシフトの制御を目指した低分子開発、化合物スクリーニングを行っています。

テーマ 3: 低分子の標的 RNA モチーフを網羅的に探索する手法の開発

RNA が次世代の創薬標的として注目されていますが、RNA を標的とした低分子創薬研究は殆ど進んでいません。なぜなら、低分子が特定の RNA に結合する例、すなわち、低分子—RNA のペアの具体例が少なく、特定の RNA に結合できるような化合物のデザイン指針が不足しているからです。これらの課題は RNA を標的とする低分子開発のボトルネックとなっています。

村田グループでは、低分子化合物—RNA ペアを網羅的に探索する手法を開発し、低分子化合物—RNA ペアのビッグデータを情報科学的に解析することで、RNA 標的薬の最適分子デザイン指針を獲得することを目指しています(参考 URL: <https://projectdb.jst.go.jp/grant/JST-PROJECT-20352888/>)。

Contact: murata.asako.012[at]m.kyushu-u.ac.jp
For more information: https://researchmap.jp/_amu