

二核ビスマス錯体の合成と RNA 分解活性の評価

—大阪大学産業科学研究所創薬研究体験報告—

報告者 5年B組 上田 眞衣

(参加者：4年 阿久津 莉子，阿部 莞太郎，高橋 知花，徳田 脩人，三浦 悠雅)

指導教員 鵜飼 哲真

1. 要約

2024年7月30日から3日間、本校の生徒6名と西大和学園高等学校の生徒3名で大阪大学産業科学研究所複合分子化学研究分野 鈴木孝禎教授の研究室を訪問し、創薬化学分野における最先端の研究をご指導頂いた。研究の成果は、2024年11月21日に京都テルサで開催された第41回メディシナルケミストリーシンポジウム（主催：日本薬学会 医薬化学部会）において、「二核ビスマス錯体の合成と RNA 分解活性の評価」という題目でポスター発表した。

2. 研究の背景

ヒトゲノムの98%はタンパク質へ翻訳されないノンコーディングRNA(ncRNA)が占めており、中には病気の原因となるものも存在することから、新たな創薬標的として注目されている。

RNAを標的とする代表的な医薬品としては低分子医薬品や核酸医薬品があげられ、低分子医薬品には選択性や親和性が低い、核酸医薬品は高価で安定性や細胞膜透過性が低く、製剤化に工夫が必要というデメリットがある(図1)。

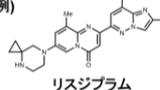
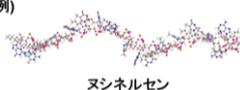
<p>・低分子医薬品 例)</p>  <p>リスジプラム</p>	<p>・核酸医薬品 例)</p>  <p>ヌシネルセン</p>
<p>○ 経口投与の可能性が高い ○ 安価 × 親和性が低い</p>	<p>○ 選択性や親和性に優れている ○ 分子デザインが容易 × 高価 × 安定性や細胞膜透過性が低い (製剤化に工夫が必要)</p>

図1. RNAを標的とするための代表的な方法

そこで、標的RNAに結合する低分子(バインダー)、RNAを分解する低分子(クリーパー)

をつなぐリンカーからできる化合物(図2)を設計し、標的RNAを選択的に分解する次世代の薬として創製を目指した。

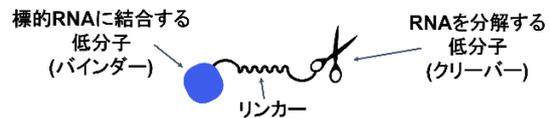


図2. 設計した低分子化合物のイメージ

この化合物は標的RNAを選択的かつ効率的に分解し、生体内での安定性や透過性の向上が期待できるほか、安価という特徴がある。今回の研究では、クリーパーの設計・合成を行い、そのRNA分解活性について評価をおこなった(図3)。

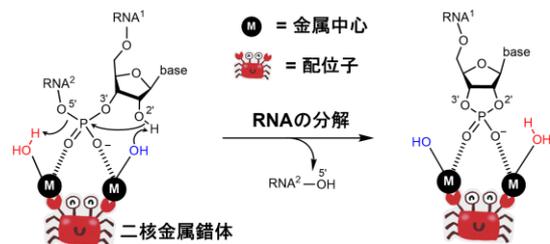
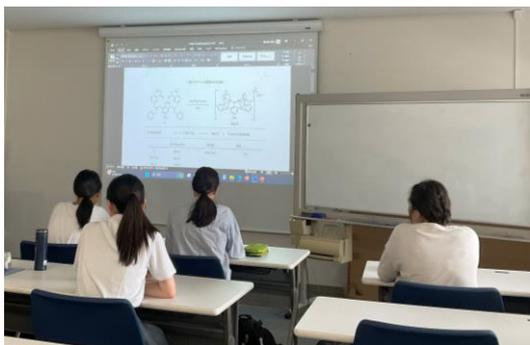


図3. 二核金属錯体(クリーパー)の設計

3. 活動内容

1 日目は RNA について、研究室の伊藤幸裕准教授に講義をしていただいた。RNA を標的にする理由や RNA を用いて創薬する方法、今回の実験でビスマスを用いる理由について学習し、理解を深めた。



その後、新規クリーバーの合成実験をおこなった。事前に金属イオンのスクリーニングをおこなった結果、ビスマスイオンは細胞毒性が低いことが明らかとなったことから、ビスマスからなるクリーバーは生理的条件下にて良好な RNA 分解活性が期待された。そこで、二核ビスマス錯体を調製し、分解活性を評価することにした(図4)。

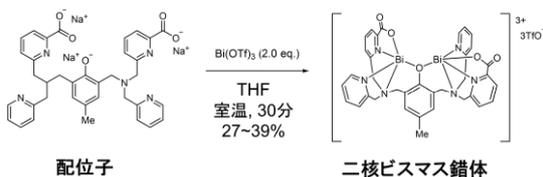


図4. 二核ビスマス錯体の合成

2 日目は NMR の原理と解析について、助教の高田悠里先生に講義していただいた。学校の実験ではおこなったことがない高度な分析方法について学習し、研究への理解

を深めることができた。実際に、前日に合成した二核ビスマス錯体について NMR の測定と解析を行い、結果について評価をおこなった。

また、RNA の分解試験について助教の山下泰信先生にご指導いただき、合成した二核ビスマス錯体の分解活性を調べた。その結果、DNA をモデルとした基質は全く分解しないが、RNA モデルの基質に対しては分解活性を示すことがわかった(図5)。

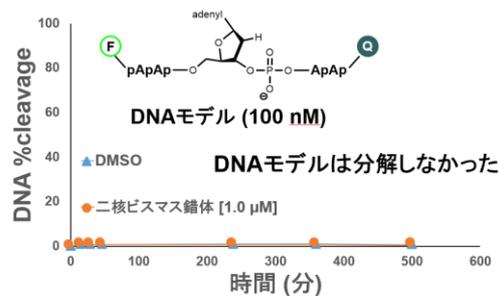
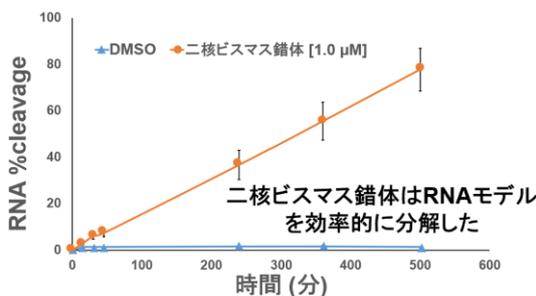
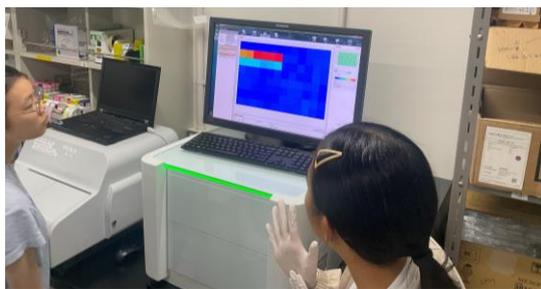


図5. RNA 分解活性の評価

3 日目はこれまでの実験結果をまとめ、その内容と成果を学会（メディシナルケミストリーシンポジウム）で発表するため、ポスターの作成をおこなった。



休憩時には、山下先生に研究室の設備や測定機器について紹介していただき、実際に使用させていただいた。大学院生や留学生と交流する機会も設けていただき、研究内容や大学院に関する貴重なお話をいただいた。

4. 研究成果発表

メディシナルケミストリーシンポジウムでは、産官学の各分野で活躍されている医薬品研究開発の研究者によって活発な意見交換がおこなわれた。私たちは、「二核ビスマス錯体の合成と RNA 分解活性」というテーマでポスター発表した。



この機会を通じて、多くの研究者との交流が生まれ、貴重な意見や助言をいただくことができた。また、最新の創薬技術や研究に関する情報を多く得ることができた。難

解な内容もあったが、新しい知見を得ることができ、知識の向上と飛躍に繋がった。



謝辞

本活動は、大阪大学産業科学研究所教授の鈴木孝禎先生にお世話になりました。実験や解析、発表準備では伊藤幸裕准教授、山下泰信先生、高田悠里先生、鈴木研究室の皆様にご指導頂きました。ありがとうございました。