

低分子薬で核酸を狙い撃つ

二村友史

従来、低分子薬の標的分子といえば主にタンパク質であったが、最近、“核酸を標的とした低分子薬”の開発が活発化しているのをご存知だろうか？核酸を標的とした低分子、と聞くと、「眉唾物ではないか？」と耳を疑う。しかし、Novartis 社が一型脊髄性筋萎縮症の治療薬として branaplam (SMN2 スプライシングを調整してタンパク質の産生を増加) の臨床試験を始めたこともあって、複雑で多様な立体構造をとる mRNA は選択性の高い有望な創薬標的になるのではないかと、という考え方が受け入れられつつある。またゲノムの大部分を占めるノンコーディング RNA や特異な構造をもつ DNA までもが標的候補となれば、今後の低分子創薬の可能性は無限に広がることが期待される。本発表では、低分子による核酸創薬の概要とその一例として group II intron を標的とした抗真菌剤の開発について紹介する。

紹介論文

Small molecules that target group II introns are potent antifungal agents.

Fedorova O, et al & Pyle AM* (Howard Hughes Medical Institute)

Nature Chemical Biology (2018) 14: 1073-1078.

要旨

Specific RNA structures control numerous metabolic processes that impact human health, and yet efforts to target RNA structures de novo have been limited. In eukaryotes, the self-splicing group II intron is a mitochondrial RNA tertiary structure that is absent in vertebrates but essential for respiration in plants, fungi and yeast. Here we show that this RNA can be targeted through a process of high-throughput in vitro screening, SAR and lead optimization, resulting in high-affinity compounds that specifically inhibit group IIB intron splicing in vitro and in vivo and lack toxicity in human cells. The compounds are potent growth inhibitors of the pathogen *Candida parapsilosis*, displaying antifungal activity comparable to that of amphotericin B. These studies demonstrate that RNA tertiary structures can be successfully targeted de novo, resulting in pharmacologically valuable compounds.