

News Release



xFOREST
Therapeutics



2026 年 3 月 13 日

京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)

株式会社 xFOREST Therapeutics

東北大学

東京大学

科学技術振興機構 (JST)

遺伝子変異に合わせた RNA 標的創薬へ

RNA 構造と低分子化合物の相互作用を大規模に検出する新技術

『BIVID-MaP』を開発

ポイント

- RNA-低分子化合物相互作用の検出手法「BIVID-MaP」を開発しました
- 1 塩基変異が RNA 構造と結合能を変化させることを大規模に解明しました
- 個々の変異に最適化した RNA 標的創薬と精密医療の実現への貢献が期待できます

1. 要旨

宮下映見 大学院生 (京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 未来生命科学開拓部門・株式会社 xFOREST Therapeutics)、小松リチャード馨 最高技術責任者 (株式会社 xFOREST Therapeutics)、齊藤博英 教授 (CiRA 未来生命科学開拓部門・東京大学定量生命科学研究所)、および鬼塚和光 准教授 (東北大学多元物質科学研究所)らの研究グループは、遺伝子変異によって変化する RNA 構造と低分子化合物の相互作用を大規模に検出する新技術「BIVID-MaP」を開発し、変異特異的な化合物結合を 1 塩基レベルの解像度で特定することに成功しました。

RNA の立体構造は、遺伝子発現を調節する重要な因子です。そのため、従来のタンパク質を標的とした手法ではアプローチが困難だった遺伝子を制御する、有望な創薬標的として注目されています。遺伝子の変異や個人間の遺伝的バリエーションは RNA の構造を変化させ、特定の低分子化合物に対する結合能 (感受性) を左右することが知られています。しかし、これまで膨大な数の変異が低分子化合物との相互作用にどう影響するかを大規模に評価する手法は存在しませんでした。研究グループは、低分子化合物が標的 RNA に結合した際に、その RNA 結合部位を化学修飾する「VQ (Vinyl-Quinazolinone)」ユニットと、逆転写^{注1} 反応時の塩基欠損を利用して結合部位を 1 塩基レベルの解像度で特定する「BIVID-MaP (Binding and VQ-induced Deletion-based Mutational Profiling)」法を構築しました (Fig. 1)。

この技術を用いて、代表的な RNA 高次構造である G4 構造^{注2} を対象に解析を行ったところ、G4 構造の安定性や低分子化合物との結合状態を変化させる特定のがん変異の存在を明らかにしました。さらに、細胞溶解液という複雑な環境下においても、標的とする RNA 構造への結合を正確に検出できることを実

証しました。これらの成果は、個々の患者さんの遺伝的背景に基づいた「個別化医療」における、RNA 標的創薬を加速させる強力なプラットフォームになることが期待されます。

この研究成果は 2026 年 3 月 19 日に「Nature Communications」で公開されます。

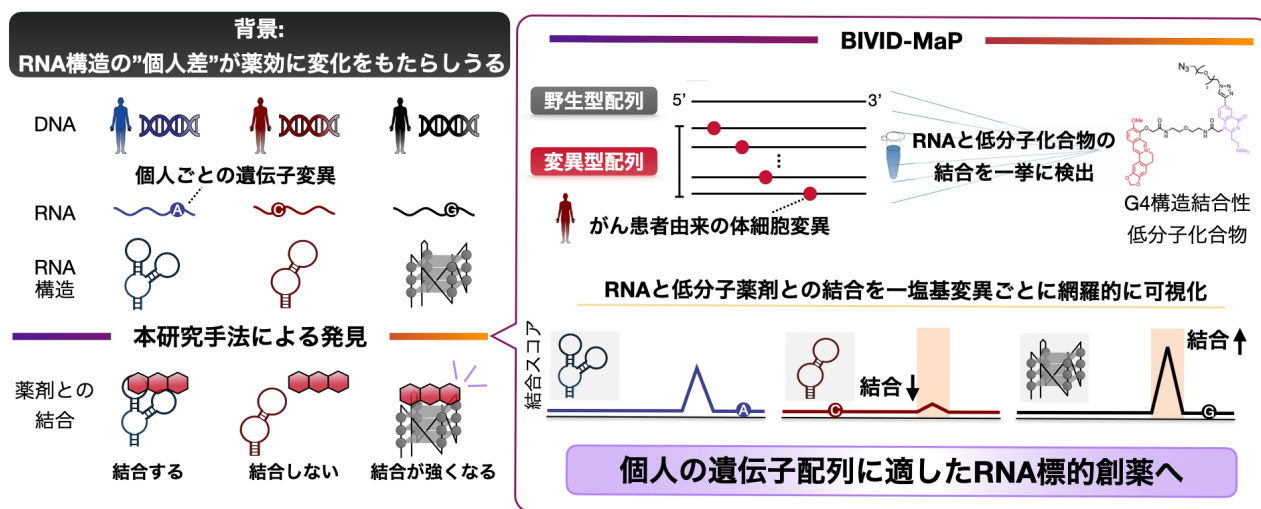


Fig. 1 本研究のまとめ

2. 研究の背景

私たちの体の中で、RNA は単なる遺伝情報の伝達役にとどまらず、自ら複雑な立体構造を形作することで、遺伝子の働きを精密にコントロールする重要な役割を担っています。近年、この RNA の立体構造を標的とした「RNA 標的創薬注 3」が、従来の薬では治療が難しかったがんや難病に対する画期的な治療法として世界中で大きな期待を集めています。特に、4 本の鎖が絡み合った「G4 構造」と呼ばれる特殊な RNA 構造は、病気の原因となる遺伝子の制御に深く関わることが知られており、創薬の有力なターゲットとなっています。

しかし、RNA を標的とする薬の開発には大きな課題がありました。それは、人それぞれの遺伝子のわずかな違い（バリエーション）や、がん細胞で生じる突然変異です。RNA は非常に繊細で、配列の塩基がたった一つ入れ替わるだけで、その立体構造が劇的に変化したり、消滅したりしてしまいます。その結果、「ある患者さんにはよく効く薬が、別の患者さんの変異した RNA には全く結合せず、効果を発揮しない」という問題が起こり得ます。

これまで、膨大な数にのぼる変異 RNA と低分子化合物との相性を、一つひとつ高精度かつ大規模に調べる手法は存在しませんでした。どの変異が化合物の結合を邪魔するのか、あるいは逆に結合を助けるのかを、1 塩基レベルの細かい解像度で見極めることは非常に困難でした。

本研究は、この「遺伝子の多様性」と「薬の効き目」の複雑な関係を解き明かすためにスタートしました。患者さん一人ひとりの遺伝子配列に合わせた最適な薬を選ぶ「個別化医療」や、特定の変異を持つ細胞だけに狙い撃ちで作用する精密な RNA 標的創薬を実現するための、全く新しい解析プラットフォームの構築を目指しています。

3. 研究結果

1. RNA と低分子化合物の「結合の跡」を読み取る技術「BIVID-MaP」

RNA に「低分子化合物 (Target RNA structure binding small molecule)」と「印を付けるユニット (VQ)」を合体させた化合物を反応させます。低分子化合物が RNA の特定の場所に結合すると、そのすぐ近くにある塩基に VQ が「共有結合」という強い力で固定されます (Fig. 2)。本研究では、RNA の配列を写し取る反応 (逆転写) を行くと、VQ という特殊な「印」がある場所で読み取りがスキップされ、配列の一部が欠損する現象を発見しました。そして、この欠損した場所を次世代シーケンサー^{注 4}で解析することで、「欠損した場所 = 化合物が結合した場所」として、1 塩基レベルの非常に細かい精度で特定できることが示されました (Fig. 3)。

G4 構造に結合する「Berberine」に VQ を結合させた「Berberine-VQ」を作成しました。標的となる RNA に Berberine-VQ を反応させて、逆転写して得られた DNA を次世代シーケンサーで解析し、どの塩基に Berberine が結合していたかを特定すると、G4 構造に結合していました。つまり、BIVID-MaP は RNA と低分子化合物が相互作用する部位を特定できることを表しています。

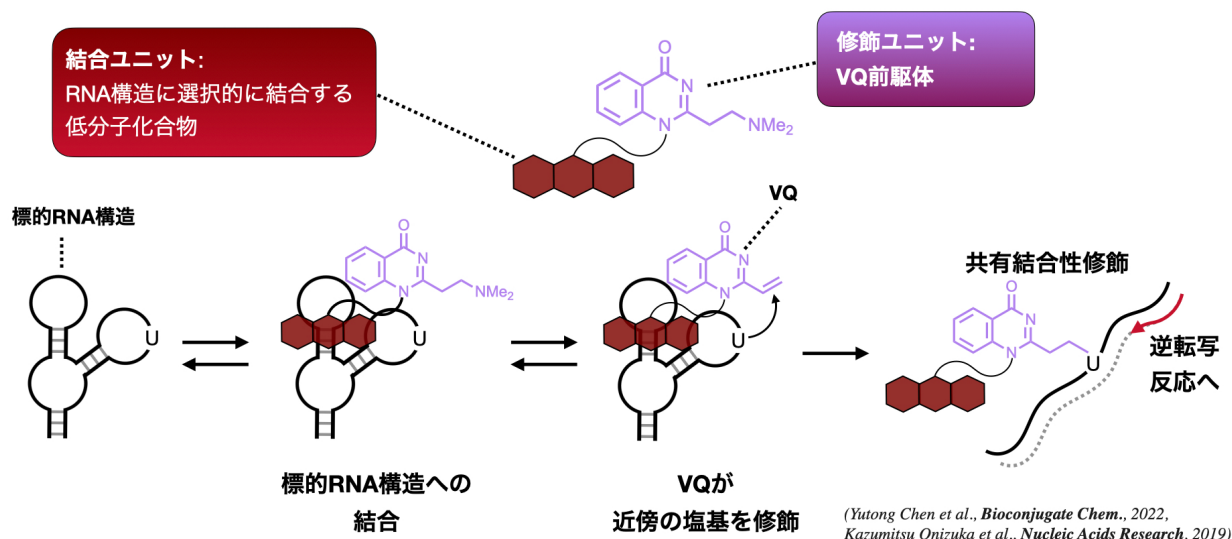


Fig. 2 特定の RNA 構造を修飾する工程

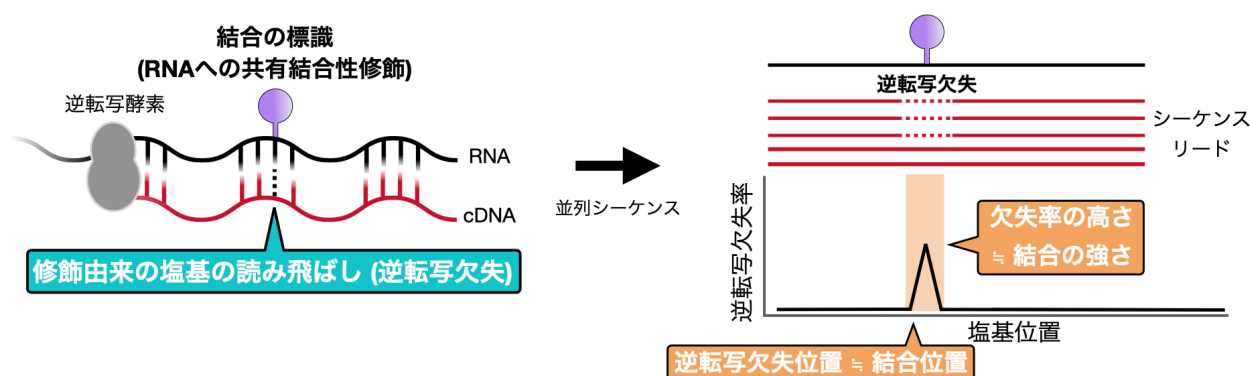


Fig. 3 逆転写により低分子化合物が結合していた RNA の領域を推定する工程

2. 遺伝子のわずかな個人差が薬の効き目を変えることを解明

次に 1 箇所の変異が、化合物と RNA の結合にどのような影響を与えるかを調査しました。標的となる RNA 配列(CD44 I8 野生型)に対して、1 塩基置換を導入した変異型(CD44 I8 変異型)を合成しました。この RNA に対して「BIVID-MaP」を利用し、Berberine との相互作用を測定しました。

野生型の RNA では高い頻度で「結合の跡(欠損)」が検出されたのに対し、変異型ではその跡が激減しました(Fig. 4)。これは、たった一つの変異によって RNA の立体構造が崩れ、Berberine が結合できなくなったことを示しています。このように、個人の持つ変異に合わせて効く薬を判定できることが示されました。

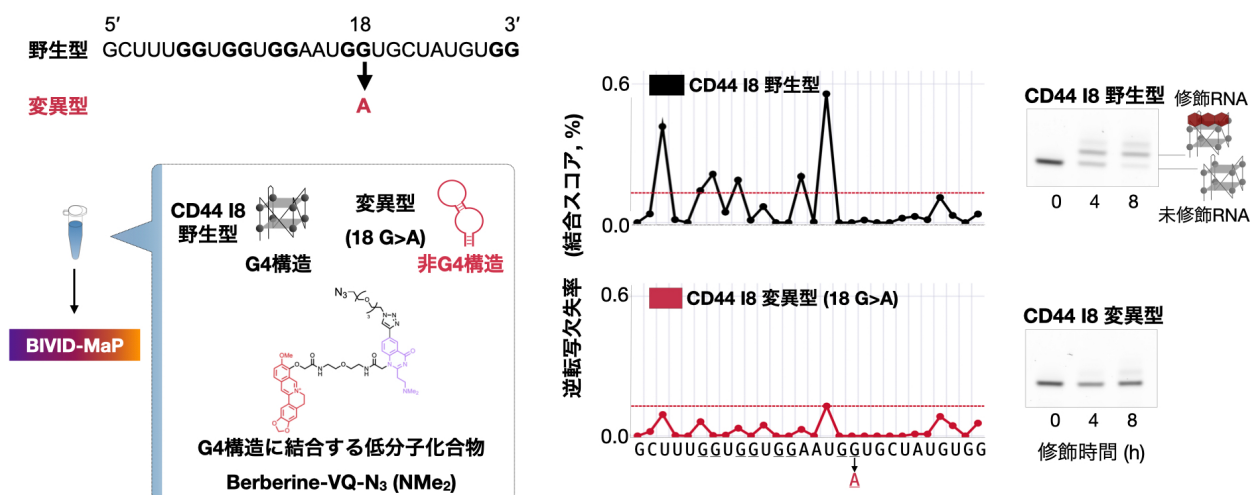


Fig. 4 BIVID-MaP による G4 構造への Berberine の結合評価

3. 遺伝子変異による“薬の効き目”の大規模検出

次に、実際のヒトの遺伝子データを用いて、変異が“薬の効き目”にどう影響するかを大規模に検証しました。そこで、がん分野での医薬応用が待望されている「5' UTR(タンパク質の合成を調節する領域)」の G4 構造に着目しました。まず、ヒトのゲノムデータから 5' UTR を持つ「がん関連遺伝子」を抽出しました。そして、これらの正常な配列(野生型)に加えて、データベース(COSMIC)に登録されている「がん患者さん由来の変異(がん体細胞変異)」を含む、1,600 種類以上に及ぶ RNA ライブラリを作成しました (Fig. 5)。

この大規模な RNA ライブラリに対して Berberine-VQ を反応させ、どの変異が Berberine との結合を強めるか、あるいは弱めるかを一挙に測定しました。

その結果、わずか 1 塩基の変異によって、Berberine が結合しなくなるだけでなく、逆に野生型よりも強く結合するようになる「変異特異的な相互作用」が多数存在することを明らかにしました(Fig. 6)。

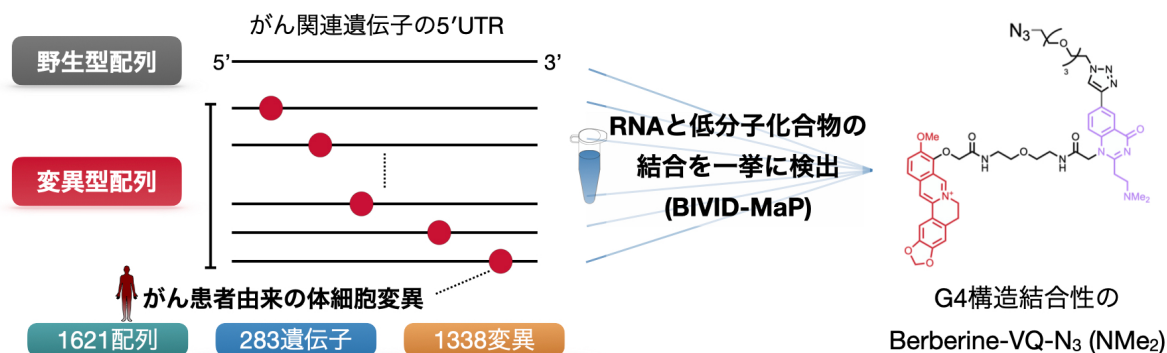


Fig. 5 ヒトがん体細胞変異 5' UTR 群と Berberine 結合の大規模検出

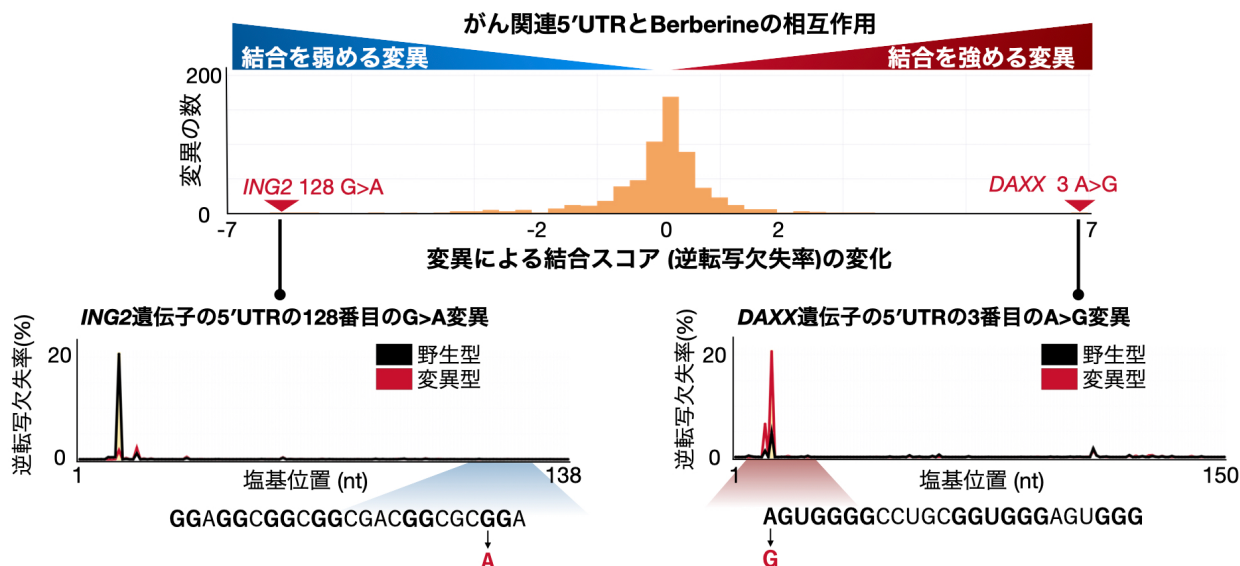


Fig. 6 Berberine と 5' UTR 内配列との結合を変化させてしまうがん関連変異の発見

4. まとめと展望

本研究により、RNA 構造と低分子化合物の相互作用を 1 塩基レベルの解像度で大規模に検出する新技術「BIVID-MaP」を確立しました。化合物結合部位を化学的に標識し、逆転写反応の欠損として検出することで、特定の遺伝子変異が RNA の立体構造や薬剤感受性に与える影響を正確に捉えることに成功しました。細胞溶解液内という複雑な環境下でもその有効性が実証された点は、実用化に向けた大きな成果です。

今後の展望として、本技術は「個別化医療」の推進に大きく貢献します。患者さん個々のバリエーションに応じた最適な薬剤選定や、疾患特有の変異を標的とする精密な RNA 標的創薬が可能になります。また、将来的には生きた細胞内での挙動解析への応用も見込まれ、未だ治療法の乏しい難病に対する新たなアプローチを提供する、次世代の創薬プラットフォームとしての役割が期待されます。

5. 論文名と著者

○ 論文名

“Systematic identification of variant-specific RNA structure-small molecule interactions exemplified by RNA G-quadruplexes”

DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41467-026-70097-9>

○ ジャーナル名

Nature Communications

○ 著者

Emi Miyashita^{1,2}, Kazumitsu Onizuka^{3*}, Yutong Chen³, Hiroki Yoshida², Hina Hatayama³, Shunya Ishikawa³, Peijie Yan^{2,4}, Takahito Hasegawa³, Mamiko Ozawa³, Kaho Maeta², Fumi Nagatsugi³, Hirohide Saito^{1,4*}, Kaoru R. Komatsu^{2*}

*責任著者

○ 著者の所属機関

1. 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
2. 株式会社 xFOREST Therapeutics
3. 東北大学 多元物質科学研究所
4. 東京大学 定量生命科学研究所

6. 本研究への支援

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本学術振興会 (JSPS)
 - 科学研究費助成事業 (JP20H05626、JP25H00970、JP23KJ1331、JP23H02076、JP24K01641)
- 科学技術振興機構 (JST)
 - 戦略的創造研究推進事業 CREST (JPMJCR23B3)
 - 創発的研究支援事業 (JPMJFR2002)
- 京都大学 iPS 細胞研究基金

7. 用語説明

注 1) 逆転写

RNA を型として DNA (cDNA) を合成する反応。本研究では、VQ による「印」がある場所でこの反応が止まったりスキップしたりする性質を利用し、化合物の結合場所を配列データ上の「欠損」として特定する。

注 2) G4 構造 (G-quadruplex)

グアニン (G) が豊富な RNA 配列が形作る、4 本鎖の特殊な立体構造。病気の原因となる遺伝子の制御に深く関わっているため、創薬における有力なターゲットとなっている。

注 3) RNA 標的創薬

従来の医薬品が主にタンパク質を標的としていたのに対し、疾患に関与する RNA そのものを標的とする新しい創薬手法。これまで治療が難しかったがんや難病に対する画期的な治療法として期待されている。

注 4) 次世代シーケンサー

膨大な数の核酸配列を同時並行で高速に読み取ることができる装置。本手法では、この技術を用いることで、どの塩基に化合物が結合していたかを網羅的かつ高精度に解析する。

本件担当:

(論文内容・京都大学 CiRA について)

京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)

国際広報室

Email: media@cira.kyoto-u.ac.jp

(株式会社 xFOREST Therapeutics について)

株式会社 xFOREST Therapeutics

(イクスフォレストセラピューティクス)

広報部

Email: press@xforestx.com

(東北大学について)

東北大学多元物質科学研究所

広報情報室

TEL: 022-217-5198

Email: press.tagen@grp.tohoku.ac.jp

(東京大学について)

東京大学定量生命科学研究所

総務チーム

TEL: 03-5841-7813

Email: soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp

(JST について)

科学技術振興機構

広報課

TEL: 03-5214-8404

Email: jstkoho@jst.go.jp

(JST 事業について)

科学技術振興機構

戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代美保

TEL: 03-3512-3524

Email: crest@jst.go.jp