日本化学会賞

中谷和彦 氏 大阪大学教授（産業科学研究所） 理学博士

動的な核酸構造と相互作用する小分子に関する化学生物学研究の展開

Chemical Biology Research on Dynamic Nucleic Acid Structures and Small Molecule Interactions

中谷和彦氏は，生体内で動的に変化する核酸構造に着目し，これに結合する小分子の創成を通じて，その機能解明と制御を目指す化学生物学研究を展開してきた。特に，遺伝性神経変性疾患に関連するリピート病の治療法開発や，RNA を標的とした低分子創薬の基盤構築において顕著な成果をあげた。以下に同氏の主な業績を紹介する。

1. ハンチントン病治療に向けた革新的研究

ハンチントン病は CAG リピートの異常伸長によって引き起こされる神経変性疾患である。中谷氏は，CAG リピート DNA が形成するスリップアウト構造に着目し，小分子 NA がこのリピートに結合することで異常伸長を阻害し，小分子を用いたリピート短縮という革新的な治療戦略の可能性を提示した。CAG850 リピートを持つハンチントン病モデル細胞を小分子 NA 存在下で培養したところ，リピートが短縮される現象が確認された。さらに，ハンチントン病マウスモデルの脳線条体細胞に NA を投与した結果，CAG リピートが 4 週間で平均 3 リピート短縮されることを明らかにした。この成果は，小分子によるリピート短縮誘導を細胞および動物モデルの両方で実証した世界初の成果であり，リピート病の根治療法に繋がる可能性を示した。

2. 筋強直性ジストロフィー 1 型（DM1）の研究

DM1 は，DMPK 遺伝子の 3′-非翻訳領域の CTG リピートが異常伸長することにより発症する疾患である。中谷氏は，DM1 の発症原因である CUG リピート RNA の毒性に着目し，この RNA が動的な平衡の中でヘアピン構造を形成すると仮定した。ヘアピン構造内には多数の U-U ミスマッチが存在することから，この U-U ミスマッチに結合する分子 JM642 を開発し，DM1 マウスモデルに 20 mg/kg の腹腔内投与した結果，スプライシング異常が 80% 程度まで回復することを見いだした。この研究は，CUG リピート RNA の動的平衡が治療標的になることを示すとともに，DM1 の新たな治療法開発への道筋を示した。

3. 脊髄小脳変性症 31 型（SCA31）の研究

SCA31 は，日本人特有の神経難病であり，その原因は UGGAA リピート RNA の毒性である。UGGAA リピートのフォールディング構造は非常に多様であるが，中谷氏は，UGGAA リピートがヘアピン構造を形成すると，グアニン塩基が豊富な UGGAA/UGGAA 内部ループが形成されることに着目し，分子 NCD が UGGAA リピートに強く結合することを発見した。この小分子を SCA31 ショウジョウバエモデルに餌として与えたところ，複眼変性が改善することを確認した。これは，UGGAA リピート RNA に結合する小分子 NCD が，モデル生物においてリピート RNA の毒性を顕著に低減することを意味し，SCA31 治療の新たな可能性を示す画期的成果である。

さらに，共同研究を通じて明らかにされた NCD と UGGAA/UGGAA 内部ループの複合体構造から，NCD が UGGAA リピートの多様な配座の 1 つに特異的に結合し，平衡を片寄らせることによって複合体形成を誘導することを明確に実証した。

4. RNA 標的低分子創薬研究の基盤構築

中谷氏は，RNA 標的低分子創薬研究の基盤構築にも大きく貢献した。RNA 標的創薬研究の黎明期において，その将来性をいち早く見いだし，RNA との相互作用を判別する蛍光ディスプレイスメントアッセイを開発した。この手法では，小分子が RNA と結合すると蛍光が消光することを利用しており，新しい RNA 結合化合物のスクリーニングに活用された。さらに，表面プラズモン共鳴法による大規模な RNA 結合分子探索プロジェクトを製薬企業と共同で実施するなど，創薬研究の加速に貢献した。また，中谷氏は日本の製薬企業と米国トップの核酸標的低分子創薬研究者との交流を促進し，日本企業の研究力向上に寄与するとともに，国際的な RNA 標的創薬研究を牽引し，その推進に大きく貢献した。

5. RNA 機能調節分子ツールの開発

中谷氏は，生体内で RNA 機能を調節するための新しい分子ツールも開発した。mRNA 翻訳調節では，小分子 NCT8 によるリボソームフレームシフト誘導を実証した。この成果は，小分子による翻訳過程への介入が可能であることを示した。また，環状 RNA（circRNA）生成過程で重要な役割を果たすバックスプライシング反応についても研究し，小分子 NCD が UGGAA/UGGAA 配列と相互作用することにより，circRNA の生成量が対照群の最大 5 倍に増加することを明らかにし，RNA 機能の動的調節を実現する分子ツール開発において，画期的なアプローチを確立した。

以上のように，中谷和彦氏は動的な核酸構造を標的とした分子創成研究を基盤に，リピート病治療法の開拓や RNA 標的創薬研究の基盤構築，生体内での RNA 機能制御など，多岐にわたる重要な成果をあげ，RNA を標的とする低分子創薬が困難とされてきた時代において，新しい治療戦略の道を切り拓いた。これらの業績は，世界最先端の化学生物学および生命科学研究として高く評価されるだけでなく，次世代の治療法開発や RNA 標的創薬分野の発展において極めて重要な基盤を築いた。よって同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。