

提供日 2022/12/15
タイトル 高機能な祖先型 RNA 連結酵素の開発に成功
担当 静岡県公立大学法人 静岡県立大学
食品栄養科学部 中野 祥吾
発信担当者 054-264-5582



静岡県立大学記者提供資料

高機能な祖先型 RNA 連結酵素の開発に成功

～味の素社との産学連携の成果 核酸医薬品の大量生産に光明～

核酸医薬品は生体内に存在する RNA に直接作用し薬効を発揮する、次世代医薬品の一つです。核酸医薬品の開発は世界的にも精力的に行われており、日本においても承認される医薬品が増えています。一方で、原薬のオリゴ核酸は一般的には化学的に合成されていますが、高品質なオリゴ核酸の大量合成には課題があり、新たな生産技術の開発が求められています。

静岡県立大学食品栄養科学部の本山 智晴博士（現所属：三井化学株式会社）、伊藤 創平准教授及び中野 祥吾准教授の研究グループは、味の素のバイオ・ファイン研究所の梶本 祥平研究員、萩原 佑介主任研究員らとの共同研究で、高機能な人工 RNA 連結酵素*1 (AncT4_2) を祖先型設計法で開発することに成功しました。AncT4_2 は天然型 RNA 連結酵素 (T4Rnl2) と比べて熱安定性が高く、かつゼノ核酸*2 を含む RNA フラグメントに対する連結活性が優れていることが判明しました。そこで 4 つの RNA フラグメント (ゼノ核酸を含む) を反応基質として RNAi 治療薬の一つであるパチシラン*3 の合成を行ったところ、T4Rnl2 を使った反応では 24 時間の反応で収率 20%までしか進みませんでしたが、AncT4_2 を使うと同条件で反応収率 80%まで向上し、核酸医薬の酵素合成に適した性質であることが確認できました。

反応基質として用いた RNA フラグメントは、味の素社で開発された AJIPHASE®技術*4 を用いて大量かつ高純度での生産が可能です (図 1)。本成果は核酸医薬品の高効率・高純度での大量生産を可能にする技術の一つとして産業応用が期待されています (図 1)。本成果はアメリカ微生物学会が発行する「*Applied and Environmental Microbiology*」誌にて発表されました。

特記事項

本研究において、祖先型 RNA 連結酵素 (AncT4_2) のデザインは静岡県立大学の研究チームが、AncT4_2 の実験解析と RNA フラグメントの連結実験は味の素株式会社の研究チームが担当しました。

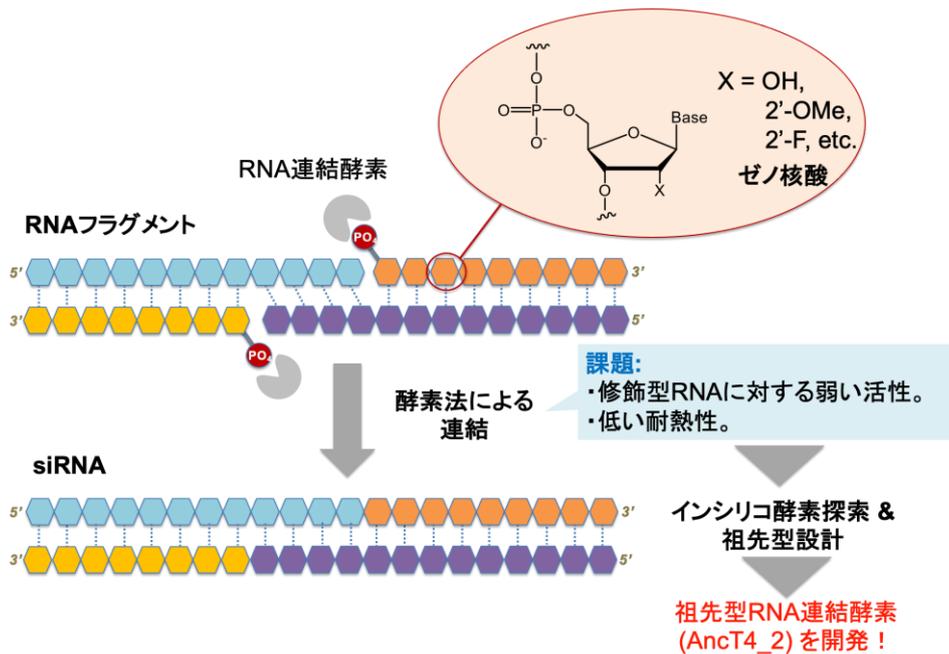


図 1. 本研究の概要。本研究においてデザインした祖先型 RNA 連結酵素 (AncT4_2) を用いて、RNA フラグメントの高効率な連結反応を達成した。

論文情報

掲載誌: Applied and Environmental Microbiology, 88 (23), e0167922, (2022)

タイトル: Enzymatic Conjugation of Modified RNA Fragments by Ancestral RNA Ligase AncT4_2

著者名: Shohei Kajimoto, Miwa Ohashi, Yusuke Hagiwara, Daisuke Takahashi, Yasuhiro Mihara, Tomoharu Motoyama, Sohei Ito, Shogo Nakano

DOI: 10.1128/aem.01679-22

用語の説明

*1 RNA 連結酵素: RNA の分子間あるいは分子内の連結反応を触媒する酵素。アデノシン 3-リン酸 (ATP) を補酵素として用いる。

*2 ゼノ核酸: 天然の核酸である DNA や RNA とは異なる糖構造を有する核酸アナログを指す。図 1 に示した通り、X の部位が 2'-OMe や 2'-F などに置換されたアナログを含む。

*3 パチシラン: 日本で初めて承認された RNAi 治療薬。トランスサイレンチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの治療に用いられる。

*4 AJIPHASE®技術: 味の素社が開発したオリゴ核酸・ペプチドの液相合成技術。一般的な固相合成に比べて反応性が高く、スケールアップが容易であるといった利点がある。

【本件に関するお問い合わせ先】

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

静岡県立大学食品栄養科学部 中野 祥吾

電話: 054-264-5582

メールアドレス: snakano(ここに@を入れる)u-shizuoka-ken.ac.jp