２０１８年度　核酸を標的とした低分子創薬研究　第三回

今回の研究会では、RNAと相互作用する低分子の探索とその機能について、お二人からご紹介いただきます。

日時：１１月　１２日（月曜日）　午後２時　〜　５時ごろ

場所：富国生命ビル　４F, まちラボルームA

１．　研究会　#6　大阪大学　産業科学研究所　堂野　主税　博士

 「RNA結合分子によるRNA高次構造と機能の制御」

 「Small molecules that modulate RNA structures and functions」

 尚、講演は日本語です。

２．　研究会　#7　Merck Research Laboratory,　Elliott Nickbarg 博士

 「Non-coding RNA as a small molecule drug target」

懇親会　午後５時すぎより

 富国生命ビル　４F　まちラボルームF

　　　　会費：４０００円　当日頂戴します

【　重　要　】

第三回の研究会には一人でも多くの創薬企業研究者の方にご参加いただきたく、研究会参加企業等からの臨時聴講者をお受け致します。

研究会会員１名に付き２名までは追加費用を頂きません。３名目以降はお一人つき２万円頂戴致します。（懇親会費は全員申し受けます）。

　尚、研究会に参加されていない企業からの臨時聴講は、お一人８万円を申し受けます。

　追加受講、臨時聴講をご希望の方には、お手数ですが末尾の申込用紙に必要事項をご記入の上、事務局と中谷までお申し込みください。

　RNAを標的とした低分子が実際にどのように働くか、また、RNAを標的とした低分子の探索方法などについて、最新の情報をお話しいただく予定です。

講師紹介

**堂野主税**　（大阪大学大学産業科学研究所　准教授，工学博士）

2002年に京都大学工学研究科合成・生物化学専攻にて博士号を取得（齋藤烈教授）し、カリフォルニア工科大学（J.K.Barton教授）、京都大学理学研究科（杉山弘教授）にて博士研究員として核酸化学に関連する研究に従事する。大阪大学産業科学研究所（中谷和彦教授）に助教として着任したのち、DNA/RNAに結合する合成小分子に関するプロジェクトに携わる。DNAミスマッチに結合する分子が、DNA二本鎖の会合を促進する「DNA分子糊」として機能することを見出した。DNA分子糊を基盤として、機能に直接関わる高次構造をとりうるRNAを標的とする「RNA分子糊」の創成を進め、合成小分子であるRNA分子糊が標的RNAの高次構造形成を促進し、構造に由来する機能発現を制御しうることを実証した。講演では、DNA/RNAに結合することにより、その二次、高次構造変化を誘導する分子について、これまでの研究を紹介する。

**Chikara Dohno**

Associate Professor, The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University

Some classes of RNAs form higher-order structures responsible for functions. These structured functional RNAs and other RNAs capable of forming such structures have been recognized as an emerging target for synthetic molecules. We have developed a series of DNA-binding ligands that function as a “molecular glue” for DNA. Binding of the molecular glue induces hybridization of the two target strands. We have extended a concept of molecular glue into induction of higher-order structures. Molecular glue for RNA could induce intended structural change in target ribozyme sequence and activate it.

Elliott Nickbarg　（Merck Research Laboratory, PhD）

**Non-coding RNA as a small molecule drug target**

Noreen Rizvi1,2, John Santa Maria1, Peter Kutchukian1, Thierry Fischmann2, Joel Klappenbach1, John Howe2, Matt Richards1, Peter Saradjian1, Chad Chamberlin1, Ali Nahvi3, Dan Klein3, Corey Strickland2, Graham F. Smith1, Peter Dandliker1, and Elliott Nickbarg1

1Merck Research Labs, Boston, MA, 2Merck Research Labs, Kenilworth, NJ, 3Merck Research Labs, West Point, PA

**Abstract**

Approximately 60% of DNA is transcribed as RNA, but only 1-2% codes for proteins. Genetic linkage studies of single nucleotide polymorphisms show that the numbers of non-coding RNAs (ncRNA) involved in cellular processes are similar to the numbers of protein coding genes. The function of ncRNA and its interactions with small molecules is relatively unexplored, and understanding the druggability of ncRNA with small molecules will likely open up new therapeutic approaches for various diseases.

In order to understand ncRNA-small molecule druggability, we have investigated whether the Automated Ligand Identification System (ALIS) can be validated for detection of RNA-small molecule interactions. ALIS is an affinity-selection mass spectrometry platform capable of high-throughput screening for small molecules that bind to proteins, and has been routinely used to detect hundreds of thousands of protein drug target-small molecule interactions per instrument per day. We have validated the ALIS system with naturally occurring ncRNA bacterial regulatory elements (i.e. riboswitches) and known small molecule drug leads.

In order to extend this work and explore the small molecule binding profiles of other ncRNA targets, we next identified over 40 ncRNA sequences from a range of ncRNA classes and disease correlations. Using ALIS, these 40 ncRNA targets have each been screened against chemically diverse small molecule collections, functionally annotated collections from previous phenotypic screens, and collections enriched in RNA-binding properties (60,000+ compounds total). To date, we have generated millions of screening data points from which we are revealing new targets and mechanisms involving small molecule-ncRNA interactions. Here, we outline our approach, results so far, and discuss their implications for wider small molecule drug discovery efforts

平成３０年１０月６日

核酸を標的とした低分子創薬研究会　平成３０年度第三回

「大阪大学　堂野主税博士、

Merck Research Laboratory Elliott Nickbarg 博士　講演会」

追加受講、臨時受講のご案内

表記の講演会について、当日限りの臨時受講者を下記の通り募集いたします。

下記申込書にご記入の上、事務局まで（確認の為中谷にも）お申込み下さい。

記

１．主催：　　　一般財団法人　大阪大学産業科学研究協会

２．臨時受講会費：　会員企業　会員１名に付き２名まで無料・３名以降は20,000円／人

　　　　　　　　　　非会員企業 80,000円／人

　　　　　　　　　　アカデミア　 5,000円／人

　　　　　　　　　　学生 1,000円／人　（会場に余裕がある場合のみ）

３. 日　　時: 　　　平成３０年１１月１２日 午後２時より５時ごろまで

４．場　　所：　　　大阪　富国生命ビル４F、まちラボルームA

５．懇 親 会： 　大阪　富国生命ビル４F、まちラボルームF

　　　　　　　　　　ご参加される場合は会費4,000円／人を申し受けます。

大阪大学産業科学研究協会 事務局

e-mail：RAIS@sanken.osaka-u.ac.jp

―――――――――――＜１１月１２日追加・臨時受講申込書＞―――――――――――

一般財団法人　大阪大学産業科学研究協会　事務局宛

FAX：06-6948-6902 e-mail：RAIS@sanken.osaka-u.ac.jp

「核酸を標的とした低分子創薬研究会」にて１１月１２日に開催されます第三回研究会の

（追加受講 or 臨時受講）（該当する方に○）を申し込みます。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 参加者名 |  | 懇親会出席（該当する方に○） | 有　　無 |
| 御社名 |  | 研究会会員（該当する方に○） | 有　　無 |
| 所属名・役職 |  |
| 電話/FAX | TEL：  | FAX：  |
| 電子メール |  |
| 住所 | 〒 |
| 請求書送付先（上記以外の場合） | 〒（宛先） |

　（＊お手数ですが、参加者１名にき、１枚の申込書をお願い致します）