

-技術紹介講演-

Mirror-image RNA-targeted DEL Screens

演者 佐藤 秀行 博士

(X-Chem Inc.: Business Development Director)

Discovering RNA-binding small molecules is a formidable challenge with immense therapeutic potential but few reported successes. Here we report the discovery of specific small molecule ligands for expansion repeat, splice site, and riboswitch targets via affinity-mediated selection of DNA-encoded libraries (DELs) against immobilized mirror-image RNA. In a model system, we demonstrate that the mirror-image strategy eliminates false enrichment caused by DNA:RNA hybridization (a major issue in previous DEL:RNA studies) and enhances the enrichment of a DNA-tagged known ligand, consistent with the well-precedented assumption that DNA:RNA hybridization only occurs between homochiral strands. For three therapeutically relevant RNA targets, we employed our DEL deck containing more than 100 billion compounds, discovered novel chemical matter, synthesized the mirrored versions of the DEL hits, and confirmed their affinity to natural RNA target in orthogonal biophysical assays. Our method makes RNA as amenable to DEL screens as other target classes and unleashes the unparalleled throughput of DEL for RNA-targeted small molecule drug discovery.

RNA 結合性低分子化合物の発見は、極めて大きな治療の可能性を秘めているものの、これまでに報告された成功例はほとんどなく、非常に困難な課題です。本研究では、固定化した鏡像異性体 RNA（ミラーイメージ RNA）に対する親和性選択スクリーニング（DEL 選択法）を用いることで、リピート伸長配列、スプライシング部位、およびリボスイッチを標的とする特異的な低分子リガンドの発見を報告します。モデルシステムにおいて、この鏡像異性体戦略が、従来の DEL と RNA の研究で大きな問題となっていた「DNA と RNA のハイブリダイゼーションによる偽陽性の濃縮」を排除し、DNA タグ付きの既知リガンドの濃縮を促進することを実証しました。これは、DNA と RNA のハイブリダイゼーションは同一種のキラル（ホモキラル）な鎖間でしか起こらないという、十分に先例のある仮定と一致しています。治療標的として重要な 3 つの RNA を対象に、1,000 億超の化合物を含む当社の DEL ライブラリを用いて新規の化学物質を発見し、DEL ヒット化合物の鏡像体を合成して、オーソゴナルな（独立した）生物物理学的アッセイにより天然 RNA 標的への親和性を確認しました。本手法は、RNA を他の標的クラスと同様に DEL スクリーニングに適合させ、RNA 標的の低分子創薬において DEL の比類なきハイスループット性を最大限に引き出すものです。

日時： 2026 年 10 月 2 日（金） 14：40～15：20（講演 20 分・質疑応答 20 分）

場所： 上智大学四谷キャンパス 図書館 8 階 L-821

および Webex 会議室（ハイブリッドの予定）

参加資格： 正会員、学生会員、賛助会員 ※賛助会員（団体） 1 口 5 名まで

参加登録： 必要、 参加費： 無料 （事前に年会費をお支払ください）

入会の情報はホームページで <http://www.mrna-target.org/>
参加登録およびお問い合わせ npo_support@mrna-target.org



NPO 法人

mRNA ターゲット

創薬研究機構

2026 年度 第 2 回講演会

RNA 2'-OH 基の化学修飾法の開発と

反応性原理の究明

演者：塩井 隆太 先生

(筑波大学)

RNA を対象とした化学修飾は、構造解析、機能制御、さらには核酸医薬を含む創薬応用に向けた重要な基盤技術である。一方で、RNA は水中で扱われる生体高分子であり、多様な官能基や高次構造が共存する複雑な環境下で、不安定な求電子剤を用いて 2'-OH 基のみを選択的かつ高収率に修飾することは依然として大きな課題である。本講演では、RNA 2'-OH 基を起点とした新規修飾法について、その設計指針、応用展開、さらに反応性を支配する分子レベルの原理を、最近の研究成果を交えて概説する。

日時：2026 年 10 月 2 日（金） 15：30～16：30

場所：上智大学四谷キャンパス 図書館 8 階 L-821

参加資格：正会員、学生会員、賛助会員 ※賛助会員（団体） 1 口 5 名まで

参加登録：必要、参加費：無料（事前に年会費をお支払いください）

入会の情報はホームページで <http://www.mrna-target.org/>
参加登録およびお問い合わせ npo_support@mrna-target.org