

健康安心イノベーションプログラム 「機能性RNAプロジェクト」

(研究開発期間:H17年度~H21年度 5年間)

第1回 事後評価分科会

平成22年6月3日(木)

資料6-1 プロジェクトの概要説明(公開資料)

- I. 事業の位置づけ・必要性について
- II. 研究開発マネジメントについて

発表者:NEDO

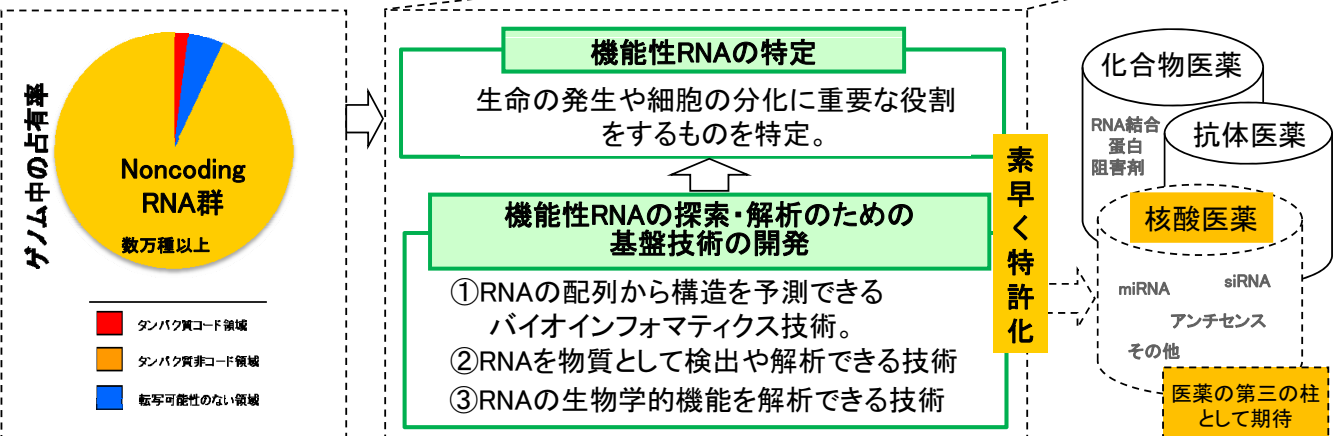
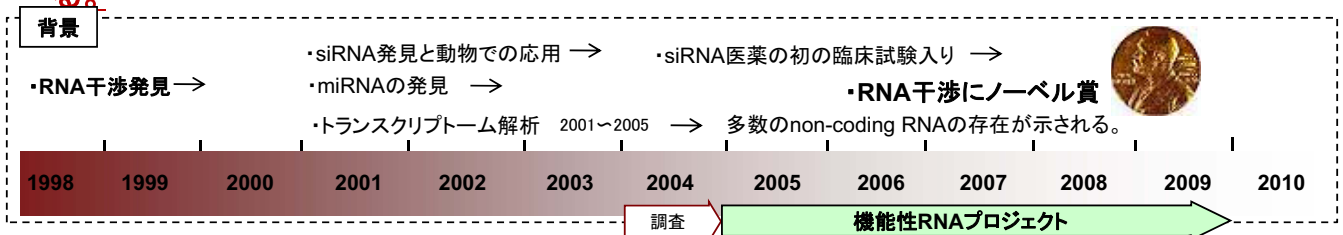
I. 事業の位置づけ・必要性

事業原簿 P1

2/10

事業の背景・目的

早い時期にRNAに着目。核酸関連医薬の創成のための基盤確立を目的とする。



Noncoding RNA群から機能を持つRNA(機能性RNA)の特定と、そのための技術が必要

NEDOの関与する意義

機能性RNAの探索・解析のための
基盤技術開発へのNEDO関与の必要性

- 新しい生命科学の知見の創出を促すような基盤技術の開発が必要であり、生物の研究者のみならず、物理、計測、情報など関連する様々な分野の研究者からなる開発体制を構築し、国が行う事業として、集中的に推進することが必要。
- また、最先端の研究開発であり、現時点においては産業化に向けた基礎的段階にあること、開発段階から産学官連携型による効率的な研究開発の推進が必要であり、開発リスクが大きく多額の資金を要するため、民間企業のみで取り組むことが困難であることから、ナショナルプロジェクトとして実施することが必要。

事業の位置づけ

健康安心イノベーションプログラム(経産省)の一環として実施。

健康安心イノベーションプログラム

目的

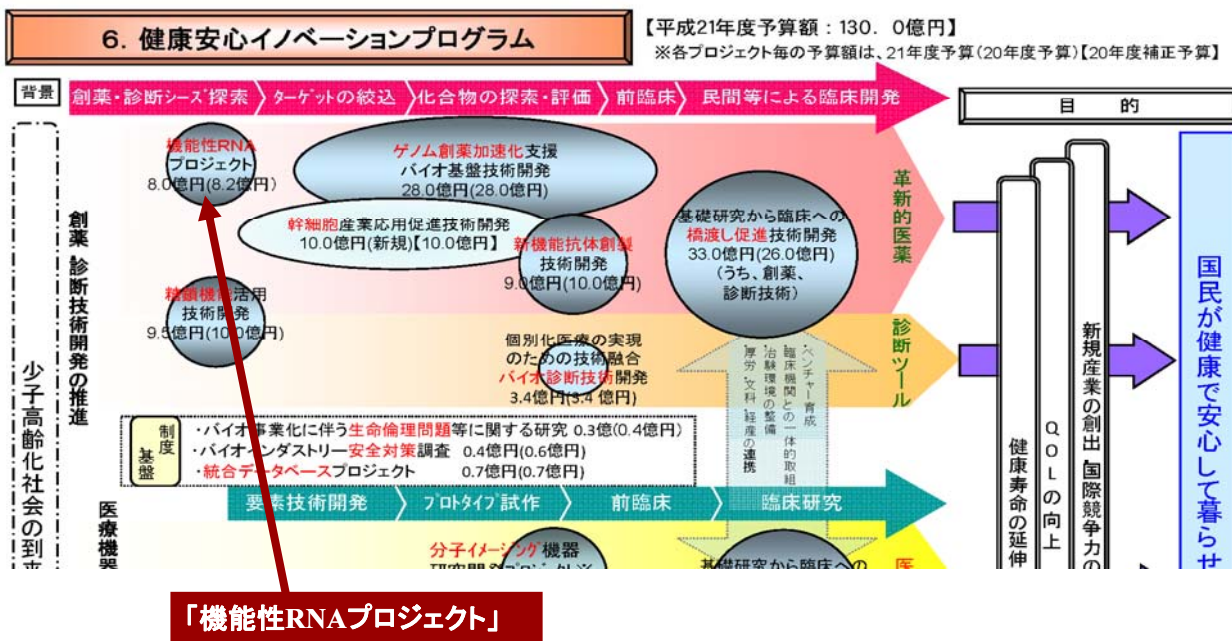
今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life : 生活の質) の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

「機能性RNAプロジェクト」

事業の位置づけ

「創薬・診断技術開発の推進」における「革新的医薬品」の創出を目指すプロジェクトとして位置づけられている。



事業の目標

研究開発項目ごとの個別目標を達成し全体目標に至る。

全体の目標

機能性RNA候補をゲノム上から推測するバイオインフォマティクス技術を確立する。また、機能性RNAを高感度、定量的かつ網羅的に捉える新しい方法、手法の確立と、機能性RNAをゲノムワイドに解析するためのツールを確立する。これらのツールを活用して、機能性RNAの機能解明に取り組む。また、ヒト疾患に関連する機能性RNA及び発生・分化などをはじめ細胞機能に重要な働きを示す数十個の機能性RNA候補の機能解析を行い、医薬品開発や再生医療等に有用な基盤知見の取得や、基盤技術の構築を目指す。

個別の目標

基本計画より

研究開発項目①機能性RNAの探索・解析のためのバイオインフォマティクス技術の開発

バイオインフォマティクス技術を活用して新規の機能性RNA候補を網羅的に予測し、機能性RNAデータベースを構築する。

研究開発項目②機能性RNA解析のための支援技術・ツールの開発

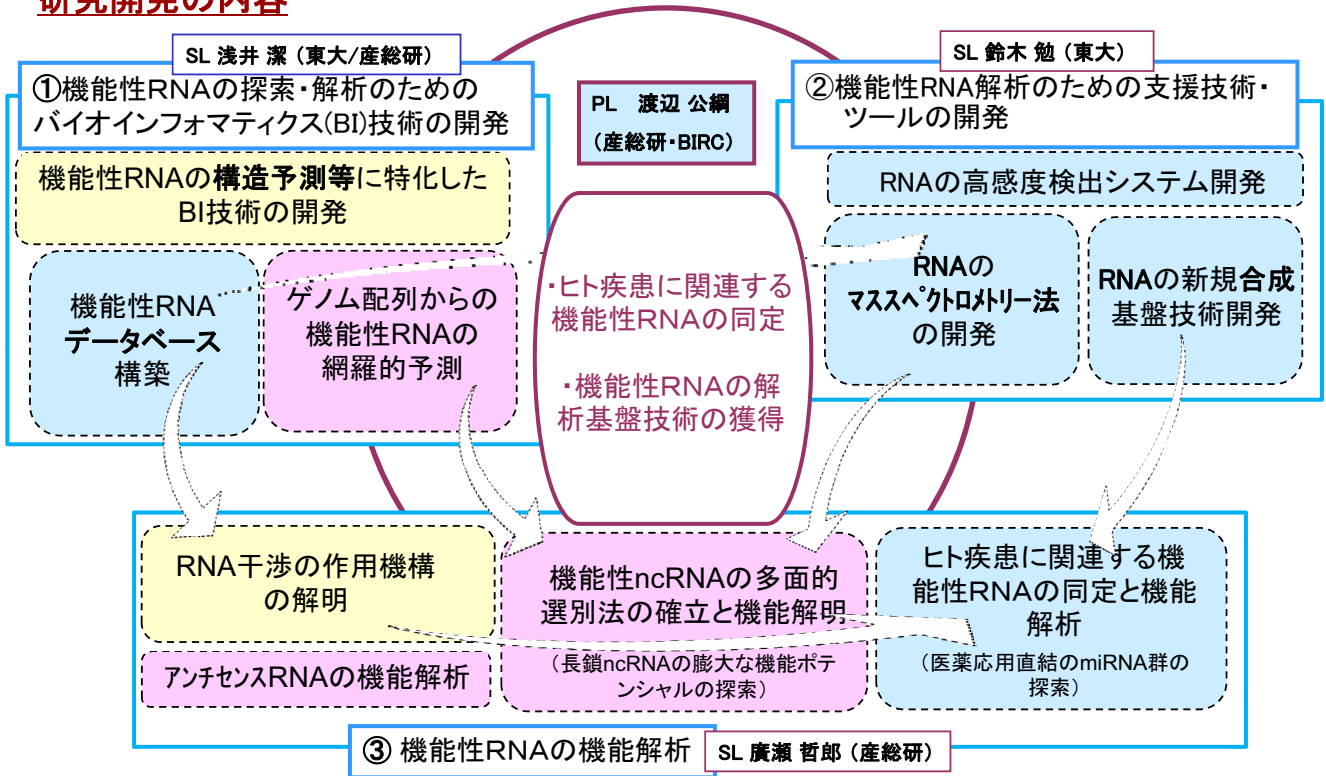
機能性RNAをハイスループット、高感度、網羅的に解析できるバイオツールを開発する。また、超微量な機能性RNAを高感度(サブフェムトモルオーダー)で直接測定することが可能な方法・手法等の開発。

研究開発項目③機能性RNAの機能の解明

ヒト疾患に関連する機能性RNA及び発生・分化などをはじめ細胞機能に重要な働きを示す数十個の機能性RNA候補の機能解析を行い、医薬品開発や再生医療等に有用な基盤知見の取得や、基盤技術の構築を目指す。

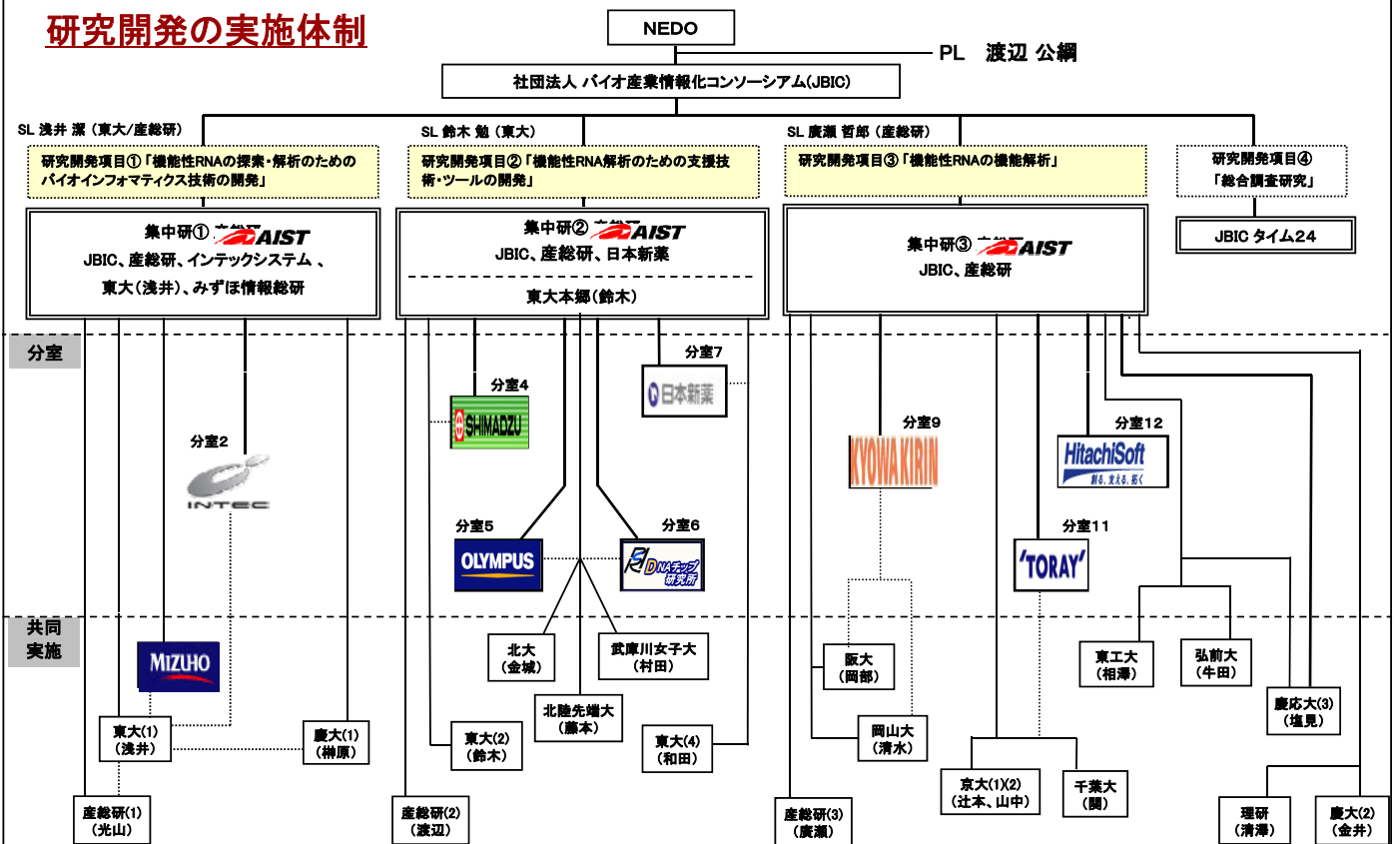
事業の計画内容

研究開発の内容

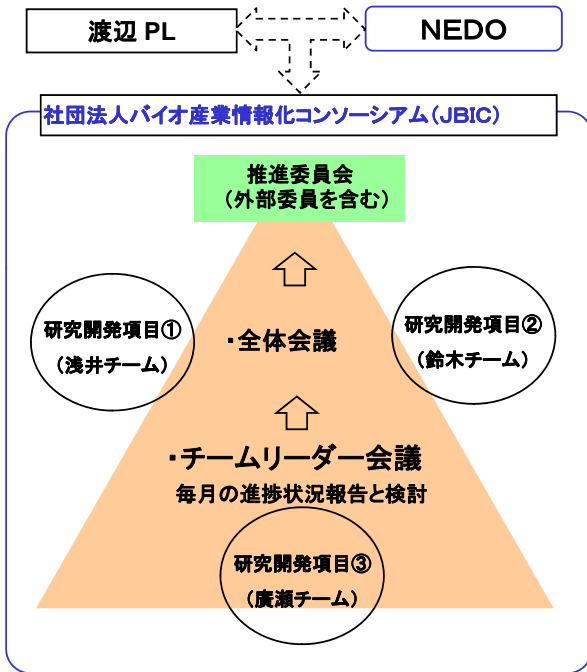


事業の計画内容

研究開発の実施体制



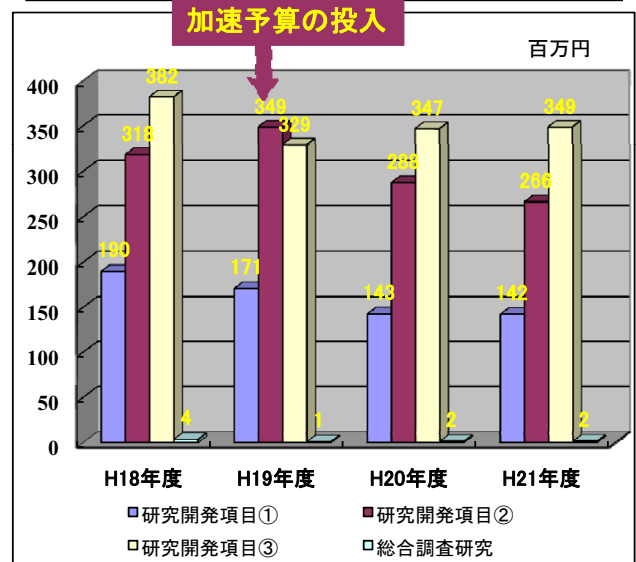
マネジメント体制



マネジメント 1: 加速予算の投入

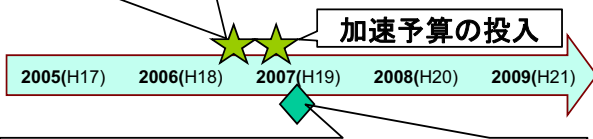
研究開発項目③ 早期に目標をクリア

超微量な機能性RNAを高感度(サブフェムトモルオーダー)で直接測定することが可能な方法・手法を開発。



マネジメント2. 自主点検と中間評価

自主点検による2テーマの整理



中間評価

【結果抜粋】 順調に研究を進めている。興味深い結果も創出しており、後半は更なる成果が期待される。

【主な改善点と対応】

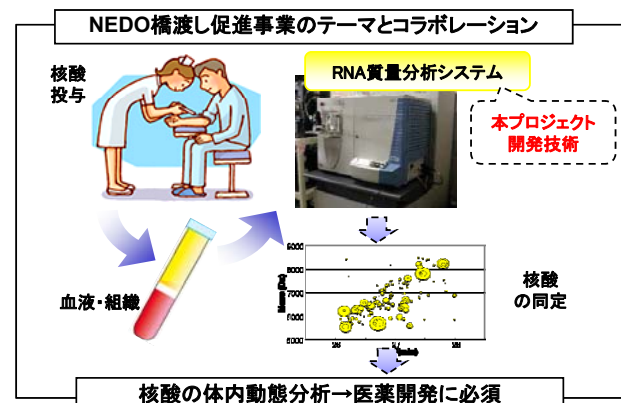
- ① バイオインフォマティクス技術については、開発した予測技術の有効性を明確にすべき。
(対応) 機能解析グループとも連携しつつ、検証実験を計画。
- ② 支援技術・ツールの開発においては、従来技術と対比した上での活用法、残された解析課題などを明確に。
(対応) 開発技術の必要性の明確化を行い、テーマを絞込み、予算を集中化。
- ③ 機能性RNAの機能解明については、良い芽を出している研究を選択し、実用化を目指した研究を行うべき。
(対応) 産業競争力に寄与する先進的な基盤技術になるテーマ、競合優位性を獲得しうるテーマに絞り込んで予算を集中化。

マネジメント3. 特許と実用化推進

○積極的な特許出願

区分年度	特許出願		主なコア技術特許
	国内	国外	
H17	1件	0件	①RNAの二次構造予測技術(アルゴリズム) ②RNAの質量分析技術 ②RNAの化学合成技術 ③RNAの生物学的ノックダウン分析技術 ③iPS細胞作成技術
H18	8件	2件	
H19	7件	6件	
H20	9件	11件	
H21	5件	7件	
小計	30	26	
計	56		

○開発技術の実用化推進



健康安心イノベーションプログラム
「機能性RNAプロジェクト」

(研究開発期間:H17年度~H21年度 5年間)

第1回 事後評価分科会

平成22年6月3日(木)

資料6-2 プロジェクトの概要説明(公開資料)

III. 研究開発成果について

IV. 実用化の見通しについて

発表者:プロジェクトリーダー

研究開発の項目

研究開発項目①

「機能性RNAの探索・解析のためのバイオインフォマティクス技術の開発」

リーダー: 浅井潔(東京大学大学院 新領域創成科学研究科 教授)

研究開発項目②

「機能性RNA解析のための支援技術・ツールの開発」

リーダー: 鈴木勉(東京大学大学院 工学系研究科 教授)

研究開発項目③

「機能性RNAの機能の解明」

リーダー: 廣瀬哲郎(産業技術総合研究所 研究チーム長)

研究開発項目①

機能性RNAの探索・解析のための バイオインフォマティクス技術の開発

最終目標

バイオインフォマティクス技術を活用して新規の機能性RNA候補を網羅的に予測し、機能性RNAデータベースを構築する。



最終目標達成のための研究目標

1. 機能性RNAに特化したバイオインフォマティクス技術の開発

二次構造を考慮したRNA配列情報解析技術の確立

2. ゲノム配列からの機能性RNAの網羅的予測

機能性RNAに特化したバイオインフォマティクス技術を活用し、
ゲノム配列全体から機能性RNAを網羅的に予測する

3. 機能性RNAデータベースの構築

機能性RNAの発見と機能解析を支援するデータベースを構築して公開する

事業原簿 2. 1. 1

事業原簿 P4

①-1 機能性RNAに特化したバイオインフォマティクス技術

集中研①、みずほ情報総研、東大1、産総研1、慶応大1

研究目標： 2次構造を考慮したRNA配列解析技術の確立

問題点

- ・ RNA配列では、2次構造を考慮しないと正確な比較・検索ができない
- ・ 2次構造予測の既存手法は精度が不十分
 - ⇒ 2次構造予測を出発点とする解析は信頼できない
- ・ 多様な潜在的2次構造を考慮したRNAの比較・検索は計算コストが膨大
- ・ 配列相補性だけでは、既知機能性RNAの正確な標的予測が不可能
 - ⇒ 2次構造的エネルギーを考慮した網羅的解析手法が必要

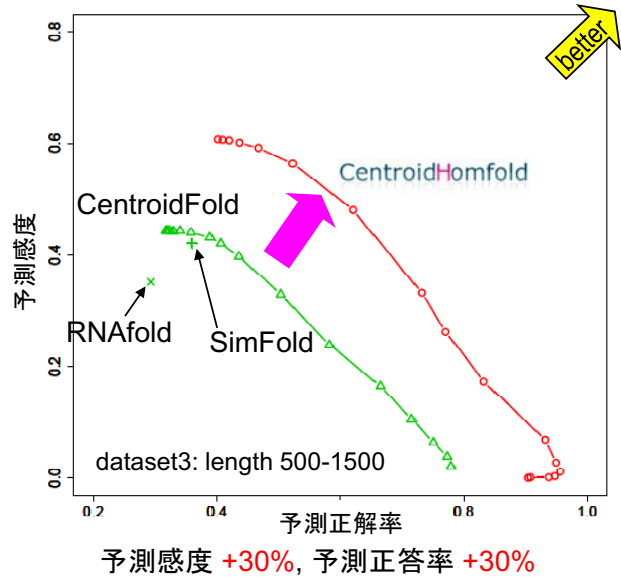
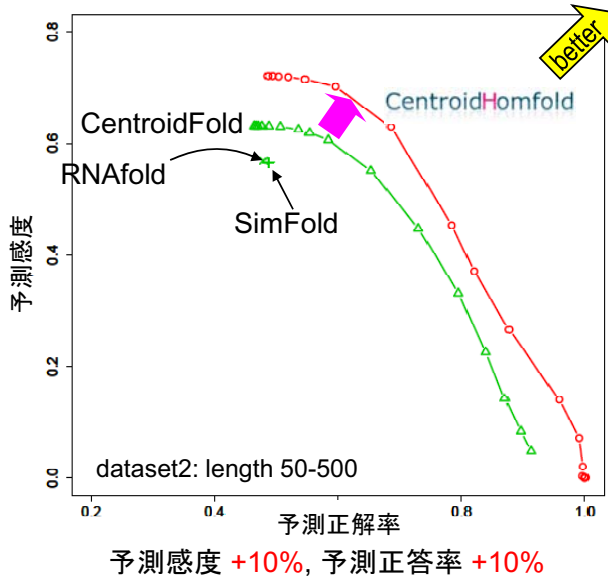
開発課題

1. 2次構造を考慮して整列・比較・検索する高速で正確な情報技術
2. RNAの構造・相互作用を網羅的に解析する情報技術

事業原簿 2. 1. 5

2次構造予測の大幅な精度向上に成功

みずほ情報総研、東大1、産総研1、集中研①

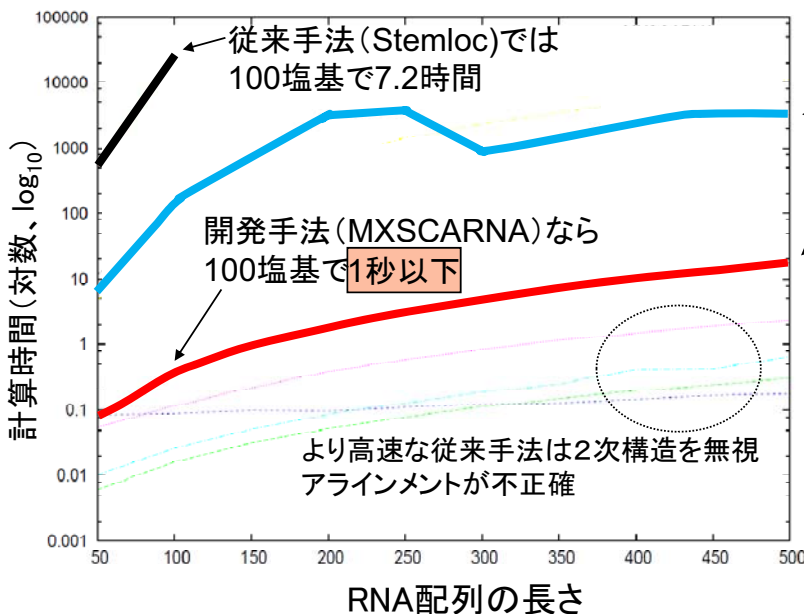


Hamada M et al., *Bioinformatics* 25(12), 2009 (ISMB 2009)

正確で超高速なRNA多重構造アラインメント手法を開発

東大1、産総研1

RNA配列5本を、アラインメントするための計算時間



500塩基のRNA

1時間 **Murlet**

Kiryu H et al., *Bioinformatics* 23(13), 2007

17秒 **MXSCARNA**

Tabei Y et al., *Bioinformatics* 22(14), 2006
Tabei Y et al., *BMC Bioinformatics* 9:33, 2008

5000塩基を超えるような、
ゲノムワイドな網羅的解析
に使用可能

当初の見込みをはるかに上回る
圧倒的な高速化に成功

転写された場合の2次構造的なアクセサビリティを ゲノム配列上で網羅的に計算する手法を開発

産総研1、東大1

機能性RNAの多くは、標的と相補鎖を組むことで機能を発揮する

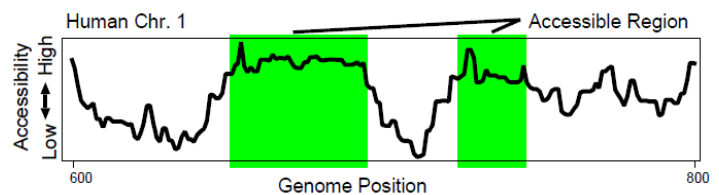
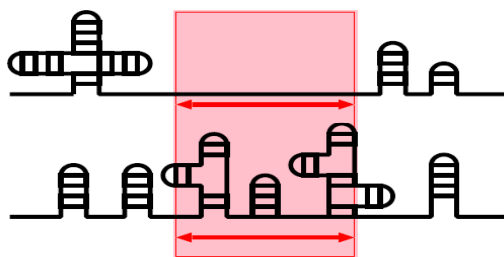
miRNA, siRNA, snoRNA...

標的部が強い自己二次構造を組むと作用できない

→アクセシビリティを計算して標的として機能するかを計算

網羅的にアクセシビリティを計算する手法を開発

機能性RNAの標的予測のための基盤技術



事業原簿 2. 1. 26

①-2 ゲノム配列からの機能性RNAの網羅的予測

集中研①、インテックシステム研究所、産総研(1)、東大(1)

研究目標: 機能性RNAに特化したバイオインフォマティクス技術を活用、
ゲノム配列全体から機能性RNAを網羅的に予測

問題点

- ・機能性RNA配列に、タンパク質遺伝子のような一般的規則性はない
⇒ 2次構造と配列両方の保存性を考慮した解析が必要
- ・tRNA以外の既知機能性RNAファミリーの新規RNA予測手法の精度は不十分
- ・機能性RNAを発見しても機能が分からなければ利用できない
⇒ 発現解析による機能性RNAの絞り込みが必要

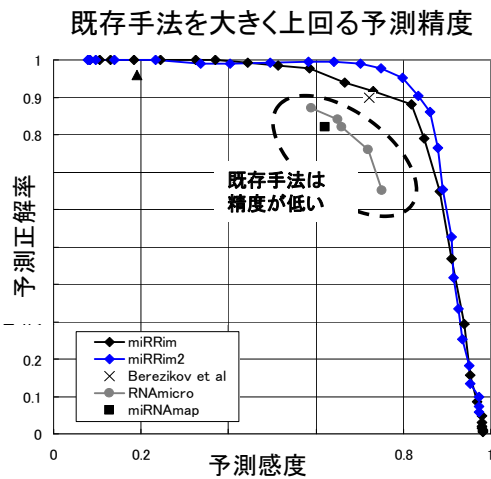
開発課題

1. 2次構造の保存性を考慮したゲノム配列の網羅的解析
2. 重要な既知RNAファミリーの新規RNA発見手法の開発
3. 発見した機能性RNA候補の発現解析

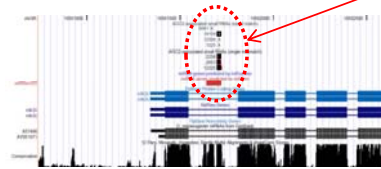
事業原簿 2. 1. 41

高精度マイクロRNA予測手法の開発に成功

インテックシステム研究所、産総研1

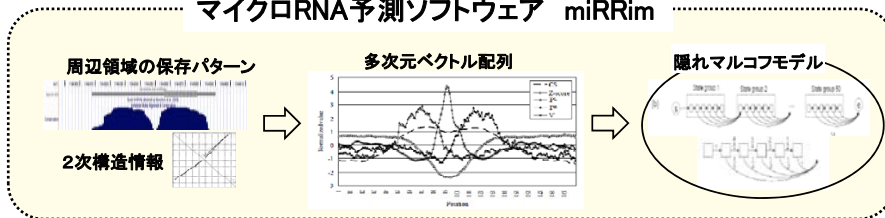


発見した新規miRNAをmirBaseに登録



- dme-mir-988
- dme-mir-995
- hsa-mir-1538

マイクロRNA予測ソフトウェア miRRim

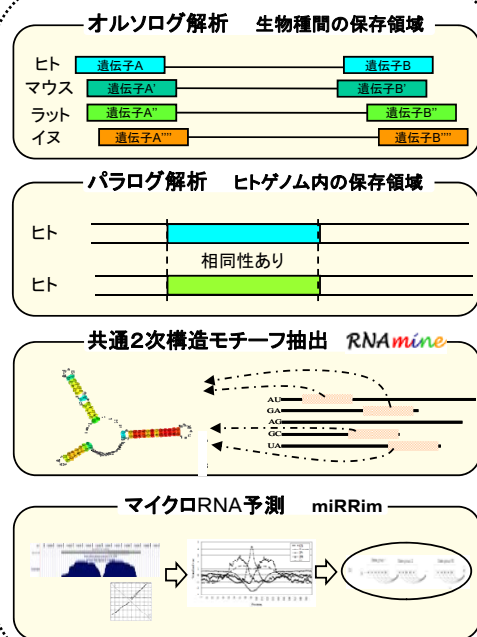


Terai G et al., *RNA* (2007) 12
特願 2006-335470

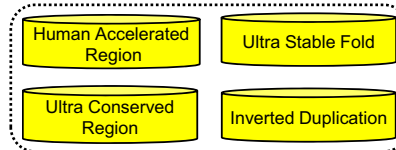
機能性RNAの網羅的予測と発現解析

インテックシステム研究所、産総研1

網羅的予測パイプライン



属性未知のゲノム因子



2,103

1433

5,538

155

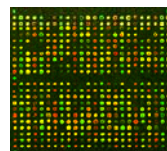
510

ヒトゲノムから予測した機能性RNA候補 約10,000領域

コントロール



680



カスタムアレイによる発現解析で高発現RNAを1500個以上発見

①-3 機能性RNAデータベースの構築

集中研①、インテックシステム研究所、産総研(1)、東大(1)

研究目標： 機能性RNAの発見と機能解析を支援するデータベースを構築して公開する

問題点

- ・ 特定の機能性RNAファミリーに特化したデータベースが乱立
- ・ 機能性RNAの配列データベースRfamはゲノムへのマッピング情報が不十分
- ・ 既存のゲノムブラウザには機能性RNAに関するアノテーションが不足
- ・ 非公開の配列データを公共データと統合して解析できる環境が不足

開発課題

1. 機能性RNAの情報を網羅した配列データベースの開発
2. 機能性RNAの情報を取り込んだゲノムブラウザの開発
3. ユーザ認証機能による非公開データの活用

配列データベースとゲノムブラウザの開発

集中研①、インテックシステム研究所、産総研(1)、東大(1)



配列データベース



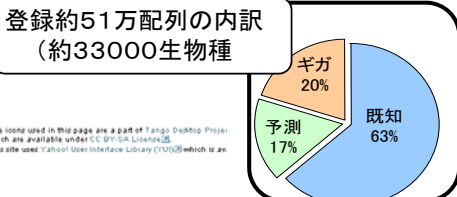
ゲノムブラウザ

Top Statistics Blast Download ncma.org Help

Home Genomes Blast Tables Gene Sorter DNA Convert Ensembl NCBI PDF/PS

SRNAdb functional interface showing search and download options. Callouts include: 配列検索 (Sequence Search), ダウンロード (Download), ヘルプ (Help), 分類一覧 (Classification List), and キーワード検索 (Keyword Search). The interface shows a search bar and a submit button.

UCSC GenomeBrowser interface showing genomic tracks and annotations. The interface includes a search bar, zoom controls, and various tracks for genomic data.



機能性RNA遺伝子	107,707
マイクロRNAと標的	2,325,800
その他のゲノム因子	182,638

Kin T et al., *Nucleic Acids Res.* 35 (DB), 2007
 Kin T et al., *Bioinformatics* 23(21), 2007
 Mituyama T et al., *Nucleic Acids Res.* 37 (DB), 2009

ユーザー認証による秘匿情報取り扱い機能

集中研①、インテックシステム研究所、産総研(1)、東大(1)

認証前

認証後

認証前は何も表示されていない

ユーザー認証機構の導入で
秘匿情報もデータベースに登録可能
インターネットからのアクセスも可能
連携に威力を発揮

認証後利用可能な情報が表示される

GIGANT: Giga-sequence Annotation system

産総研(1)

強力な情報解析能力を持たないラボでも、配列を取捨選択し、

膨大な配列情報を絞り込むことができるようになる

- ・ 転写産物の解析に特化して基本的な情報解析サービスを提供
- ・ イルミナ社GAIIとRoche FLXに対応
- ・ ヒト、マウス、ハエに対応

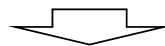
研究目標

1. 機能性RNAに特化した
バイオインフォマティクス技術の開発
2. ゲノム配列からの
機能性RNAの網羅的予測
3. 機能性RNAデータベースの構築

達成度

達成度

- ◎ 1. 世界トップレベルの、2次構造を考慮したRNA配列情報解析技術を確立
 - ・ 最高精度の超高速整列・比較・検索技術を開発
 - ・ 最高精度のRNA2次構造予測技術を開発
 - ・ 2次構造を考慮した網羅的動的計画法を開発
- 2. 約1万個の新規機能性RNA候補を発見
 - ・ 2次構造を考慮した機能性RNA発見パイプラインを開発
 - ・ 高精度のマイクロRNA予測技術を開発
 - ・ 機能性RNAのカスタムマイクロアレイを開発
 - ・ 1500個以上の高発現RNAを発現解析で同定
- ◎ 3. 機能性RNAの発見、機能解析に有用なデータベースとその利用技術を開発
 - ・ 配列データベースとゲノムブラウザを開発
 - ・ ユーザ認証機能を組み込み、非公開データを統合
 - ・ 次世代シーケンサー配列自動解析システムを構築



最終目標は達成された。

研究開発項目② 機能性RNA解析のための支援技術・ツールの開発

最終目標

機能性RNAをハイスループット、高感度、網羅的に解析できるバイオツールを開発する。また、超微量な機能性RNAを高感度(サブフェムトモルオーダー)で直接測定することが可能な方法・手法等の開発。



最終目標達成のための研究目標

1. 微量RNAを解析する技術の開発
目標: RNAをマスマスプレクトロメトリー法によりサブフェムトモルオーダーで直接測定
2. 微量RNAを計測する技術の開発
目標: 機能性RNAをハイスループット、高感度、網羅的に解析できるバイオツール
3. 微量RNAを精製する技術の開発
目標: 多検体RNA分子を全自動で精製する装置の開発
4. RNAを化学合成する技術の開発
目標: 新規合成基盤技術開発と化学分子設計

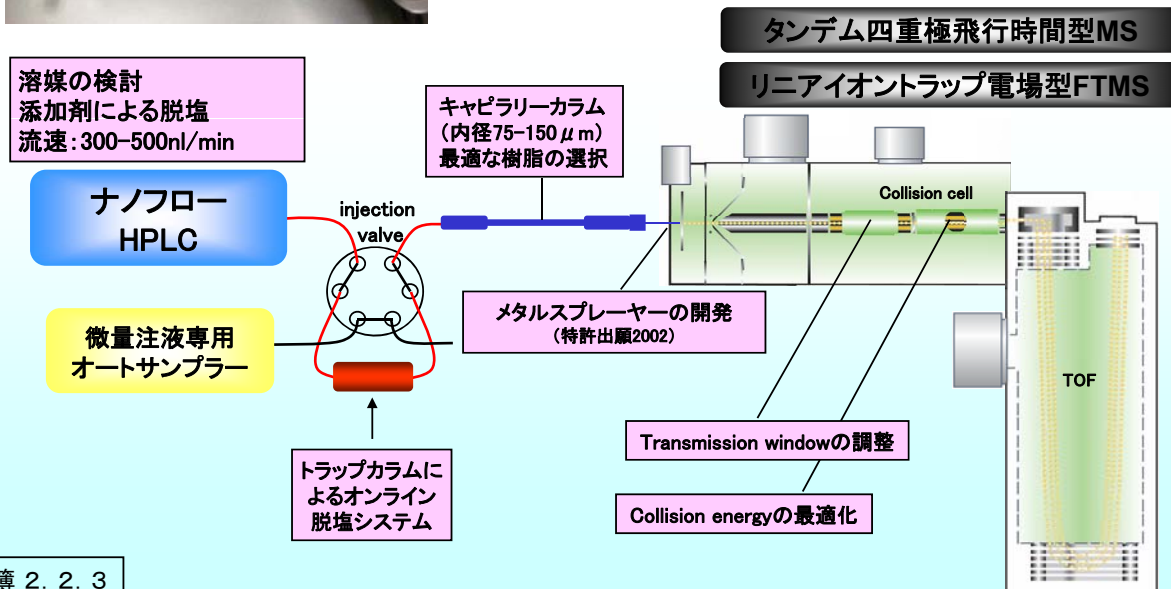
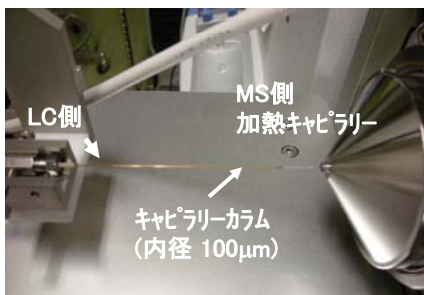
RNAマスマスペクトロメトリー (RNA-MS)とは？

- 微量RNAを直接的かつ定量的に解析する技術である
- 測定は迅速であり、診断への応用が可能
- 質量から、末端や修飾構造などの質的情報が得られる
- 質量情報から、RNA遺伝子の特定が可能(RMF法)
- 日本独自の基盤技術である

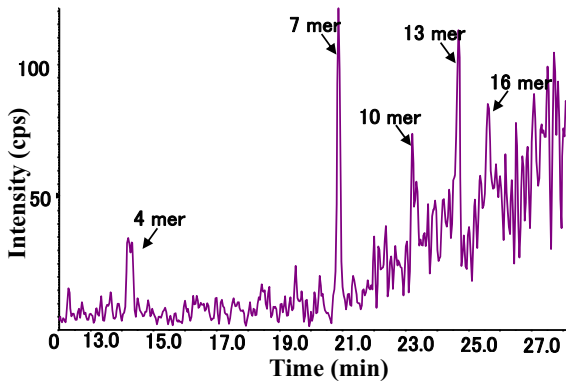


RNAサイエンスとRNAテクノロジーに貢献する

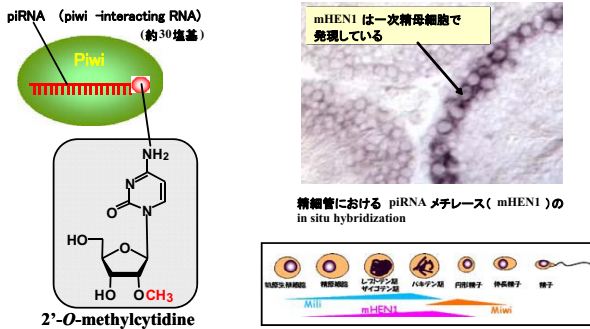
キャピラリーLC/ナノESI-MSによるRNA測定の高感度化



50アトモルの世界最高感度を達成

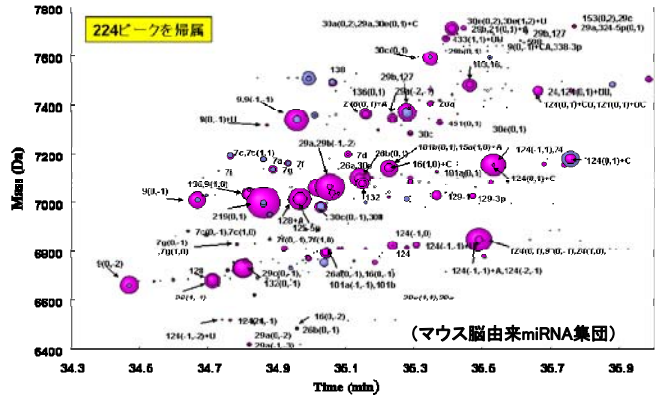


精子形成に関わるpiRNAに末端修飾を発見

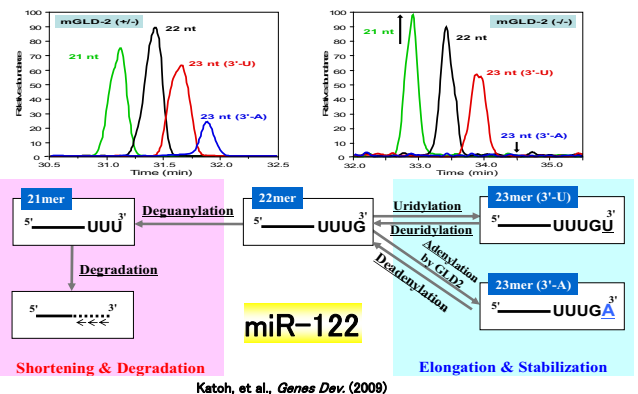


Ohara, et al., *Nat Struct Mol Biol.* (2007)

マイクロRNAのダイレクトプロファイリング



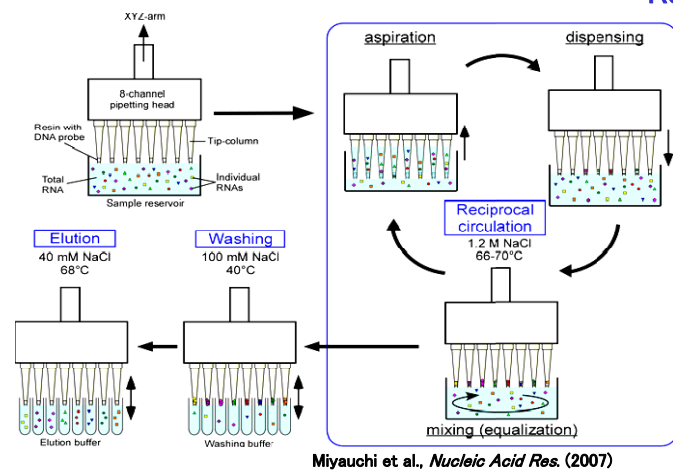
マイクロRNAの選択的安定化機構の発見



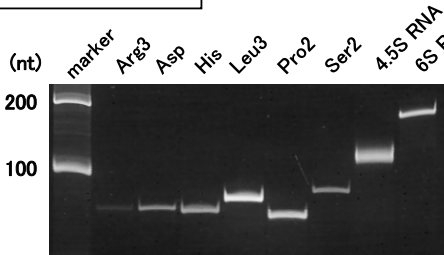
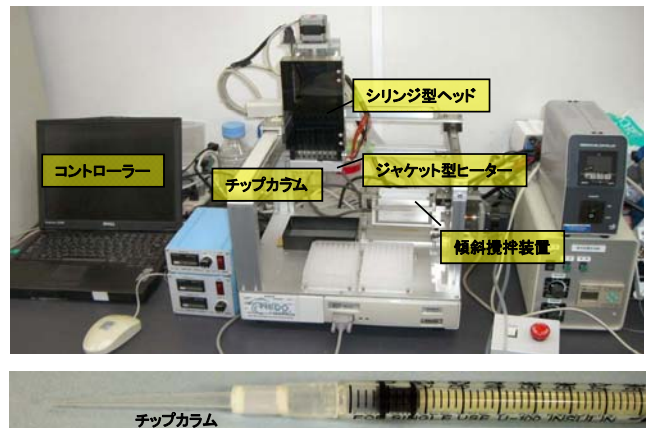
Katoh, et al., *Genes Dev.* (2009)

全自動RNA精製装置 (往復循環クロマトグラフィー)

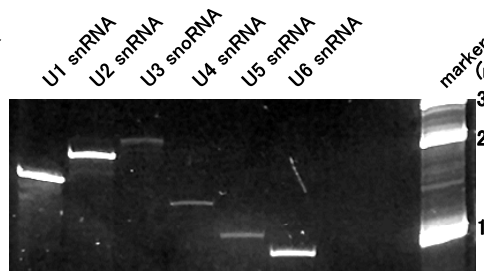
Reciprocal Circulating Chromatography (RCC)



Miyauchi et al., *Nucleic Acid Res.* (2007)

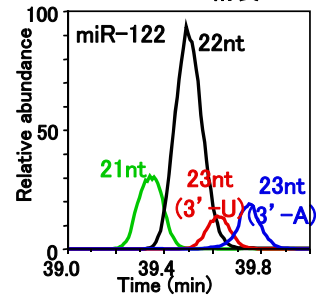


大腸菌tRNAとncRNAの精製



マウス脳由来ncRNAの精製

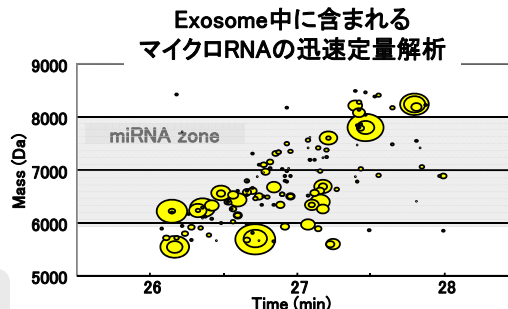
ヒトmiRNAの精製



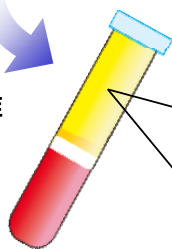
Katoh et al., *Genes Dev.* (2009)



マイクロRNAの高感度質量分析システム



血漿成分の分離



がん細胞が放出する Exosome

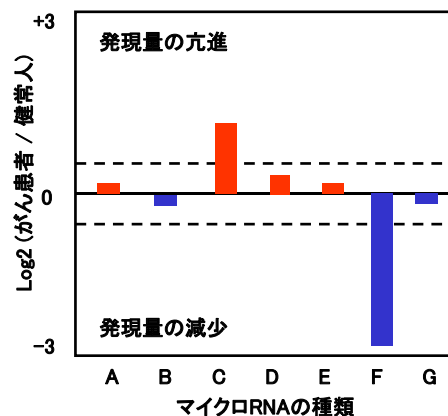


正常細胞

ガン化

ガン細胞

がん患者におけるマイクロRNAの変動



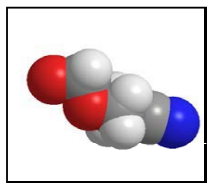
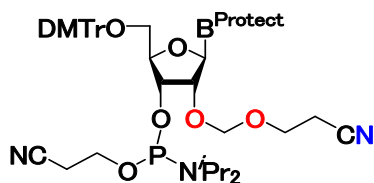
RNAの新規合成基盤技術開発と化学分子設計



1. 新規RNA合成法および原料アミダイト合成法の確立

機能性RNA解析ツールとして純度の高い化学合成RNAが必要である。我々は2-cyanoethoxymethyl (CEM) 基を新規保護基とした新規RNA合成法(CEM法)を開発した。これによりRNAを高収率、高純度で合成することが可能となり、我々は、**医薬品レベルの高純度RNAの大量合成および長鎖RNA合成に高い優位性を保持することができた。**

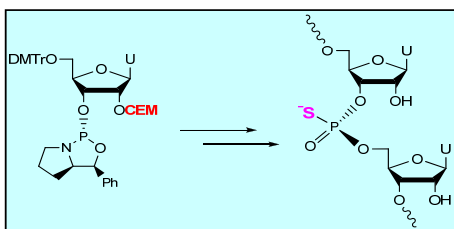
CEMアミダイト



立体障害が小さい

工業化に適したCEMアミダイト合成法を確立し、3件の特許出願を行った。現在では、キログラムスケールでのCEMアミダイト合成が可能となっている。

2. 核酸修飾による機能性RNAの化学合成



CEM法を用いてリン酸骨格部分へ修飾を導入した核酸の合成研究を行った。ホスホロチオエートRNAの立体選択的合成とボラノホスフェートRNAの合成研究を行い、核酸の親和性を現すTm値を測定することにより、どちらの修飾体も片方の立体異性体がRNAに対してより親和性が高いことを示した。今後、プロジェクトの成果の発展としてこれらの修飾をオリゴマーに組み込み新規機能を保持するRNAオリゴマーの合成を行いたいと考えている。

研究開発項目② 目標達成まとめ

研究目標

1. 微量RNAを解析する技術の開発

目標: RNAをマスマスペクトロメトリー法によりサブフェムトモルオーダーで直接測定

2. 微量RNAを計測する技術の開発

目標: 機能性RNAをハイスループット、高感度網羅的に解析できるバイオツール

3. 微量RNAを精製する技術の開発

目標: 多検体RNA分子を全自動で精製する装置の開発

4. RNAを化学合成する技術の開発

目標: 新規合成基盤技術開発と化学分子設計

達成度

達成度

- ◎ 1. RNAマスマスペクトロメトリー (RNA-MS) を開発しサブフェムトモルでの直接解析に成功。さらに、安定同位体標識を用いた絶対定量の技術を確立した。
応用 ・miRNAのハイスループットな直接プロファイリングに成功。
・ICE法を確立しイノシン化部位の網羅的同定に成功。
- 2. MPEX法を用いたmiRNAアレイの開発に成功した。
- ◎ 3. 往復循環クロマトグラフィーを考案し全自動RNA精製装置の開発に成功した。実用化レベルに達している。
- ◎ 4. CEMアミダイト法を確立し、高効率かつ高純度な長鎖RNAの化学合成を確立した。

最終目標は達成された。

研究開発項目③ 機能性RNAの機能の解明

最終目標

ヒト疾患に関連する機能性RNA及び発生・分化などをはじめ細胞機能に重要な働きを示す数十個の機能性RNA候補の機能解析を行い、医薬品開発や再生医療等に有用な基盤知見の取得や、基盤技術の構築を目指す。

最終目標達成のための研究目標

1. 数十個の機能性RNA候補の機能解析

癌、アレルギー疾患、再生医療関連モデル細胞からのmiRNAの取得と、有用な機能性miRNAの選別、機能解析を実施。

2. 基盤知見の取得

長鎖ncRNAの細胞内挙動、結合因子などの基盤情報の取得、低分子ncRNAの新規機能の解明を実施

3. 基盤技術の構築

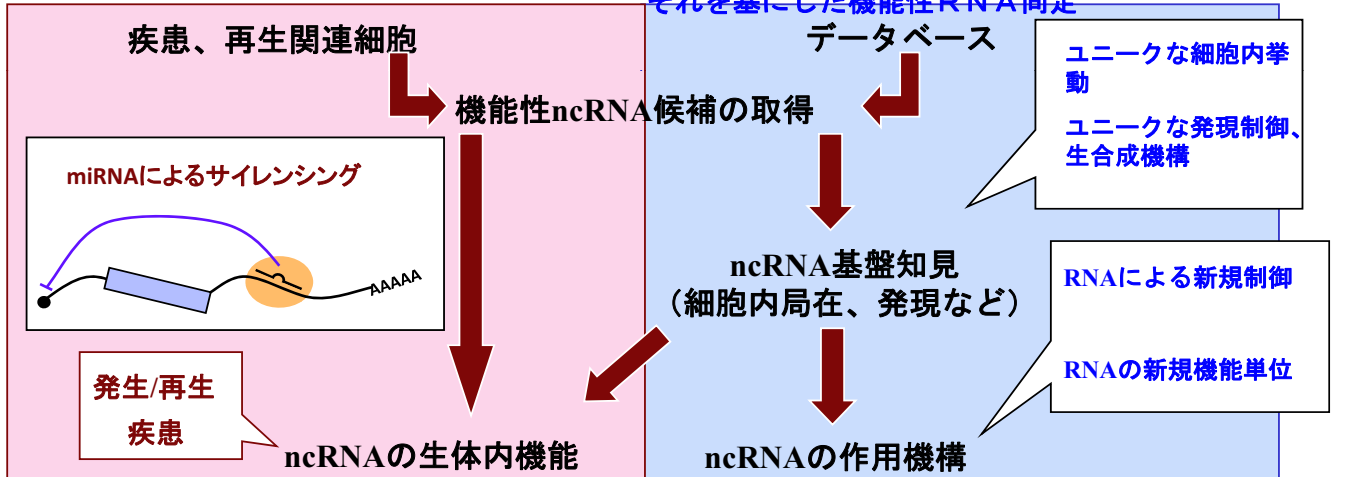
ncRNAの特質に合致したオリジナルな解析系の構築、疾患関連ncRNA、疾患関連相互作用因子の同定のための実験系の構築

機能解析グループの研究目標

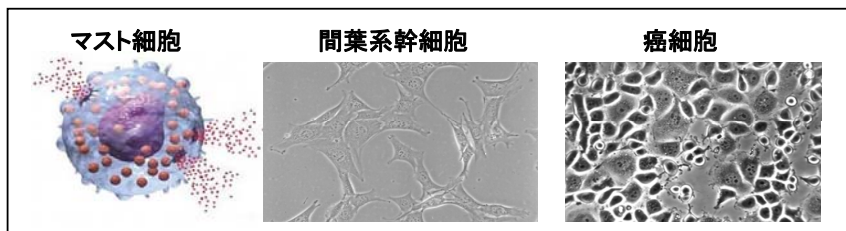


③-1. ヒト疾患に関連する機能性RNAの迅速で高効率な同定

③-2. 機能性RNAに関する基盤的知見の獲得とそれを基にした機能性RNA同定

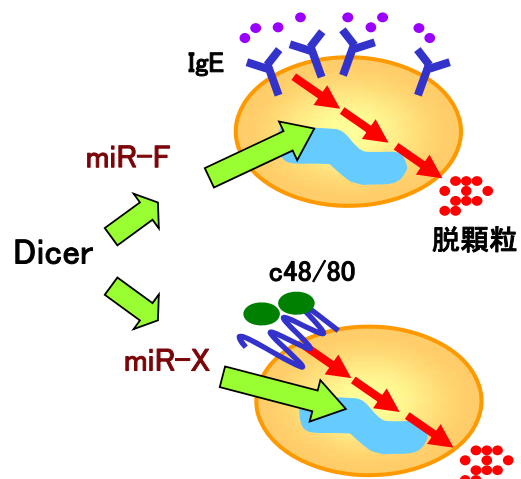
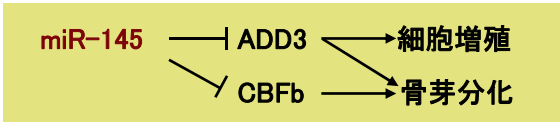
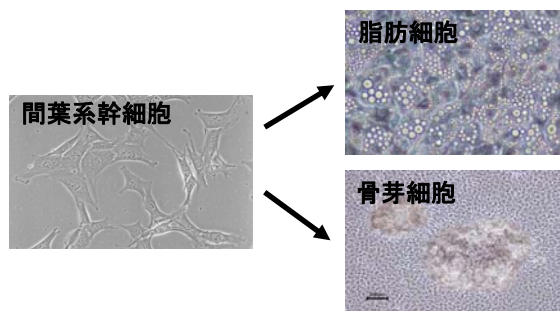


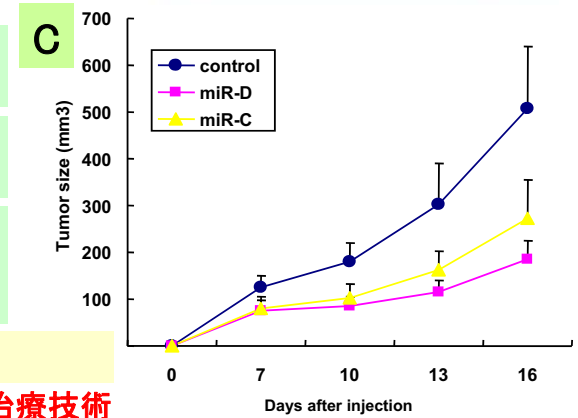
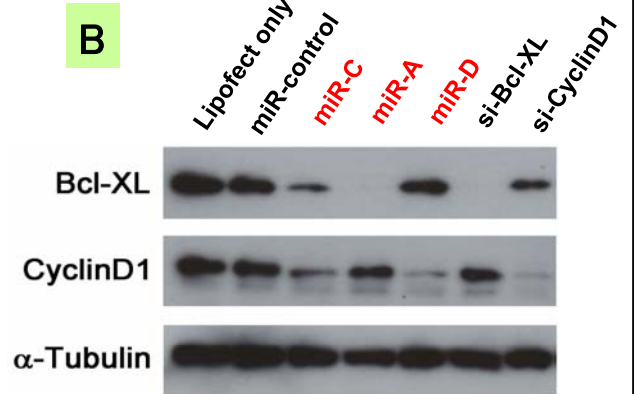
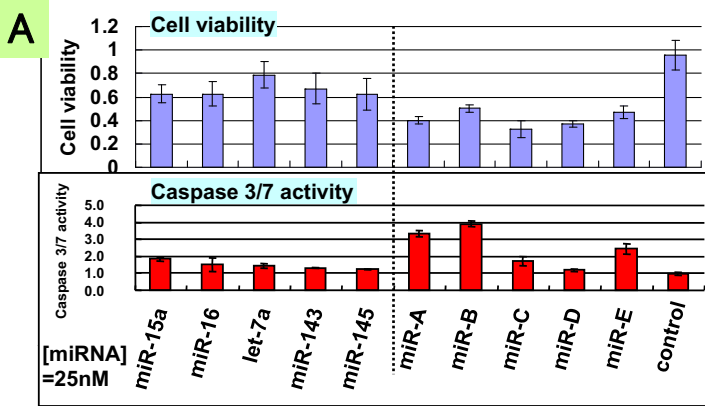
有用モデル細胞における機能性miRNAの解析 KYOWA KIRIN



➡ >1300種の新規miRNAの同定 物質特許出願(2006.12)

➡ miRNAの新規機能同定





A. 癌との関係が公知なmiRNAより抗細胞活性の強いmiRNA(協和新規含む)を多数見出した

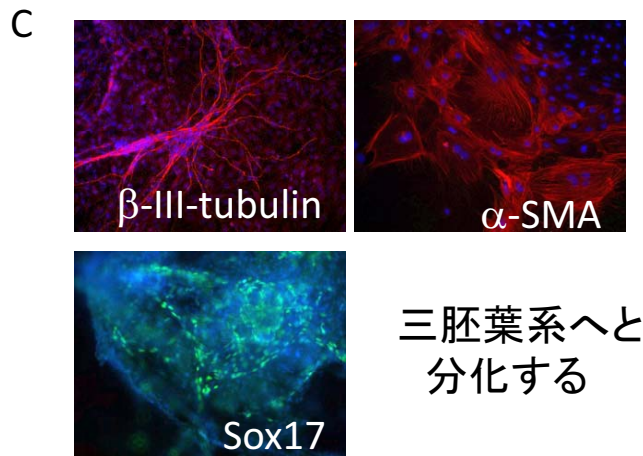
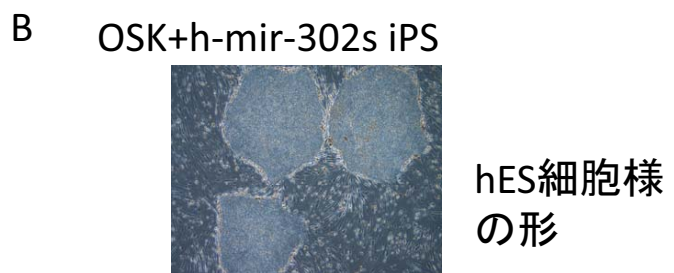
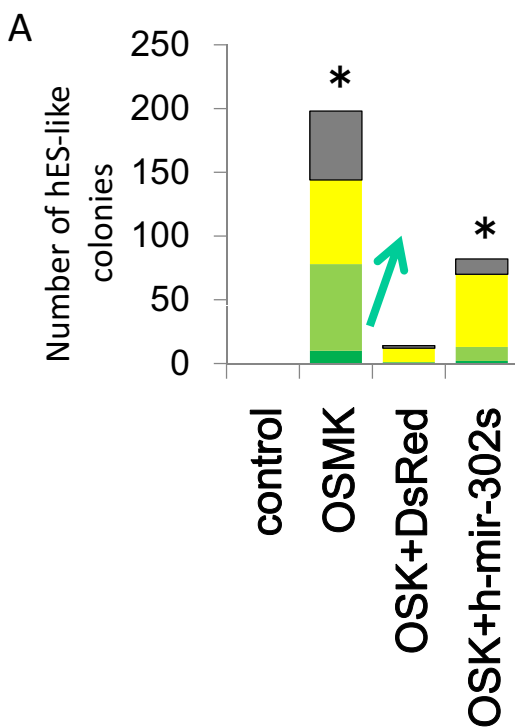
B. *In silico* 予測と実験により標的遺伝子を同定、複数の癌関連遺伝子を標的とするものあり

C. 増殖抑制 miRNAを導入したヒト大腸癌細胞をヌードマウスに移植、腫瘍増殖の抑制を確認、腫瘍部のmiRNA発現は16日まで継続を確認

細胞の増殖を制御する核酸: WO2009/044899

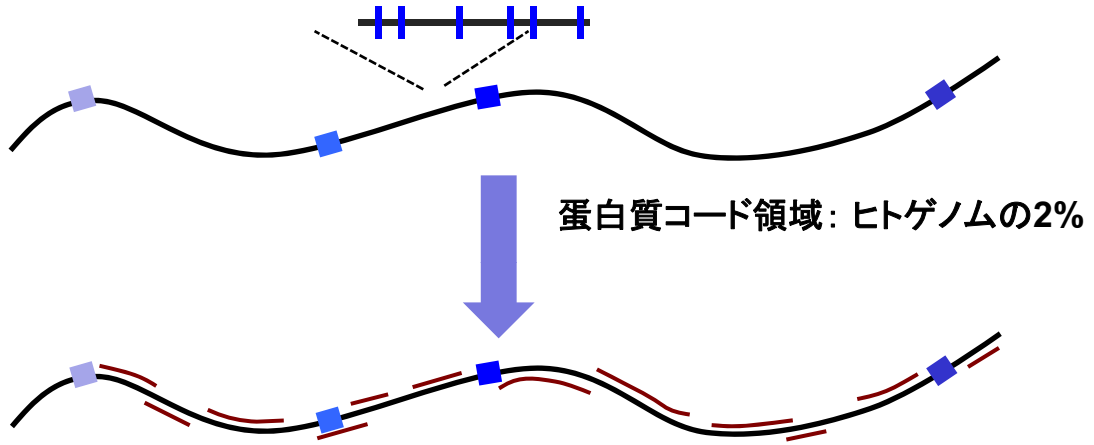
miRNAによる新たな癌治療技術

ヒト線維芽細胞からのiPS細胞の樹立の効率を上昇させるmiRNAを同定した



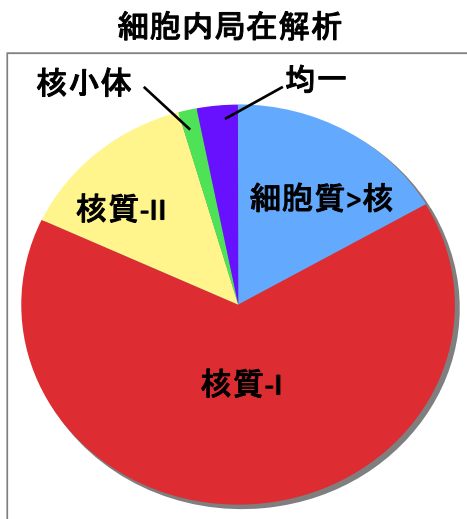
③-2. 機能性RNAに関する基盤的知見の獲得とそれを基にした機能性RNA同定

ゲノムから産生される機能不明な長鎖ncRNAに関する 基盤知見の収集



**Noncoding RNA = 機能性RNA
= dark matter**

2つの選別指標によるncRNAの基盤特性

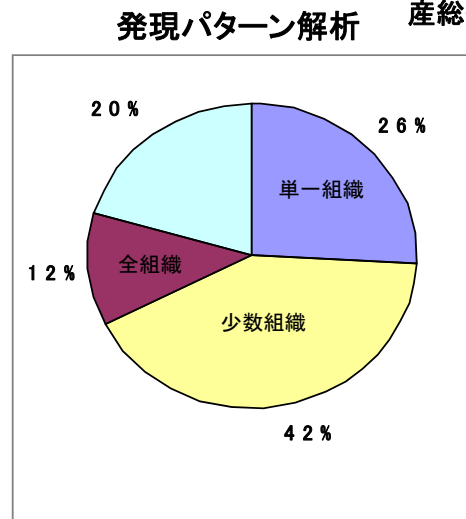


産総研グループ

>70種の核内局在ncRNA
細胞質ncRNA → NMD分解
(Ideue et al., Genes & Dev 2007)

弘前大・牛田グループ

60種の線虫のncRNA (核局在)
(Hokii et al., Gene 2006)



産総研グループ

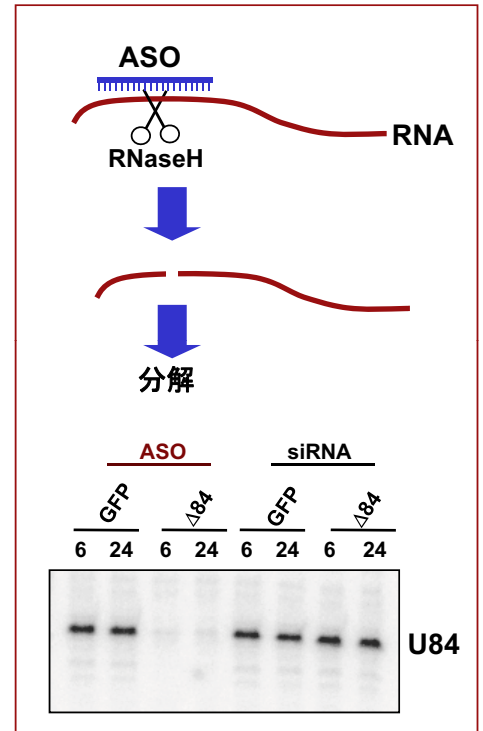
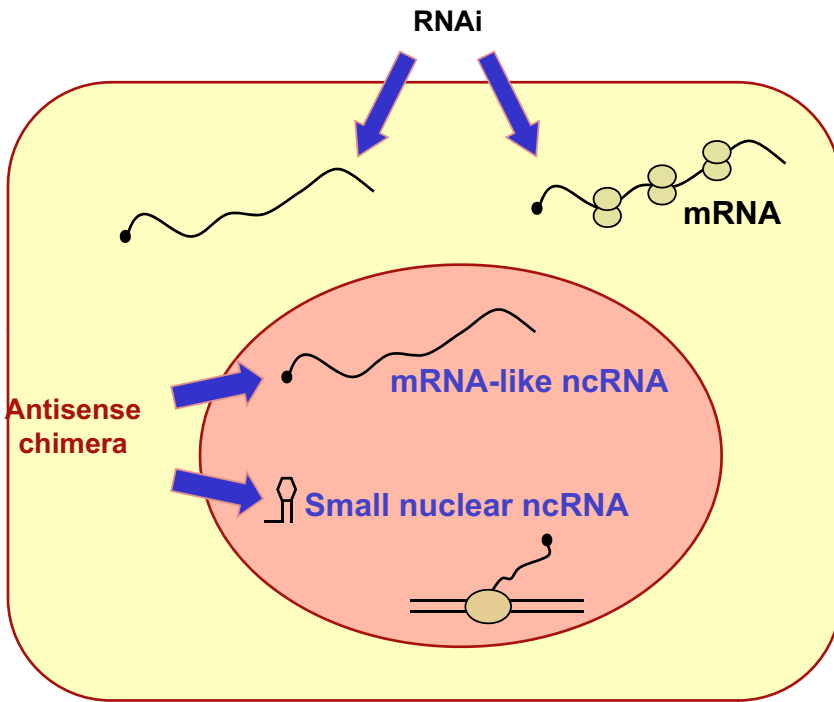
~100種の組織特異的ncRNA
(Sasaki et al., BBRC 2007a, b)

東工大・相澤グループ

>10種の間葉系幹細胞の分化誘導
に伴って発現変動するRNA

(Kikuchi et al., NAR 2009)

核内ncRNAの解析系の開発：核内RNAノックダウン法

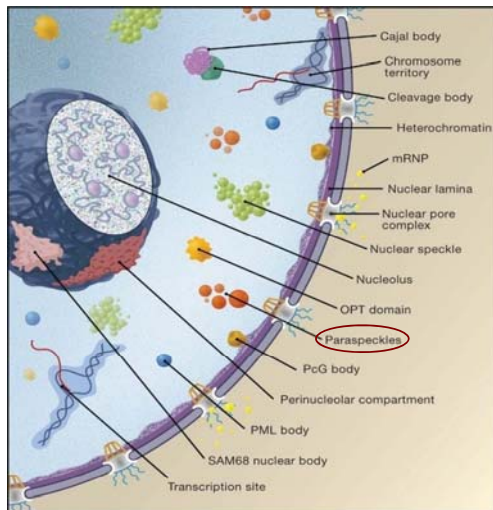


50種類以上のncRNAをノックダウン、10以上の細胞株で実施可能。

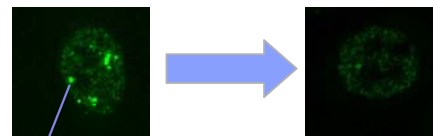
特許出願済(特開2009-171895)
Ideue et al., RNA 2009

事業原簿 2. 3. 72

細胞内の「形作り」に関わるncRNAの発見

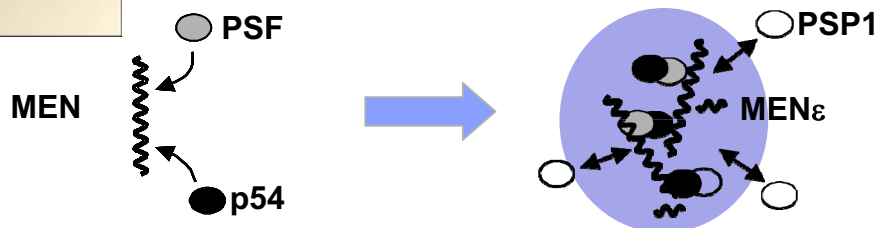


核内ノックダウン法による
MEN / ncRNAの分解



パラスペックル

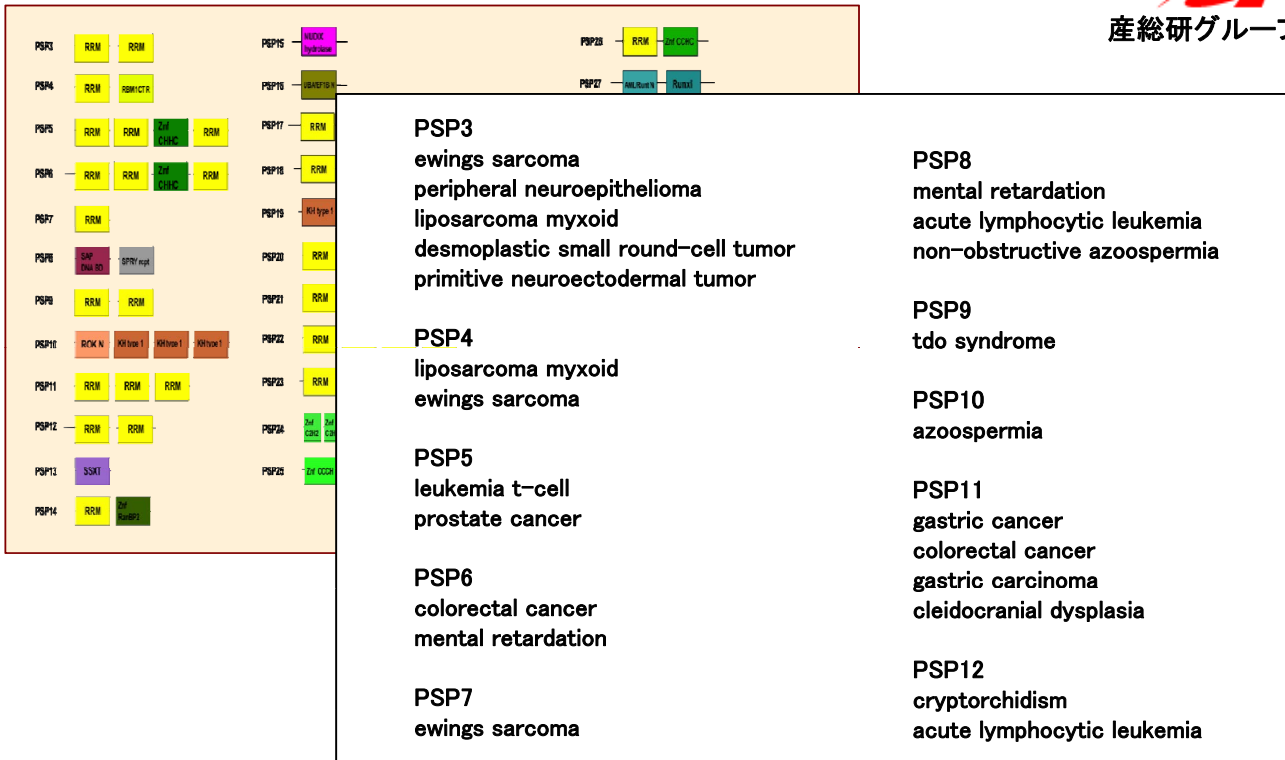
MEN / : architectural RNA



Sasaki et al., PNAS 2009

事業原簿 2. 3. 73

長鎖ncRNAと共局在する疾患関連パラスペックルタンパク質



事業原簿 2. 3. 77

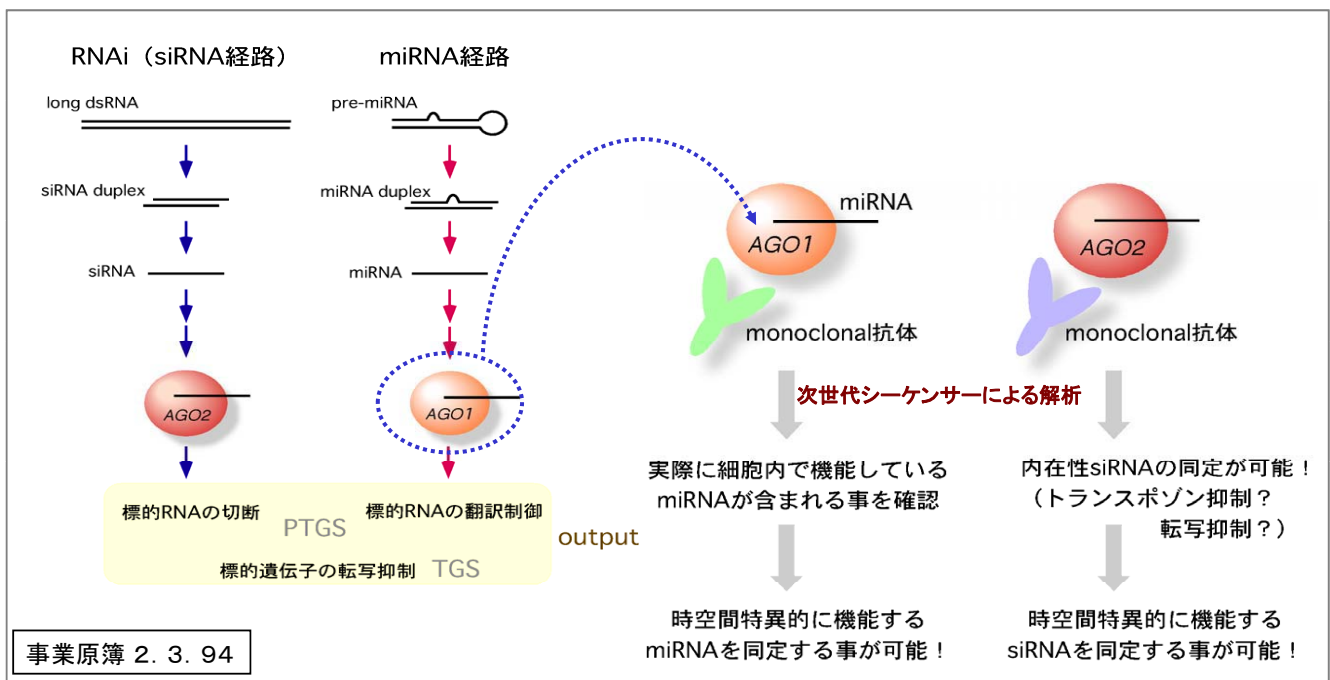
長鎖ncRNAを介した疾患タンパク質機能の制御の可能性

RNAサイレンシングにおけるArgonaute(Ago)蛋白質の役割

慶應大グループ

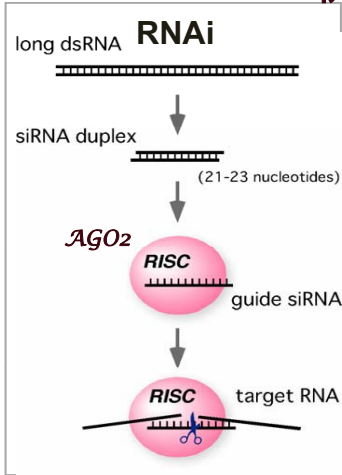
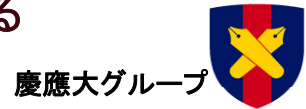


生体内に存在するmiRNA以外の低分子ncRNAの機能を解明することによって、全く新しい機能性RNAの機能基盤を確立する。

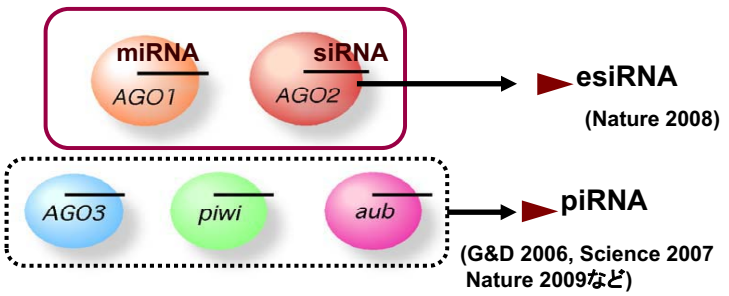


事業原簿 2. 3. 94

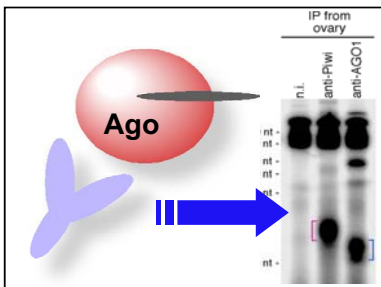
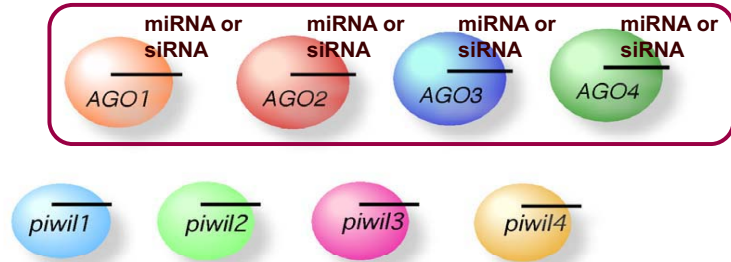
Argonaute(Ago)ファミリーと相互作用する新規低分子機能性RNAの発見



Drosophila



human



- ▶ ヒトにおけるAgo結合miRNAの解析
- ▶ RISC複合体の生合成経路の新知見

ゲノム安定化の維持に働く低分子ncRNAなどの基盤知見

事業原簿 2. 3. 95

アンチセンスRNAの機能解析

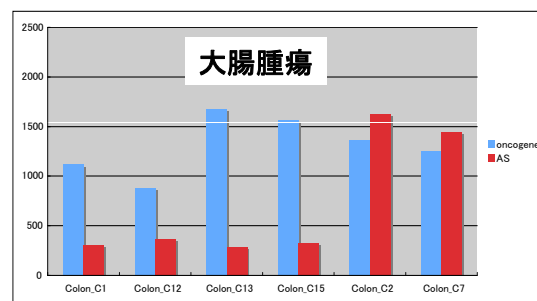
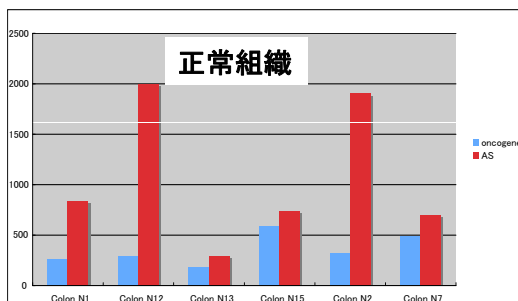


理研グループ

・通常のcDNA/ゲノム解析では認識されないアンチセンスRNAを含めたアンチセンスRNAの解析手法・マイクロアレイプラットフォーム

→ 特許出願中(特願2007-146341)、アレイ受託会社にライセンス

・上記のマイクロアレイプラットフォームを使用し、ヒト癌で特異的にセンス-アンチセンスペアの割合が変動するアンチセンスRNAを同定した。→ **新しい視点の診断マーカー**



・新規サイズ(60-100nt)の低分子RNAの発見

→ 全く新しいタイプのRNAであり、トランスクリプトーム中に普遍的に存在する。

・データのビューワー化

研究開発項目③ 目標達成まとめ

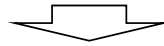
研究目標

1. 数十個の機能性RNA候補の機能解析
癌、アレルギー疾患、再生医療関連モデル細胞からのmiRNAの取得と、有用な機能性miRNAの選別、機能解析を実施
2. 基盤知見の取得
長鎖ncRNAの細胞内挙動、結合因子などの基盤情報の取得、低分子ncRNAの新規機能の解明を実施
3. 基盤技術の構築
ncRNAの特質に合致したオリジナルな解析系の構築、疾患関連ncRNA、疾患関連相互作用因子の同定のための実験系の構築

達成度

達成度

- 1. 間葉系幹細胞分化、マスト細胞の脱顆粒、癌細胞増殖を制御する10個以上のmiRNA(協和発酵キリン)
- ◎ 1. 脳下垂体由来のホルモン合成を制御するmiRNA(阪大)
- 1. iPS細胞の作出効率を上げるmiRNA、細胞分化制御miRNA(京大)
- 2. 核内構造体の形成を行う長鎖ncRNA(産総研)
- 2. 細胞周期制御に関係するncRNA(産総研)
- ◎ 2. 癌、白血病の発症と連関して機能するncRNA(産総研)
- 2. ncRNAと相互作用する疾患関連タンパク質(産総研)
- 2. 幹細胞分化を制御する小ペプチドコード転写物(東工大)
- 2. 生殖細胞のゲノム安定性に関する数千種類のpiRNAと新規生合成経路(慶應大)
- 2. 体細胞のゲノム安定性に関する数千種類のesiRNAと新規生合成経路(慶應大)
- ◎ 3. 核内ncRNA解析技術(産総研)
- ◎ 3. 低分子RNA解析のための高品質抗体(慶應大)
- 3. センス-アンチセンスペアの発現検出系(理研)



最終目標は達成された。

論文、著書、特許、報道、講演

添付資料5

平成17年8月～平成22年2月

論文*	総説、著書	特許	報道	講演
160	101	56	29	647

* 査読有り

主な特許出願

PTC/JP2007/052369	RNA配列情報処理装置	特願2006-210439	核酸保護基の導入方法
特願2006-335470	マイクロRNA検出装置、方法およびプログラム	特願2007-011813	リボ核酸化合物の製造方法
特願2006-194780	質量分析によるゲノム上でRNA配列を同定するシステム	特願2006-238459	新規核酸
PCT/JP2006/315271	往復循環クロマトグラフィーを用いた生体高分子の単離方法	特願2006-295113	間葉系幹細胞の増殖および/または分化制御剤
		特願2006-339997	新規核酸

IV. 実用化の見通しについて

研究開発項目①

事業原簿 P15

40/42

早期の実用化が見込まれる成果

- **2次構造を考慮したRNA配列情報解析技術**
RNA相互作用解析、miRNAとその標的予測
⇒ 核酸医薬開発の情報解析ツール [応用開始]
- **機能性RNAのカスタムマイクロアレイ** [知財化検討中]
機能性RNAの発現情報解析
⇒ 核酸医薬開発の機能解析ツール
- **機能性RNAデータベース＋次世代配列解析**
RNA配列DB、ゲノムブラウザ、次世代配列自動解析システム
⇒ 核酸医薬開発の情報基盤

早期の実用化が見込まれる成果

- ・ RNA-MSと情報解析技術 [東大TLO] (H22年度～)
⇒ 世界標準を志向した核酸医薬の薬物動態
- ・ RNAの全自動精製技術 [東大TLO] (H22年度～)
⇒ RNAの受託精製、精製したRNAの商品化
- ・ miRNA用 高感度マイクロアレイ [DNAチップ研究所]
⇒ 製品化に向けた検討
- ・ 高品質で安価なRNA化学合成法 [日本新薬]
⇒ 「研究用試薬」として販売開始 (H19年度)
将来は、RNA医薬品製造の世界標準に！

実用化が見込まれる成果

- ・ miRNA機能を利用したアレルギー疾患治療技術 [協和キリン]
- ・ miRNA機能を利用した癌治療技術 [協和キリン]
- ・ miRNA機能を利用したiPS細胞の効率良い作出技術 [京大]
- ・ 長鎖ncRNA、アンチセンスRNAの診断マーカー利用 [産総研、理研]