

早稲田大学 理工学術院／ナノ・ライフ創新研究機構
浜田道昭 教授

人工知能などの情報科学や数学、統計学、物理学、化学などのさまざまな知見を駆使して、生物学、生命科学、医学、薬学(創薬)分野の諸問題を解決することを目指す。2023年4月から日本バイオインフォマティクス学会副理事長を務める。2017年科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞。



データを駆使して、RNAの機能解明に挑む

私たちの体がどのように成り立ち、機能しているのかという古くから続く疑問に対し、多くの研究者が実験や測定を繰り返しながら、知見・データを蓄積してきました。特に近年では実験機器や計測機器の進歩が著しく、非常に詳細なデータが大量に得られており、そのすべてを活用できているわけではないという現状があります。そこで私たちは、蓄積され今後も増えていくであろうビッグデータを分析して新しい生物学の知見を見出し、医学や創薬へ応用するためのデータ駆動型生命科学研究の推進に向け、バイオインフォマティクスの理論・アルゴリズム・ツールを開発しています。

私たちの研究対象の基軸は、リボ核酸(RNA)です。分子生物学の基本的原理とされるセントラルドグマでは、DNAに書き込まれた遺伝情報からRNAが合成(=転写)され、転写されたすべてのRNAから様々なタンパク質が合成(=翻訳)されて、細胞内で様々な働きを担っている、と考えられてきました。しかし近年では、タンパク質に翻訳されないままに細胞内で機能しているRNAであるノンコーディングRNA(ncRNA)が多く発見されています。ヒトの場合、タンパク質に翻訳されるRNA(mRNA)は2万程度と考えられていますが、その数をはるかに超えるncRNAがあるとも言われています。さらに、当初は、分子数が小さいものが主流でしたが、最近では、特にヒトのような高等生物の細胞で分子数の多いncRNA(long-ncRNA;lncRNA)が存在することも分かってきました。lncRNAの中には、がんや神経変性疾患などの疾病に関係しているものがあることも明らかになっています。ですから、未解明のncRNAの機能を、データ分析手法で効率的に明らかにすることで、医学や創薬にも貢献できるのではないかと考えています。

相互作用を考慮したRNAの機能解明

私たちの研究の特徴として、分子間相互作用に着目した解析を進めていることが挙げられます。体内で働いている分子は、単独ではなく細胞内で協調しながら機能を果たしています。そのため、あるncRNAの機能を調べる場合、どのようなパートナーと一緒に働いているのかということを見る必要があるのです。多種多様な組み合わせが考えられますので、これを実験でひとつひとつ確認していくことは現実的ではありません。そこで私たちは、RNA同士の相互作用を計算科学で網羅的に見つけ出すようなアルゴリズムを考案しました。臨床で使用されている抗がん剤が効果を発揮しない事例の分子的なメカニズムを解明するなど、応用面での成果も得られています。分子的なメカニズムが分かれば、どうしたらその働きを活性化させたり、あるいは阻害したりできるか、ということを考えるフェーズに移行することができます。実際に創薬に至るには、まだいくつもハードルがありますが、スタートラインに立つところまでは来ていると考えています。

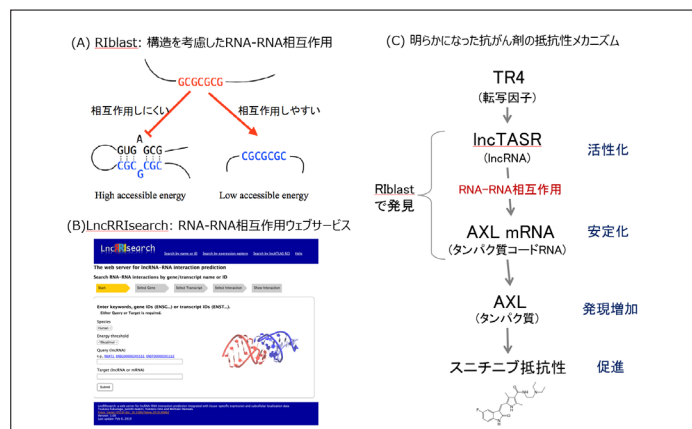


図1 Ribblastで予測するRNA-RNA相互作用(A)。 Ribblastをもとに構築したWebサービス(B)。 Ribblastを用いて明らかになった抗がん剤の抵抗性メカニズム(C)。

RNAを活用した創薬への貢献

現在の医薬品開発の現場では、創薬プロセスの長期化と高コスト化が大きな課題となっています。また、現在主流の低分子化合物薬では対応できないターゲットが多く存在しており、この領域の高効率な創薬技術への期待が高まっています。そこで私たちは、大きく二つのアプローチで創薬に貢献し得る技術開発を進めています。

ひとつめは、低分子化合物をRNAに置き換えるRNAアプタマーの創薬研究です。RNAは低分子化合物よりは分子量が大きく、もうひとつの次世代薬とされる抗体医薬よりも分子量が小さいため、これらの中間領域をカバーする薬として期待できます。現在RNAアプタマー医薬品はまだ世の中に2種しかありませんから、多様なターゲットに対応し得るRNAアプタマーを効率的に見つけたり、同じ機能をもった分子を人工的にデザインしたりできる手法を開発しています。分子デザインに関しては、計算機で現実的なレベルのものだけを出力させることは可能ですが、その制限下では手堅く同じようなものしか生成できません。せっかく人間の脳ではないものに「考えて」もらうのですから、突拍子もないようなものも含め、多様性を残した出力が得られるように設計を考えています。

ふたつめは、今後ncRNAに関係するような疾患がさらに多く見つかるだろうという予想のもと、多くの医薬品がターゲットとしているタンパク質のかわりにncRNAをターゲットにする研究です。こちらは、RNAアプタマーよりも新しい試みで、数年前から国のプロジェクトが立ち上がったばかりです。ncRNAをターゲットにする場合に必要となるような情報、データを集めて基盤となるデータベースを作り始めたところです。

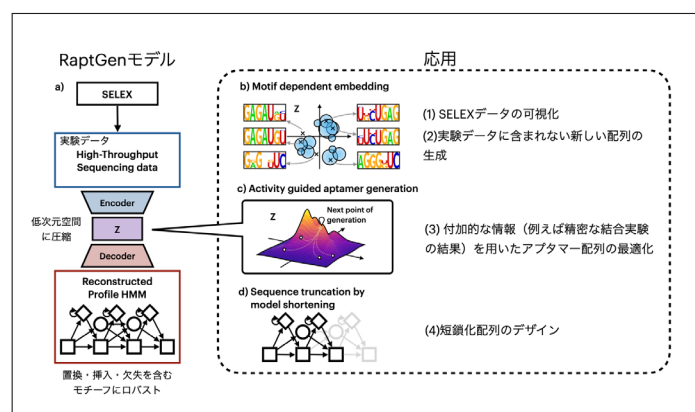


図2 RaptGenのモデル(左)とその応用(右)

実験系研究者とともに100年先まで役立つ技術を

私たちは、計算機を用いて研究を行っており、実験系を持っています。データベースを構築する際のベースとなる大規模データ取得や、アルゴリズムやツールを開発した際の検証などで、必ず実験系の共同研究者に頼ることになります。しかしながら、どちらかが一方的に頼るのではなく、お互いにwin-winになれるようなテーマで進められ

ることが理想的だと考えています。パートナーは大学が多いのですが、ベンチャーを中心に、企業との共同研究も進めています。企業や研究所からの社会人博士学生も多く受け入れていきます。また学外だけでなく、学内の異なる分野の先生との共同研究も始めています。例えば、量子コンピュータとバイオインフォマティクスと創薬とを組み合わせ



るという、萌芽的な研究などですね。私は出身分野が数学ですので、その領域の知見も活かせるという点で、楽しみつつ進めているテーマのひとつです。

面白そうだと思う新しいテーマにも積極的に取り組んでいます。例えば、セントラルドグマにおいては、DNAからRNAが転写され、タンパク質に翻訳されたのち、RNAは分解されて終わるものとされています。ただ近年、その分解されたRNAが、新しいRNAの転写のために戻ってくるという分子レベルでの現象が明らかになってきました。「死んだ」RNAが新しいRNAを「生む」ということで、RNA転生学と名付けて、詳細の解明に取り組もうとしているところです。新しいことに取り組むと失敗することも多いですが、すべては失敗の上に成り立つものだと考えています。学生にも、失敗はするものだ、失敗しないと良いものがない、と言っていますし、私自身、失敗を繰り返しながら、100年先まで役に立つような技術を生み出していきたいと考えています。

参考文献

- [1] Sumi S, Hamada M*, Saito H*. Deep generative design of RNA family sequences. Nat Methods. 2024 Mar;21(3):435-443.
- [2] Zeng C, Chujo T, Hirose T*, Hamada M*. Landscape of semi-extractable RNAs across five human cell lines. Nucleic Acids Res. 2023 Aug 25;51(15):7820-7831.
- [3] Iwano N, Adachi T, Aoki K, Nakamura Y, Hamada M*. Generative aptamer discovery using RaptGen. Nat Comput Sci. 2022 Jun;2(6):378-386.
- [4] Ishida R, Adachi T, Yokota A, Yoshihara H, Aoki K, Nakamura Y, Hamada M*. RaptRanker: in silico RNA aptamer selection from HT-SELEX experiment based on local sequence and structure information. Nucleic Acids Res. 2020 Aug 20;48(14):e82.
- [5] Fukunaga T, Hamada M*. Riblast: an ultrafast RNA-RNA interaction prediction system based on a seed-and-extension approach. Bioinformatics. 2017 Sep 1;33(17):2666-2674.