

細胞内環境応答性ペプチドリボ核酸 (PRNA) を利用した
 イスキミア特異的核酸医薬の創製
 - 3'位修飾 DNA を導入した新規キメラ人工核酸の合成および
 高効率触媒的核酸医薬への展開 -

Synthesis and properties of new type of chimeric PRNA derivatives containing
 modified 3'-DNA structures for ischemia cell specific oligonucleotide therapeutics

稲垣 雅仁¹・上松 亮平¹・海原 大輔¹・荒木 保幸¹・坂本 清志¹・石橋 哲²・
 横田 隆徳²・和田 健彦¹ (¹東北大多元研・²東京医科歯科大)

我々は脳梗塞、心筋梗塞、がんなどの疾患細胞に特徴的な虚血状態、イスキミア環境に応答して特異的に機能発現可能なペプチドリボ核酸 (PRNA)¹を開発し、その核酸医薬としての潜在的有用性を報告してきた。さらに PRNA 誘導体に対して DNA およびペプチド核酸 (PNA) を導入した PRNA-PNA-DNA キメラ人工核酸 (P_RPD)²を設計・合成し、DNA/RNA 二重鎖を認識し RNA 鎖側を特異的に切断する細胞内酵素 Ribonuclease H (RNase H) を活用した触媒的核酸医薬への展開を検討し、P_RPD は 100 倍当量以上の標的 RNA の切断が可能であることを報告してきた。しかし、P_RPD は DNA の 3' 側が未修飾であるため、3'-エキソヌクレアーゼ耐性の欠如、標的核酸との結合力が不十分であるといった改善点も見出している。

このような背景を踏まえ、本研究では上記課題を克服しうる新規キメラ人工核酸として、DNA の 3' 側を PNA-PRNA で修飾したキメラ人工核酸 (DP_RP、図 1 左) を設計・合成した。さらにジャンクション部位にアミド結合を有する P_RPD に対して 3' 末端側を糖部架橋型核酸 (LNA) で修飾したハーフギャップマー構造を有する新規キメラ人工核酸 (P_RPDL、図 1 右) を設計・合成し、両新規キメラ分子・RNA 複合体の RNase H による RNA 切断特性を検討した。予想に反して、DP_RP は天然型 DNA よりも RNA 切断活性が低く、無細胞タンパク質合成系を用いたタンパク質翻訳阻害系においても、天然型 DNA よりも低いアンチセンス効果しか示さなかった。したがって、RNase H による高効率な認識・切断には、P_RPD のようなアミド結合ジャンクション構造を有することが重要だと考えられる。このような知見を踏まえ、P_RPDL を設計した。本発表では DP_RP および P_RPDL の合成を中心に、標的核酸との結合特性および無細胞合成系を用いた翻訳阻害活性についても報告する。

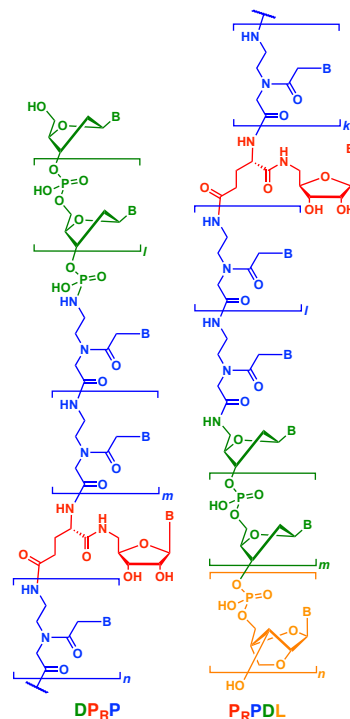


Fig. 1. Structures of DP_RP and P_RPDL.

<参考文献>

- 1) T. Wada; N. Minamimoto; Y. Inaki; Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (29), 6900-6910.
- 2) R. Uematsu; M. Inagaki; M. Asai; H. Sugai; Y. Maeda; A. Nagami; H. Sato; S. Sakamoto; Y. Araki; M. Nishijima; T. Wada. *Chem. Lett.* **2016**, *45* (3), 350-352.

発表者紹介

氏名 稲垣 雅仁 (いながき まさひと)
 所属 東北大学多元物質科学研究所/東北大学大学院
 理学研究科化学専攻 和田研究室
 学年 博士後期過程 1 年
 研究室 生命機能制御物質化学研究分野

