



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

- ヘミギャップマー型キメラ人工核酸による高効率触媒的標的 RNA 切断系の構築 - Synthesis and properties of hemi-gapmer type chimeric PRNA derivatives for the creation of ischemia cell specific target RNA cleavage system

稲垣 雅仁¹・海原 大輔¹・上松 亮平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東京医科歯科大神経内科)

脳梗塞、心筋梗塞、がんなどの疾患組織では、イスキミアと呼ばれる急性低酸素状態になることにより、疾患細胞内における代謝経路が嫌気代謝に変化し、乳酸生成が促進されることが知られている。その結果として、細胞質 pH が正常細胞内の pH 7.0-7.2 と比較して、pH 5.8-6.2 程度まで低下することが報告されている。我々はこのイスキミアによって誘起される細胞質 pH の低下 (ハイポキシア) をトリガーとし、選択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) 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) で修飾したヘミギャップマー型キメラ人工核酸 (P_RPDL, 図 1) 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 よりも低い阻害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 P_RPD、DP_RP および P_RPDL の設計・合成、標的核酸との結合特性、無細胞合成系を用いた翻訳阻害活性について報告する。

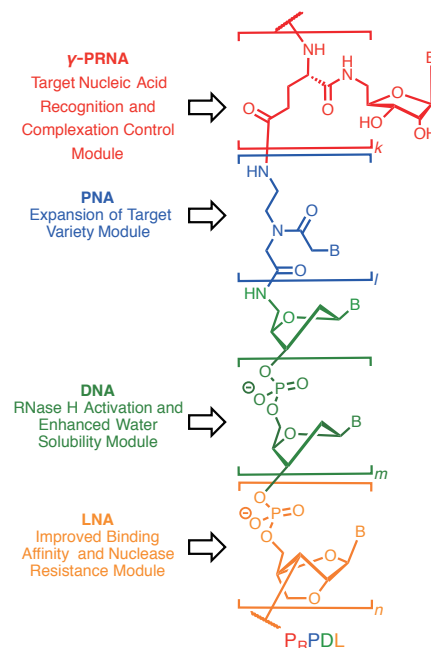


図 1. キメラ人工核酸

<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 2 年
研究室 生命機能制御物質化学研究分野

