

塩基配列選択的 DNA 結合性化合物を用いたミトコンドリア DNA の転写・複製制御

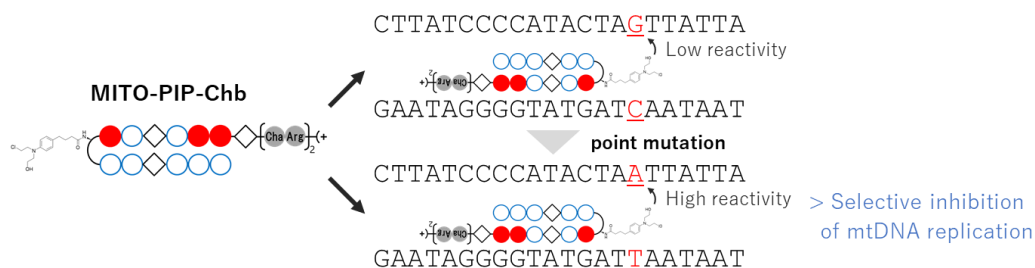
(京大院理¹・京大 iCeMS²) ○日高 拓也¹・NAMASIVAYAM Ganesh Pandian²・板東 俊和¹・杉山 弘^{1,2}

Transcription and replication control of mitochondrial DNA by sequence-specific DNA binders (¹Graduate School of Science, Kyoto University, ²Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University) ○Takuya Hidaka,¹ NAMASIVAYAM Ganesh Pandian,² Toshikazu Bando,¹ Hiroshi Sugiyama^{1,2}

Mitochondria possess their own DNA (mtDNA) encoding 37 essential genes for mitochondrial function and mutations in mtDNA cause genetic disorders named mitochondrial diseases. To cure the diseases, we need approaches to eliminate mutated mtDNA from cells. Although this has been achieved by biological tools like zinc finger nuclease and TALEN, the usage of viral vectors is major concern. To provide a chemical approach, we developed MITO-PIPs, synthetic molecules which can recognize specific mtDNA sequence, and reported promoter-specific transcription control.¹⁾ Recently, we focus on conjugates of MITO-PIP and DNA alkylating reagent (chlorambucil) to inhibit replication of mutated mtDNA selectively (see the figure below). In this presentation, we want to show our chemical approach toward a gene therapy of mitochondrial diseases with recent data.

Keywords : Pyrrole-Imidazole Polyamide, Mitochondria Penetrating Peptide, Mitochondrial DNA, Mitochondria, Mitochondrial Diseases

ミトコンドリア DNA(mtDNA)は、ミトコンドリア機能に必須な 37 種類の遺伝子をコードしているため、その変異はミトコンドリア病と呼ばれる遺伝性疾患を引き起こす。その根本的治療には変異 mtDNA を減らす手法が必要であり、zinc finger nuclease や TALEN といった分子生物学的ツールが応用されてきた。しかしこれらはウイルスベクターを用いるため、その安全性が議論されている。そこで我々はミトコンドリア病治療を見据え、塩基配列選択的に mtDNA に結合する化合物 MITO-PIP を開発し、プロモーター選択的な転写制御を報告した。¹⁾ これを変異 mtDNA 選択的複製阻害に応用するため、我々は MITO-PIP と DNA アルキル化剤 (クロランブシル) のコンジュゲートに着目し研究を行っている(下図)。本発表では、ミトコンドリア病の遺伝子治療実現に向けた我々の化学的アプローチを、最近の結果と併せて紹介したい。



1) T. Hidaka, H. Sugiyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8444.