

がん細胞選択的薬効発現を指向した細胞内環境応答型システムの構築 – 新規細胞内環境応答型人工核酸ならびにジスルフィドリンカー系の開発 –

(東北大多元研) ○石澤誠也・稲垣雅仁・大竹健太・西嶋政樹・荒木保幸・和田健彦
Construction of Intracellular Condition Responsive System Toward Cancer Cell Selective Therapeutics - Development of the Intracellular Condition Responsive XNA and Disulfide Linkers - (IMRAM, Tohoku University)○Seiya Ishizawa, Masahito Inagaki, Kenta Otake, Masaki Nishijima, Yasuyuki Araki, Wada Takehiko

Oligonucleotide therapeutics (ONT) has received much attention as a promising candidate for next-generation molecular targeted drugs. Despite the very attractive features, there still remains a major issue to be improved; i.e., the expression of therapeutic effect on non-target normal cells called off-target effects. We have reported a series of novel artificial nucleic acids, named Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs), as promising candidates for target hypoxic cell-specific ONT molecules. For applying hypoxic cell-specific ONT, PRNAs containing phenylboronic acid (PRNA-PBA) were synthesized and the detailed properties have been reported. In this study, we tried to extend this strategy and concept to natural phosphodiester backbone type artificial nucleic acid with threoninol derivatives.

Keywords : Oligonucleotide Therapeutics; Artificial Nucleic Acids; Disulfide Linkers; Drug Delivery Systems; Off-target Effects

現在医薬品の主流となっている抗体医薬に次ぐ分子標的医薬として、従来治療法がなかった筋ジストロフィーの治療薬として認可された核酸医薬が非常に注目され、現在精力的に研究推進されている。しかし、標的 RNA の類似塩基配列を有する非標的核酸との複合体形成に基づく、オフターゲット効果と呼ばれる副作用発現が改善すべき重大な課題として指摘されている。本課題改善に向け、増幅期の癌など虚血性疾患では細胞質 pH が低下していることに注目し、“細胞内環境応答型”人工核酸として、ペプチドリボ核酸(PRNA)を設計・合成し、分子内にフェニルボロン酸を導入することで細胞内 pH 変化に対応して、薬効発現の off-on 制御可能であることを明らかにした(図 1)。一方、癌細胞では細胞内グルタチオン濃度が正常細胞に比較して非常に高いことも知られており、我々はこのグルタチオン濃度の差異をトリガーとする薬効発現制御法開発にも取り組んできた。

本研究では、上記 PRNA で得た知見を、リン酸ジエステル骨格人工核酸への展開を目指し、Threoninol 誘導体の合成に取り組んだ。加えて、細胞内グルタチオン濃度差に基づく癌細胞選択的薬効発現型 DDS (図 2)開発に取り組んだ。

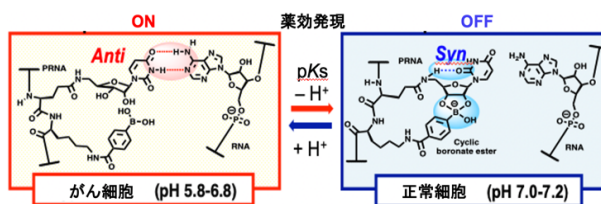


図 1. ペプチドリボ核酸 (PRNA)

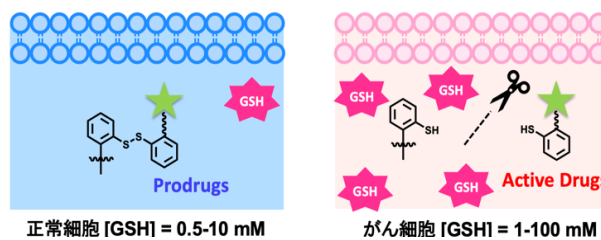


図 2. GSH 濃度差対応型ジスルフィドリンカー