

小型高効率光増感剤の開発とグアノシンの配列選択的光酸化への応用

(東工大・生命理工) ○金森 功吏・津賀 雄輝・浜本 航治・汪 潮・遊部 智大・李 若瑜・金子 翔大・湯浅 英哉

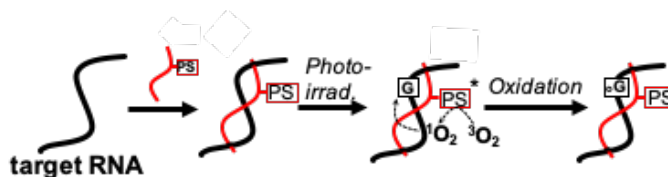
Development of a small, efficient photosensitizer and application to sequence-selective photo-oxidation of guanosine (*School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology*)

○Takashi Kanamori, Yuki Tsuga, Koji Hamamoto, Chao Wang, Tomohiro Yube, Ruoyu Li, Shota Kaneko, Hideya Yuasa

Aiming for a spatiotemporal gene control method by photoirradiation, we developed photosensitizer (PS)-oligonucleotide conjugates. Upon photoirradiation, guanosine (G) in the target strand is photooxidized to give 8-oxoG with further oxidized derivatives. The so-far developed PS-oligonucleotide conjugates have a disadvantage of low target selectivity possibly due to the large size of the PSs. We have tried to overcome these problems by using our own small, efficient PS. We will present our recent study on the photooxidation of model oligo duplexes incorporating the small PS.

Keywords : Photosensitizer; 8-oxo-guanosine; optical gene regulation; photodynamic therapy

DNA や RNA 中のグアニン塩基 (G) は、活性酸素種等によって 8-oxo-G へと酸化され、さらに酸化されると鎖切断を引き起こす。この 8-oxo-G は、光増感剤 (PS) を介する光酸化によっても生じ、DNA 中では一部チミン塩基として認識され変異を引き起こし、RNA 中では翻訳を阻害することが知られている。つまり、PS を導入したオリゴ核酸 (ON) を用いれば、特定の G を光酸化し、時空間分解能を有する変異導入や翻訳阻害によって、光遺伝子編集、光遺伝子ノックダウンが可能となる。PS-ON 複合体による光酸化の先行研究では、複数の G を酸化してしまう選択性の低さ等の課題があった。これは、PS が ON の末端にリンカーを介して結合されていることと、PS 自体の大きさに由来すると考えられる。一方、我々は独自の分子設計に基づく小型 PS の開発を行ってきた。^{1,2} なかでもビフェニル型 PS² は、重原子を含まない低分子(MW 約 230)ながら、スピン軌道相互作用に基づく項間交差によって高い ¹O₂ 生成量子収率 (Φ 0.93, λ_{ex} 405 nm) を有し、二光子励起 (800 nm) によっても光増感可能で生体応用も期待される。そこで本研究では、この小型 PS を二重らせんの主溝に配置し、近接効果によって特定の G の選択的光酸化を目指した。発表では、これらの PS の合成ならびに光増感能と増感機構、PS-ON 複合体を用いた G の光酸化の詳細について発表する。



1) T. Kanamori; A. Matsuyama; H. Naito; Y. Tsuga; Y. Ozako; S. Ogura; S. Okazaki; H. Yuasa, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13765-13775.; 2) Y. Tsuga; M. Katou; S. Kuwabara; T. Kanamori; S. Ogura; S. Okazaki; H. Ohtani; H. Yuasa, *Chem. Asian J.* **2019**, 14, 2067-2071.