

光化学的な RNA 鎖中の C→U 編集における周辺塩基の影響

(北陸先端大マテリアル) ○石野 佳奈子・中村 重孝・藤本健造

Effect of surrounding base of target cytosine in photochemical RNA C to U editing (*School of Advanced Science and Technology, Japan Advanced Institute of Science and technology*)

○Kanako Ishino, Shigetaka Nakamura, Kenzo Fujimoto

Nucleobase editing is a useful technique for the treatment of genetic diseases, but genome editing targeting genomic DNA has a high risk of off-target effects. On the other hand, RNA editing targeting RNA requires continuous treatment, but the risk of off-target effects can be reduced, because RNA is produced through DNA transcription. We have previously reported the pinpoint editing of cytosine to uracil using a photo-cross-linker. To date, we have targeted cytosine in the DNA strand and evaluated the effects of the counter base of cytosine, photo-cross-linkers, and phosphate groups modified at the end of C to U deamination. In this study, we demonstrated photochemical nucleobase editing targeting intracellular single-stranded RNA and clarified the effect of the bases surrounding the target cytosine on editing efficiency. The deamination efficiency was evaluated using guanine, inosine, and cytosine as the cytosine counter base and 3-vinylcarbazole derivatives as the photo-cross-linker. As a result, the deamination efficiency was found to be influenced by the surrounding bases, and the higher the hydrophilicity, the greater the deamination efficiency.

Keywords : *photochemical RNA editing; deamination*

核酸塩基編集法は遺伝子疾患の治療に向けた有用な手法であるが、ゲノム DNA を標的としたゲノム編集はオフターゲット効果の点で高いリスクを持つ。一方、RNA を標的とした RNA 編集は持続的な治療は必要なものの、オフターゲット効果によるリスクは低減できる。我々はこれまで光応答性人工核酸を用いたシトシンからウラシルへのピンポイント編集を報告している。これまで DNA 鎖中のシトシンを標的とし、対合塩基や光架橋素子、リン酸基が脱アミノ化反応に与える影響を評価してきた。本研究では生体内に 1 本鎖状態で存在する RNA を標的とした光化学的核酸塩基編集を行うとともに、標的シトシンの周辺塩基が編集効率に与える影響を明らかにした。光架橋素子として 3-ビニルカルバゾール、シトシンの対合塩基はグアニン、イノシン、シトシンを用い脱アミノ化効率の評価をおこなった。その結果、周辺塩基により脱アミノ化効率が大きく変化し、特に親水性が高いほど脱アミノ化効率が高いことを明らかにした。