

点変異を標的としたジアジリン修飾光架橋性核酸の開発

(京工繊大) ○宇仁田 大樹 ・ 小畑 健太郎 ・ 松原 一稀 ・ 北村 真知子 ・ 松尾 和哉 ・ 和久 友則 ・ 小堀 哲生

Synthesis and cross-linking studies on diazirine-modified photo-cross-linking oligonucleotides (*Faculty of Molecular Chemistry and Engineering, Kyoto Institute of Technology*) ○ Daiki Unita, Kentaro Kobata, Kazuki Matsubara, Machiko Kitamura, Kazuya Matsuo, Tomonori Waku, Akio Kobori

In the late 1980s, it is revealed that a point mutation induces cell cancerization. However, few molecular target drugs for the regulation of mutant genes with the point mutation have been developed. Previously, 5-pyrenyluridine derivative-contained ODNs were used for discrimination of the point mutation. Therefore, I designed two nucleic acid drugs, **D^zU-ODN** and **D^zU-ORN (OMe)**, to selectively form a covalent bond with mRNAs having the point mutation and to irreversibly inhibit their activity. **D^zU-ODN** cross-linked with the mutant RNAs which have C, G, U at the frontal position of **D^zU**, whereas that hardly crosslinked with fully complementary ORN.

Keywords : Antisense Oligonucleotides; Diazirine; Photo-cross-linking reaction;

1980 年代後期から、遺伝子の点変異によって細胞のがん化が誘導されることが明らかになっている。しかし、点変異遺伝子を選択的に制御することのできる分子標的薬はこれまでほとんど開発されていない。このことから、点変異遺伝子の発現を選択的に阻害することができる治療薬の開発が求められている。そこで本研究では、標的 RNA の活性を不可逆的に阻害する光架橋性核酸の特徴と、点変異を選択的に識別できる機能性核酸¹⁾の特徴を併せもつ 2 種類の核酸医薬品、**D^zU-ODN** と **D^zU-ORN (OMe)** (**Figure 1a**)を設計した。

点変異によって細胞のがん化を誘導する KRAS mRNA の部分配列と **D^zU-ODN** を混合し、アニーリング後、1 分間の光照射(365 nm, 400mW/cm²)を行った。その後、20%ポリアクリルアミドゲル電気泳動を用いて、**D^zU-ODN** の架橋効率を評価した。**D^zU-ODN** は、変異型 RNA とは 1–4%架橋したが、野生型 RNA とは架橋しないことが明らかとなった。

1) A. Okamoto, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4820–4827.

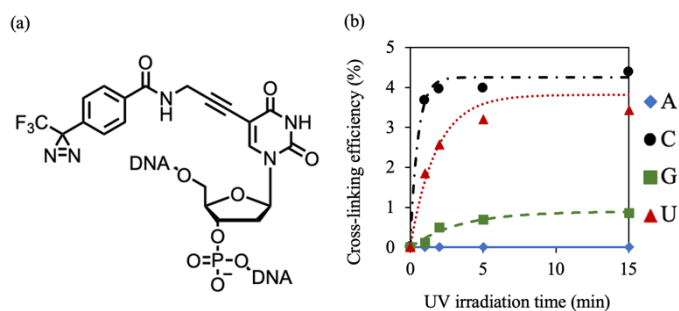


Figure 1. (a) A chemical structure of **D^zU-ODN** (b) Time courses of the cross-linking reactions between target RNAs and **D^zU-ODN**.