

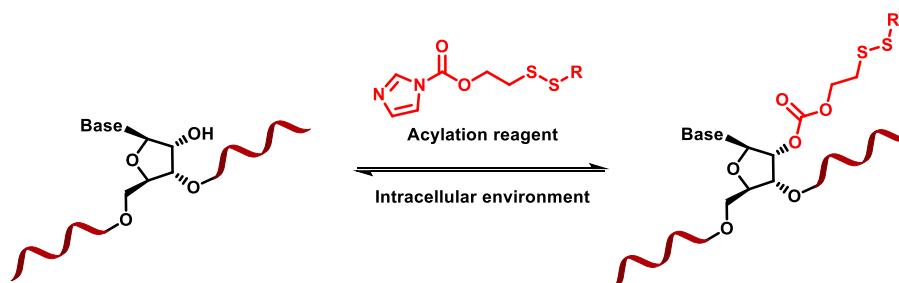
化学修飾 mRNA の細胞膜透過性及び翻訳能の検討

(名古屋大学大学院理学研究科¹、JST²、iGCORE³) ○杉山 里美¹、平岡 陽花¹、中嶋 裕子¹、阿部 奈保子¹、Zhenmin Li¹、加藤 駿一¹、吉田 祐希¹、加瀬 光希弥¹、阿部 洋^{1,2,3}
(¹Graduate School of Science, Nagoya University, ²Japan Science and Technology Agency (JST), ³Institute for Glyco-core Research (iGCORE) ○Satomi Sugiyama¹, Haruka Hiraoka¹, Yuko Nakashima¹, Naoko Abe¹, Zhenmin Li¹, Shunichi Kato¹, Yuki Yoshida¹, Mikiya Kase¹, Hiroshi Abe^{1,2,3}

The instability and the low cell membrane permeability of mRNA are two of the challenges of mRNA therapeutics. Previous studies in our laboratory have shown that the introduction of structures containing disulfide bond into oligonucleotides improves their cellular uptake¹⁾. In this study, we attempted to protect the 2' hydroxyl group that contributes to instability and to provide membrane permeability by post-modifying mRNA with reagents containing disulfide bonds. The reagents were designed so that the mRNA would be deprotected in response to the reductive environment in the cell after the uptake was completed and the modification would not affect the translation reaction. In the carrier-free translation reaction, the amount of protein exceeded that of natural mRNA. This suggests that the modification enhanced the cellular uptake of the mRNA.

Keywords: mRNA, Drug Delivery System (DDS), chemical modification

mRNA 医薬の課題は、mRNA の不安定性および細胞膜透過性の低さである。当研究室の先行研究により、オリゴ核酸にジスルフィド結合を含む構造を導入することで細胞内への取り込みが向上することが示されている¹⁾。このことから本研究では、ジスルフィド結合を含む反応試薬により mRNA をポスト修飾することで、不安定性の一因となる 2' 水酸基の保護および膜透過性の付与を試みた。さらに取り込み完了後は、細胞内の還元的環境に応答して脱保護され翻訳反応に影響を与えない修飾となるよう反応試薬を設計した。キャリアフリーでの翻訳反応では天然の mRNA を上回る翻訳量を示した。これは修飾によって mRNA の細胞内への取り込みが向上したことを示唆している。



1) Z. Shu, H. Abe, et al., *Angew. Chem.*, **2019**, 58, 6611.