

触媒的標的 RNA 切断を目指した新規キメラ人工核酸の設計・合成 —DNA 部位修飾による複合体安定性と活性効果—

(東北大多元研¹・名大院理²・東北大災害研³) ○石渡 望¹・稲垣 雅仁²・西嶋 政樹¹・林 宏典³・荒木 保幸¹・児玉 栄一³・和田 健彦¹

Novel Design Strategy of DNA-Artificial Nucleic Acid Chimera Toward Enhancement of Target RNA Cleavage Activities: Modification Effects of DNA Moiety upon Complex Stabilities and Activity (¹IMRAM, Tohoku Univ., ²Nagoya Univ., ³IRIDeS, Tohoku Univ.,) ○Nozomu Ishiwata¹, Masahito Inagaki², Masaki Nishijima¹, Hironori Hayashi³, Yasuyuki Araki¹, Eiichi Kodama³, Takehiko Wada¹

Oligonucleotide therapeutics (ONTs) have received much attention as the next-generation modality of molecular targeted therapies. For approving ONTs as a generally applicable pharmaceutical strategy, the improvements of the following three issues, 1. Off-target effects, 2. Low cellular uptake capability, and 3. Low therapeutic potency mainly originating from extremely low intracellular concentrations should be required. We have proposed and demonstrated a novel design strategy for improving these issues by the enhancement of RNase H mediated target RNA cleavage efficiency by the Chimeric Artificial Nucleic Acids (CANAs) consisting 5'-terminus modified DNA moiety conjugated with non-ionic peptide backbone artificial nucleic acids moiety such as PNA¹⁾. In this study, we designed and synthesized the second-generation CANAs incorporation of Locked Nucleic Acid (LNA) and/or phosphorothioate (PS) modification on DNA moiety and Peptide Ribonucleic Acid (PRNA)²⁾ on PNA moiety. Furthermore, we discussed the effects of these modifications upon complex stabilities, duplex structures, nuclease resistance, and RNase H mediated cleavage activity of the target RNA.

Keywords : *Oligonucleotide therapeutics; RNase H; Catalytic; RNA cleavage; Peptide ribonucleic acid*

次世代の分子標的医薬品として注目される核酸医薬は世界中で精力的に研究されているが、一般性の高い医薬品としての展開には「オフターゲット効果」と呼ばれる副作用と「細胞内極低濃度に起因する低治療力価」の改善が必要不可欠であると指摘されている。しかし、現状では両課題を共に解決可能な方法論の提案と実証研究に取組んだ報告は限られている。我々は、糖-リン酸アニオン骨格 DNA の 5' 側にペプチド核酸(PNA)¹⁾等非イオン性ペプチド骨格人工核酸を導入したキメラ人工核酸(CANA)を設計・合成し、RNase H を活用した高効率触媒的標的 RNA 切断に基づく上記課題解決研究に取組んできた。本研究では、3'-エキソヌクレアーゼ耐性付与と複合体安定性制御を目的に、DNA 部位への糖部架橋型核酸(LNA)およびホスホロチオエート(PS)結合、PNA 部位へのペプチドリボ核酸(PRNA)²⁾導入を検討した。これら修飾による複合体安定性変化が標的 RNA 切断効率に及ぼす影響を検討し、構造最適化に取組んだ。

- 1) M. Inagaki, R. Uematsu, T. Mizutani, D. Unabara, Y. Araki, S. Sakamoto, H. Kashida, M. Nishijima, H. Asanuma, Y. Inoue, T. Wada, *Chem. Lett.* **2019**, 48(4), 341-344.
- 2) T. Wada, N. Minamimoto, Y. Inaki, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 29, 6900.