

次世代型核酸医薬開発を指向した人工核酸型 Staple の遺伝子発現制御

(熊本大学大学院自然科学教育部¹・弘前大学理工学部²・京都大学化学研究所³)
 ○木田 朋輝¹・勝田 陽介¹・北村 裕介¹・萩原 正規²・佐藤 慎一³・井原 敏弘¹

Next generation nucleic-acid medicine that suppresses gene expression by XNA's free pass Staple system (¹ Faculty of Advanced Science and Technology, Kumamoto University, ² Faculty of Science and Technology, Hirosaki University, ³ Institute for Chemical Research, Kyoto University) ○Tomoki Kida,¹ Yousuke Katsuda,¹ Yusuke Kitamura¹, Masaki Hagihara², Shin-ichi Sato³, Toshihiro Ihara¹

Biomedical applications of nucleic acids are limited by their rapid degradation in biological environments and generally demand to use of xeno nucleic acids (XNAs). On the other hands, the effect of siRNA activity depends on the type of XNAs and substitution positions, since XNAs would inhibit the siRNA activity. Our group has developed a method to inhibit protein translation by the construction of RNA G-quadruplex (RGq) using short strand XNAs called Staple XNAs. In vitro and in cell experiments revealed that Staple XNAs repressed target gene expression. These resulting indicated that Staple system is able to select the type of XNAs and substitution positions liberally. Our results also suggest that Staple XNAs offer a promising strategy for require long-term treatment such as congenital diseases.

Keywords : RNA G-quadruplex (RGq) , nucleic acids medicine, xeno nucleic acids, translation inhibition

核酸医薬において、人工核酸 (XNAs) の利用は生体内安定性を向上させる目的より必要不可欠である。しかし mRNA を切断することで効果を発揮する siRNA などにおいては、人工核酸により構成された核酸医薬と酵素の RISC 複合体形成が阻害されるため、使用可能な人工核酸の種類や位置に制限が生じる。

我々のグループは短鎖核酸 (Staple 核酸) を利用して RNA G-quadruplex (RGq) の形成を誘導し、標的遺伝子の発現を抑制する技術を開発している。本技術は標的配列に結合することでのみ効果を発揮するため、全ての核酸を目的に応じた人工核酸に置換することが可能である (Fig. 1)。実際に我々は、全塩基を人工核酸に置換した Staple 核酸 (Staple XNAs) を用いて試験管レベルおよび細胞レベルで標的遺伝子の発現抑制に成功している

(Fig. 2)。さらに、既承認の核酸医薬で用いられている XNAs を利用した場合でも RGq の形成誘導に基づいた遺伝子発現抑制に成功しており、XNAs の種類や数に制限を問わない技術であることを証明している。今後、Staple XNAs が動物個体内においても標的遺伝子の発現抑制が可能であることを証明し、先天性疾病など長期間の治療が必要な疾病に対して単回投与で終身的に効果を発揮する次世代型核酸医薬の確立を目指す。

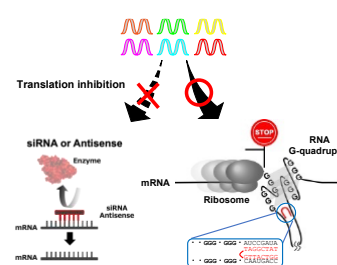


Fig. 1 既存技術と本システムの作用機序の比較。

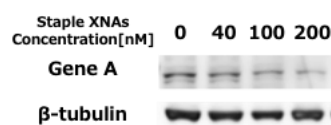


Fig. 2 Staple XNAs の細胞内における評価。