

ヌクレアーゼ耐性向上のための non-canonical 構造を用いた自己環化 DNA/RNA mixmer 型 Staple 核酸の開発

(熊大院先端科学研究部¹) ○松本 理緒¹・勝田 陽介¹・溝上 潤一¹・北村 裕介¹・井原 敏博¹

Development of self-circularization DNA/RNA mixmer staple nucleic acids with non-canonical structures for enhanced nuclease resistance (¹*Faculty of Advanced Science and Technology, Kumamoto University*)

○Rio Matsumoto¹, Yousuke Katsuda¹, Junichi Mizokami¹, Yusuke Kitamura,¹ Toshihiro Ihara¹

It is said that it takes a huge investment of money and time to develop a new drug. Even if a pharmaceutical company succeeds in developing a cure for an emerging infectious disease such as a new coronavirus, the impact on the company will be enormous if it is after the epidemic has passed. For this reason, pharmaceutical companies are hesitant to develop drugs for emerging infectious diseases. Our group is developing a technology that induces the formation of RNA G-quadruplex structures on target mRNAs to suppress protein translation or reverse transcription. We are working on the development of Mixmer-type Staple nucleic acids. Since the constituent elements are natural nucleic acids, the hepatic and renal toxicity is low, and the complicated tests required for clinical use can be cleared quickly.

Keywords : RNA G-quadruplex, nuclease-resistant, natural nucleic acid, gene expression control

一つの新薬を開発するには数百億円の費用を投資し 10 年以上の歳月をかけることが必要だと言われている。このような巨大投資を行い、仮に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) といった新興感染症の治療薬開発に成功したとしても、「すでに感染症の流行が過ぎ去っている」などの事態が起きれば会社の存続に大きな影響を与えることは必至で、製薬企業は新興感染症治療薬の開発を躊躇せざるを得なくなる。

我々の研究室では、標的 mRNA 上に RNA G-quadruplex 構造の形成を誘導し、タンパク質翻訳反応を抑制もしくは逆転写反応を抑制するという技術を開発している。本技術は、従来の核酸医薬に用いられていた技術とは異なり、酵素反応との連動性を必要とせず標的配列に結合するのみで効果を発揮する。従って使用する核酸の種類に制限はない。

そこで、我々は Mixmer 型の Staple 核酸の開発に努めている (Fig.1)。構成要素が天然核酸であることから、肝・腎毒性は低く、臨床に至るまでに必要な煩雑な試験を迅速にクリアすることができ、新しい抗ウイルス薬としての発展が期待できる。

今回の発表においては我々が設計した安定性を最大限向上させた Mixmer 型の Staple 核酸のヌクレアーゼ耐性、および同 Staple 核酸の生体内反応の抑制効果に関して報告する。

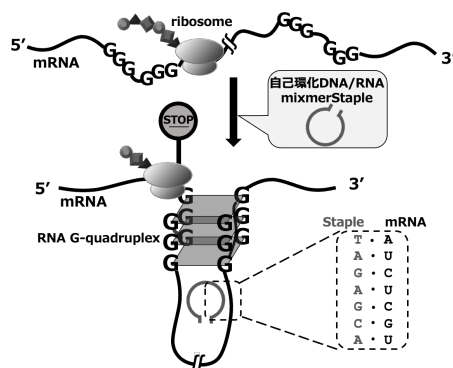


Fig.1 Staple 核酸の作用機序の概念図。Staple 核酸の導入により、標的 mRNA 上に RNA G-quadruplex 構造の形成を誘導し、翻訳を抑制する。