触媒的標的 RNA 消化を目指した新規キメラ人工核酸の設計・合成と RNase H による切断活性の検討

(東北大多元研[1]・名大院理[2]・東北大災害研[3]・東北大加齢研[4]) ○石渡 望[1]・矢野 輝[1]・稲垣 雅仁[2]・西嶋 政樹[1]・林 宏典[3]・鈴木 康弘[4]・荒木 保幸[1]・児玉 栄一[3]・佐藤 靖史[4]・和田 健彦[1]

Propose and demonstration of novel chimeric artificial nucleic acids strategy and investigation of RNase H mediated target RNA cleavage activity

([1]*IMRAM*, *Tohoku Univ*., [2]*Nagoya Univ*., [3]*IRIDeS*, *Tohoku Univ*., [4]*IDAC*, *Tohoku Univ*.)○Nozomu Ishiwata[1], Akira Yano[1], Masahito Inagaki[2], Masaki Nishijima[1], Hironori Hayashi[3], Yasuhiro Suzuki[4], Yasuyuki Araki[1], Eiichi Kodama[3], Yasufumi Sato[4], Takehiko Wada[1]

Oligonucleotide therapeutics, such as Viltolarsen, which was developed and approved for the first time in Japan in 2020 as a treatment for muscular dystrophy, have been received much attention as the next-generation molecular targeted drugs. The issues of reducing and improving the “off-target effects” and “low pharmaceutical effects” that were mainly originated from the low intracellular concentration of the compounds have been pointed out as essential requirements for practical application. We have proposed and synthesized a novel molecular system named peptide ribonucleic acids (PRNA) to improve these issues. For improving the “low pharmaceutical effects” issue, we have proposed a novel strategy for enhancement of turnover numbers of RNase H mediated catalytic target RNA cleavage system and to achieve efficient target RNAs cleavage activity by our newly synthesized DNA-PRNA/PNA hybrid artificial nucleic acids, named the chimeric artificial nucleic acids. In this study, the novel strategy to design and synthesize the chimeric artificial nucleic acids for efficient target RNA cleavage by RNase H was discussed and reported.

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

日本発の筋ジストロフィー治療薬として 2020 年国内初認可されたビルトラルセンに代表される核酸医薬は、次世代の分子標的医薬品として注目され、世界中で精力的に研究されている。優れた機能が報告されている核酸医薬であるが、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」という副作用の低減と細胞内極低濃度に起因する「低治療力価」の向上が必要不可欠である事が指摘されている。多くの優れた研究が報告されているが、我々の知る限りでは本 2 課題解決の革新的改善は未だ報告されていない。我々は細胞内環境応答型人工核酸ならびに触媒的標的 RNA 切断機能付与型キメラ人工核酸戦略で本課題解決に取組んでいる。キメラ人工核酸戦略では、RNaseH を用いて標的 RNA の高効率な触媒的切断戦略を提案し, 低濃度でも十分な治療効果発現に向けた基礎的実証実験に成功している。本研究では、LNA、PS オリゴと PNA やペプチドリボ核酸（PRNA）[1]などのアミド核酸をハイブリッド化したキメラ人工核酸の設計、合成、RNase H による標的 RNA 切断活性を詳細に検討したので報告する。

1) T. Wada, N. Minamimoto, Y. Inaki, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 29, 6900.

© The Chemical Society of Japan