

テロメラーゼを標的とした光架橋性核酸の合成と機能評価

(京工織院工芸) ○松原 一稀・辰巳 颯一・松尾 和哉・和久 友則・小堀 哲生
 Inhibition of telomerase activity by photo-cross-linking oligonucleotides (*Graduate School of Science and Technology, Kyoto Institute of Technology*) ○Kazuki Matsubara, Soichi Tatsumi, Kazuya Matsuo, Tomonori Waku, Akio Kobori

Telomerase, a ribonucleoprotein upregulated in cancer cells, is known for being associated with canceration of cells. Hence, telomerase has gained popularity as a target for cancer therapy. Highly efficient inhibition of telomerase is one of the essential factors for the use of telomerase inhibitors as cancer therapeutics. To date, various inhibitors using oligonucleotides and cross-linking small molecules have been developed to target telomerase in cancer cells. Herein, we report novel photo-cross-linking oligonucleotides to inhibit telomerase activity having a diazirine residue.

Keywords : Photo-cross-linking oligonucleotides; Telomerase; Diazirine

テロメラーゼは、がん細胞に高発現しているリボヌクレオタンパク質である。この酵素は細胞のがん化に関与するため、がん治療の標的として注目されている。テロメラーゼを高効率に阻害することは、テロメラーゼ阻害剤をがん治療薬として利用する上で不可欠な要素のひとつである。これまでに、テロメラーゼのもつ鋳型 RNA に相補的な配列をもつオリゴ核酸を用いたテロメラーゼ阻害が報告されている⁽¹⁾。また以前の研究から、テロメラーゼの活性部位に作用する架橋性小分子が、強力かつ持続的な阻害効果を示すことが明らかとなっている⁽²⁾。本研究では、

照射により活性種カルベンを生じることで知られるジアジリン残基をオリゴ核酸の 5' 末端に導入した光架橋性核酸、**Dz-ODN**(Figure 1a)を合成し、テロメラーゼ活性の阻害効率を評価した。その結果、**Dz-ODN** は配列選択的にテロメラーゼ活性を阻害することが明らかとなった。また、5 分間の照射をした際のテロメラーゼ阻害効率はおよそ 60%であることが明らかとなった (Figure 1b)。

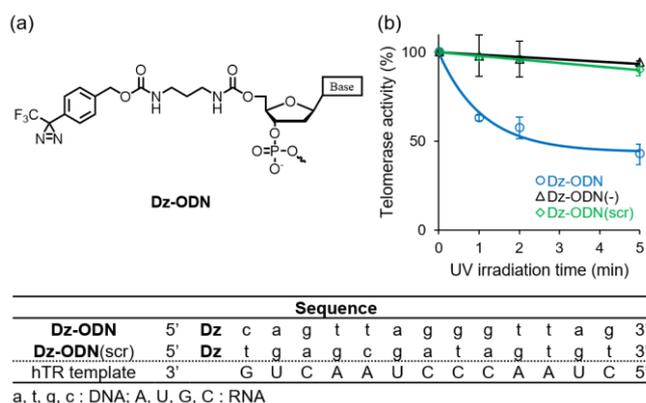


Figure 1. Photo-cross-linking studies of **Dz-ODN**. (a) Chemical structure of **Dz-ODN**. (b) Evaluation of telomerase activity by irradiation with a UV-LED (365 nm light at 400 mW/cm²) at 4 °C.

(1) M. R. Jackson, *et al.*, *Cancer Res.*, **2019**, 79, 4627-4637.

(2) K. Scheidt, *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, **2020**, 15, 706-715.