

非環状型人工核酸で設計した Anti-miR21 による抗腫瘍効果

(名大院工¹・ナノ医療センター²・神戸薬科大学³) ○浅沼浩之¹・佐藤史経¹・坂下清佳¹・劉学瑩²・喜納宏昭²・片岡一則²・神谷由紀子^{1,3}

Anti-tumor Effect of Anti-miR21 designed with acyclic artificial nucleic acids. (¹Graduate School of Engineering, Nagoya University, ²Innovation Center of NanoMedicine, ³Kobe Pharmaceutical University) ○Hiroyuki Asanuma,¹ Fuminori Sato,¹ Kiyoka Sakashita,¹ Xueying Liu,² Hiroaki Kinoh,² Kazunori Kataoka,² Yukiko Kamiya^{1,3}

We have developed *acyclic* artificial nucleic acids (SNA and *a*TNA, see Fig.1), that have been demonstrated to not only form stable homoduplex but also pair with DNA and RNA in a sequence-specific manner. Furthermore, they have a high resistance to enzymatic degradation due to their non-ribose structure. We therefore believe that SNA and L-*a*TNA are also promising novel platforms for nucleic acid medicine. In this study, we report the design of a highly active AMO (anti-miR21) targeting miR-21, which is overexpressed in diseased tissues such as cancer and fibrosis.

Keywords : Chemical ligation; Artificial nucleic acid; Template-directed synthesis; DNA

当研究室では、これまでにセリン由来の非環状型人工核酸 Serinol Nucleic Acid (SNA)およびトレオニン由来の acyclic Threoninol Nucleic Acid (*a*TNA)を開発してきた (Fig.1 参照)^{1,2}。これらは極めて安定なホモ二重鎖を形成するだけでなく、SNA および L-トレオニン由来の L-*a*TNA は DNA および RNA と配列特異的に安定な二重鎖を形成することも明らかにした^{2,3}。また SNA と *a*TNA は、骨格がリボースと大きく異なることから極めて高いヌクレアーゼ耐性を有しているため³、生細胞内で使用できる。さらに環状骨格を持つ人工核酸より合成が容易なことから様々な化学修飾も容易に行える⁴。そこで我々は SNA および L-*a*TNA が核酸医薬の新規なプラットフォームとしても有望と考え、siRNA および Anti-miRNA oligonucleotide (AMO)の開発を進めてきた。特に AMO

は人工核酸のみで設計可能であり³、我々の非環状型人工核酸の特長を活かすことができる。本研究では、癌や線維症などの疾患組織において過剰発現する miR-21 を標的とした、高活性な AMO (Anti-miR21)の設計について報告する。

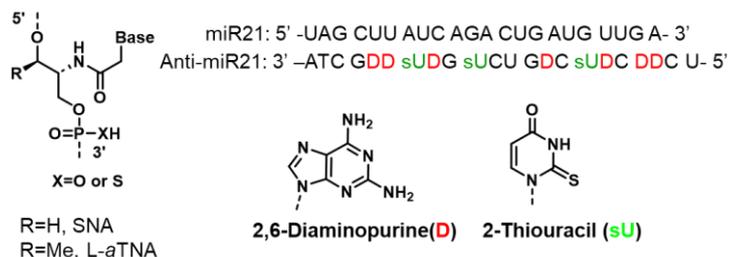


Fig. 1. Design of XNA-based Anti-miR21 by SNA and L-*a*TNA.

H. Asanuma et al., 1) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1285. 2) *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6500. 3) *ChemBioChem*, **2017**, *18*, 1917. 4) *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 796.