光応答性 α-クロロアルデヒド誘導体を末端にもつオリゴ核酸によるテロメラーゼ活性阻害

（京工繊大院工芸）小畑 健太郎・○西川 梨沙・松尾 和哉・和久 友則・小堀 哲生
Photoresponsive α-chloroaldehyde-conjugated oligonucleotides as telomerase inhibitors (*Graduate School of Science and Technology, Kyoto Institute of Technology*) Kentaro Kobata, ○Risa Nishikawa, Kazuya Matsuo, Tomonori Waku, Akio Kobori

Telomerase, a ribonucleoprotein upregulated in cancer cells, is a reverse transcriptase that uses telomerase RNA component (hTR) as a template to elongate telomeric DNA at the ends of chromosomes. This enzyme is an attractive target for cancer therapy. In this study, we synthesized photo-cross-linking oligodeoxyribonucleotides (ODNs) with a photoresponsive α-chloroaldehyde (PCA) moiety at the 3'-end or the 5'-end of the ODNs and evaluated the inhibition efficiencies for telomerase activity.
Keywords : Nucleic acids, Covalent bond formation, Antisense, Telomerase

テロメラーゼは、がん細胞で高発現しているリボヌクレオタンパク質であり、鋳型となる RNA (hTR) を利用して染色体の末端に存在するテロメア DNA 配列を伸長する逆転写酵素である。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。これまでに、テロメラーゼの活性部位に作用する共有結合性低分子[(1)]や hTR 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剤[(2)]が報告されている 。本研究では、hTR に相補的なオリゴ核酸に共有結合形成部位を導入したテロメラーゼ阻害剤を設計した (**Figure 1a**)。共有結合形成部位には、これまでに当研究室で開発した光応答性 α-クロロアルデヒド (PCA) 部位を選択した[(3)]。PCA 部位は光照射によりニトロベンジルアルコール部分が脱保護され、活性種である α-クロロアルデヒドを生成する。PCA 部位を 3'-末端もしくは 5'-末端に導入したオリゴ核酸を合成し、テロメラーゼ活性の阻害効率を評価した。その結果、hTR に相補的な PCA 修飾核酸は、テロメラーゼ活性を阻害し、UV 光照射により、その阻害活性は顕著に向上した (**Figure 1b**)。また、PCA 部位を 5'-末端に導入したオリゴ核酸は、PCA 部位を 3'-末端に導入したオリゴ核酸と比較して、UV 光を照射した際に高い阻害活性を示すことが明らかとなった。これらの結果から、PCA 修飾核酸は光照射をトリガーとしてテロメラーゼ活性を配列選択的かつ時空間的に制御できることが明らかとなった。

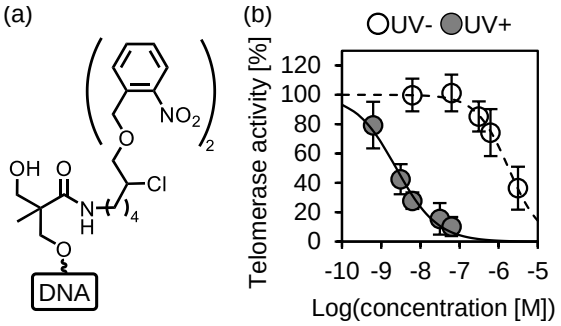

Figure 1. (a) Chemical structure of PCA-modified ODN. (b) Dose-Response curve of telomerase inhibition by PCA-modified ODN with a PCA moiety at the 5'-end.

(1) K. Scheidt, *et al.*, *ACS Chem. biol.*, **2020**, *15*, 706–715. (2) M. R. Jackson, *et al.*, *Cancer Res.*, **2019**, *79*, 4627–4637. (3) Y. Sugihara, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 981–986.

© The Chemical Society of Japan