

超高速 RNA 光クロスリンクを用いた c-myc 遺伝子の発現抑制

(北陸先端科学技術大学院大学) ○黄 清源¹、藤本 健造¹

Inhibition of c-myc gene expression using ultrafast RNA photo-crosslinking (Japan Advanced Institute of Science and Technology) ○Huang Qingyuan,¹ Fujimoto Kenzo¹

This study focuses on the cancer-related gene c-myc and its transcription-related factors. The c-myc gene is considered a critical factor associated with cell proliferation and the division cycle of cancer cells. A splicing variant of FIR, FIR Δ exon2, which suppresses c-myc, is frequently observed in many cancer cells. This variant invalidates the suppressive effect of FIR, maintains high levels of c-myc, and strongly suggests its role in promoting tumor development¹. On the other hand, we have previously reported a nucleic acid photomanipulation method using chemically modified, light-responsive artificial nucleic acids. DNA containing the light-responsive artificial nucleic acid 3-cyanovinylcarbazole (^{CNV}K)² forms photochemical cross-links with pyrimidines in complementary strands upon a few seconds of light irradiation, successfully suppressing the expression of target genes.

In this study, a probe containing ^{CNV}K is transfected into HeLa cells and irradiated with light to bind to the mRNA of FIR Δ exon2. This process is expected to suppress the expression of FIR Δ exon2, further inhibit c-myc expression, and induce apoptosis in cancer cells.

Keywords : *Photoresponsive artificial nucleic acid; photocrosslinking; antisense nucleic acid*

本研究は、がん関連遺伝子である c-myc 及びその転写関連因子を注目している。c-myc 遺伝子は、癌細胞の細胞増殖と分裂サイクルに関連する重要な因子であると考えられている。c-myc を抑制する FIR のスプライシング変異体 FIR Δ exon2 は、多くの癌細胞では頻繁に発見され、FIR の抑制効果を無効にし、高レベルの c-myc を維持することで、腫瘍の発達を促進することを強く示唆している¹。一方、我々はこれまで化学的に修飾を施した光応答性人工核酸を用いた核酸類光操作法を報告している。光応答性人工核酸である 3-cyanovinylcarbazole(^{CNV}K)² を含む DNA は数秒の光照射で相補鎖中のピリミジンと光架橋し、標的遺伝子の発現を抑制することに成功している。この研究は、^{CNV}K を含むプローブを HeLa 細胞にトランスフェクションし、光照射することを通して、FIR Δ exon2 の mRNA に結合させ、FIR Δ exon2 の発見を抑制し、さらに c-myc の発見を抑制し、がん細胞のアポトーシスを誘導することが期待されている。

1) K.Matsushita, et al. *Cancer Res* (2006) 66 (3): 1409–1417.

2) Y. Yoshimura, K. Fujimoto, *Org. Lett* (2008), 10, 3227.