

## CGG/CCG 反復 DNA 配列を標的とするピロール-イミダゾールポリアミドの開発

(京都大学<sup>1</sup>・熊本大学<sup>2</sup>・京都大学アイセムス(iCeMS)<sup>3</sup>) ○新谷大河<sup>1</sup>・畑中淳之介<sup>1</sup>・板東俊和<sup>1</sup>・塩田倫史<sup>2</sup>・杉山弘<sup>3</sup>

Development of Pyrrole-Imidazole Polyamide Targeting CGG/CCG Repeat DNA (<sup>1</sup>Kyoto Univ., <sup>2</sup>Kumamoto Univ., <sup>2</sup>Kyoto Univ. iCeMS) ○Taiga Shintani,<sup>1</sup> Junnosuke Hatanaka,<sup>1</sup> Toshikazu Bando,<sup>1</sup> Norifumi Shioda<sup>2</sup>, Hiroshi Sugiyama<sup>3</sup>

Repeat diseases are disorders caused by abnormal elongation mutations in specific DNA repeat sequences, with over 30 such diseases reported. Abnormal elongation of CGG/CCG repeats, for instance, causes neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) due to toxic transcription and translation products. The precise mechanisms remain unclear, and no direct therapeutic approaches exist, highlighting the need for therapeutic agents. This study developed pyrrole-imidazole polyamides (PIPs) to inhibit the transcription of pathogenic RNA by selectively binding and accumulation to CGG/CCG repetitive DNA region.

The binding of synthesized PIPs to target DNA was confirmed by thermal stability assessment with oligo DNA. Furthermore, the result of cellular experiments with plasmids demonstrated transcriptional inhibition of CGG/CCG repeats by PIP treatment.

リピート病は、特定の DNA 反復配列の異常伸長変異を原因とする疾患群の総称であり、現在までに 30 以上の疾患が報告されている。それらのうち CGG/CCG 反復配列の異常伸長は、その領域からの異常な転写、翻訳産物による毒性により神経核内封入体病(NIID)などの疾患を引き起こすことが分かっているが、詳細なメカニズムは未だ解明されていない。そのため現時点では直接的な治療法は存在せず、治療薬の開発が求められている。本研究では、CGG/CCG 反復 DNA 配列に対し塩基配列選択的に結合するピロール-イミダゾールポリアミド(PIP)を開発し、疾患の原因となる反復配列に集積させることで転写抑制を目指した。

現在までに、オリゴ DNA を用いた *in vitro* での熱安定性評価により標的配列に対する PIP の結合が確認でき、CGG/CCG 反復配列を持つプラスミドを使用した細胞実験によって、細胞内での転写抑制効果が確認できた。

