

癌治療薬を指向した高効率触媒的標的 RNA 切断機能付与型人工核酸の開発:

Vasohibin-2 発現抑制による膵臓癌悪性化抑制への展開

(東北大多元研¹・名大院理²・東北大 NICHE³・東北大 INGEN³)

○町田 光翼・稲垣 雅仁²・松本 光代¹・荒木 保幸¹・佐藤 靖史³・和田 健彦^{1,4*}

Development of Vasohibin-2 targeted Chimeric Artificial Nucleic Acids for suppression of pancreatic cancer malignancy (¹IMRAM, Tohoku Univ., ²Grad. Sch. Sci., Nagoya Univ., ³NICHE, Tohoku Univ., ⁴INGEM, Tohoku Univ.) ○Kosuke Machida,¹ Masahito Inagaki,² Mitsuyo Matsumoto,¹ Yasuyuki Araki,¹ Masafumi Sato,³ Takehiko Wada^{1,4*}

To apply oligonucleotide therapeutics as promising pharmaceuticals, the following three issues should be improved: I) Off-target effects, II) Low cellular uptake capability, and III) Low therapeutic potency mainly due to extremely low intracellular concentrations. We have proposed and demonstrated a novel design strategy to improve these issues by enhancing the RNase H mediated target RNA cleavage efficiency by the Chimeric Artificial Nucleic Acids (CANAs), which consist of 5'-terminus modified DNA moiety conjugated with non-ionic peptide backbone artificial nucleic acid moiety such as PNA. In this study, we targeted the mRNA sequence of Vasohibin-2, a factor involved in the metastasis of pancreatic cancer, an intractable disease discovered by Prof. Sato et al. The structural design and synthesis of CANA, which contributes to the inhibition of pancreatic cancer malignant transformation, as well as its ability to form complexes with target mRNAs in vitro, complex stability, and catalytic RNA cleavage using RNase H, were investigated and reported.

Keywords : Chimera Artificial Nucleic Acid; Oligonucleotide Therapeutics; Pancreatic Cancer; Vasohibin-2; Catalytic cleavage of target RNA

次世代分子標的薬モダリティーとして期待される核酸医薬の実用化において、“オフターゲット効果の低減”と、主に細胞内極低濃度に起因する“低治療効果の向上”が喫緊の解決課題とされている。我々は両課題解決を目指し、RNase H を活用した標的 RNA 触媒的切断戦略に焦点を当て、標的 RNA の位置選択的切断による触媒回転数の向上に基づく極低濃度でも高い治療効果を実現し得る新規核酸医薬として、リン酸アニオン骨格 DNA/LNA (架橋型核酸) と PNA など負電荷を有しないアミド骨格人工核酸を融合したキメラ人工核酸 (CANA: 図 1) を提案し、その有効性を報告してきた。

本研究では、佐藤らが見出した難治性疾患である膵臓癌の悪性化に関与する Vasohibin-2 の mRNA 配列を標的とし、膵臓癌悪性化抑制に資する CANA の構造設計・合成ならびに標的 mRNA との複合体形成能・複合体安定性や RNase H を活用した触媒的 RNA 切断機能、特にジャンクション構造ならびに複合体安定性が切断効率におよぼす影響を詳細に検討したので報告する。

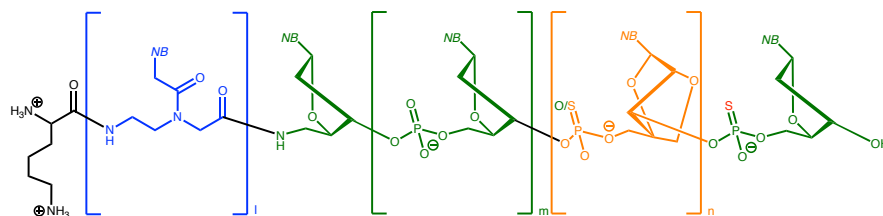


Fig. 1. Structure of Chimeric Artificial Nucleic Acids (CANAs). (NB: Nucleobase)