

光応答性人工核酸を用いた 200bp 以上の長鎖オリゴ核酸への DNA 二本鎖侵入法開発

(北陸先端科学技術大学院大学・バイオ機能医工学研究領域)

○YANG RUI¹・HAILILI ZUMILA¹・藤本 健造¹

Development of a DNA double-duplex invasion into long oligonucleotides of 200bp or more using photo-responsive artificial nucleic acid (Biofunctional Medical Engineering Research Area, Japan Advanced Institute of Science and Technology) ○YANG,RUI¹;HAILILI, ZUMILA¹; KENZO, Fujimoto¹

Genome manipulation is crucial for treating genetic disorders and advancing gene editing, with efficient handling of double-stranded DNA (dsDNA) being indispensable. Traditional methods face challenges with long-chain DNA penetration, necessitating improved techniques. Our lab developed an ultrafast cross-linkable nucleoside, 3-cyanovinyl-carbazole(^{CNV}K), and established a light-induced method, photo-induced Double-Stranded DNA Insertion (pDDI). This innovative approach targets long-chain oligonucleotides (≥200 bp) with high efficiency. Our findings confirm that pDDI enables precise manipulation of long DNA sequences, overcoming traditional limitations. This method opens new opportunities in gene therapy and genome editing, especially for treating genetic diseases, offering a transformative tool for advancing genetic medicine.

Keywords : *Genome manipulation; 3-cyanovinylcarbazole;Photo-induced Double-Stranded DNA Insertion*

ゲノム操作技術は遺伝性疾患の治療や遺伝子編集において重要であり、特に DNA 二本鎖の効率的な操作は進展に不可欠である。しかし、従来の方法では長鎖 DNA に対する侵入効率に課題があり、より効率的な技術が求められている。本研究室では、超高速クロスリンク可能な 3-シアノビニルカルバゾールヌクレオシド(^{CNV}K)を開発し^{1,2}、これを用いた光誘導型 DNA 二本鎖侵入 (pDDI) 法を報告した²。さらに最近、この超高速光クロスリンカーを用いた光誘導型 DNA 二本鎖侵入 (pDDI) 法を報告している³。本研究では、ゲノム操作への応用を目指し、^{CNV}K を使用した 200bp 以上の長鎖オリゴ核酸に対する DNA 二本鎖侵入法の開発に取り組んだ。長鎖オリゴ核酸においても、pDDI 法の適用を通じて高い効率を発揮し、標的 DNA 配列に対する精密な操作が可能であることが確認された。pDDI 法は遺伝子治療やゲノム編集の新たな可能性を示し、特に遺伝性疾患治療への応用が期待されている。

1. Y. Yoshimura, K. Fujimoto, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3227-3230.

2. S. Nakamura, H. Kawabata, and K. Fujimoto. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7616-7619.

3.S. Sethi,H. Zumila,Y. Watanabe,J. Mo,K. Fujimoto.*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2024**,98, 129597