

AL-4 ゲノム標的化学の展開による機能性分子の創成
 Development of the novel functional molecules targeting DNA and RNA

佐々木 茂貴 (Shigeki SASAKI)
 九大院薬 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University)

近年、遺伝子発現系に作用するアンチセンス核酸や siRNA などの核酸医薬の実用化に向けた活動が活発化している。本研究ではゲノム DNA や RNA を標的に 1 塩基レベルの識別能を有する認識能と選択的な反応性を有する機能性分子の開発を目指した。

(1) 人工ヌクレオシドによる非天然型 3 本鎖核酸の形成：2 本鎖 DNA の主溝にもう一本の DNA が配列特異的に結合し 3 本鎖 DNA が形成されるが、天然塩基による認識配列には制限がある。本研究では、天然塩基の制限を克服する人工核酸を開発し、配列特異的な転写阻害剤としての基盤を確立した。

(2) 8 位酸化グアノシンに対する人工レセプター分子の開発：8- オキソグアノシン (8-oxo-dG) や 8- ニトログアノシン (8-nitro-dG) は代表的な酸化損傷塩基であり、変異原であるばかりでなくシグナル伝達分子としての機能を担っている。本研究では、8 位酸化グアノシン体の水素結合形成や求核性や求電子性の違いを正確に識別する種々の人工レセプター分子を開発した。

(3) RNA ピンポイント化学修飾のための反応性核酸の創成：mRNA の化学修飾は翻訳などに影響を及ぼす可能性がある。本研究では、標的 RNA の特定部位と選択的にクロスリンク分子および化学修飾する機能分子を開発した。

本研究で開発した DNA および RNA に対する選択的な機能性分子は次世代の創薬基盤としての展開が期待される。

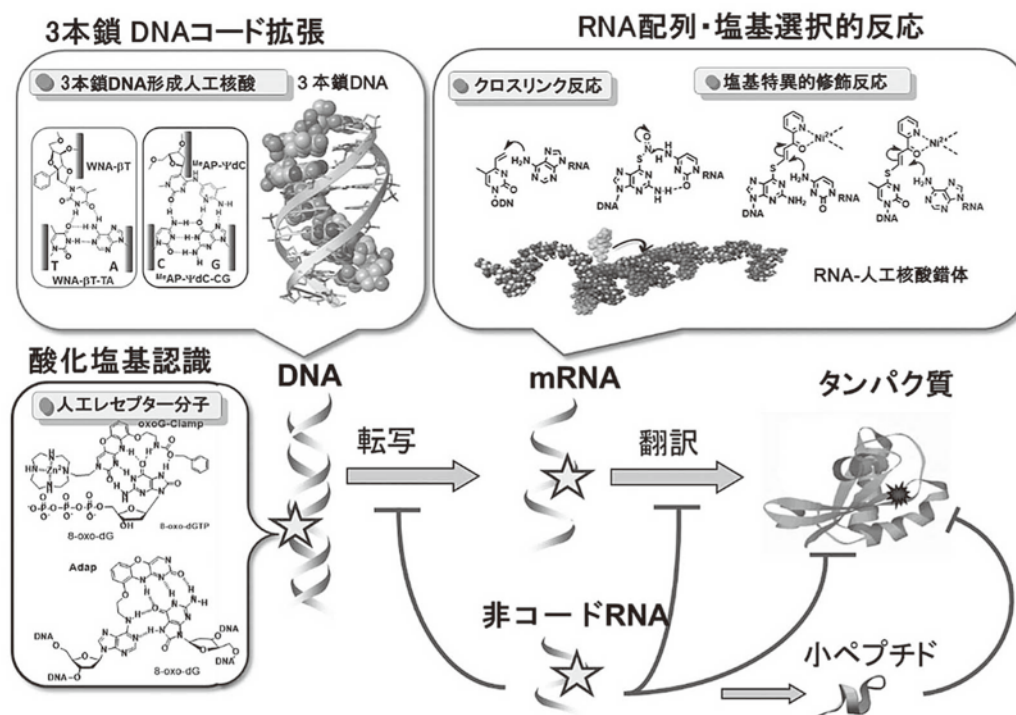


図1. DNA および RNA を正確に認識し化学修飾する機能性ゲノム標的分子の開発