

生命と化学

2019 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書
------------------

森廣 邦彦

東京大学 大学院工学系研究科  
助教

タンDEMリピート長鎖 DNA の細胞内化学構築

## § 1. 研究成果の概要

本研究は特定のマイクロ RNA (miRNA) をトリガーとして長鎖核酸二重鎖を細胞内構築し、がん選択的な細胞殺傷技術を開発することを目的としている。2020 年度は、前年度に設計・合成した DNA プローブの培養細胞系における機能評価を中心に研究を進めた。代表的な miRNA である miR-21 を過剰に発現しているヒトがん細胞およびほとんど発現していないヒト細胞に DNA プローブをトランスフェクションし、細胞生存率を測定することでその毒性の選択性を評価した。またレポーターアッセイや ELISA を実施することで、毒性発現のメカニズムを解析した。次年度は動物実験を主軸とし、本手法の有用性を実践的に示していく予定である。

また、これまでとは逆の戦略による選択的抗がん剤の開発も進めた。すなわち、がん細胞内でのみ外部から導入したオリゴヌクレオチドがモノマーに分解し、抗腫瘍活性を発揮するものである。がん細胞のマーカーとしては低酸素環境を利用し、ヌクレオシド製剤として使用されている Floxuridine を 6 残基縮合させた F6 を薬剤本体として用いた。F6 に低酸素環境で分解・除去できる保護基を搭載してがん細胞選択性を付与し、非培養細胞系、培養細胞系および動物個体内で種々の評価を実施した。その結果、今回開発した人工オリゴヌクレオチドが環境の酸素濃度に依存して抗がん活性を示し、マウスに移植した腫瘍を縮小させることが明らかとなった。また、顕著な副作用は認められず、腫瘍選択性の高い安心・安全な抗がん剤としての可能性が示唆された。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Floxuridine oligomers activated under hypoxic environment”, Journal of the American Chemical Society, vol. 143, No. 9, pp.3340-3347, 2021