

腫瘍を標的とする RNA モチーフの探索

和田 章

今後のケミカルバイオロジー研究の発展は、新たな生理活性を有する小分子化合物の探索と標的の同定を精力的に行うと共に、それらを目的用途に適したバイオプローブ・薬剤へと改変する技術の開発が鍵となるでしょう。それゆえ、近年、小分子化合物を探索・改変する技術だけでなく、目的の生理活性を発現する生体分子を人為的に創成する技術の開発が注目を集めている。そこで今回、それらを代表する技術である SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment)を独自に改変し、ドラッグデリバリーの担い手や標的分子薬として期待できる特殊 RNA アプタマーの創出戦略を提案・実証した論文を紹介する。

紹介論文

In vivo selection of tumor-targeting RNA motifs

Jing Mi, Yingmiao Liu, Zahid N Rabbani, Zhongguang Yang, Johannes H Urban,

Bruce A Sullenger* & Bryan M Clary*

Nat. Chem. Biol. **6**, 22–24. (2010)

要旨

今回、マウスの体内に埋め込んだ腫瘍を標的とする新規 RNA モチーフ(アプタマー)を獲得する手法として、改変型 SELEX を新規に開発した。ここでは、RNA にヌクレアーゼ耐性を賦与するため、2'-フルオロ体(モノマー)で構成した人工 RNA ライブラリーを合成し、そのライブラリーを肝臓に転移した大腸がんのモデルマウスに注入した。そして、腫瘍に集積した RNA アプタマー候補を回収・増幅し、再度マウスへの注入と回収を繰り返した。その結果、大腸がんに対して特異的に結合する新規 RNA モチーフの獲得と配列同定に成功した。さらに、この RNA モチーフの標的は、大腸がん細胞内に過剰発現している RNA ヘリケース “ p68 ” であり、それらの細胞内機能を阻害する効果を見出すこともできた。これらの結果は、ドラッグデリバリーや分子標的薬としての新たな RNA アプタマーを創出する本手法の有用性を示すものとなった。

参考論文

Involvement of RNA helicases p68 and p72 in colon cancer

Sook Shin, Kari L. Rossow, Joseph P. Grande, and Ralf Janknecht

Cancer Res. **67**, 7572–7578. (2007)