

26Q-am174

RNA 創薬を目指した化学合成 microRNA の開発とその大腸がん細胞増殖抑制活性
○中島 礼美¹, 喜多村 徳昭¹, 赤尾 幸博², 上野 義仁^{1,3}, 北出 幸夫^{1,3,4} (¹岐阜大工,
²岐阜県国際バイオ研, ³岐阜大院連合創薬, ⁴岐阜大先端創薬研セ)

[背景] 近年盛んに行われている RNA 研究から、non-codingRNA の存在が徐々に明らかとなってきた。その中の 1 つである microRNA は約 22 mer の低分子 RNA であり、標的 mRNA の 3' 非翻訳領域に部分的に結合し、mRNA の分解もしくは翻訳の抑制を誘導することにより、標的遺伝子発現を転写後調節するものと考えられている。その生合成過程や機能の詳細については未だ謎が多く残されているが、特に発生や分化、アポトーシスなどの生命現象に重要な役割を果たしているものが多いと考えられ、例えばヒトの癌などの疾患との関連について注目を集めている。さらに、標的遺伝子を複数持つ microRNA において、2 本鎖のどちらの鎖が RISC に取り込まれ、標的遺伝子のノックダウンに関与するのか、という大変興味深い議論も残されている。

[実験] 今回我々は、ヒト大腸癌細胞中にて特異的にその発現量の低下が見られる microRNA-143 (miR-143) に着目し、その抗がん活性を検証することとした。元来の 2 本鎖 mismatch 構造を変化させた種々の化学合成 miR-143 においてもその活性の確認を試みた。大腸癌細胞に対する抗がん活性と、RISC による鎖の選択性との相関を Luciferase reporter assay によって検証した。

[結果] 本研究において、我々は天然型 miR-143 のみならず、mismatch 構造を変化させた化学合成 miR-143 が持つ強力な抗がん活性を *in vitro* 及び *in vivo* においても確認することに成功した。