

27PA-am396

放射性標識をした核酸医薬品の設計モデリングと機能性評価

○永井 慎¹, 片淵 哲朗¹ (¹岐阜医療大)

【目的】疾患に関与する遺伝子を直接治療標的にすることが可能な核酸医薬品は、次世代の分子標的薬として期待されている。しかし、核酸に対する免疫応答があるために体内での持続性が制限される。そこで放射性標識をしたそれぞれの核酸医薬品を作製することで、それぞれの核酸医薬品における持続性を検討したい。

【方法】体内での核酸医薬品における持続性を検討する前検討として、核酸医薬品に放射性標識をした場合における核酸医薬の高次構造変化について検討した。核酸医薬はアンチセンス、RNAi、アプタマー、デコイを選んだ。

核酸の高次構造は古典力学におけるコンピューターシミュレーションにより結合認識部位と標的 RNA との結合不損失を防止するために合成部位について検討した。コンピューターシミュレーションはMOE (菱化システム) を用いた。

最適な結合部位が明らかになった核酸医薬は、それぞれヨウ素またはホウ素を標識した後にヒト大腸がん細胞である Caco-2 (RCB0988) で持続性について検討した。培養細胞の培地は定期的に交換し、持続性については細胞内の遺伝子発現量およびヨウ素またはホウ素量にて定量をした。

【結果および考察】

ヨウ素またはホウ素を直接標識した核酸医薬は、それぞれの高次構造に変化が認められ、シミュレーションでも核酸結合部位における自由度が制限される結果であった。これらの検討結果より、核酸について合成作製し、培養細胞にて検討をした。核酸種類により持続性および遺伝子発現抑制量についても変化する結果であった。