

PIPAによる遺伝子ノックダウン

ゲノム編集によるノックアウト、RNAi技術のノックダウンと並行してPIPAで検討してみませんか

- PIPAの特徴
- ペプチドの一種ですが、DNA2重鎖の外側にある副溝を受容体とシマスクします
 - 休眠状態の対象DNA 2重鎖を認識できるので、1本鎖のRNAiとは反応機構が異なります
 - 特殊なペプチドなので生体内に消化酵素がなく投与後低濃度で長時間安定です
 - 細胞膜を通過し単独で核内に移行するのでDDSの必要はありません
 - 目的の遺伝子に対してRNAiと同様、チャンピオン配列を設計できます
 - RNAiと同様に発現の一時的低減であり、継代でその効果も減弱し発現回復します

標的遺伝子の転写を制御するので、疾患関連遺伝子の転写を妨害し疾患タンパク質の発現や機能を抑制し、病気の発症や進行を止める新規機序の治療薬（遺伝子関連医薬）として注目されています。

PIPAによる double strand DNA の認識原理

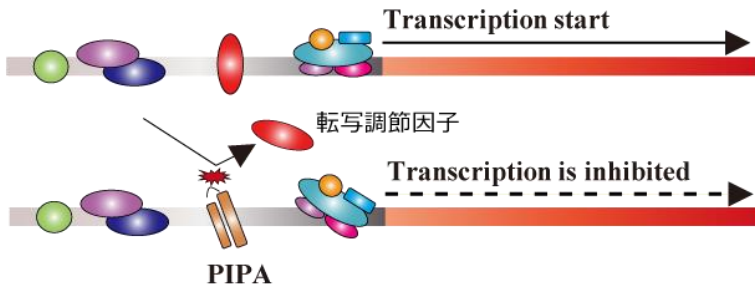
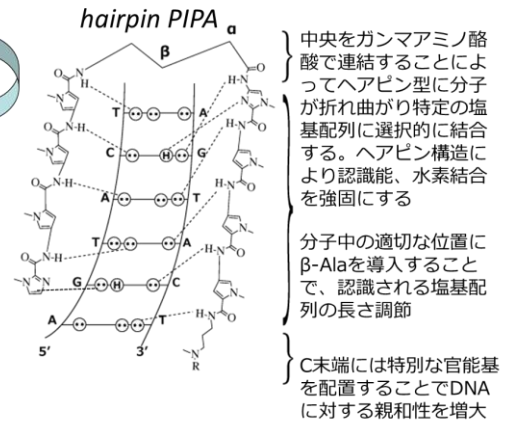
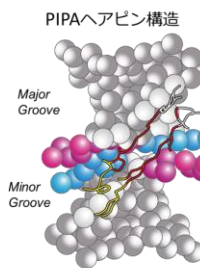
[文献]

Peter B. Dervan et. al.,
Nature (1998)391-468;

P. B. Dervan and R. W.
Burli, Current Opinion in
Chemical Biology 3
(1999) 688-693;

P. B. Dervan, Bioorganic
& Medicinal Chemistry 9
(2001) 215-2235.

DNA二重らせん構造の表面には深淺2種の溝があり、PIPAはMinor Groove: 浅い方の溝に入り込み、DNAの各塩基との間で水素結合を介し可逆的に結合



ハイペップ研究所は、創業以来、生体における分子認識（相互作用）の産業応用に関する研究開発を進めてきました。設計したペプチド誘導体でタンパク質をミメティック（模倣）することで検体タンパク質の捕捉分子とし、これらをマイクロアレイ化したバイオチップにより検査を行う独自のバイオチップ（PepTenChip®）システムの開発を進めてきました。

手法	ターゲット	切断活性	遺伝子発現抑制様式	遺伝的コード変更	発現レベル変化	クローン単離の必要性
PIPA	ゲノム二重鎖DNA		遺伝子転写活性をノックダウン	不可	✓	
RNAi	mRNA	✓	遺伝子発現をノックダウン	不可	✓	
CRISPR	ゲノム二重鎖DNA	✓	ノックアウト	可	✓	✓

一方で、ペプチド誘導体を用いて2本鎖DNA（dsDNA）を認識させる研究も並行して進めています。当該化合物はピロール・イミダゾール骨格を有するアミノ酸を主な構成ユニットとするペプチド（PIPA）で、**標的遺伝子の転写を制御する働き**を持ちます。

近年のバイオテクノロジーの発展とともに、医薬品の主役は低分子から、抗体などのバイオ医薬品へ移行してきた。さらに、現在、核酸医薬品に注目が集まっています。**PIPAは様々な遺伝子制御を可能とする化合物であるため、ポスト核酸医薬品として、これまで困難であった疾患の治療薬の開発に期待が高まっています。**

PIPAのアカデミックな基礎研究は過去四半世紀に亘り進められており、現在は実用化へ向けた臨床研究の段階にきています。例えば、TGF-β1遺伝子のプロモーター領域を標的としたPIPAは、non-GMPグレードですが、前臨床試験による薬効の確認、薬物動態、安全性試験が始められており、医師主導治験のプロトコル作成や治験申請が計画されています。とりわけ**腎不全に有効な新薬候補**として大きな期待が寄せられています。