

# 『LNA 修飾オリゴヌクレオチド』



## Large-scale expansions of Friedreich's ataxia GAA•TTC repeats: Prevention by LNA-DNA oligonucleotides and PNA oligomers

Friedreich's ataxia (FRDA) is caused by expansions of GAA•TTC repeats in the first intron of the human FXN gene that occur during both intergenerational transmissions and in somatic cells. LNA-DNA mixer oligonucleotides and PNA oligomers, which interfere with triplex formation at GAA•TTC repeats in vitro, prevented the expansion of these repeats in human cells.

Locked nucleic acid (LNA) は 2'-O と 4'-C がメチレン架橋されており、通常の DNA 塩基よりも強固にターゲットと結合するという性質を有します。幅広く活用されている LNA ですが、今回ご紹介するのは、LNA-DNA mixer を用いて、未だ効果的な治療法が確立されていないと言われるフリードライヒ運動失調症 (FRDA) の GAA-TTC 反復配列増大を阻止したという論文 2 編です。後者の論文は、先の論文における参考文献です。

### ▶ Large-scale expansions of Friedreich's ataxia GAA•TTC repeats in an experimental human system: role of DNA replication and prevention by LNA-DNA oligonucleotides and PNA oligomers

ヒト実験系におけるフリードライヒ運動失調症 GAA-TTC 反復の大規模な増大について：DNA 複製の役割と LNA-DNA オリゴヌクレオチドおよび PNA オリゴマーによる予防

FRDA は、ヒト FXN 遺伝子の第 1 イントロンにおける GAA-TTC 反復配列の増大によって引き起こされる遺伝性疾患です。ここでは培養ヒト細胞におけるリピート増大の解析を実施しています。GAA-TTC リピートは複製フォークの進行を停止させますが、リピートの増大頻度は、複製フォークの停止、反転、再スタートに関与するタンパク質に依存していることが示唆されています。

筆者らは、ここで行われた一連の「リピート増大解析システム」が、ヒトにおける大規模な増大のメカニズムを解明し、GAA-TTC リピートを標的とした FRDA 薬の有効性を評価するための貴重なツールになると捉えています。そして、LNA 修飾オリゴヌクレオチドや PNA オリゴマーが、将来の FRDA 治療薬としての開発されることへの期待を明確に表しています。

Rastokina, Anastasia, et al. "Large-scale expansions of Friedreich's ataxia GAA•TTC repeats in an experimental human system: role of DNA replication and prevention by LNA-DNA oligonucleotides and PNA oligomers." *Nucleic Acids Research* (2023): gkad441.

### ▶ Disruption of Higher Order DNA Structures in Friedreich's Ataxia (GAA)<sub>n</sub> Repeats by PNA or LNA Targeting

PNA または LNA 標的化によるフリードライヒ運動失調症 (GAA)<sub>n</sub> 反復における高次 DNA 構造の破壊

フラタキシン遺伝子の第 1 イントロンにおける (GAA)<sub>n</sub> 反復の増大が FRDA に関連しており、LNA および PNA オリゴマーが、フラタキシン発現の回復を目的とした薬剤となり得る可能性が示唆されています。(GAA)<sub>n</sub> 反復の増大は、dsDNA の主要な溝に結合する三重鎖形成オリゴヌクレオチド (TFO) によって特異的に標的化することができるため、LNA および PNA オリゴマーを用いて高次 DNA 構造を変化させ、新しい核酸ベースの治療戦略の開発に応用できる可能性が示されています。

Bergquist, Helen, et al. "Disruption of higher order DNA structures in Friedreich's ataxia (GAA) n repeats by PNA or LNA targeting." PLoS One 11.11 (2016): e0165788.

### **そのオリゴ合成、承ります！**

文献のアプリケーションには、日本遺伝子研究所のオリゴヌクレオチドをお勧めします！

LNA 修飾オリゴヌクレオチド合成

⇒[詳細はこちら](#)

S 化オリゴ DNA 合成(ホスホロチオエート)

⇒[詳細はこちら](#)