

リボース 2'位修飾 RNA 挿入オリゴヌクレオチド

ギャップマーASO 編

2'-O-methyl (2'OMe) Gapmer Antisense Oligonucleotides

2'OMe gapmer ASOs can display sequence-dependent inhibitory effects on two major sensors of DNA, namely cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) and TLR9. Characterized key features within the 20-mer ASOs regulating cGAS and TLR9 inhibition, and identified a highly potent cGAS inhibitor. It's show that the features of ASOs inhibiting TLR9 differ from those inhibiting cGAS, with only a few sequences inhibiting both pathways.



オリゴヌクレオチドを用いた治療薬が、特定の遺伝子をターゲットとして機能を発揮するためには、標的に対する親和性の向上と、ヌクレアーゼ活性に対する安定化が必要となります。これは、リボース 2'位修飾 RNA や LNA、ホスホロチオエート結合などを組み込むことで達成されます。ギャップマーアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) は、このような修飾が施されているアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、RNaseH を活性化して RNA 切断を促す gap 部位と RNA との結合親和性を持たせる wing 部位を有しています。

▶今回ご紹介するのは、2'-O-メチル(2'OMe)ギャップマーASO の免疫調節効果を調査し、サイクリック GMP-AMP 合成酵素 (cGAS) と RNA センサーである Toll-Like Receptor (TLR)9 の活性を制御する分子パターンを明確にしたという論文です。80 種類の 2'OMe ASO によるスクリーニングから、cGAS と TLR9 の阻害を制御する 20mer ASO を突きとめたとしています。TLR9 を阻害する ASO は、cGAS を阻害する ASO とは異なり、両経路を阻害する配列はわずかであったことを強調しています。そして阻害する ASO の同定とともに、その活性を制御するモチーフも明らかにしています。

LNA や 2'MOE のような異なる化学的性質を持つギャップマーASO に同様の抑制効果が見られるかどうかはまだ不明であるとしているものの、過去の分析結果で得られた抑制効果から、これらの化学修飾が有用である可能性が示されています。さらには wing 領域の化学修飾の違いに関わらず、gap 領域が制御において重要な役割を果たしている可能性にも言及しています。ここで制御が示されていない他の様々な核酸センサーについても、広く ASO の抑制効果が見られる可能性があることが示唆されています。

Valentin, Roxane, et al. "Sequence-dependent inhibition of cGAS and TLR9 DNA sensing by 2'-O-methyl gapmer oligonucleotides." *Nucleic Acids Research* 49.11 (2021): 6082-6099.

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！

今回ご紹介した論文で登場した 2'-OMe-RNA を配列内に挿入し、ホスホロチオエート化 (S オリゴ) を施した、ギャップマーASO の合成が可能です。また、それ以外のリボース 2'位修飾 (2'-MOE-RNA、2'-F-RNA) や LNA を挿入したギャップマーASO の合成も承ります。

アンチセンスオリゴ (ホスホロチオエート化、リボース 2'位修飾)

⇒[詳細はこちら](#)

1 本鎖 RNA、DNA/RNA キメラオリゴ

⇒[詳細はこちら](#)