

リボース 2'位修飾 RNA 挿入オリゴヌクレオチド

2'OMe と 2'MOE の比較 編

2'-modified phosphorothioate ASOs

- ▶ The lead antisense oligonucleotide promotes generation of normal full-length mature CFTR protein.
- ▶ The effect of SPL84-23 carrying the 2'-MOE modification on the splicing pattern was more efficient than that of the 2'-OMe modification.

今回ご紹介するのは、スプライシング変異に起因する嚢胞性線維症（CF）に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）に関する論文です。

これまで、ASO を用いたスプライシング調節薬は、脊髄性筋萎縮症およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対してすでに承認されてきました。これらにおいては、タンパク質の機能を改善し、疾患の進行を遅らせることができることが示されています。

▶ここでは、CFTR 3849 のスプライシング欠損を効率的に修正する 2'-OMe 修飾ホスホロチオエート（PS）ASO をスクリーニングしています。さらに得られたリード ASO について、2'-OMe-PS と 2'-MOE-PS の化学修飾の効果を比較しています。2'-MOE 修飾を施した場合の機能回復効果は、2'-OMe 修飾を施した場合よりも効率的であったことから、2'-MOE が 2'-OMe よりも明らかに有利であることが示されたとしています。これらの 2'修飾と PS 修飾は、標的 mRNA への親和性が高く、ヌクレアーゼへの耐性を持ち、ハイブリダイズした mRNA が RNase H による切断を受けないために施された修飾です。

著者らは、リード ASO が、正常な CFTR タンパク質の生成を促進し機能を回復させることを明確に提示しています。このようにスプライシング調節による治療の可能性と臨床的な有用性を明らかにすることで、リード ASO の臨床開発に向けた道筋を示しています。

Oren, Yifat S., et al. "Antisense oligonucleotide-based drug development for Cystic Fibrosis patients carrying the 3849+ 10 kb C-to-T splicing mutation." Journal of Cystic Fibrosis (2021).

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](#)