

## 【論文紹介】 ASO 治療戦略 ～SSO のオフターゲット効果はコントロールできるのか～

### Antisense oligonucleotides

Splice-switching antisense oligonucleotides (ASOs), which bind specific RNA-target sequences and modulate pre-mRNA splicing by sterically blocking the binding of splicing factors to the pre-mRNA, are a promising therapeutic modality to treat a range of genetic diseases.

When feasible, mixed-chemistry ASOs, ASO combinations, or targeted mismatches can be used to minimize off-target effects.



今回ご紹介するのは、プライシングを調節する「スプライシング制御アンチセンスオリゴヌクレオチド (SSO)」のオフターゲット効果について、その予測や化学修飾によるコントロールの可否について調査している報告です。

#### ▶ Hybridization-mediated off-target effects of splice-switching antisense oligonucleotides

スプライススイッチングアンチセンスオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションを介したオフターゲット効果

イントロンやエクソンにあるスプライシングエンハンサーやサイレンサー、スプライス部位を標的とした、スプライシングに参与するタンパク質や small RNA の結合を立体的に妨害する ASO は、時にそのスプライススイッチング活性を完全に欠くこともあると言います。SSO が標的配列に完全に相補結合したとしても、必ずしも十分な効果が得られるとは限らず、しかしそれにもかかわらず ASO が介在する意図しないミスプライシングに関する調査は未だ十分ではないとしています。ここでは、PKM SSO の配列に特異的なオフターゲット効果について、in vitro および in vivo で調査しています。

筆者らは、オフターゲット効果の予測は困難であること、ASO の化学的性質がオフターゲットの程度に影響することを報告しています。ASO の塩基配列を変えずとも、化学修飾を駆使することによりオフターゲット事象を減少させることができる可能性の他にも、短鎖 ASO、複数の ASO、導入方法、意図的なミスマッチ配置など、いくつかの有効と考えられる策が示されています。今後、オフターゲット予測の普遍的なルールを導き出すためには、複数の細胞株で異なる標的に対する ASO について追加研究することが必要であること、さらなるテストにより ASO 二次構造や塩基組成や GC 含有量がオフターゲットに関与しているかどうかにも明らかになるであろうこと、ASO がスプライシング以外へ与える影響、ひいては遺伝子発現にグローバルな影響を及ぼす可能性なども示唆しています。

Scharner, Juergen, et al. "Hybridization-mediated off-target effects of splice-switching antisense oligonucleotides." *Nucleic acids research* 48.2 (2020): 802-816.

### 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！

レビューで登場した、ASO の合成を承ります。

その他、様々なオリゴヌクレオチド合成や修飾も承りますので、是非ご相談ください。

アンチセンスオリゴヌクレオチド (2'-MOE、2'-OMe、S 化)

⇒[詳細はこちら](#)

架橋型人工核酸 (LNA、cEt)

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)