

リボース 2'位修飾 RNA 挿入オリゴヌクレオチド

スプライシング制御 編

Splice Switching Antisense Oligonucleotides



Propose the use of uniform 2'-O-methoxyethyl (2'-MOE) splice switching oligos (SSO) to reverse this aberrant splicing in the pre-mRNA. Showed aberrant to wild-type splice switching with these SSO.



Evaluated the potential of incorporating DNA segments at appropriate sites in 2'-OMe PS and 2'-MOE PS ASOs to induce exon skipping. For this purpose, a four-nucleotide DNA segment was systematically incorporated into a 20-mer 2'-OMe PS and 2'-MOE PS ASO designed to skip exon 23 in mdx mouse myotubes in vitro.

リボース 2'位修飾は、標的 RNA との結合親和性やヌクレアーゼ耐性を向上させると言われています。核酸医薬として承認されたものもいくつかあり、ASO 治療法のさらなる発展への大きな貢献が示唆されています。今回は、リボース 2'位修飾 2'MOE や 2'OMe を挿入した、スプライシングを制御するアンチセンスオリゴヌクレオチドに関する 2 つの論文をご紹介します。

▶β-サラセミアは、ヘモグロビンタンパク質の合成異常により起こる疾患です。これは、遺伝子突然変異により発生する異常なスプライシングに起因していると言われています。ここでは、2'-O-メトキシエチル (2'-MOE) スプライススイッチングオリゴ (SSO) を用い、プレ mRNA の異常スプライシングを抑制するというアプローチが提案されています。この作用により、遺伝子変異を持つ患者の赤血球細胞においては、ヘモグロビンが最大 80%増加し、β型とα型グロビン鎖のバランスが回復し、そしてヘム凝集体が最大で 87%減少したことが示されています。

Dong, Alisa, et al. "2'-O-methoxyethyl splice-switching oligos correct splicing from IVS2-745 β-thalassemia patient cells restoring hemoglobin A production and chain rebalance." *haematologica* 106.5 (2021): 1433.

▶ギャップマーASO の開発で得た教訓を活かし、スプライシング制御用の ASO を設計しています。この ASO は pre-mRNA にハイブリダイズしてスプライシングを制御することで、遺伝子欠陥の修正、遺伝子機能の操作を行う働きを持ちます。ここでは、エクソンスキップするように設計された 20mer の 2'-OMe PS および 2'-MOE PS ASO に 4 塩基の DNA セグメントを組み込み、3'末端に 4 塩基以下の PS 修飾を施すことで、エクソンスキッピング効果の有効性が向上したことが示されています。この研究は、スプライシングを調節する ASO 設計で安全性と治療効果を高め、新しい道を開くものであると確信していると筆者らは述べています。

Le, Bao T., Sudhir Agarwal, and Rakesh N. Veedu. "Evaluation of DNA segments in 2'-modified RNA sequences in designing efficient splice switching antisense oligonucleotides." *RSC Advances* 11.23 (2021): 14029-14035.

次回は、リボース 2'位修飾を挿入したギャップマーASO に関する論文をご紹介します。

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'-MOE-RNA」「2'-OMe-RNA」を配列内に挿入できます。

ホスホロチオエート化 (S オリゴ)、ギャップマー-ASO の合成等も可能です。

アンチセンスオリゴ、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](#)

二本鎖 siRNA
⇒[詳細はこちら](#)