

『LNA 修飾オリゴヌクレオチド』

LNA
Locked Nucleic Acid

The LNA oligonucleotide-based bi-functional strategy

The selected SSOs powerfully silence AR expression and modulate the expression of AR-responsive cellular genes. This bi-functional strategy that uses a single therapeutic molecule can be the basis for novel PCa treatments. It might also be customized to other types of therapies that require the silencing of one gene and the simultaneous expression of a different isoform.

前立腺がん (PCa) の発生に重要な役割を果たすアンドロゲン受容体 (AR)。今回ご紹介するのは、LNA 挿入オリゴヌクレオチドによる二重機能戦略によって、PCa の増殖や転移の抑制を試みたという論文です。

▶ A Multifunctional LNA Oligonucleotide-Based Strategy Blocks AR Expression and Transactivation Activity in PCa Cells
多機能 LNA オリゴヌクレオチドを用いた PCa 細胞における AR の発現およびトランスアクチベーション活性を阻害する戦略

LNA 挿入オリゴヌクレオチドを用いたスプライススイッチングにより、pre mRNA のスプライスをリダイレクトし早発停止コドンを導入して転写産物を不安定化させ、さらに、完全長 AR の代わりに AR45 (AR の転写活性を阻害することができる AR アイソフォーム) mRNA の産生も促進させることができたとしています。大規模なスクリーニングを実施することで、AR 発現の強力な抑制と、AR に応答する細胞遺伝子の発現調節という 2 つの機能を最もよく発揮できるオリゴヌクレオチドを同定することができたと報告しています。

ここで同定されたのは、6~8 個の LNA が挿入された 16~20 mer のホスホロチオエート (PS) 化オリゴヌクレオチドです。LNA の PS 修飾は、融解温度 (T_m) を 2℃~8℃上昇させることで標的との相互作用の安定化を図ることができ、さらには、代謝安定性の大幅な向上、薬物動態学的特性の改善も見込むことができるとしています。また、化学療法のような薬剤耐性が生じないことも期待されるとしています。

筆者らは、この単一の治療用分子を用いた二重機能戦略について、新しい PCa 治療の基礎となり得ると主張しています。そしてさらに、ある 1 つの遺伝子のサイレンシングとそれとは異なるアイソフォームについて同時発現を必要とするような同様のケースにおいても、ここで示したような戦略が応用できる可能性を示唆しています。

Castanotto, Daniela, et al. "A Multifunctional LNA Oligonucleotide-Based Strategy Blocks AR Expression and Transactivation Activity in PCa Cells." *Molecular Therapy-Nucleic Acids* 23 (2021): 63-75.

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！

Locked nucleic acid (LNA) 修飾オリゴヌクレオチド合成

⇒[詳細はこちら](#)

S オリゴ合成、リボース 2'位修飾合成

⇒[詳細はこちら](#)