

RNA hacking 技術に基づいた人工核酸型 Staple 核酸による in vivo 遺伝子発現抑制

(熊大院¹・弘前大院²・京大化研³) ○木田 朋輝¹・勝田 陽介¹・嘉村 匠人¹・北村 裕介¹・萩原 正規²・佐藤 慎一³・井原 敏博¹

In vivo suppression of target gene expression by XNAs Staple based on RNA hacking technology (¹Faculty of Advanced Science and Technology, Kumamoto University, ²Faculty of Science and Technology, Hirosaki University, ³Institute for Chemical Research, Kyoto University) ○Tomoki Kida,¹ Yousuke Katsuda,¹ Takuto Kamura¹, Yusuke Kitamura¹, Masaki Hagihara², Shin-ichi Sato³, Toshihiro Ihara¹

Biomedical applications of nucleic acids are limited by their rapid degradation in biological environments and generally demand to use of xeno nucleic acids (XNAs). On the other hands, the effect of siRNA activity depends on the type of XNAs and substitution positions, since XNAs would inhibit the siRNA activity. Therefore, we have been developing a technology to change the structure of target mRNAs (RNAh) using a short nucleic acid named Staple oligomer. This technology suppresses gene expression by inducing the formation of RNA G-quadruplex structures on the target mRNA that inhibit protein translation. In vivo experiments revealed that XNAs Staple repressed target gene expression. Furthermore, XNAs Staple is able to inhibit cardiac hypertrophy. In this presentation, we are going to talk about XNAs Staple's long-term stability of XNAs Staple in vivo.

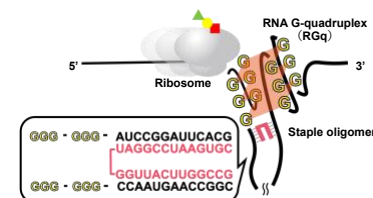
Keywords : RNA G-quadruplex, Staple oligomer, Inhibition translation, Xeno nucleic acids, RNA hacking technology

siRNA などの機序に基づく核酸医薬は生体内酵素を利用して機能を発揮する。したがって、人工核酸化した核酸医薬は生体内酵素の認識から外れてしまい薬効が大きく低下してしまう。このような背景を踏まえると、生体内酵素と連動することなく機能を発揮する核酸医薬を開発することには大きな意義があると言えるだろう。

我々の研究室では Staple 核酸と名付けた短い核酸を用いて、標的 mRNA の構造を変える (RNA hacking ; RNAh) 技術の開発に取り組んでいる (Fig. 1)。本技術は標的 mRNA の 5'UTR 上にタンパク質翻訳反応を阻害する RNA G-quadruplex 構造の形成を誘起する。

本発表においては、全塩基を人工核酸化した Staple 核酸 (XNAs Staple) を用いて、心肥大モデルマウスに対する治療効果、および XNAs Staple の生体内長期安定性に関する知見を報告する。

RNA hacking technology



The results of in vivo

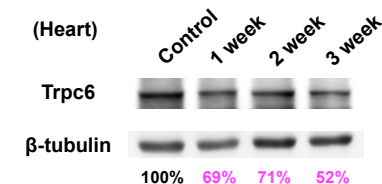


Fig. 1 RNA hacking 技術の概念図、並びに in vivo での遺伝子発現抑制評価。