

非環状型人工核酸からなるエキソンスキップ型アンチセンス核酸の開発

(名大院工¹) ○神谷由紀子¹・桑島涼太¹・浅沼浩之¹

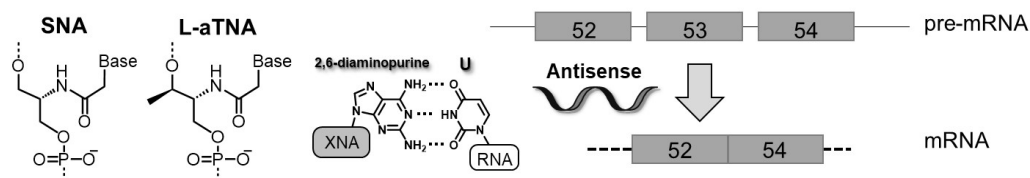
Development of exon-skipping antisense oligonucleotide composed of acyclic nucleic acids (¹Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○ Yukiko Kamiya,¹ Ryota Kuwashima,¹ Hiroyuki Asanuma¹

Artificial nucleic acids that have high nuclease resistance and affinity to natural oligonucleotides are promising for use in nucleic acid drugs. We have developed acyclic nucleic acids SNA and L-aTNA that can stably hybridize with natural oligonucleotides. We present here a development of antisense oligonucleotide to induce exon skipping by using our acyclic nucleic acids. Pre-mRNA of dystrophin was used as our model target. We found that both SNA and L-aTNA type antisense oligonucleotide have exon skipping activities. We also analyzed the effects of introduction of artificial nucleobase 2,6-diaminopurine and phosphorothioate modification on exon skipping activities.

Keywords : Antisense oligonucleotide; Exon-skipping; Artificial nucleic acid

遺伝子の欠損などによる pre-mRNA のスプライシング異常を治療する核酸医薬として、エキソンスキップを誘導するアンチセンス核酸が注目されている。これまで当研究室では、非環状型人工核酸 SNA および L-aTNA が天然核酸に対する認識能および非常に高い酵素耐性能をもつ特長を活かして、様々なタイプの核酸医薬の開発を目指してきた。¹⁾これらの経験を活かし、本研究では、SNA および L-aTNA を用いて、エキソンスキップ型アンチセンス核酸の開発を試みた。

ジストロフィン遺伝子の Exon53 のスキップを可能にする核酸医薬 viltolarsen および golodirsen の設計に基づき、SNA あるいは L-aTNA のみからなるエキソンスキップ型アンチセンス核酸を調製した。これらのアンチセンス核酸のエキソンスキッピングを誘導する活性を評価したところ、SNA および L-aTNA からなるアンチセンス核酸共に、エキソンスキップ活性を示した。また、RNA-U に対して三本の水素結合を形成する人工塩基 2,6-diaminopurine をアンチセンス核酸へ導入し、エキソンスキッピング活性に対する影響を調査した。また、アンチセンス核酸のホスホロチオエート修飾の影響についても解析した。本発表ではこれらの解析の結果を報告する。



1) Kamiya, et al., ChemBioChem, 2014, 15, 2549、Y. Kamiya, et al., ChemBioChem, 2017, 18, 1917.