

RNA Hacking 技術を基盤とした超選択的な Staple 核酸による遺伝子機能解明

○木田朋輝¹・勝田陽介¹・嘉村匠人¹・レイヴィン琴音¹・北村祐介¹・萩原正規²・佐藤慎一³・井原敏博¹(¹熊本大学大学院先端科学研究部、²弘前大学大学院理工学研究科、³京都大学化学研究所)

Elucidation of gene function based on RNA Hacking technology by super selectivity Staple oligomer (Faculty of Advanced Science and Technology, Kumamoto University¹, Faculty of Science and Technology, Hirosaki University², Institute for Chemical Research, Kyoto University³) **KIDA, Tomoki¹**; KATSUDA, Yousuke¹; KAMURA, Takuto¹; LAVIN, Kotone¹; KITAMURA, Yusuke¹; HAGIHARA, Masaki²; SATO, Shin-ichi³; IHARA, Toshihiro¹)

生命活動は遺伝子の働きによって恒常性が保たれており、これら遺伝子機能に異常が生じることによって数多くの疾病は引き起こされる。したがって遺伝子機能や相互関係を解明することは、新たな創薬の可能性を見出すことができるため高い注目を集めている。近年では遺伝子発現抑制技術の一つである siRNA を用いることで標的遺伝子の機能解明が試みられている。これら技術は低分子化合物と比較して標的選択性が高い技術であるが、標的配列との相同性が高い遺伝子にも結合してタンパク質発現抑制をしてしまう狭義の Off-target 効果が生じる。したがって既存技術を利用して単一遺伝子の機能を正確に解明することは難しいと言わざるを得ない。

我々は Staple 核酸と名付けた短鎖核酸を用いて標的 mRNA 上にタンパク質翻訳反応を阻害する RNA G-quadruplex (RGq) の形成を誘導する新規技術を開発している (Fig. 1a)。本技術はグアニン繰り返し配列を近接化し、RGq 構造の形成誘導が行われることでのみ遺伝子発現抑制機能が作動することから既存技術よりも標的選択性の高い技術である。

in vivo 検討における先行研究で、我々は Staple 核酸によりカルシウムチャネルの一つである Trpc6 発現を抑制することに成功している。また、狭義の Off-target 効果を評価するために Trpc6 と配列相同性が高い Trpc3 の発現量を評価したところ、予想と反して Trpc3 発現量が上昇していることを確認した。一般的に Trpc6 と Trpc3 はヘテロ四量体を形成し生体内で機能していることから、Trpc6 の発現抑制を行うことでフィードバック機構のように Trpc3 の発現が上昇したことが考えられる (Fig. 1b)。このような現象は既存の研究では報告されておらず、siRNA などでは狭義の Off-target 効果により Trpc3 の発現も共に抑制している可能性が考えられる。本結果は標的選択性が高い Staple 核酸技術を利用することによって見出されたものであり、既存技術では探し出すことが難しい遺伝子機能を解明できる新規ツールとして利用可能である。

本発表では Trpc6 および Trpc3 の発現量変化を Staple 核酸と siRNA で比較し、さらに Staple 核酸技術が標的選択性を向上させるメカニズムに関して報告する。

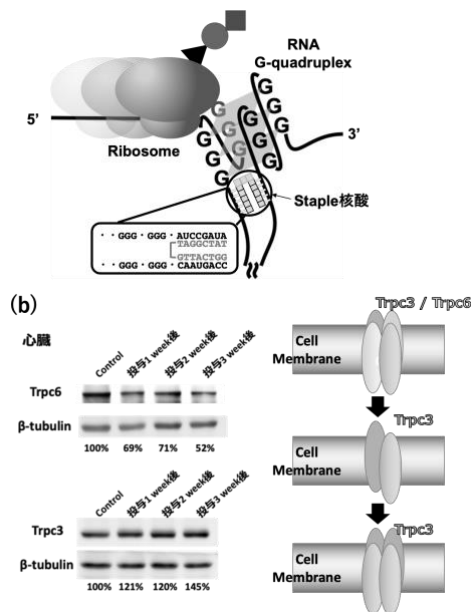


Fig. 1 (a) Staple 核酸技術の概念図。Staple 核酸の導入により RGq 構造の形成を誘導しタンパク質翻訳反応を抑制する。(b) Staple 核酸による Trpc6 の発現抑制効果並びに Trpc3 の発現量、および想定されるフィードバック機構の概念図。