

Staple 核酸の tandem rG4 構造体誘導が示す強力な遺伝子発現制御

(熊本大学大学院先端科学研究部¹・弘前大学大学院理工学部²・株式会社 StapleBio³)
 ○谷口凜々花¹・大野琳加²・横山莉瑚²・勝田陽介^{1,3}・萩原正規²・佐藤慎一^{1,3}・井原敏博¹

Induction of Tandem rG4 Structures by Staple Oligomers Enables Potent Gene Expression Regulation (¹*Faculty of Advanced Science and Technology, Kumamoto University*, ²*Graduate School of Science and Technology, Hirosaki University*, ³*StapleBio Inc*)○Ririka Taniguchi,¹ Rinka Ohno,² Riko Yokoyama,² Yousuke Katsuda,^{1,3} Masaki Hagihara,² Shin-ichi Sato,^{1,3} Toshihiro Ihara^{1,3}

Our laboratory developed a new technology, which regulate gene expression by modulating mRNA structure using a short oligonucleotide termed a Staple oligomer. The Staple oligomer binds between distinct the G-tracts on target mRNA, bringing these G-tracts into close proximity and thereby inducing the formation of RNA G-quadruplex(rG4) structure. Because rG4s are highly thermostable, they block multiple enzymatic reactions including ribosomal translation and exonuclease-mediated mRNA degradation. Consequently, this technology termed RNA hacking (RNAh) enables precise regulation of gene expression.

In the present study, we report a new idea to enhance the regulatory efficacy of RNAh. When rG4 structures are positioned into close proximity, two rG4s cooperatively assemble into a highly thermodynamically stable tandem rG4 structure, which results in strong gene suppression. Using this unique rG4 property, we designed a Staple oligomer that induces tandem rG4 formations, thereby achieving robust suppression of gene expression.

Keywords : Nucleic acid; G-quadruplex; RNA hacking; Staple oligomer; gene expression regulation

当研究室では、Staple 核酸と名付けた短鎖核酸を用いて mRNA の高次構造を制御し遺伝子発現を調節する RNA hacking (RNAh) を開発した¹。Staple 核酸は、mRNA 上の離れた位置に存在するグアニン連続配列 (G-tract) 間に結合し、G-tract 同士を近接させることで RNA G-quadruplex (rG4) 構造の形成を誘導する。誘導された rG4 構造は熱力学的に安定であり、リボソームによる翻訳反応を阻害するので遺伝子発現を効果的に抑制する。

本研究では、RNAh の効果を劇的に向上させるアイデアについて報告する。二つの rG4 構造が近接すると、極めて安定な tandem rG4 構造体を協同的に形成する。この性質を応用し、空間的に離れた rG4 構造を近接させる Staple 核酸により、人為的に tandem rG4 構造体を誘導することに成功した。本手法は、従来の RNAh と比べて、強力な遺伝子発現抑制能を示すことが期待される。

1) Staple oligomers induce stable RNA G-quadruplex structure for protein translation inhibition in therapeutics. Katsuda, Y., Kamura, T., Kida, T. *et al.*, *Nat. Biomed. Eng.*, 2025.

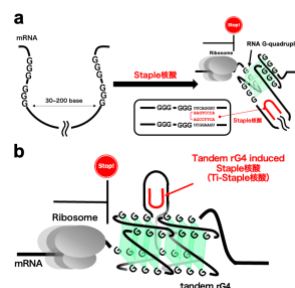


Fig. 1 a. RNAh の作用機序の概念図。b. tandem rG4 誘導型 Staple 核酸 (Ti-Staple 核酸) により mRNA 上に tandem rG4 構造体が形成されることで翻訳反応が強力に抑制される。