

29pmA-080

オフターゲット効果の回避を目的とした 3' 末端化学修飾 siRNA の開発

○中島 礼美¹, 河出 美和², 喜多村 徳昭², 北出 幸夫^{1,2} (1岐阜大院連合創薬,
²岐阜大工)

【目的】

RNA 干渉 (RNAi) に基づく RNA 医薬は、その有効性故に多くの疾患で実用化が期待されている。しかし臨床応用において克服すべき問題が幾つか有り、その一つが標的としない遺伝子発現を制御してしまうオフターゲット効果である。本研究では、siRNA センス鎖の 3' 末端二塩基突出部位が RNAi 経路中エフェクター分子である RISC の PAZ ドメインに取り込まれることが起因となるオフターゲット効果の回避を目的とし、選択的に PAZ ドメインから放出されることを想定した 3' 末端化学修飾用アナログの開発を行った。

【方法と結果】

開発した修飾用アナログを用いて合成したオリゴヌクレオチドの相補鎖同士をアニールさせることで 2 本鎖とした。この 2 本鎖を HeLa 細胞へトランスフェクションし、Dual-Luciferase reporter assay によりノックダウン効果を測定した。その結果、天然型 siRNA と比較してノックダウン効果を示す siRNA とあまり示さない siRNA が確認された。

【考察】

今回開発した修飾アナログを siRNA のアンチセンス鎖に導入すると、ノックダウン効果が失われ (OFF 制御)、また逆にセンス鎖に導入すると、ノックダウン効果が維持される (ON 制御) ことが判明した。この結果から、修飾アナログがその構造及び電氣的極性により RISC の PAZ ドメインポケットに残りにくいことが示唆された。