

図-2 変異型 SRSF2 によるミスプライシング

そこで、私たちは独自の配列予測システムを用いて2種類の配列を標的としたSSOをそれぞれ作製し、INTS3遺伝子にIntron retentionを有するSRSF2<sup>P95H</sup>変異細胞に投与してみました。その結果、図-3に示すようにSSO#1によってINTS3遺伝子のIntron retentionを修正することに成功しました。また、その結果、INTS3タンパク質の発現が回復し、血球細胞の分化ブロックが解除されました。

このように、SSOはがんの病態に重要な働きをするスプライシング異常を修正することにより、そのタンパク質の本来の機能を回復させ、がん治療に応用できる可能性があります。核酸医薬開発はがんに限らず様々な疾患に活用が期待されている分野であり、病態形成の鍵となるスプライシング異常を同定してSSO開発を進めていくことが私たちの課題だと考え、日々研究を進めています。

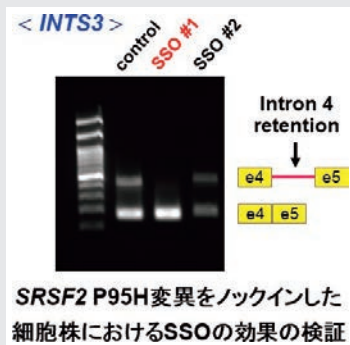


図-3 SSOによるINTS3スプライシング異常の修正

#### 4 参考文献

1. "Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia" Yoshida, K., *et al.*, *Nature*, **478** (7367), 64~69 (2011). [PMID: 21909114]
2. "Coordinated alterations in RNA splicing and epigenetic regulation drive leukaemogenesis" Yoshimi, A., *et al.*, *Nature*, **574** (7777), 273~277 (2019). [PMID: 31578525]

こちらのレビューはフナコシ Web でも  
ご覧いただけます。

Web ページ番号

699



GENETOOLS, LLC

Web ページ番号

699



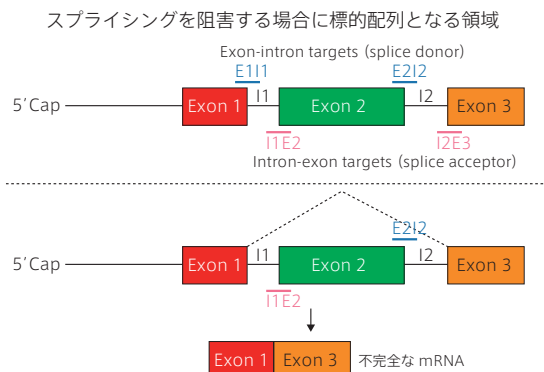
エキソンスキッピングにも!

## Morpholino アンチセンスオリゴ 合成受託サービス

細胞毒性のない、第三世代のアンチセンスオリゴです。RNA とのアフィニティが強く、標的 mRNA の二次構造に関わらず、目的配列に特異的に結合します。RNase 依存または RISC 依存のオリゴと異なり、翻訳阻害と核におけるプロセッシング (mRNA のスプライシング) の双方を標的とすることができます。標的に対するアンチセンスオリゴの配列設計を GeneTools 社にて無料で行います。

### 使用例：mRNA のスプライシング阻害

pre-mRNA のエキソンとイントロンの境界領域を標的配列としてスプライシングを阻害し、mRNA の成熟を不完全にします。タンパク質の翻訳を阻害する場合と比較して、より高い濃度のモルフォリノオリゴが必要ですが、ノーザンブロットングや RT-PCR といった RNA レベルでの解析により阻害効果を確認できます。特定のスプライシングバリエーションに対する発現阻害も可能です。



最も効果を期待できる標的配列は、エキソン2-イントロン2 (E2I2) または、イントロン1-エキソン2 (I1E2) の領域で、結果としてエキソン2の欠失が起こります。

### 価格

品名	Morpholino Antisense Oligo, Classic (18~25 mers)	
包装	300 nmol	1,000 nmol
価格	¥75,000	¥169,000

※配列設計の有無による価格差はありません。

### ■標識追加料金

包装	300 nmol	1,000 nmol
価格	¥25,000	¥38,000

※標識の種類については、フナコシ Web をご覧下さい。

### ご注文方法

詳細は当社受託・特注品担当までお問い合わせ下さい。  
[メーカー：GTL]