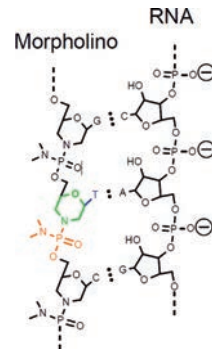


核酸医薬関連の研究で注目されています モルフォリノアンチセンスオリゴ

Morpholino Antisense Oligo

モルフォリノアンチセンスオリゴは、S-Oligo などのアンチセンスの問題点（特異性、安定性、配列決定の難しさなど）を克服した、第三世代のアンチセンスです。細胞毒性がなく、培養細胞への簡単な導入方法が確立されているため、遺伝学や薬物の標的分子の研究に広く使用されています。従来から、モルフォリノアンチセンスは発生に関わる遺伝子の機能解析の最適ツールとして多くの研究者に用いられています。特に、アフリカツメガエル、ゼブラフィッシュ、ウニなどの受精卵にモル

フォリノオリゴをマイクロインジェクションで導入することにより、標的遺伝子の発現を特異的に阻害でき、その使用例も数多く発表されています。また、mRNAのスプライシング阻害を起こすことが出来るため、エキソスキッピングによる疾病治療の研究にも用いられています。特にデュシェンヌ型筋ジストロフィーの研究で多く用いられるほか、がん研究での利用や、最近では新型コロナウイルスの増殖阻害に関する文献も出ています（下記参照）。



モルフォリノオリゴの特長

- RNA に対して結合活性があり、標的特異性が非常に高い
- 水溶性が高い
- 電荷を持たないため、タンパク質との非特異的な結合がない
- ヌクレアーゼ耐性があり、細胞内で分解されない
- 基本構造は免疫反応を誘発しない（非毒性）
- 末端を修飾することによりプロローブとして使用したり、官能基を付加することでペプチドやタンパク質などの化合物と結合することができる

モルフォリノオリゴと siRNA の比較

	モルフォリノオリゴ	siRNA
ノックダウンのメカニズム	タンパク質を介さずに立体阻害を引き起こす	細胞のウイルス防御機構や発現制御システム (RISC) を使う
非特異的応答	ほとんど起こらない	頻繁に発生
認識配列	14 塩基以上	約 10 塩基
自然免疫応答の誘導	モルフォリノ-RNA のヘテロ二本鎖は TLR を活性化しない	siRNA-RNA ヘテロ二本鎖は TLR3 を活性化する
安定性	細胞内の酵素によって分解されない	不安定で RNase によって分解される
ノックダウンレベル	一部のモルフォリノは、ウェスタンブロット解析において標的タンパク質の発現量を検出レベル以下に抑える	ノックダウン効率が 85% を超えることは少ない
阻害対象	翻訳、スプライシング、miRNA、タンパク質結合	翻訳のみ
成功率	未検証の配列でもノックダウン成功率は約 75% とされ、一般的に 1 種類のモルフォリノを用意すれば十分とされる	効果的な配列を確認するために、少なくとも 3~4 種類の siRNA 配列を用意することが一般的

モルフォリノオリゴを応用した文献が出た疾患例

- 筋緊張症
- 顔面肩甲腕型筋ジストロフィー
- 肢帯型筋ジストロフィー
- ハッチンソン・ギルフォード症候群
- ALS (筋萎縮性側索硬化症)
- 脊髄性筋萎縮症 (SMA)
- がん
- 代謝疾患
- 細菌感染症 (大腸菌, サルモネラ, バークホルデルシアなど)
- ウイルス感染症 (SARS-CoV-2, インフルエンザ, デング熱, エボラ出血熱など)

新型コロナウイルスの増殖阻害

SARS-CoV-2 のゲノム RNA の 5' 末端領域またはリーダー配列中の転写調節領域の塩基配列と相補的塩基対を形成するようにペプチド-モルフォリノオリゴ複合体を設計した。この複合体は、感染後 48~72 時間の細胞培養において、非毒性かつ用量反応的にウイルス力価を最大 4~6 log₁₀ 減少させることが報告された。

Rosenke, K., et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, **76** (2), 413~417 (2021). [PMID : 33164048]

モルフォリノオリゴ関連論文のデータベース

GeneTools 社では、モルフォリノオリゴを使用した研究の引用文献、要約、総説を検索できるデータベースを無料で提供しています。

■ 利用方法

1. メーカー Web の該当ページへアクセスする。
www.gene-tools.com/morpholino-publication-database
2. 右記のフィルターボックスにキーワードを入力し、Apply Search Filter (s) をクリックする。

項目名	内容
Title	特定のキーワードをタイトルに含む論文を検索
Authors	著者名
Citation	Nature, Science などのジャーナル名
Abstract	特定のキーワードを Abstract に含む論文を検索

2022年7月現在、10,000報以上の学術論文が検索可能

Morpholino Publication Database

This database contains citations and abstracts for research using Morpholino oligos, as well as some review articles incorporating Morpholino data. You can search the content using the filter boxes below.

There are 11316 scientific papers returned from the database with the search filters currently being used below.

Title	Authors	Citation
Abstract	Delivery Method	Organism or Cell Type
Epub	<input type="button" value="Apply Search Filter(s)"/> <input type="button" value="Reset Search Filters"/>	

項目名	内容
Delivery Method	マイクロインジェクション、トランスフェクション試薬などモルフォリノの導入方法
Organism or Cell Type	動物種や細胞種
Epub	電子書籍版のある/なし