

# 非環状型人工核酸 合成受託サービス Ver.2

北海道システム・サイエンス株式会社は、名古屋大学 生命分子工学専攻 分子生命化学講座 浅沼研究室と日華化学株式会社との共同研究により、従来の人工核酸を凌駕する非環状型人工核酸 <SNA> や <iL-aTNA> を配合したオリゴヌクレオチドを製造する技術を開発しました。

○名古屋大学浅沼研究室 HP: <http://www.chembio.nagoya-u.ac.jp/labhp/bioanal3/>

非環状型人工核酸は、天然核酸の主鎖構造を非環状骨格に改変した人工核酸で、以下のような特長を持ち、核酸医薬開発や高感度蛍光プローブへの応用が期待できます。

## ■特長

- 天然の DNA や RNA と安定な二重鎖を形成
- 高いヌクレアーゼ耐性
- 従来の核酸医薬に使用されている糖部修飾核酸より低い毒性

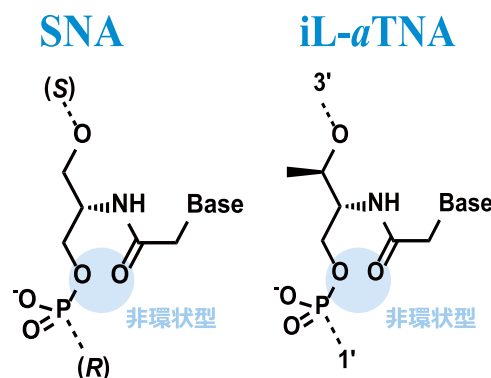
## ■利用例

- siRNA、anti-miRNA oligo (AMO)
- antisense oligo (ASO)、Gapmer、Exon-skipping
- 高感度モレキュラービーコンプローブ

## ■オリゴヌクレオチド合成サービス

弊社では、非環状人工核酸 SNA、iL-aTNA を配合したオリゴヌクレオチドを製造しております。

- 少量～大量合成まで、ご希望のスケールに対応
- 各種修飾（蛍光・化学修飾）の導入も可能



詳細はお問い合わせください。

✉ [dna@hssnet.co.jp](mailto:dna@hssnet.co.jp)

## 非環状型人工核酸を用いた Nek2 を標的とした siRNA

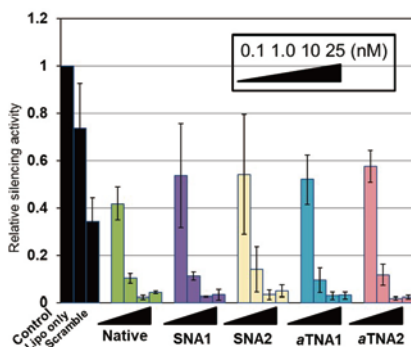
共同研究：名古屋大学大学院医学研究科 國料 俊男 准教授

### siRNA

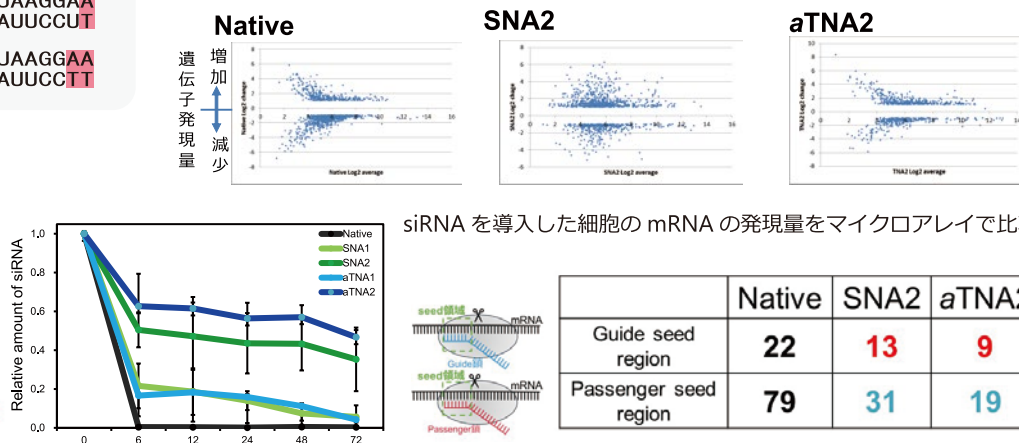
|          |                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------|
| Native   | dTdTUGAAGCAGACACCGUAAGG<br>ACUUCGUCUGUGGCAUUCCTdT   |
| SNA1     | aGUGAAGCAGACACCGUAAGGaa<br>pUCACUUCGUCUGUGGCAUUCCT  |
| SNA2     | agUGAAGCAGACACCGUAAGGaa<br>pUCACUUCGUCUGUGGCAUUCCTt |
| iL-aTNA1 | AGUGAAGCAGACACCGUAAGGAA<br>pUCACUUCGUCUGUGGCAUUCCT  |
| iL-aTNA2 | AGUGAAGCAGACACCGUAAGGAA<br>pUCACUUCGUCUGUGGCAUUCCTT |

RNAi 活性を WB で評価し、天然型 siRNA 同様に発現抑制効果を発揮することが確認されました。

さらに、マイクロアレイによる遺伝子発現解析の結果、発現量の低下している遺伝子から Passenger 鎖の seed 領域によるオフターゲット効果が大幅に抑制されることがわかりました。



内在性のNek2に対するsiRNAのRNAi活性をWestern blottingで評価



ヒト血清における酵素耐性能評価

siRNAを導入した細胞のmRNAの発現量をマイクロアレイで比較

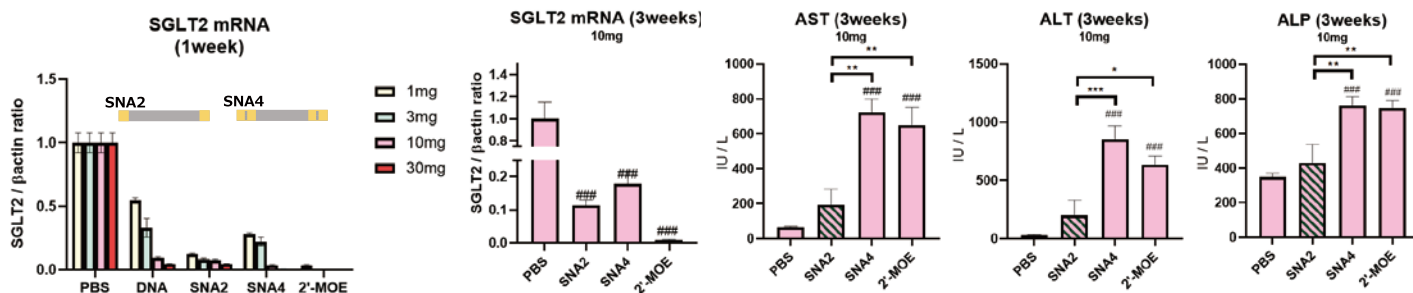
|                       | Native | SNA2 | aTNA2 |
|-----------------------|--------|------|-------|
| Guide seed region     | 22     | 13   | 9     |
| Passenger seed region | 79     | 31   | 19    |

Passenger 鎖の seed 領域による off-target 効果が大幅に抑制

# SGLT2 を標的とした gapmer 型アンチセンス

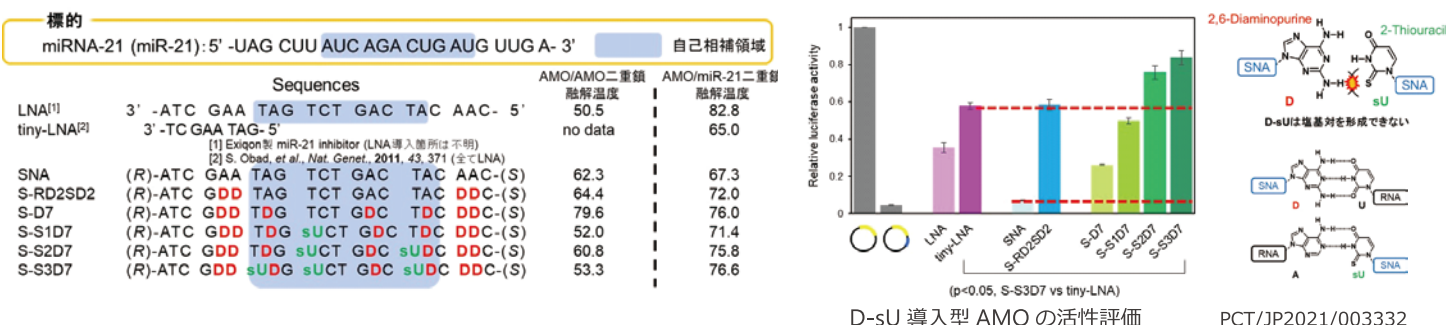
共同研究：愛知医科大学 石本 卓嗣 教授

SGLT2 を標的とした 12mer のギャップマー型アンチセンス (2-8-2, 1-10-1) にて、両末端に SNA や L-aTNA を配したものの、mRNA の発現抑制、タンパク発現抑制、尿糖排出が観察され、アンチセンス効果を発揮することが確認されました。さらに毒性評価の結果、特に肝毒性が低い傾向にあることを確認しました。



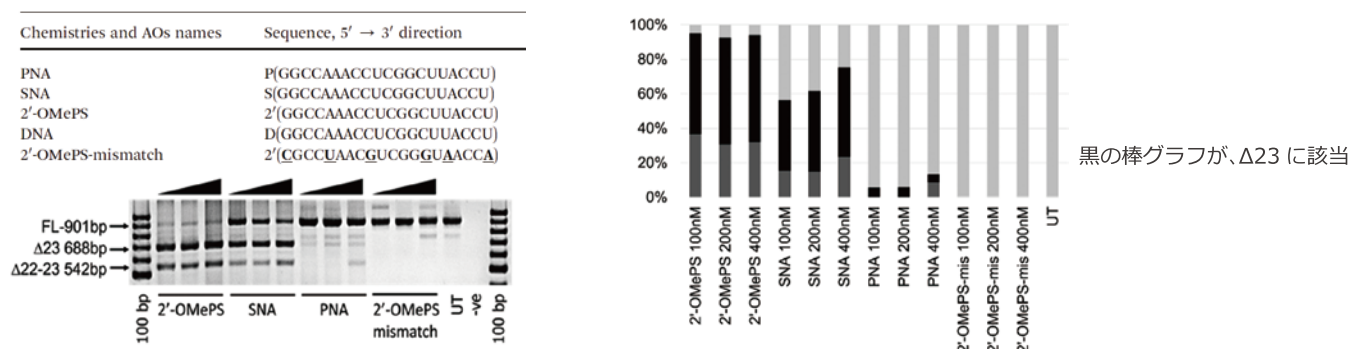
## miR21 を標的とした AMO (D-sU 導入型)

自己相補領域にある A と U をそれぞれ D、sU へ置換することで、自己相補性の抑制とターゲット親和性が向上し、置換数に応じて活性が上昇、従来市販されている AMO と比較して高活性なものが得られることが確認されました。



## Exon-skipping への応用

Full-SNA、iL-aTNA はエクソンスキップアンチセンスとして機能します。最近の研究から、アデニンをジアミノプリンに置換したアンチセンスはエクソンスキップ効果を増加させ、PS 修飾により、エクソンスキップ効果をさらに増強させることがわかりました。その結果、上市品と同等もしくはそれ以上の活性を持たせるものを得ることができました。



"SNA/RNA hybridization promoted with 2,6-diaminopurine and 2-thiouracil, which suppress self-hybridization of SNA" Kamiya, Y.; Sato, F.; Murayama, K.; Kodama, A.; Uchiyama, S.; Asanuma, H. *Chem. Asian J.*, 2020, 15, 1266-1271. DOI: 10.1002/asia.201901728

"Antisense oligonucleotide modified with serinol nucleic acid (SNA) induces exon skipping in mdx myotubes" Le, B. T.; Murayama, K.; Shabanpoor, F.; Asanuma, H.; Veedu, R. N. *RSC Advances*, 2017, 7, 34049-34052.

代理店

北海道システム・サイエンス株式会社

〒001-0932 札幌市北区新川西2条1丁目2-1

☎ 0120-613-190

TEL : 011-768-5901 FAX : 011-768-5951

E-mail : dna@hssnet.co.jp

URL : <https://www.hssnet.co.jp>

※ 本サービスの仕様は、予告なく変更する場合がございます。