

《効率的かつ長期的に特定の miRNA 活性を阻害する RNA デコイ とその発現ベクター》

< 発明概要 >

■ 従来技術・競合技術

miRNA 分子の包括的な機能解析のためには、その活性を特異的に阻害する技術が不可欠であると考えられる。miRNA の機能を阻害する方法は、locked nucleic acid (LNA) および「アンタゴミア」(‘antagomirs’)(Orom, U.A. et al. (2006) Gene, 372, 137-141; Krutzfeldt, J. et al. (2005) Nature, 438, 685-689)などが既に存在するが、これらは細胞内に直接導入するので、その阻害活性は必然的に一過的である。

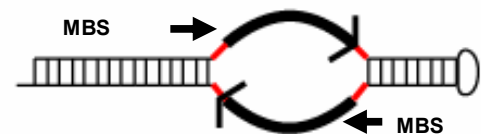
最近、miRNA の競合阻害剤「microRNA sponge」を発現する DNA ベクター (Ebert, M.S. et al. (2007) Nat Methods, 4, 721-726) が報告された。これは miRNA の機能をある程度阻害するが、プラスミドベクターにより導入されたとしても、その阻害効果は短期にとどまっている。従って、より長期間にわたって miRNA を強力に阻害する方法を確立することが望まれていた。

■ 本発明の概要

miRNA をより効率的かつ長期的に阻害できる RNA を新たに設計した。miRNA と相補的な配列 (MBS) を持つ独特な 2 次構造をもつ一本鎖の「Decoy RNA」を、細胞核内で発現させる手法を開発し、細胞内の miRNA を長期にわたって (3 ヶ月以上) 効率良く阻害していることを実証した。この Decoy RNA は、細胞内での RNase による分解を受けにくいように設計されていることから『Tough Decoy (TuD) RNA』と名付けた。『TuD RNA』は、目的の miRNA に対して特異的阻害活性を示す。この RNA の発現ベクターは、極めて簡便に構築することができ、研究用ツールとして個々の miRNA の解析に用いられる。また 100 種程度の『TuD RNA』から成るライブラリを構築することにより、特定の機能をもつ miRNA の同定を行うこともできると考える。

TuD をもとに、2本の 2'-Omethyl 化した合成 RNA 鎖から構成される分子『Synthetic TuD (S-TuD)』も開発しました。S-TuD の実験結果では、nM 以下の濃度でも十分な阻害活性があることがわかった。この結果から、S-TuD を一回 transfection 法で細胞に導入すれば、その後数回の細胞分裂後でも十分な阻害活性を示す可能性がある。疾患ターゲットとなる miRNA を阻害する極めて有効な基盤技術であり、今後 RNA 創薬に応用が可能であると考えられる。

< 発明者 > 東京大学医科学研究所 宿主寄生体学分野 伊庭 英夫教授 他



図; Tough Decoy RNA の構造

< 備考 >

■ 特許出願済み

■ Takeshi Haraguchi, et al. (2009) “Vectors expressing efficient RNA decoys achieve the long-term suppression of specific microRNA activity in mammalian cells” Nucleic Acids Research, 2009, Vol. 37, No. 6 e43

< お問合せ先 >

株式会社 東京大学 TLO (CASTI) 小森 啓安 (こもり ひろやす)

Tel: 03-5805-7672 Email: komori@casti.co.jp HP: <http://www.casti.co.jp/>