

『オリゴヌクレオチドのデリバリー戦略』

ASO の薬物相互作用 (2'-MOE-RNA、GalNAc) 編



ASO(アンチセンスオリゴヌクレオチド)療法を採用する際、多くの場合において他の治療方法との併用が必要となると言います。このとき、「ASO は他の治療薬の基質や阻害剤と成り得るのか?」「ASO の働きが阻害されることはあるのか?」…薬物相互作用は、核酸医薬を開発・評価する際には必ず考慮しなければならない要件です。

▶デリバリー戦略⑥

～ASO の薬物相互作用を評価～

2'-MOE-ASO(GalNAc とコンジュゲートされた ASO を含む)を用い、薬物相互作用を評価した文献をご紹介します。3分岐型の GalNAc が結合した ASO を用いた薬物相互作用研究は他では実施されておらず、また非コンジュゲート ASO の場合も限られた数しか報告されていないと言います。

著者らは、ASO と CYP(シトクロム P450)の相互作用を検証しています。ASO は CYP 阻害剤とはならず、小分子薬物を共投与した時も薬物相互作用は起こらなかったことが述べられています。また、ASO 自体が CYP から影響を受けることもなかったと報告しています。治療の安全性および有効性を確実にするためにこの評価は非常に重要で、この評価によって ASO の安全性プロファイルの信頼性が向上するとの見解を示しています。

Shemesh, Colby S., et al. "Assessment of the Drug Interaction Potential of Unconjugated and GalNAc3-Conjugated 2'-MOE-ASOs." *Molecular Therapy-Nucleic Acids* 9 (2017): 34-47.

Pick-Up!!

『2'-MOE-RNA』 『GalNAc』 も登場

『2'-MOE』は、リボース 2'位が O-methoxyethyl 化された修飾です。代謝安定性の増加、標的結合の親和性増加に働き、また、2'-OMe と比較してヌクレアーゼ耐性がアップするという報告もあります。

(MOE のページにリンク)

『GalNAc』は、アジア糖タンパク質受容体 (ASGPR) と高い親和性を持つ単糖類で、ASGPR を多く持つ肝細胞にオリゴヌクレオチドを送達するのに大変有効に働くと言います。

今回ご紹介する文献では、GalNAc(3分岐)-ASO コンジュゲートが、非結合 ASO と比較して 20～30 倍以上の効力改善をもたらしたことが記されています。

(GalNAc のページにリンク)

そのオリゴ合成、承ります！

文献のアプリケーション応用には、日本遺伝子研究所のオリゴヌクレオチドをお勧めします！

2'-MOE-RNA 挿入、GalNAc の末端修飾（複数個も可）を承ります。また、通常のリン酸結合（ホスホジエステル結合）だけでなく、S 化結合（ホスホロチオエート結合）とすることも、さらにホスホジエステル結合とホスホロチオエート結合のキメラ合成も可能です。

アンチセンスオリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)

siRNA

⇒[詳細はこちら](#)

miRNA、DNA・RNA キメラ

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)