

『オリゴヌクレオチドのデリバリー戦略』

GalNAc-ASO 編



N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) は、アシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) と結合する単糖類です。ASGPR は肝細胞に高密度に存在するので、GalNAc 修飾されたアンチセンスオリゴヌクレオチド (GalNAc-ASO) は、肝細胞へ向けて効率的にデリバリーされていきます。

肝細胞へのデリバリーツールとして持てはやされている GalNAc。その理由は、ASO の他臓器へのアクセスを減らすことができるからにほかなりません。しかしその一方で、その毒性の懸念をうたう声があることも事実です。例えば ASGPR が飽和となった時、GalNAc-ASO が生体内で過剰となった時。腎臓へと蓄積され、腎毒性を引き起こす可能性はあるのでしょうか。

今回は、GalNAc-ASO の腎毒性の可能性を調査している文献をご紹介します。

▶ ASO に GalNAc 修飾することで、腎毒性の可能性が改善されたと報告しています。文献によると、生体内分布上のメリットだけではなく、GalNAc-ASO が腎毒性を低下させるということも確認されたとしています。また別の文献による報告から、GalNAc-siRNA をラットとサルの両方に対して高用量投与したときにも、腎毒性の組織病理学的徴候を引き起こさなかったとの記述もあります。

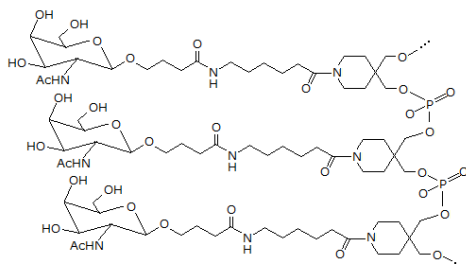
GalNAc コンジュゲートの持つ好ましい安全性プロファイルから、オリゴヌクレオチドをベースとしたさまざまなターゲティングアプローチへの理解をさらに深める価値を見出している文献です。

Sewing, Sabine, et al. "GalNAc Conjugation Attenuates the Cytotoxicity of Antisense Oligonucleotide Drugs in Renal Tubular Cells." *Molecular Therapy-Nucleic Acids* 14 (2019): 67-79.

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！

GalNAc をオリゴヌクレオチドにラベルすることができます。弊社で化学合成する際には、一価の GalNAc をホスホジエステル結合で連なるように繋げた構造となります。下図は三価の場合の構造です。



また、検出プローブやキャプチャプローブとして文献に登場している、DNA への DIG 修飾やビオチン修飾も承ります。

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](#)