

## 【論文紹介】核酸医薬総論 ～オリゴヌクレオチド治療薬の技術進歩と開発への道～

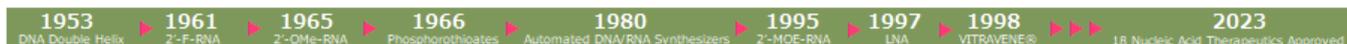
# The Road to Oligonucleotide-based Therapeutics

Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics

Eighteen nucleic acid therapeutics have been approved for treatment of various diseases in the last 25 years. Their modes of action include antisense oligonucleotides (ASOs), splice-switching oligonucleotides (SSOs), RNA interference (RNAi) and an RNA aptamer against a protein. Among the diseases targeted by this new class of drugs are homozygous familial hypercholesterolemia, spinal muscular atrophy, Duchenne muscular dystrophy, hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, familial chylomicronemia syndrome, acute hepatic porphyria, and primary hyperoxaluria. Chemical modification of DNA and RNA was central to making drugs out of oligonucleotides.

Drug Discovery Perspectives of Antisense Oligonucleotides

ASOs are accepted as a powerful modality for next-generation medicines as they can theoretically target all disease-related RNAs, including (undruggable) protein-coding RNAs and non-coding RNAs. In addition, ASOs can not only downregulate but also upregulate gene expression through diverse mechanisms of action.



これまで多くの核酸医薬が承認されてきました。長期にわたる数えきれない努力があったおかげで現在があります。明るい展望も多く示唆されており、今後のさらなる進歩に大きな期待が寄せられています。今回は、承認されたオリゴヌクレオチド治療薬について詳しく説明しているレビューと、核酸医薬の中でも特にアンチセンスオリゴヌクレオチドに焦点を当てたレビューの2編をご紹介します。

### ▶ Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics

承認されたオリゴヌクレオチド治療薬の化学、構造、機能について

過去 25 年間に承認された 18 の核酸治療薬についての化学修飾について詳細に解説しています。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、スプライススイッチオリゴヌクレオチド (SSO)、RNA 干渉 (RNAi)、タンパク質に対するアプタマーなど作用機序は様々ですが、オリゴヌクレオチドに対し様々な特性 (高い標的親和性、代謝安定性、良好な薬物動態学的・動力学的特性など) を付与する上で、用いる化学修飾が重要であることが強調されています。

Egli, Martin, and Muthiah Manoharan. "Chemistry, structure and function of approved oligonucleotide therapeutics." *Nucleic Acids Research* 51.6 (2023): 2529-2573.

### ▶ Drug Discovery Perspectives of Antisense Oligonucleotides

アンチセンスオリゴヌクレオチド創薬の展望

9 つの ASO 医薬品が承認されていると報告しています。ここでは、ASO コンセプトの応用による医薬品化学の成果、ASO の分子作用機序、ASO とタンパク質の結合の構造活性相関、ASO の薬理学、薬物動態学、毒性学についてまとめています。そして、ASO の毒性軽減や細胞への取り込み促進によって、ASO による治療の可能性を向上させる最近の医薬品化学の進歩状況についても論じています。

Kim, Yeonjoon. "Drug Discovery Perspectives of Antisense Oligonucleotides." *Biomolecules & Therapeutics* 31.3 (2023): 241.

## そのオリゴ合成、承ります！

文献のアプリケーションには、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！

レビューで登場した、ASO や SSO、siRNA、アプタマー等の合成を承ります。その他、様々なオリゴヌクレオチド合成を承りますので、是非ご相談ください。