

アンチセンスオリゴヌクレオチド

Opportunities and challenges for antisense oligonucleotide therapies

AONs can be used to knockdown or restore levels of protein. Intervening at a genetic level, AONs provide therapeutic options for inherited metabolic diseases as well.

AONs

- ▶ Achieve targeted knockdown of a toxic protein or a key protein in a pathological pathway
- ▶ Restore production of a missing protein by AON-induced splicing modulation

今回ご紹介するのは、先天性代謝異常のために開発された アンチセンスオリゴヌクレオチド(AON) に焦点を当て、さまざまな AON アプローチの概要を説明したレビューです。

▶AON は、RNA を標的とする短鎖の修飾ヌクレオチドです。AON により、標的タンパク質のノックダウンや回復誘導を実現することができます。ヌクレアーゼによる分解からの保護、可用性アップ、RNA 親和性の向上、安全性、送達効率の改善など、AON 療法に求められる条件はたくさんあります。近年、このような条件をクリアした数々の AON 治療薬が、米国やヨーロッパ、そして日本においても承認されています。

他の化学化合物と比較して、AON は前例のない特異性を備えていることが最大の特長です。ターゲットを絞り込んで遺伝子レベルで介入できるため、特に遺伝性疾患の治療に最適であるとされています。レビューでは、実際に承認されている治療薬を例に挙げ、先に示した AON の条件を満たすための様々な方法が提示されています。そして、ターゲットのノックダウンやスプライシング調節による回復をどのようにして実現するのかも示されています。

しかしながら、AON 治療薬自体の課題、さらには希少疾患治療分野が直面している課題が多く存在するのも事実です。様々な課題を抱えながらも、これまでのところ良好な結果が得られているものが多いため、AON 療法は「治療法」として確立されつつあるようだとしています。

Kuijper, Elsa C., et al. "Opportunities and challenges for antisense oligonucleotide therapies." *Journal of inherited metabolic disease* 44.1 (2021): 72-87.

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！

核酸医薬にとって重要とされる各種修飾が可能です。

- ・ホスホロチオエート化 (sオリゴ)
- ・2'位修飾挿入 (2'-O-methoxyethyl (2'-MOE)、2'-O-Methyl (2'-OMe)、2'-Fluoro (2'-F) など)
- ・LNA 修飾
- ・GalNAc 修飾
- ・siRNA

アンチセンスオリゴヌクレオチド (ホスホロチオエート化、2'位修飾)

⇒詳しくは[こちら](#)

LNA 修飾オリゴヌクレオチド

⇒詳しくは[こちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒詳しくは[こちら](#)

siRNA

⇒詳しくは[こちら](#)