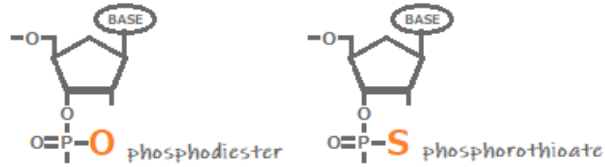


アンチセンスオリゴヌクレオチド

Phosphorothioate modified oligonucleotide - protein interactions

Modified PS ASOs display better binding affinity to the target RNAs and increased binding to proteins. Moreover, PS ASO protein interactions can affect many aspects of their performance, including distribution and tissue delivery, cellular uptake, intracellular trafficking, potency and toxicity.



前回までは、オリゴヌクレオチド治療薬について、さまざまなアプローチや課題に焦点を当てたレビューをいくつかご紹介してきました。今回は、治療薬としてのアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）のホスホロチオエート（PS）骨格について掘り下げたレビューをご紹介します。

▶ASO は、ハイブリダイゼーションを介してターゲット RNA と相互作用し、さまざまなメカニズムを介して遺伝子発現を調節します。オリゴヌクレオチドの薬理学的特性を改善するための方法として、PS はとても有名なバックボーン変更です。

PS-ASO に対してリボースや塩基の修飾を施すことで、ターゲット RNA への結合親和性が高まり、タンパク質への結合が増加します。さらには、このような PS-ASO タンパク質相互作用が、分布や組織送達、細胞への取り込み、細胞内輸送、効力、毒性などのパフォーマンスに影響を与える可能性があります。つまり、PS ASO が生物学的に存在する場合、少なくとも何らかのタンパク質がその存在に関与していることを意味し、さらに相互作用する多くのタンパク質の運命が、PS-ASO によって変わる可能性があるということが述べられています。このレビューではこれまでの進歩を要約し、PS-ASO とタンパク質との相互作用を検討するための理論的フレームワークを提示しています。そして、まだ理解されていないことがたくさんあるため、理解を深めていくことで多くの利益がもたらされ、PS-ASO 治療が大幅に向上する可能性があることを示唆しています。

Crooke, Stanley T., Timothy A. Vickers, and Xue-hai Liang. "Phosphorothioate modified oligonucleotide-protein interactions." *Nucleic acids research* 48.10 (2020): 5235-5253.

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、レビューで登場したさまざまな修飾が可能です。

- ・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)
- ・GalNAc 修飾

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](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒詳しくは[こちら](#)