

【論文紹介】 cEt～肝臓を標的とした GalNAc 修飾 cEt gapmer ASO の代謝産物プロファイル～



cEt 挿入オリゴヌクレオチド合成を開始いたしました！
⇒[詳細はこちら](#)

cEt は架橋型人工核酸の一つであり、LNA のメチレン架橋にメチル基が導入された構造をしています。gapmer 型アンチセンスオリゴヌクレオチド (gapmer ASO)、スプライシング制御オリゴヌクレオチド (SSO) などに利用されます。『LNA に比べて毒性が減少、LNA に比べてヌクレアーゼ耐性アップ、2'修飾に比べて結合親和性がアップ (LNA とは同等)』という特性があるとされます。

今回も、cEt gapmer ASO 治療戦略を提示した論文をご紹介します。この論文では、肝臓を標的とするために GalNAc を結合した gapmer ASO の代謝を調査しています。

▶ In Vivo Metabolite Profiles of a GalNAc Conjugated Antisense Oligonucleotide AZD8233 Using Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry: a Cross Species Comparison in Animals and Humans
GalNAc を付加したアンチセンスオリゴヌクレオチド AZD 8233 の高分解能質量分析液体クロマトグラフィーを用いた in vivo 代謝産物プロファイル:動物とヒトにおける異種比較

AZD8233 は、全塩基ホスホロチオエート化を基本骨格とし、両端 3 塩基の wing 領域に cEt を、中央 10 塩基の gap 領域に DNA を配した gapmer ASO であり、5'末端にホスホジエステル結合による GalNAc の 3 分岐構造を有しています。肝酵素である PCSK9 を阻害することにより、LDL コレステロール値を低下させ、最終的に心血管疾患のリスクを低下させることを目的として開発された ASO です。

ここでは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、サルを対象にした、ASO 投与後の肝臓、腎臓、血漿、尿サンプルから得られた AZD8233 の生体内代謝産物について、液体クロマトグラフィー高分解能質量分析を用いたプロファイリングを実施しています。示された代謝産物プロファイルにより、今後の医薬品開発時の ASO 候補物質の代謝試験に適用できる可能性が示されたことを筆者らは主張しています。

Li, Xue-Qing, et al. "In Vivo Metabolite Profiles of a GalNAc Conjugated Antisense Oligonucleotide AZD8233 Using Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry: a Cross Species Comparison in Animals and Humans." *Drug Metabolism and Disposition* (2023).

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！

今回ご紹介した論文で登場した、ホスホロチオエート化（S オリゴ）、GalNAc 修飾などの合成を承ります。

アンチセンスオリゴ（ホスホロチオエート化、リボース 2'位修飾）

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)