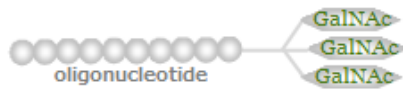


# GalNAc Targeting ①



The success of GalNAc technology brings inspiration and confidence, especially for the pharmaceutical companies who can bring such technologies to the clinic, to invest further in the many other opportunities for using multivalent glycoconjugates or lectins for targeting different types of cells/tissues.

GalNAc は、アシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) と結合する単糖類のため、ASGPR を多く持つ肝細胞へ集積し、このレセプターから肝細胞へ取り込まれるという性質があります。この性質を利用したのが、肝臓へのドラッグデリバリーシステム (DDS) です。修飾オリゴヌクレオチドで構成される核酸医薬の肝臓へのデリバリーについて、今回より数回にわたって論文をご紹介します。

今回は、オリゴヌクレオチド DDS における GalNAc ターゲティングの歴史に焦点を当てたレビューをご紹介します。

▶ Targeted delivery of oligonucleotides using multivalent protein-carbohydrate interactions  
多価タンパク質-糖鎖相互作用を利用したオリゴヌクレオチドの標的への送達

初期研究から医薬品に至るまでの「GalNAc ターゲティング」の歴史をたどり、さらに、GalNAc デリバリー技術の成功後にどのような展開があり得るかを考察しているレビューです。

ASGPR と GalNAc のような細胞表面タンパク質と糖鎖の相互作用は、多価であることが親和性と結合特異性の両方を高めると述べられており、特定の細胞に薬剤を送達するシステムとして注目されていることが強調されています。2019 年に FDA で承認された急性肝性ポルフィリン症治療のための Givosiran は、肝細胞を標的とした 3 価の糖鎖リガンド GalNAc を有した siRNA 薬です。そして、それ以外にも多くの GalNAc-ASO コンジュゲートが臨床試験中であることが記載されています。有効性が高いこと、薬物動態が優れていること、異所への蓄積や RNAi 毒性が低いことが特長である GalNAc について、薬剤開発の障壁を除いた画期的なアイデアであったと高く評価しています。

また、それ以外の糖結合性タンパク質 (レクチン) や糖にも言及しています。これまで標的デリバリーの用途で研究されているレクチンは比較的少数であること、マクロファージ細胞への siRNA 送達やリソソームを標的とする報告があること、特定の糖脂質に結合して毒素を細胞内に送り込むように進化してきた細菌毒素を用いたデリバリー媒体が血液脳関門を越える可能性があることなどを示しています。筆者らは、レクチンや多価複合糖質の相互作用を利用して、様々な種類の細胞や組織を標的とできる可能性に大きく期待しています。

Kumar, Vajinder, and W. Bruce Turnbull. "Targeted delivery of oligonucleotides using multivalent protein-carbohydrate interactions." *Chemical Society Reviews* (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！

各種アンチセンスオリゴヌクレオチドの合成（ホスホロチオエート、リボース 2'位修飾など）や siRNA 合成を承ります。

siRNA

⇒[詳細はこちら](#)

アンチセンスオリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)