

ヘテロ二本鎖核酸 (HDO) 核酸医薬のプラットフォーム技術

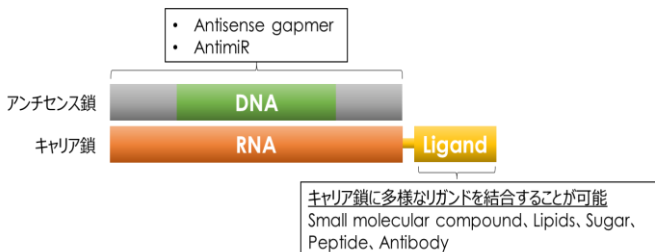
レナセラピューティクス株式会社 | <https://www.renatherapeutics.com/> | info@renatherapeutics.com

概要

ヘテロ二本鎖オリゴヌクレオチド (heteroduplex oligonucleotide, HDO) は、特定の遺伝子の転写産物の発現を調節するための治療薬として機能する核酸医薬であり、短鎖干渉RNA (siRNA) や一本鎖アンチセンス核酸 (ASO) の有効性をさらに向上し、毒性などの問題点を改善する可能性がある第3の核酸医薬として注目されるプラットフォーム技術です。レナセラピューティクス株式会社 (レナ) は、HDO技術の事業化を目的として設立された大学発ベンチャーです。レナは、アイオニスファーマシューティカルズ株式会社と武田薬品工業株式会社にそれぞれHDO技術のライセンスを供与しており、製薬企業とのHDO技術を用いた創薬に関する共同研究に力を入れています。

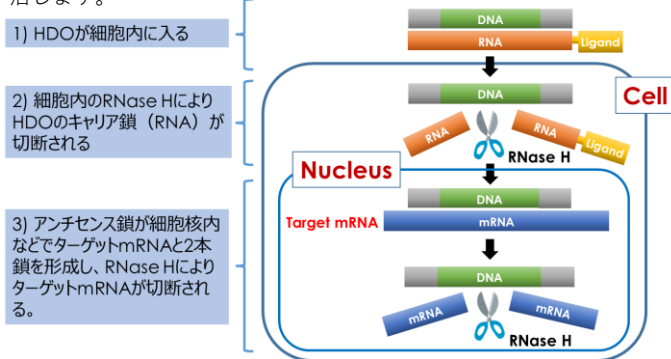
構造

HDOは、標的遺伝子の転写産物に結合するアンチセンス鎖 (DNA) と、それに相補的なキャリア鎖 (RNA) で構成される人工的に機能する核酸です。キャリア鎖にリガンドを結合させるため、活性体であるアンチセンス鎖の活性には影響を与えず、多様なリガンドを導入でき、細胞特異的なデリバリーが可能で、DNA/RNAのヘテロ二本鎖であるがゆえに一本鎖核酸と比較し、核内移行性が高く、毒性が低い特徴を有します。



作用機序

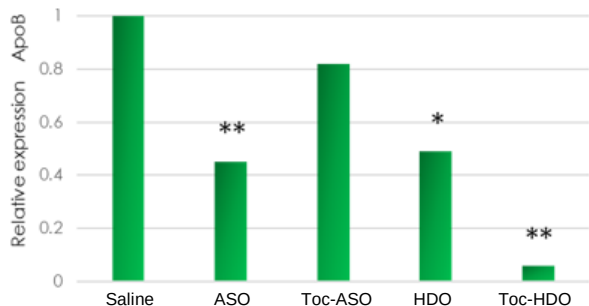
HDOは、細胞内に入ると、リボヌクレアーゼ (主にRNaseH) によりキャリア鎖 (RNA) が切断されます。次に核内、細胞質内でアンチセンス鎖 (DNA) は標的mRNAと二本鎖を形成し、切断 (下図)、エクソンスキッピング等により標的タンパク質量を調整し、病気を治します。



ノックダウン活性

リガンド結合HDOはASOよりも格段にノックダウン活性が優れています。In vivo試験でノックダウン活性を比較した結果、Toc-HDOは標的mRNAの95%をノックダウンし、ASO、Toc-ASOよりも格段に強いノックダウン活性を示しました。

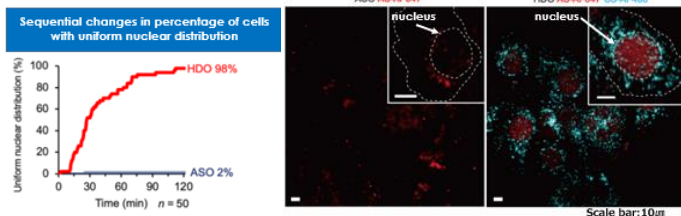
Dose : 0.75mg/kg of ASO, Toc-ASO, HDO, Toc-HDO; Administration : single bolus i.v.; Target : APOB mRNA (mouse liver); Observation period : 3 days after dosing.



Nature Communications 2015 Aug 10;6:7969, Nishina K et al.

核内移行性

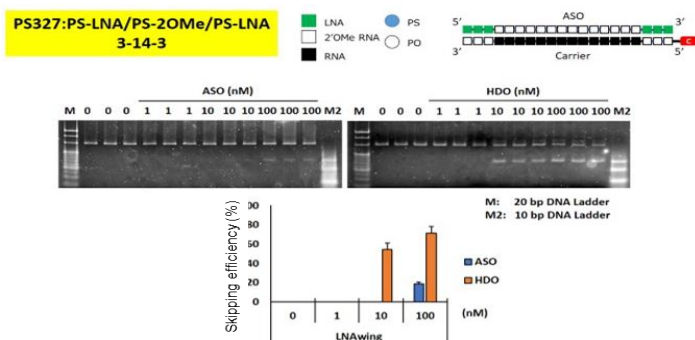
HDOは、ASOよりも核への移行性が優れています。AF647はHDOのアンチセンス鎖 (AS) を標識し、AF488は相補鎖 (CS) を標識しました。細胞株 : Huh-7、ターゲット : イントロン ApoB、HDOまたはASOの50nMトランスフェクション (n = 50) の条件下、左グラフは、HDOは98%の分布を示しましたが、ASOはトランスフェクション後120分で2%の分布を示しました。右のグラフでは、ASの強力な明確な核シグナルがほぼすべてのHDOトランスフェクト細胞で観察されました。さらに、主に細胞質ゾルに蓄積されたCSの点線信号が検出された。一方、同じ用量のASOは、細胞全体に拡散した、または部分的に点状分布を示しました。



Molecular Therapy: Nucleic Acids Vol. 23 March 2021, 1360-1370

効率的なエクソンスキッピング

HDOは、ASOよりもスキップ効率が高くなります。マウスpre-mRNAIL-1RacPエクソン9のスキッピング率をHDOとASOで比較した結果、10倍以上の向上が見られました。※スキップ効率 (%) = (スキップされたmRNAの量) / (スキップされたmRNAの量 + スキップされなかったmRNAの量) x 100



肝毒性軽減

HDOは肝毒性軽減に優れています。In vivo試験にて、ALT肝毒性は、ASO治療群の2回投与後に発生しましたが、HDO治療群では現れませんでした。

Subject : c57BL/6J mouse (n=5) ; Dose : Twice of iv administration with 1000 nmol/kg/week of ASO, HDO, RL-002HDO and Saline; Target : YB-1; Data observed on 7 days after dosing.

