

多種多様なアミダイト試薬で研究をサポート

核酸医薬研究用素材



アミダイト試薬・修飾基・糖鎖は核酸医薬研究において欠かせないものとなっています。

核酸医薬品は、低分子医薬品、抗体医薬品に続く“第3の医薬品”と言われております。

従来では治療が難しかった疾病を治療できる可能性を秘めた次世代医薬品として期待されています。

核酸医薬品は、高い標的特異性や有効性を持ち、従来の医薬品では標的にできなかった DNA や RNA を標的とすることから、新しい作用機序による画期的な開発が期待できます。

弊社では、核酸医薬品研究素材であるアミダイト試薬を多種取り扱っており、世界の提携先と共に開発のサポートをいたします。

主な取扱製品

- ・ シュードウリジン
- ・ 2'位修飾アミダイト
- ・ 3'位修飾アミダイト
- ・ 5'位修飾アミダイト
- ・ LNA（架橋型人工核酸）
- ・ 保護用、リン酸化試薬

その他アミダイト試薬も幅広く取扱っております。

目次

核酸医薬とは.....	0
核酸医薬の承認状況.....	1
DNA と RNA の基本骨格.....	2
核酸合成の経路.....	3
修飾.....	4
シュードウリジン.....	6
各修飾に対応可能.....	7
弊社取扱い製品例.....	8
1. シュードウリジン（一例）.....	8
2. 2'-TBDMS で修飾されたアミダイト（一例）.....	9
3. 2'-OMe で修飾されたアミダイト（一例）.....	10
4. 2'-O-MOE で修飾されたアミダイト（一例）.....	11
5. 2'-F で修飾されたアミダイト（一例）.....	12
6. DMT で修飾されたアミダイト（5 位修飾化合物、一例）.....	12
7. CEP（リン酸修飾基）で修飾されたアミダイト（一例）.....	13
8. LNA（架橋型人工核酸、一例）.....	13
9. 保護用試薬、リン酸化試薬.....	14
10. 糖鎖.....	14
主な開発・受託製造パートナーの紹介.....	15
INNOVASSYNTH Technologies (I) Ltd.....	15
BOC Sciences.....	16

核酸医薬とは

DNA や RNA といった遺伝情報をもつ核酸を医薬品として利用されるのが核酸医薬品です。従来の低分子医薬品や抗体医薬品は、DNA から合成されるタンパク質を標的とし、作用していました。それに対し、核酸医薬品は、細胞内の分子に作用することでタンパク質の生成そのものを阻害するため、従来品よりも効果が高く、また副作用が少ないため、次世代医薬品として期待されています。癌や遺伝性疾患に対する革新的医薬品としての開発が期待されています。

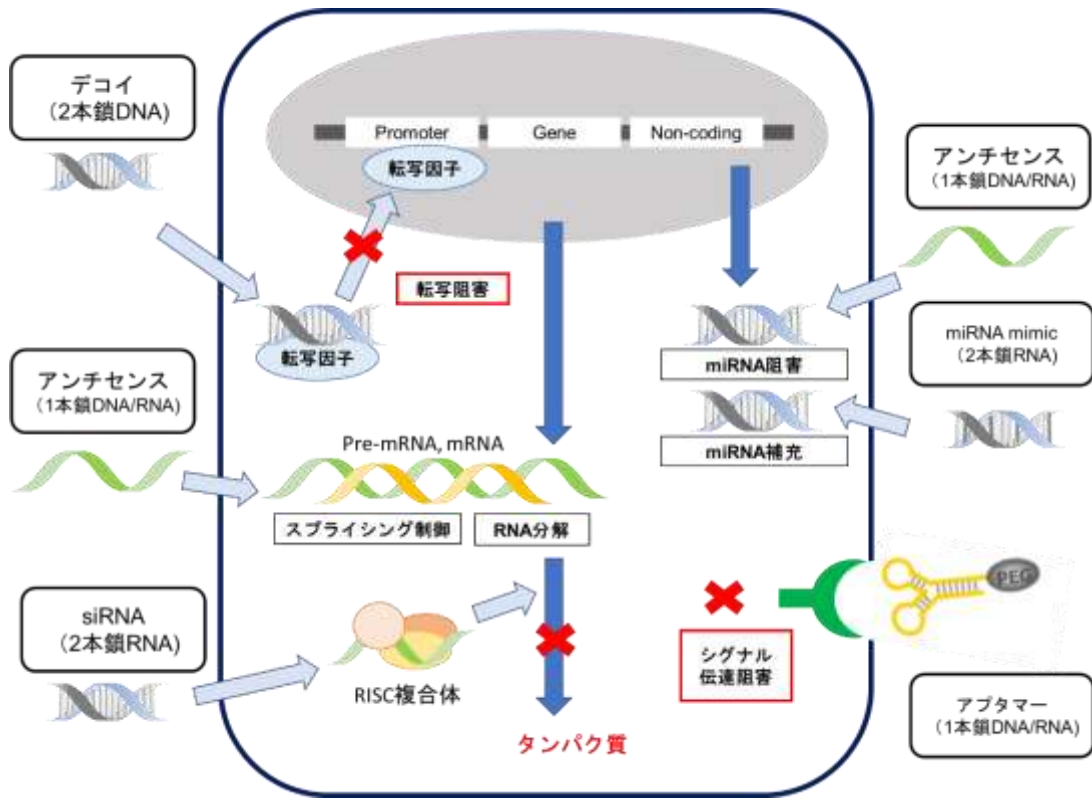


図 1：核酸医薬品の作用機序

表 1. 核酸医薬品の分類

	アンチセンス	siRNA	miRNA	デコイ	アプタマー	CpG オリゴ
構造	1 本鎖 DNA/RNA	2 本鎖 RNA	2 本鎖 RNA	2 本鎖 DNA	1 本鎖 DNA/RNA	1 本鎖 DNA
塩基長	13~30	20 程度	20 程度	20 程度	26~45	20 程度
標的	mRNA pre-mRNA miRNA	mRNA	mRNA	タンパク質 (転写因子)	タンパク質 (細胞外 or 細胞表層)	タンパク質 (TLR 9)
作用部位	細胞内	細胞内	細胞内	細胞内	細胞外	細胞外 (エンドソーム内)

核酸医薬の承認状況

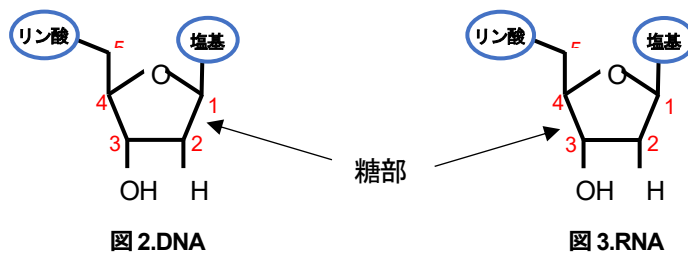
表2. 承認済み核酸医薬品 (2021年12月時点)

商品名	一般名	分類	DDS等	化学修飾等	承認国/年	標的	適応	投与
Vitravene	fomivirsen	アンチセンス	Naked	S化	US 1998 EU 1999	CMV IE2 mRNA	CMV 性網膜炎 (AIDS 患者)	硝子体内
Macugen	pegaptanib	アプタマー	Naked (PEG-conjugate)	2'-F 2'-OMe	US 2004 EU 2006 JP 2008	VEGF165 (タンパク質)	滲出型加齢黄斑変性症	硝子体内
Kynamro	mipomersen	アンチセンス (Gapmer)	Naked	S化 2'-MOE	US 2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性高コレステロール血症	皮下
Exondys 51	eteplirsen	アンチセンス (SSO)	Naked	モルフォリノ核酸	US 2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Spinraza	nusinersen	アンチセンス (SSO)	Naked	S化 2'-MOE	US 2016 EU 2017 JP 2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
HEPLISAV-B	(CpG1018)	CpG オリゴ	Naked	S化	US 2017	TLR9 (タンパク質)	B型肝炎 (予防)	筋肉内
Tegsedi	inotersen	アンチセンス (Gapmer)	Naked	S化 2'-MOE	US 2018 EU 2018	TTR mRNA	遺伝性 ATTR アミロイドーシス	皮下
Onpattro	patisiran	siRNA	Lipid nanoparticle	2'-OMe	US 2018 EU 2018 JP 2019	TTR mRNA	遺伝性 ATTR アミロイドーシス	静脈内
Waylivra	volanesorsen	アンチセンス (Gapmer)	Naked	S化 2'-MOE	EU 2019	ApoCIII mRNA	家族性高カイロミクロン血症	皮下
Givlaari	givosiran	siRNA	Naked (GalNAc-conjugate)	S化 2'-OMe 2'-F	US 2019 EU 2020	ALAS1 mRNA	急性肝性ポルフィリン症	皮下
Vyondys 53	golodirsen	アンチセンス (SSO)	Naked	モルフォリノ核酸	US 2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Viltepso	viltolarsen	アンチセンス (SSO)	Naked	モルフォリノ核酸	US 2020 JP 2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内
Oxlumo	lumasiran	siRNA	Naked (GalNAc-conjugate)	S化 2'-OMe 2'-F	US 2020 EU 2020	HAO1 mRNA	原発性高シュウ酸尿症 I型	皮下
Leqvio	inclisiran	siRNA	Naked (GalNAc-conjugate)	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	EU 2020	PCSK9 mRNA	高コレステロール血症 混合型脂質異常症	皮下
Amondys 45	casimersen	アンチセンス	Naked	モルフォリノ核酸	US 2021	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	静脈内

- ・ 注 CpG1018 は、B型肝炎ウイルスワクチン (HEPLISAV-B) にアジュバントとして添加されたオリゴ核酸 (CpG オリゴ) である。ここでは、CpG1018 を核酸医薬の一種とみなして本表に組み込んだ。
- ・ 上記のほかに、オリゴ核酸で構成される既承認医薬品として Defibrotide (ブタ腸粘膜から単離した DNA を脱重合した製品) があるが、化学合成品ではないため、本表では除外している。
- ・ 出典：国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部ホームページ

DNA と RNA の基本骨格








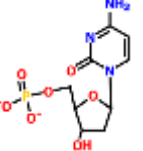
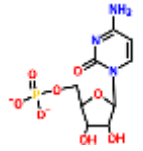


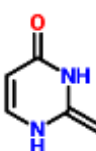
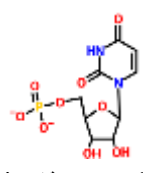
DNA、RNA はリン酸・糖・塩基により構成されています。



塩基の種類と構造

チミン (T) はDNA のみに含まれ、ウラシル (U) はRNA のみに含まれます。

表 3. 塩基構造および DNA、RNA 構造

構成塩基	DNA	RNA
 アデニン (A)	 デオキシアデノシン 5-リン酸	 アデノシン 5-リン酸
 グアニン (G)	 デオキシグアノシン 5-リン酸	 グアノシン 5-リン酸
 シトシン (C)	 デオキシシチジン 5-リン酸	 シチジン 5-リン酸
 チミン (T)	 デオキシチミジン 5-リン酸	
 ウラシル (U)		 ウリジン 5-リン酸

核酸合成の経路

核酸合成の一例としてホスホロアミダイト法を紹介いたします。

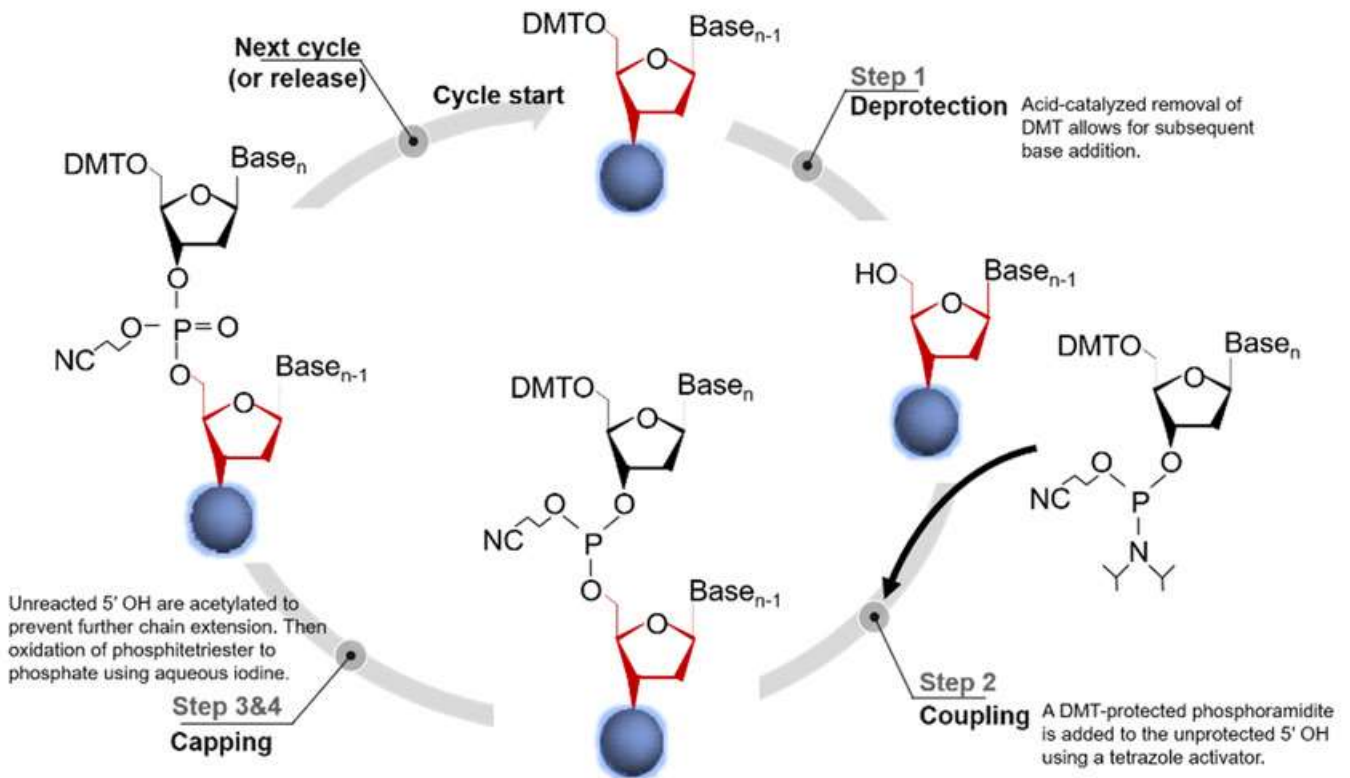


図 4. Phosphoramidite-based oligonucleotide synthesis

Reference: Min et al., "Current and Emerging Methods for the Synthesis of Single-Stranded DNA", Genes, 2020, 11, 16

4つのStepを繰り返すことにより合成されます。

Step1 : Deprotection

酸触媒により保護基のDMTが外れ、OH基となることで反応が可能になります。

Step2 : Coupling

Step1で保護基の外れたアミダイトにDMT保護基のアミダイトを投入することで、5位へ選択的にCouplingが起こります。

Step3&4 : Capping

副反応が起こらないよう、5位の酸化（リン酸塩化）を行い保護します。

副反応を防ぐために、適切に保護されたアミダイトを用いることが重要となっています。

修飾

核酸合成時に副反応がおきないように修飾し、保護が必要です。

下記に修飾を紹介いたします。

核酸合成において、糖の部分の OH 基や塩基のアミノ基はそのままでは核酸鎖を延長する反応の際には望まない副反応を起こすため保護する必要があります。

OH 基の保護基として、DMTr や TBDMS 基、TOM 基が使われています。

アミノ基の保護基としては、ベンゾイル基 (Bz) やアセチル基 (Ac)、イソブチリル基などの保護基が用いられています。

① 塩基の修飾

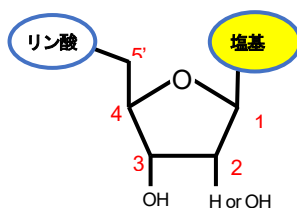


表 4. アデニン (A) の修飾例

アデニン (A)	N-Bz	N-tac	N-Pac	N-Ac

表 5. グアニン (G) の修飾例

グアニン (G)	N-iBu	N-tac	N-DMF

表 6. シトシン (C) の修飾例

シトシン (C)	N-Bz	N-Ac

② OH基(2'位、3'位)等の修飾例

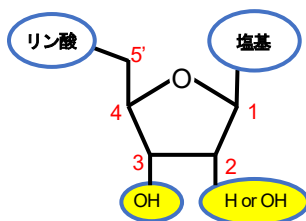
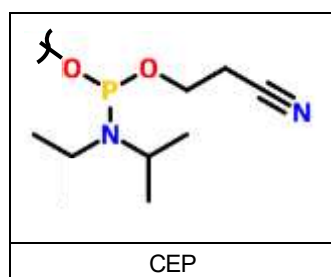


表 7.OH基(2'位、3'位)等の修飾例

O-TMS	O-TBDMS	O-TBDPS

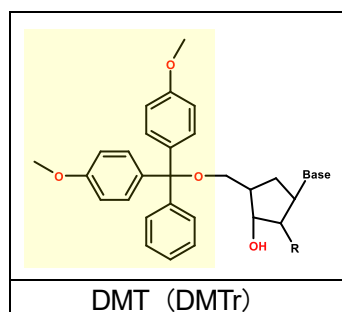
③ リン酸基の修飾例

表 8. リン酸基の修飾例



CEP

④ 5'位の修飾例



DMT (DMTr)

シュードウリジン

シュードウリジン (Pseudouridine 又は Ψ)

ウリジンの異性体であるシュードウリジンは、免疫機能を回避し、mRNA ツールの性能を向上させることで目的タンパク質の生成に寄与することが分かっています。そのため COVID-19 のワクチンにおいても、体内での抗体生成における大きな役割を果たしています。

シュードウリジンはウリジンの異性化により得ることができます。

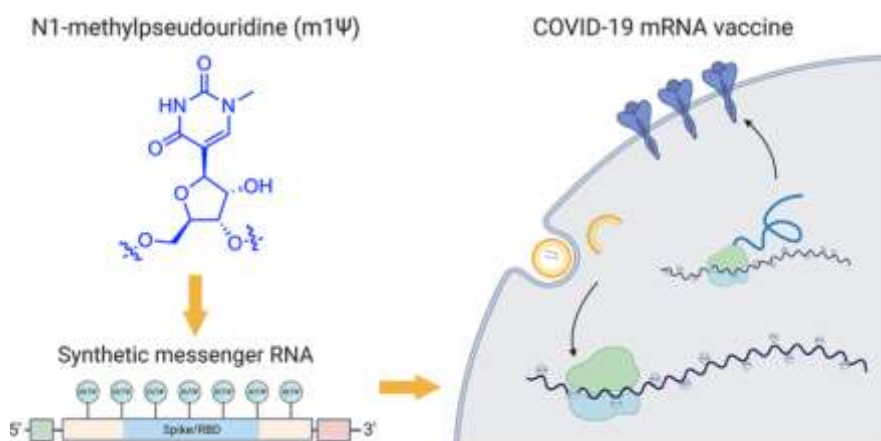
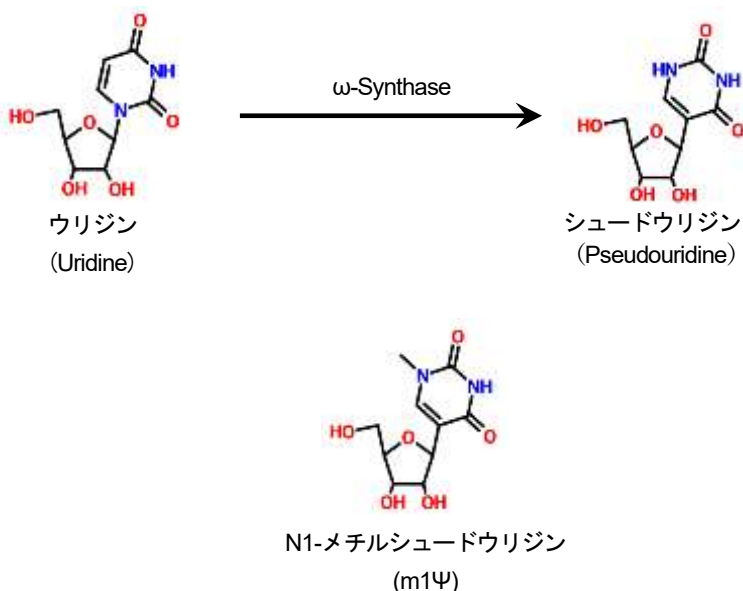


図 5. N1-メチルシュードウリジンの作用

Reference : Kellie et al., "Modifications in an Emergency: The Role of N1-Methylpseudouridine in COVID-19 Vaccines", ACS Cent. Sci. **2021**, 7, 748-756

ウリジンの異性化によるシュードウリジンの生成

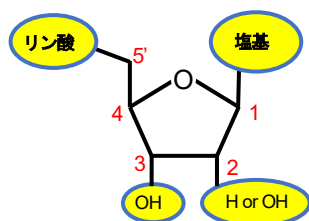


さらにシュードウリジンの N1 をメチル基で修飾した N1-メチルシュードウリジンはタンパク質合成を促進し、COVID-19 のワクチンの効果を高めることが分かっています。

各修飾に対応可能

部位	シュードウリジン	塩基	2'位、3'位	5'位	リン酸	LNA
修飾基	N1-Me	N-Bz N-Ac N-DMF N-iBu	O-Me O-MOE O-TBDMS O-TOM F	DMT	CEP	cEt
Innovassynth	×	○	○	◎	○	○
BOC Science	◎	○	○	○	○	○
掲載ページ	9 ページ	—	10~13 ページ	14 ページ	14 ページ	14 ページ

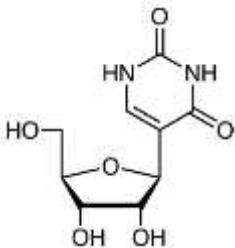
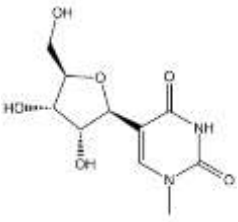
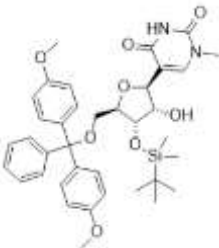
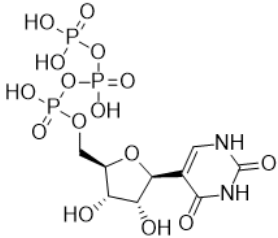
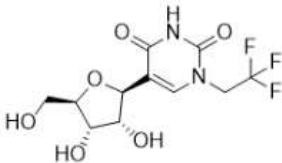
カスタマイズ可能な部位



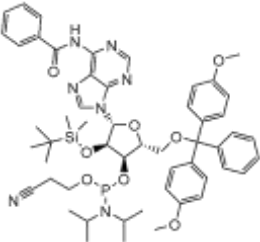
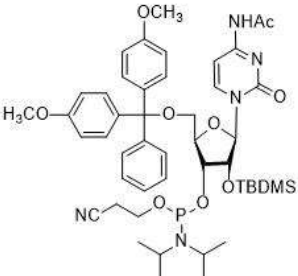
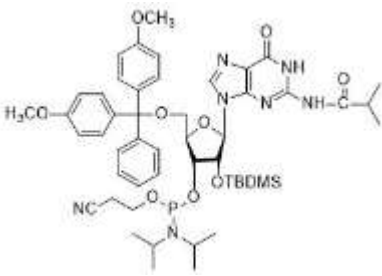
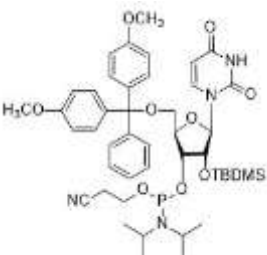
上に記載のない修飾基をお探しの場合はご相談ください。

弊社取扱い製品例

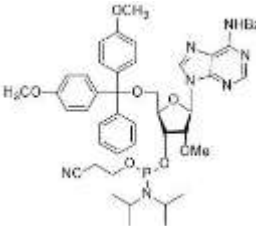
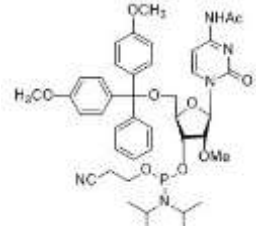
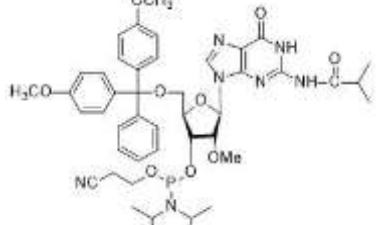
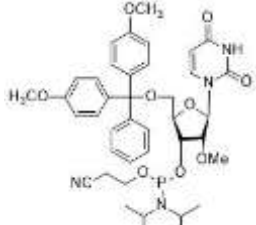
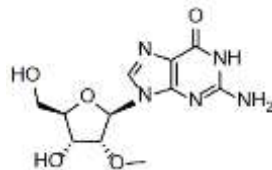
1. シュードウリジン（一例）

<p>PseudoUridine Cas#1445-07-4</p>	
<p>N1-MethylpseudoUridine Cas#13860-38-3</p>	
<p>5'-DMT-3'-O-TBDMS-N1-Methyl- PseudoUridine Cas# 875302-43-5</p>	
<p>PseudoUridine 5'-Triphosphate Cas#1175-34-4</p>	
<p>N1-(1,1,1-Trifluoroethyl)pseudoUridine Cas#1613529-80-8</p>	

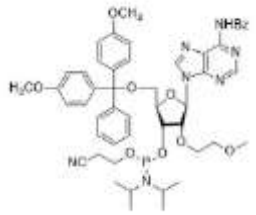
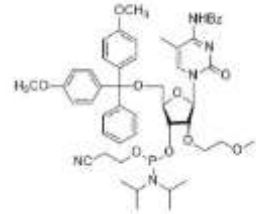
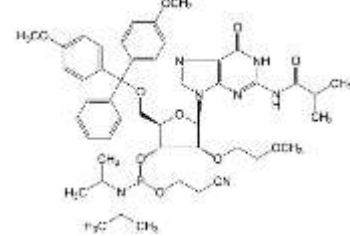
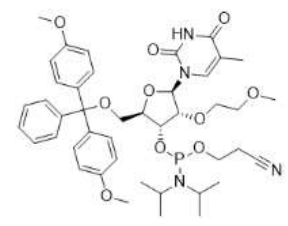
2. TBDMS で修飾されたアミダイト (一例)

<p>5'-ODMT-2'-OTBDMS-Bz-rA CEP Cas#104992-55-4</p>	
<p>5'-ODMT-2'-OTBDMS-Ac-rC CEP Cas#121058-88-6</p>	
<p>5'-ODMT-2'-OTBDMS-rG(iBu) CEP Cas#147201-04-5</p>	
<p>5'-ODMT-2'-OTBDMS-rU CEP Cas#118362-03-1</p>	

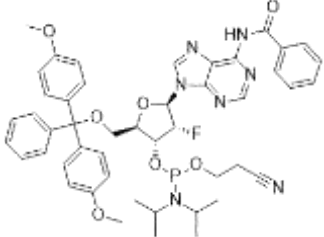
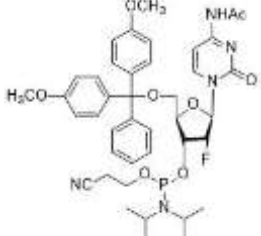
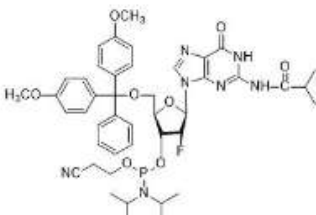
3. 2'-OMe で修飾されたアミダイト (一例)

<p>5'-ODMT-2'-OMe-A(Bz) CEP Cas#110782-31-5</p>	
<p>5'-ODMT-2'-OMe-C(Ac) CEP Cas#199593-09-4</p>	
<p>5'-ODMT-2'-OMe-G(iBu) CEP Cas#150780-67-9</p>	
<p>5'-ODMT-2'-OMe-U CEP Cas#110764-79-9</p>	
<p>2'-O-Methylguanosine Cas#2140-71-8</p>	

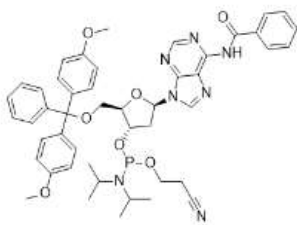
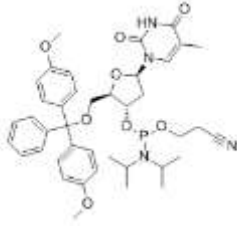
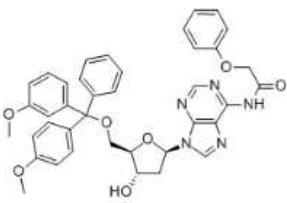
4. 2'-O-MOE で修飾されたアミダイト (一例)

<p>5'-ODMT-2'-O-MOE-A (Bz) CEP Cas#251647-53-7</p>	
<p>5'-ODMT-2'-O-MOE-5-Me-C(Bz) CEP Cas#163759-94-2</p>	
<p>5'-ODMT-2'-O-MOE-G (ibu) CEP Cas#251647-55-9</p>	
<p>5'-ODMT-2'-O-MOE-5-Me-U CEP Cas#163878-63-5</p>	

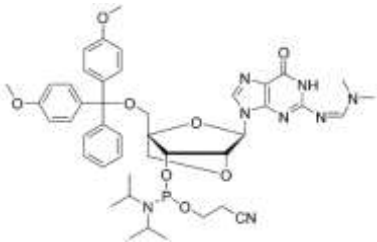
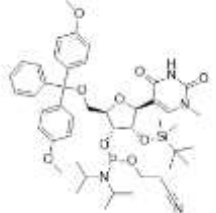
5. 2'-F で修飾されたアミダイト (一例)

<p>5'-ODMT-2'-F-A (Bz) CEP Cas#136834-22-5</p>	
<p>5'-ODMT-2'-F-C (Ac) CEP Cas#159414-99-0</p>	
<p>5'-ODMT-2'-F-G (ibu) CEP Cas#144089-97-4</p>	

6. DMT で修飾されたアミダイト (5 位修飾化合物、一例)

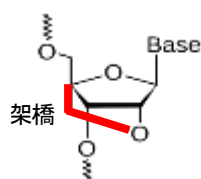
<p>5'-ODMT-dA(Bz) CEP Cas#98796-53-3</p>	
<p>5'-ODMT-dT CEP Cas#98796-51-1</p>	
<p>2'-Deoxy-5'-ODMT-N6-phenoxyacetyl-A Cas#110522-82-2</p>	

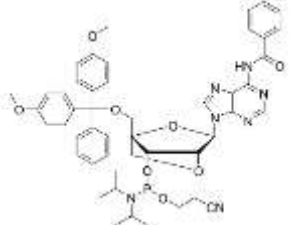
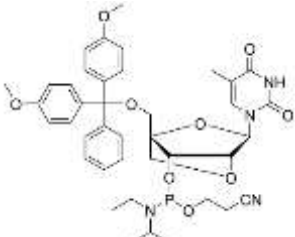
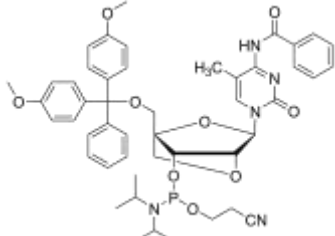
7. CEP (リン酸修飾基) で修飾されたアミダイト (一例)

<p>5'-ODMT-LNA-G(dmf)-CEP Cas#709641-79-2</p>	
<p>5'-DMT-2'-O-TBDMS-N1-Methyl-PseudoUridine-CEP Cas#875302-45-7</p>	

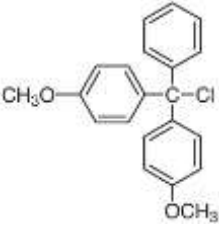
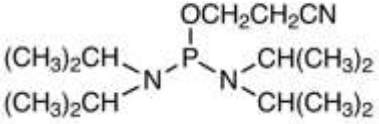
8. LNA (架橋型人工核酸、一例)

LNA(Locked Nucleic Acid、架橋型人工核酸)は糖の部分に架橋構造を持ち、標的 mRNA との親和性を高めています。



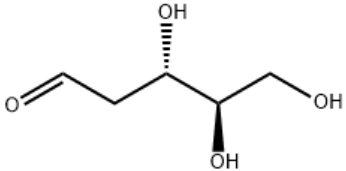
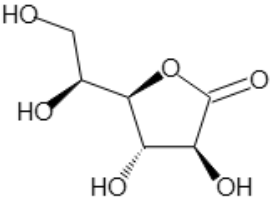
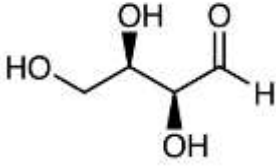
<p>5'-ODMT-LNA-A(Bz)-CEP Cas#206055-79-0</p>	
<p>5'-ODMT-LNA-T-CEP Cas#206055-75-6</p>	
<p>5'-ODMT-LNA-5-Me-C(Bz) CEP Cas#206055-82-5</p>	

9. 保護用試薬、リン酸化試薬

<p>4,4'-Dimethoxytrityl chloride Cas#40615-36-9</p>	
<p>2-Cyanoethyl N,N,N',N'-tetraisopropylphosphorodiamidite Cas#102691-36-1</p>	

※上記以外のアミダイトにつきましても広く取扱がございますのでまずはお気軽にご相談ください。

10. 糖鎖

<p>2-Deoxy-D-ribose Cas#533-67-5</p>	
<p>L-Galactono-1,4-lactone Cas# 1668-08-2</p>	
<p>D(-)-Threose Cas# 95-43-2</p>	

上記以外にも単糖類・二糖類・オリゴ糖・多糖類と幅広く取り扱っております。

主な開発・受託製造パートナーの紹介

インド

INNOVASSYNTH Technologies (I) Ltd.

アミダイト試薬等の核酸医薬品原料に幅広く対応

会社概要

INNOVASSYNTH TECHNOLOGIES (I) Ltd.は 17 年以上にわたるホスホロアミダイトの合成経験を持っているインドの会社です。

プラントでの合成から数トンレベルでの商業スケールまでワンストップで幅広く対応しています。

工場はインド マハラシュトラ州のコボリにあります。
従業員数は約 300 人おり、うち 90 人が R&D に携わっています。
医薬品・医薬品中間体、保護ヌクレオシド・アミダイト、ペプチド合成用保護アミノ酸など幅広く取り扱っています。

ISO9001:2015 の認証を有しております。
原薬 GMP (ICH Q7) にもとづき品質管理基準を設計し、管理しております。

品質管理、多くの新規開発実績

HPLC、LC-MS、GC-MS、31P-NMR、1H-NMR、UV 分光計、FT-IR、カール・フィッシャー水分計を所有しており、品質管理には力を入れています。
また、分析法の構築も可能です。

設備

50 リットル～10 キロリットルのリアクターを保有し、-30～150°Cの温度帯に対応したリアクターでキログラムからトンスケールまで対応いたします。

DMS, SO₂Cl₂, NaH, nBuLi, NaNH₂, RPCl₂, POCl₃, MAO, Hg, BF₃·Et₂O, AlCl₃ などの発火性物質や危険物を使った反応が可能です。



得意な分野得意な分野

- ・ヌクレオシド合成のキーとなる試薬の合成
- ・ Locked Nucleic Acid (LNA) の合成
- ・ DNA、RNA のホスホロアミダイト合成

カスタム合成もラボスケールから商業スケールまでワンストップで対応。

製品例

Base-protected amidite 5'-ODMT-2'-OMe-N-Ac Adenosine Cas#199593-08-3	
2'OMOE Amidite 5'-ODMT-2'-OMOE-N-Bz Adenosine Cas#251647-48-0	
2'OTBDMS Amidite 5'-ODMT-2'-OTBDMS-N-Ac Cytidine Cas#121058-88-6	
Phosphonate-protected amidite 5'-ODMT-2'-OTBDMS Uridine-3'-OCEPA Cas#118362-03-1	
DMT Cl 4,4'-Dimethoxytrityl chloride Cas# 40615-36-9	

アメリカ、中国

BOC Sciences

アミダイト試薬等の核酸医薬品原料に幅広く対応

会社概要

BOC Science はニューヨークに本社を持ち、キラル化合物や API、天然化合物、核酸医薬品開発用原料などを幅広く取扱っています。30,000 以上のラインナップを有しています。

天然の DNA ホスホロアミダイトや RNA ホスホロアミダイトを大きいスケールで定期的にご提供しています。また、合成品のホスホロアミダイト、LNA ホスホロアミダイト、UNA ホスホロアミダイトをキログラムスケールから取り扱っています。

カスタム合成やラベリングサービス、キラル合成、PEG 化サービスなど広範囲に渡るサービスに対応しています。



品質管理、多くの新規開発実績

cGMP に準拠した品質管理システムを構築しています。

HPLC	LC-MS
GC	31P-NMR
¹ H-NMR	UV 分光分析

分析機器一覧



核酸医薬品用原料

Base-protected amidite 5'-ODMT-cEt-G(iBu)-CEP Cas#945628-66-0	
2'OMOE Amidite 5'-ODMT-2'-OMe-A(Bz) CEP Cas#110782-31-5	
2'OTBDMS Amidite 5'-ODMT-2'-OTBDMS-rG(iBu) CEP Cas#147201-04-5	
Phosphate-protected amidite 5'-ODMT-2'-O-MOE-5-Me-U CEP Cas#163878-63-5	
N1-Methyl-Pseudouridine Cas#13860-38-3	



pdf 版は上記 QR コードからダウンロード可能です。