



Total solution of nucleic acid chemistry by LGC, Biosearch Technologies™

Your partner of choice for all your
oligonucleotide synthesis reagent
and instrument needs.



BIOSEARCH™
TECHNOLOGIES
GENOMIC ANALYSIS BY LGC



重松貿易株式会社 化学品部
Shigematsu & Co., Ltd.

本社: 〒541-0047 大阪市中央区淡路町2丁目2番5号
TEL: (06) 6231-6146 (代) FAX: (06) 6231-6149
www.shigematsu-bio.com/ info@shigematsu-bio.com

For Research Use Only.
Not for use in diagnostic procedures.



Catalogue



Who we are	2
Quality at Biosearch Technologies	2
Enhanced specification	3
Custom synthesis and bulk packaging	3
Chemistry of oligonucleotide synthesis	4
Choosing a solid support	4
CPG products	5
Employing universal supports	6
Bespoke 3'-incorporation: employing unfunctionalized Amino-CPG	6
Applications of modified oligonucleotides	7
Therapeutics	7
Antisense therapy	7
siRNA	8
Aptamers	8
CRISPR/Cas gene editing	8
Modifiers and their use in oligonucleotide synthesis	9
Backbone modification-Peptide Nucleic Acid (PNA)	9
Locked nucleic acid (LNA™) oligonucleotides	9
Alpha-L-LNA	10
Phosphorothioates	10
Modification for nuclease resistance	11
2'-O-Methyl modification	11
2'-Fluoro modification	12
Reverse (5' to 3') oligonucleotides	12
Cell delivery and uptake	13
Lipophilic modification	13
GalNac	14
DNA/RNA Synthesizers	20
Miscellaneous products	21



e

品質・規格へのこだわり

LGC Biosearch社では、QMS ISO 9001:2015を取得していますが、多くのお客様が他の品質規格(ISO 13485など)を取得しているため、そこには多様な要求事項があることをLGC Biosearch社は理解しています。こういったお客様のために、特定のニーズを満たすことのできるプロセスを実行しています。例えば、LGC Biosearch社の全製品はQCテストとQAレビューを受け、決められた仕様を満たしていることを確認し、分析証明書(CoA)を発行して製品とともにお客様に出荷しています。お客様の多くがこの対応となります。しかし、LGC Biosearch社のサービスでは、製品(または製品群)のQC分析をお客様独自の試験のものと一致させ、分析データのコピーをCoAとともに製品に添付してお送りすることがあります。また、LCMS、NMR、HPLCのデータをもとに、不純物のプロファイリングも行います。場合によっては、出荷前に分析データおよび分析レポートを提供し、お客様の事前承認を得ることも可能です。

カスタム合成とバルクパッケージ

LGC Biosearch社の 核酸合成に関わる ポートフォリオは、1つのコンテナまたはアリコートで出荷することができます。1つあたりの容量とパッケージを指定いただけます。お客様が必要なものをご教授ください。バルク注文の場合は、製造開始時にパッケージを決定します。LGC Biosearch社は、英国および米国に複数の製造拠点をもち、管理された柔軟なサプライチェーンを介して、お客様の厳しい基準に適合する最高品質の製品をお届けする信頼のおけるパートナーです。



MerMade 6/12 DNA/RNA Synthesizer

オリゴヌクレオチド合成の化学

ホスホロアミダイト法は、導入から30年以上経過した現在でも、オリゴヌクレオチドの自動合成に最適な方法です。

固相担体の選択

CPG(Controlled Pore Glass)は数十年にわたりオリゴ合成の固相担体として広く使用されています。LGC Biosearch社はオリゴの純度と収率を最大化するCPG製造技術を完成させました。このCPG製造技術は、粒子径と形状、細孔径、細孔容積および比表面積のコントロールを改善するために開発されました。溶媒交換時の挙動、リガンドのロード量と分布および反応速度に影響し、合成の効率、純度、再現性を向上させることができます。

さらに、リガンド分布を最適化するために独自の化学的な付加方法を開発し、合成試薬や洗浄液へのアクセスを改善し、オリゴの収率と純度をさらに向上させることに成功しました。さらに、オリゴ合成における厄介な不純物であるN-1欠損体のレベルを最小化するために、プロセスの改良と独自のアッセイを開発しました。

LGC Biosearch社の CPG は、市場のあらゆる分野で使用されているゴールドスタンダードな固相担体と考えられています。共同研究によって、LNA、脂質ベースの細胞送達リガンド、SiRNA、シュピーゲルマー(Spiegelmer)を含む最新のオリゴの合成に最適化された固相担体を生み出しました。また、LGC Biosearch社の CPG 固相担体は、様々なポアサイズと機能化されたヌクレオチドのローディング量で提供されています。500 Å から3000 Å までの7種類のポアサイズがあり、あらゆるアプリケーションのオリゴヌクレオチドの合成を可能にします。なお、どのポアサイズが必要かは、オリゴの長さ、複雑さ、用途に依存します。以下に、最も広く使用されているポアサイズのガイドラインを示します。

500Å CPG

- ・30mer程度の中規模から大規模のオリゴ合成スケール
- ・治療用オリゴのような高い収率が
必要な場合
- ・高ロード量の担体が必要な場合、500 Å CPGは100μmol/gまでローディング可能

1000 Å CPG

- ・>20merのオリゴヌクレオチド合成または
高度な修飾オリゴヌクレオチド合成
- ・ローディング量は、通常25-40 μmol/gで、LGC Biosearch社の修飾剤(modifier)は、標準的にこのポアサイズとなっています。

3000Å CPG

- ・>80merのオリゴヌクレオチド合成
- ・ローディングは通常10-25μmol/gです。
- ・一部の例外を除き、1000 Å 製品のどれでも3000 Å のポアサイズに変更することが可能です。

一般に、治療用の大規模なオリゴ合成には高ローディングが可能な500-600 Å が、診断や研究用の中小規模の合成にはより大きなポアサイズが必要とされます。

固相担体の選択

多くの研究用CPG製品が入手可能で、これらはBiosearch Technologies社が長年にわたり獲得したLINK社、Biosearch社、Berry社のポートフォリオに端を発しています。これらには、多くの非修飾および修飾製品が含まれています。さらに、プライムビジネスにより、多くのバルク製品およびカラム製品が入手可能となっています。Table 1にその概要を示します。

Table 1. Summary of typical CPGs available.

Type	Modification
CPG 500 Å, 600 Å, 1000 Å	Native, AMP, CNA/LCAA
CPG 2000 Å, 3000 Å	Native, AMP, CNA/LCAA
DNA CPG 500 Å, 600 Å, 1000 Å	dA, dC (Ac), dC (Bz), dG (iBu), dG (dmf), dT
DNA CPG 2000 Å, 3000 Å	dA, dC (Ac), dC (Bz), dG (iBu), dG (dmf), dT
RNA CPG 1000 Å	rA (Bz), rC (Ac), rC (Bz), rG (iBu), rG (dmf), rU, rA (Bz), 2'-OAc, rA, (Ac), 2'-OAc, rC (Ac), 2'-OAc, rG (iBu), 2'-OAc, rU, 2'-OAc
RNA CPG 2000 Å, 3000 Å	rA (Bz), rC (Ac), rC (Bz), rG (iBu), rG (dmf), rU, rA (Bz), 2'-OAc, rA (Ac), 2'-OAc, rC (Ac), 2'-OAc, rG (iBu), 2'-OAc, rU, 2'-OAc
RNA CPG (Pac); all pore sizes	rA (Pac), rG (iPr-Pac), rG (iPr-Pac), 2'-OAc
2'-OME CPG 1000 Å	2' OMe rA (Bz), 2' OMe rC (Ac), 2' OMe rC (Bz), 2' OMe rG (iBu) 2' OMe rG (dmf), 2' OMe rU
2'-OME CPG 2000 Å, 3000 Å	2' OMe rA (Bz), 2' OMe rC (Ac), 2' OMe rC (Bz), 2' OMe rG (iBu), 2' OMe rG (dmf), 2' OMe rU
Reverse CPG	3' DMT dT, 3' DMT dA (Bz), 3' DMT dC (Bz)
LNA CPG	LNA A (Bz), LNA C (Bz), LNA G (dmf), LNA T
2'-F CPG	2' Fluoro A (Bz), 2' Fluoro C (Ac), 2' Fluoro G (iBu), 2' Fluoro U

universal supportの活用

オリゴの合成において、3'末端は一般的に固相担体の塩基または修飾の官能基によって決定されます。どのようなオリゴでも効率的に合成することができ、核酸塩基や修飾がすでに存在しないuniversal supportを使用することには利点があります(例えば、プレート合成機を使用する場合)。この場合、3'末端の最初の塩基は、合成サイクルの最初のホスホロアミダイトの付加によって決定されます。

プレート合成機でウェルを準備する際に、間違ったレジンをウェルに入れる可能性を排除します。また、合成に必要なプレートを自動的に準備することもできます。大規模な合成では、1種類の担体だけで済むので、サプライチェーンが簡素化されるという利点もあります。

3'修飾された担体を利用できない状況において、universal supportを適用することができます。つまり、合成サイクルの最初に修飾されたホスホロミダイトを使用します(これは、オリゴ鎖を延長できるホスホロミダイトのみを使用できます。すなわち、5'修飾されていない、universal supportの開裂および脱保護条件に適合するものとなります。)

このような目的のために、Universal CPG 1000/110 (LK2304)5 および Universal-Q CPG (LK2300/LK2410/ LK2411)を提供しています。

担体がヌクレオシドや修飾で官能基化されている場合、これは通常コハク酸を介して担体を結合しています(当社の非修飾ベース製品の場合も同様)。水酸化アンモニウムによる開裂は、室温1時間程度で可能です。代替とされるシュウ酸基は開裂時に非常に不安定であることが示されていますが、合成サイクルに対する安定性は満足のいくものではありません。

Q-supportは、高速でマイルドな開裂を念頭に開発されましたが、様々な結果が観察されています。このリンカーはキャッピング剤に対して安定ですが、酸化剤を含む溶液にはわずかに不安定です。

これらのuniversal supportはいずれも、リンカーを完全に除去するために高温または長時間の処理が必要です。

要約すると、複数の技術革新にもかかわらず、広く応用できるuniversal supportの必要性は残されています。最近、脱リン酸化反応を促進するために「コンフォメーション的に予め組織化された」分子をベースにした化合物が出現しています。このリジッドな二環式分子は、環状リン酸遷移状態の形成を促進するように設計されており、それによって脱リン酸化の速度が加速されます。この担体の使用は、アンチセンスホスホロチオエート合成や医薬品開発で実証されています。

この担体のメチル基バージョンも入手可能です(脱保護の際にアニリンではなくメチルアミンが生成されるため、フェニル基バージョンよりも好まれます)。詳しくは、お問い合わせください。

オーダーメイドな3'末端の導入； 官能基を持たないAmino-CPGの活用

Amino-CPG製品(LK1308/1383/1385/1397)を使用することにより、3'末端に任意の核酸塩基や修飾を直接組み込むことができます。

合成上、例えばカルボジイミドおよび塩基の存在下といった適切な溶媒中で、これはAmino-CPGをヌクレオシド(または修飾剤)にあるコハク酸(または他の適切な誘導体)と反応させることによって行われます。修飾はもちろん、合成サイクルにおいて、さらなる鎖延長には保護されたアルコールを必要とします(すなわち、ヌクレオシドにおける5'-OHのDMTr基による保護)。この3'-修飾されたCPGは、オリゴヌクレオチドの合成に使用することができます。

Biosearch Technologies社のAmino-CPG製品は完全に活性化されており、そのまま使用することができます。

修飾オリゴヌクレオチドの用途

オリゴヌクレオチドを修飾することにより、診断薬、治療薬、検出手法、遺伝子解析ツールの開発が可能になります。遺伝子合成、遺伝子プロファイリング、バイオセンサー、化粧品、農業など様々な用途がありますが、修飾オリゴヌクレオチドを利用する主な分野は診断薬と治療薬であり、ここでは治療薬に焦点をあてて説明します。

核酸医薬

核酸医薬とは、類似の構造分子による多様な作用機序をカバーする幅広い意味の用語です。したがって、オリゴの設計や構造は類似していることが多いものの、治療効果を発揮する方法は複数存在します。例えば、アンチセンス、anti-MiR、アプタマー、DNAザイムやリボザイム、エクソスキッピング、siRNA、転写因子デコイ、免疫賦活作用などがあります。現在、核酸医薬の観点からは、アンチセンスとsiRNAの技術に主に焦点が当てられています。

アンチセンス

近年、治療薬としてのアンチセンスオリゴヌクレオチド技術の開発が進み、アンチセンスオリゴヌクレオチド「Vitravene」(サイトメガロウイルス網膜炎治療薬)が初めてFDA承認製品として上市され、治療用オリゴヌクレオチドの臨床試験が多数行われるようになりました。

ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドは、アンチセンス用に使用された最初の修飾オリゴです(例えば、Vitraveneなど)。エンドヌクレアーゼ耐性とRNase H活性を持つことから、RNase H指向性および立体障害性アンチセンスの両方に適した候補となっています。

しかし、オリゴヌクレオチドが高度にホスホロチオエート化されている場合、非特異的な結合が起こることが知られています。また、RNAとの結合効率がDNAよりもはるかに低いという問題もあります。しかしながら、核酸医薬としてのアンチセンスオリゴヌクレオチドの開発には、ホスホロチオエートおよび部分ホスホロチオエートオリゴが依然として使用されています。

これらの問題を解決するために、塩基、糖、他のリン酸修飾の開発が進められてきました。これらの「第二世代」オリゴヌクレオチドは、細胞内ヌクレアーゼによる分解に強く、等価なホスホジエステルやホスホロチオエートに比べて高い親和性で標的mRNAにハイブリダイゼーションを起こします。しかし、このようなアンチセンスの効果はRNase H非依存的なメカニズムから生じるものでした。

この点で、最も一般的なオリゴヌクレオチド修飾は、2'-O-メチル基を使用することです。これらのオリゴヌクレオチドは、標的mRNAと高融点のヘテロ二重鎖を形成し、非RNase H依存性メカニズム、すなわち立体障害メカニズムを介してアンチセンス効果を発揮します。

また、天然のリン酸リボース骨格を持たない安定なオリゴも生産されています。PNAは、N-(2-アミノエチル)グリシンの繰り返し単位からなる非荷電で柔軟なポリアミド骨格を持ち、これに核酸塩基が結合しています。これらのオリゴマーは、核酸(一本鎖または二本鎖のDNAまたはRNA)と非常に安定な二重鎖または三重鎖を形成することが可能です。高親和性な核酸への結合特性は、PNAのオリゴマーに負電荷がないため、静電的な反発がないことで説明することができます。PNAはRNase Hや他のRNaseの基質ではないため、PNAのアンチセンス機構は立体障害に依存します。また、PNAはDNAに結合し、RNAポリメラーゼの転写開始や伸長を阻害したり、転写因子の結合や作用も阻害したりすることができます。また、PNAはmRNAに結合し、スプライシングや翻訳開始と伸長を阻害することも可能です。

こうした修飾はそれ自体、アンチセンスという点では効率的であることが証明されていますが、最も劇的な改善をもたらしたのは、ホスホロチオエート結合の使用を含んだ修飾の組み合わせです。キメラオリゴヌクレオチドを使用することにより、特異性ととも有効性を高めることができます。キメラオリゴヌクレオチドでは、片方または両方の末端に親和性の高い修飾RNAの領域(通常は2'-O-アルキルオリゴヌクレオチド)でRNase Hに適合する部分(通常はホスホロチオエート部分)が挟まれているためです。第二世代のアンチセンス・オリゴヌクレオチドの他の例としては、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴマー、およびN3'-P5' PNがあり、これらはリボースの3'位の酸素がアミノ基で置換されていることに起因しています。

siRNA

アンチセンスオリゴヌクレオチドと同様に、siRNAの治療薬にヌクレアーゼ耐性を持たせることは重要です。同じく、アンチセンスと標的mRNAの間の結合効率が高いことが非常に望ましいとされています。その結果、アンチセンスに関する技術を向上させるために開発された前述の修飾は、siRNAにも同様に適用できます。代表的な修飾は、2'-OMe、2'-F、LNA、ホスホロチオエートのような2'-または糖修飾ヌクレオシドの組み合わせです。最近、FDAに承認されたhATTRの治療薬であるPatisiranは、Alnylam社が開発したsiRNAオリゴです。

アプタマー

アプタマーにおいては、臨床的な観点から重要な進歩が少なからずありました。新生血管を伴う加齢黄斑変性(nAMD、滲出型加齢黄斑変性)の治療薬として、抗VEGFアプタマー(PegaptanibまたはMacugen)が承認されました。さらに、遺伝子治療、免疫療法、癌治療、分子イメージング剤など、数多くのアプタマーが前臨床試験や臨床試験の段階にあります。

治療への適応において、天然核酸をベースとしたアプタマーの主な制約は、生物学的な溶媒中での安定性の低さです。核酸アプタマーはヌクレアーゼによる分解を受けやすく、また局所環境の組成(酸性または塩基性溶媒、金属イオンなど)に影響を受けやすいです。その前者の問題に対処するため、リボースの2'-位はフルオロ(-F)、アミノ(-NH₂)、0-アルキル(例えば-OMe)またはチオール(-SH)基で官能基化されることが多いです(図4)。

Tolle氏のグループが、クリックケミストリー(CuAAC反応)によりPCR後の段階でかさ高い修飾を導入し、アプタマーの構造多様性を大幅に向上させる「click-SELEX法」を報告しました。これにより、SELEXではPCR増幅段階で克服しなければならない、修飾dNTPを組み込む際のDNAポリメラーゼの制限という問題が解消されました。さらにKimoto氏のグループは、4つの天然塩基に加え、疎水性の人工(非天然)塩基を2つ含むDNAアプタマーを発見し、アプタマーの結合性と標的特異性を向上させました。

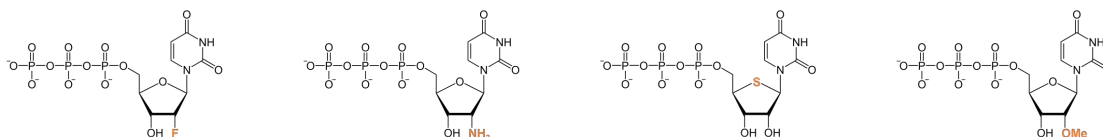


図4 ヌクレアーゼ耐性を向上させたアプタマー創製のための糖部修飾核酸の化学構造
2'-fluorouridine-5'-triphosphate, 2'-aminouridine-5'-triphosphate, 2'-methoxyuridine-5'-triphosphate, 4'-thiouridine-5'-triphosphate ※LGC Biosearch社ではこれらを在庫品としては取り扱っておりませんが、カスタムオーダーにて対応可能な場合もあるので、お問合せ下さい。

CRISPR/Casによる遺伝子編集

CRISPR/CASシステムによる遺伝子編集の改良のために、分解からgRNAを保護する化学修飾が提示されています。これらの修飾には、gRNAの最初と最後の3つのヌクレオチドの間のバックボーンにホスホロチオエート結合を付加することや、2'-O-メチル基や2'-フルオロ基への置換など2'-ヒドロキシルに対する修飾が含まれます。これらの修飾は、細胞内のRNAエキソヌクレアーゼ活性からgRNAを保護しますが、Cas活性に影響しないgRNA配列内の特定の位置にのみ配置が可能です。

蛍光標識されたgRNAは多様な用途で使用されています。蛍光ガイドにより、トランスフェクション後の細胞へのCas-gRNA送達の実モニタリングが可能になります。さらに、蛍光gRNAを受け取った細胞は、蛍光活性化セルソーティング(FACS)でソーティングできます。これにより、CasgRNA複合体を含む細胞を濃縮できるため、編集された細胞を収得する可能性が高くなります。gRNAと複合体を形成した不活性Casヌクレアーゼは、遺伝子座を切断することなくタグ付けするために使用可能です。このアプローチの例では、gRNAは、分子ビーコンのアニーリング部位を含むように設計されており、これは、フルオロフォア(蛍光色素分子)とクエンチャーが付加された構造化オリゴヌクレオチドです。

修飾剤とオリゴヌクレオチド合成における利用

オリゴヌクレオチドを修飾することで、診断検査、治療薬、検出法、遺伝子解析ツールの開発が可能になります。これらの開発が進むにつれて、新規性が高く改良された修飾剤の必要性が高まりました。例えば、リン酸化オリゴヌクレオチドの最初の例は、酵素的に5'-リン酸を導入したものでした。現在では、リン酸化試薬(LK2101/BNS-5010、LK2127など)は多数の例があり、これらはオリゴヌクレオチド合成中に直接リン酸を組み込むことが可能です。硫化試薬と組み合わせ得られたチオリン酸は、生体分子(例えばHRP)をオリゴヌクレオチドに結合させる一般的な手段でした。しかし、生体分子とオリゴヌクレオチドが近接しているため、効率が悪いことが多々ありました。それ以来、より効率的なカップリングを可能にする様々なアミノおよびチオールリンカーが開発され、スペーサーと組み合わせると、コンジュゲーション効率が向上するだけでなく、スペーサーの性質や長さに依存して、意図した用途におけるオリゴヌクレオチドの機能を向上させることができるようになりました。

合成後の標識は依然として重要ですが、その必要性をなくすために多くのホスホロアミダイトが開発されてきました。例えば、5'-FAM (LK2134/BA0054) ホスホロアミダイトを利用すると、5'末端にフルオレセインを組み込むことができますようになります。これには、リンカーや活性型色素を必要とせず、また合成後の標識に伴う追加処理も必要としません。

ハイブリダイゼーション能を向上させ、より特異的な検出を可能にしたり、治療用により安定な二重鎖を得る必要性から、塩基や糖リン酸骨格(バックボーン)の修飾が開発されるようになりました。例えば、PNAは骨格に電荷がないため、非常に強い二重鎖を形成します。現在では、修飾剤を用いて二重鎖のT_mを細かく調整することが可能になっています。例えば、2'-OMeヌクレオチドを組み込むと、二重鎖のT_mは1-4°C上昇し、UNAヌクレオチドを組み込むと、二重鎖のT_mが5-10°C低下します。したがって、このような修飾の利用によって正確なT_mの決定が可能になってきています。また、糖が修飾されている場合、これはヌクレアーゼに対してオリゴヌクレオチドを保護する効果も提供しています。

糖リン酸骨格(バックボーン)修飾

PNA

ペプチド核酸(Peptide Nucleic Acid, PNA)は、もともと二本鎖DNAを認識するためのリガンドとして考案されました。そのコンセプトは、フーグスティーン型塩基対を介して二本鎖DNAに結合するオリゴヌクレオチドを模倣することでした。しかし、PNAが現代のケミカルバイオロジーの多様な分野で関心を集めているのは、一本鎖DNAを模倣したり、あるいは一本鎖DNAに結合する際のPNAの好ましい特性によるものでした。

また、最近では、細胞への取り込みや二本鎖DNAおよびRNAとの結合を改善するために、PNAの化学修飾が注目されています。

PNAの合成には、4種類のFmoc/Bhocモノマー(LK5001~LK5004)と親水性スペーサー分子であるAEEA(LK5005)を提供しています。

ペプチド核酸(PNA)およびPNAリンカーのご注文

LGC Biosearch 社のPNAおよび関連リンカーの全製品は、カタログでご覧いただけます。詳しくは代理店である重松貿易(株)化学品部までご連絡ください。

LNA(Locked Nucleic Acid)オリゴヌクレオチド

LNA(Locked Nucleic Acid)は、PNAと同様に、注目されているDNAアナログです。このアナログはPNAとは構造的に非常に異なっていますが、その用途多くの点で非常に類似しています。各技術にはそれぞれ利点があり、どちらを選ぶかは、主として実験条件と詳細な用途に依存します。

LNAモノマー(LK2061、LK2062、LK2063、LK2065および各種3'-LNA CPG)が市販されているので、研究者個人がLNAを含むオリゴヌクレオチドを合成することが可能となっています。

治療薬としてのオリゴヌクレオチドの使用は、ここ数年で成功を収め、2016年以降5つの医薬品が承認されています。そのような治療薬の領域の1つがアンチセンスオリゴヌクレオチドです。

これらの分子の作用機序として一般に提案されているのは、DNAヘテロ二重鎖のRNA鎖を切断する酵素であるRNase Hです。DNAオリゴヌクレオチドは、mRNAに結合し、それが分解され、その後、オリゴヌクレオチドは自由に再びmRNAに結合し、遺伝子発現を触媒的に阻害します。LNAのみを含むオリゴヌクレオチドは、未修飾のDNAに比べてRNase Hを活性化しにくいことが示されています。この欠点を克服するために、両端にLNA残基を持ち、途中にDNA残基を持つオリゴヌクレオチドを構築するギャップマーを採用しています。このような構造により、RNase Hの切断が効率的になり、Tmが増加し、ヌクレアーゼ分解に対する抵抗力も増加します。その特性は、他の多くのDNAアナログよりも多くの点で優れていると報告されています。また、完全長のLNAオリゴヌクレオチドはRNAと非常に強く結合するので、5'-非翻訳領域の翻訳阻止や翻訳の早期終結を引き起こす可能性のある領域をターゲティングすることで、これはRNaseによるメカニズムでない実現可能なアンチセンスとなります。

α-L-LNA

LNAの初期の研究は、R-D型のLNAに集中していましたが、特にアンチセンスに関する研究において良好な結果が得られたことから、様々な立体異性体、特にα-L-LNA(図17)が研究されるようになりました。α-LNAはβ-D-LNAと比較して3'-exonuclease活性に対して優れた安定性を示し、強力なアンチセンス活性を示す様々なギャップマーやキメラを構築する上で有用なツールであることが実証されています。その結果、α-L-LNAを修飾オリゴに組み込んで、治療薬となるアンチセンスの開発に利用することが検討されています。

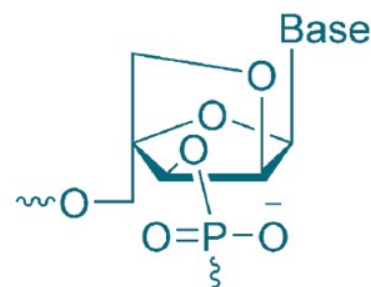


Figure 17. General Structure of α-L-LNA.

LNAのご注文

LGC Biosearch 社からLNAホスホロアミダイト(全4種)と幅広いLNA修飾固相支持担体(CPG)が販売されています。詳しくは代理店である重松貿易(株)化学品部までご連絡ください。

Table 3. Properties of Modified Oligonucleotides.

Chemistry	Increased Affinity	RNase H activity	Nuclease resistance
LNA	Yes	Yes (as chimera)	Yes
DNA	No	Yes	No
RNA	No	No	No
Phosphorothioate DNA	No	Yes	Yes
PNA	Yes	No	Yes
Morpholino	Yes	No	Yes

ホスホロチオエート

硫黄原子を有する骨格アナログにより示されるヌクレアーゼ耐性の増大は、これらの分子の医療領域での応用の検討を促しました。ホスホロチオエートを含むアンチセンスオリゴは、遺伝子発現の阻害剤としてin vitroおよびin vivoで使用されています。

オリゴヌクレオチドの固相合成において、H-ホスホネートまたはホスホロアミダイト修飾用の硫化試薬という2つの方法でホスホロチオエートを導入できます。EDITHといった硫化試薬はLGC Biosearch社からご購入いただけます。

ヌクレアーゼ耐性のための修飾

アンチセンスやRNAiといった用途では、ヌクレアーゼ耐性を付与する修飾が不可欠で、そのいった修飾は一般的に使用されています。なお、合成オリゴヌクレオチドにヌクレアーゼ耐性を導入する方法は数多く存在します。

このようなオリゴを検討する場合、有害な副作用(二重鎖の安定性の低下、毒性の増加、標的外の生物学的作用の誘発など)を最小限に抑えることも必要です。その方法の1つは「ギャップマー」を作製することで、これは5'末端と3'末端の各3塩基をホスホロチオエート化し、残りの塩基を残りの中間塩基がリン酸ジエステル結合したものです。このようなオリゴは、5'-および3'-エキソヌクレアーゼによる分解に対して高い抵抗性を示します。さらに、ホスホロチオエート化はオリゴの標的に対する結合親和性を低下させるため(オリゴと標的の二重鎖のTmはホスホロチオエート結合1つにつき0.5°Cから1.5°C低下する)、わずか6つのホスホロチオエート結合を用いることで、ヌクレアーゼ耐性と結合親和性を許容可能なバランスにすることができます。結合親和性の向上が必要な場合は、2'-フルオロピリミジンや2'-OMeなど、他の修飾をオリゴに組み込むことも可能です。ホスホロチオエート化の欠点は、硫黄を含む結合が有毒で、このアプローチの適用範囲が制限されてしまうことです。

また、メチルホスホネートを「ギャップマー」の5'および3'末端に使用することも可能です。メチルホスホネートは、ホスホロチオエートよりもオリゴの結合親和性を下げるので、この影響を打ち消すために、2'-フルオロヌクレオチドなどの修飾を追加して使用することもできます。オリゴの一部または全てを2'-OMeに置換することが、ヌクレアーゼ耐性を誘導するための良い方法として一般的に用いられています。2'-OMeによるヌクレアーゼ耐性は、非修飾ヌクレオチド(耐性なし)とホスホロチオエート(高耐性)の間にあるため、高レベルのヌクレアーゼ耐性が求められる場合には、広範囲または完全な2'-O-メチル化が頻繁に選択されます。また、2'-O-メチル化は、オリゴの標的に対する結合親和性が高い(すなわち、二重鎖のTmが高い)という望ましい特性も付与されます。このような理由から、2'-OMeヌクレオチドはsiRNAやアプタマーに広く用いられています。

2'-O-メチル化による修飾

2'-O-メチルオリゴヌクレオチドは、様々な分子生物学的な用途に極めて有用な試薬です。2'-OMe RNA-RNA二重鎖は、対応するDNA-RNA二重鎖よりも熱的に安定です。さらに、2'-OMe-RNAは、DNAやRNAよりも化学的に安定で、RNAやDNAに特異的なヌクレアーゼによる分解にも抵抗性があります。しかし、2'-OMeをすべての位置に持つオリゴとRNAとで形成される二重鎖はRNase H活性を持たないため、RNase H依存的なアンチセンスには有効ではありませんが、立体障害によりmRNA翻訳過程を阻害することで遺伝子発現を抑制できることは注目すべき点となっています。

修飾/被修飾2'-OMeホスホロアミダイトとCPG固相担体のご注文方法

2'-OMeホスホロアミダイト(LK2041, LK2042, LK2043, LK2044, LK2045, LK2083/ LK2Q84)およびCPG固相担体(LK2310/ BG5-1300MR, LK2311/BG5-1200MR, LK2312/BG5-10Q0MR, LK2313/ BG5-1100MR)と各種保護基を組み合わせるとLGC Biosearch社は提供しています。以前より、これらの製品を提供してきましたが、研究者はますますRNA型分子の核酸塩基修飾に注目し、実験の幅を広げています。実際、これらの修飾剤の多くは、より大規模なオリゴヌクレオチド製造に使用されるようになってきています。このため、LGC Biosearch社は多くの2'-OMe RNA製品を導入しています。

2'-OMe-5-Me-U (2'-OMe-T) (LK2099), 2'-OMe-N-Ac-5-Me-C (LK2192) または 2'-OMe-I (LK2098) を含むオリゴヌクレオチドは、特に 2'-OMe-RNA を用いた三重鎖およびアンチセンス研究に利用可能です。例えば、CまたはGを2'-OMeリボヌクレオチド、5-Me-dCまたは2'-OMe-5-Me-Cで置換したCpG含有オリゴヌクレオチドの免疫賦活性は、単独およびTLRアゴニストとの組み合わせで検討されています。

2'-OMeを三重鎖形成核酸(TFO)に組み込んだ場合、ヌクレアーゼ耐性と三重鎖安定性は二重鎖と同様の傾向が見られています。

そのため、遺伝子ターゲティング用試薬と使用されるTF0の開発にも利用されています。LK2099を用いると、2'-OMe-5-Me-U残基をオリゴヌクレオチドに組み込むことにより、三重鎖の安定性をさらに向上させることができます。興味深いことに、2'-OMe-5-Me C (LK2192)は逆の効果をもたらし、三重鎖を不安定にするが、それでもDNAおよびRNA三重鎖より安定です。つまり、2'-OMe-5-Me Uと2'-OMe-5-Me Cの両方を組み込むことで、三重鎖のTmを細かく調整することが可能です。

2'-OMeオリゴヌクレオチドの脱保護は、未修飾のオリゴデオキシヌクレオチドと全く同じであるのが好都合です。しかし、疎水性が高いため、精製の面で若干の変更が必要な場合があります。2'-OMe オリゴはヌクレアーゼ耐性であるため、オリゴに RNA 残基が含まれていない限り、RNase不活性化スプレーなどで装置やガラス器具を除染することは絶対条件ではありません。

2'-フルオロ化による修飾

2'-F-RNA オリゴヌクレオチド(LK2079からLK2082 を用いて合成)は、標的とのハイブリダイゼーションにより、A 型らせんを形成します。RNAの水酸基が水素結合供与体であるのに対して、フッ素は弱い受容体であると思われます。2'-F-RNAオリゴヌクレオチドのこれらの特徴は、ある種の興味深い性質につながっています。例えば、RNAオリゴヌクレオチドに結合するオリゴヌクレオチドは、次のような安定性の高い順番で結合することが実証されています;DNA < RNA < 2'-OMe-RNA < 2'-F-RNA。

2'-F-RNAからなるアプタマーは、RNAアプタマーと比較して、より高い親和性でターゲットに結合し、ヌクレアーゼに対する抵抗性が高いです。また、2'-F-RNAはsiRNAの応用に有効です。2'-Fピリミジンヌクレオチドで合成されたsiRNAは、通常のsiRNAに比べて阻害能が高く、ヒト血漿中での安定性がかなり高いことが示されています。2'-F-RNAは現在、特に細胞内や生体内の遺伝子を特異的に不活性化するRNA干渉において、多くの用途が見つかっています。

2'-F修飾製品のご注文

2'-FホスホロアミダイトとそのCPGをLGC Biosearch 社は提供しています。詳しくは代理店である重松貿易(株)化学品部までご連絡ください。

リバースオリゴヌクレオチド

アンチセンスオリゴヌクレオチドの保護に関する興味深い方法は、末端結合を天然の3'-5'結合から3-3'結合または5'-5'結合に変更することです。この方法では、オリゴヌクレオチドはエキソヌクレアーゼ活性(特に最も重要な酵素分解経路である3'-エキソヌクレアーゼ活性)から保護され、毒性の懸念がないヌクレオチドを得ることができます。この戦略は、Beaucage氏とその共同研究者によって応用されており、彼らは効果的なハイブリダイゼーションを維持するために、3'-3'と5'-5'の結合を交互に持つオリゴヌクレオチドの形成に5'-O-リン酸アミドを使用しました。またより単純なアプローチは、3'末端の結合のみを修飾することです。これは容易に実施でき、ハイブリダイゼーションの低下を最小限に抑えながら効果的な抵抗性を得ることが可能です。

リバースオリゴヌクレオチドのご注文

LGC Biosearch 社はリバースホスホロアミダイト(LK2020 - LK2023, LK2093)および固相担体(LK2294/BG1-1300i, LK2298/BG1-1200i, LK2355/BG1-1000i, LK2356)を提供しています。

細胞送達と取り込み

オリゴヌクレオチド治療薬の進歩にもかかわらず、細胞への送達と取り込みが主な問題となっています。この問題を解決するために多くの戦略が開発され、最も広く用いられているのが、オリゴヌクレオチドに「送達」試剤を結合させることです。一般的に、その試剤は疎水性(例えば、コレステロールのような)で、切断可能なリンカーを介して結合されることが多いです。この試剤は、通常オリゴの5'末端に組み込まれ、siRNAの場合はセンス(passenger)鎖に組み込まれます。

親油性化修飾

オリゴヌクレオチドに疎水性(親油性)残基を導入し、細胞への浸透性を向上させる方法が、最近成功を収めています。特に、コレステロールを結合させたオリゴヌクレオチドは、コレステロールが親油性で入手しやすいことから、アンチセンスや他の研究において大きな関心を集めています。そのような研究のうちの一つは、治療用の遺伝子サイレンシングにおけるコレステロール修飾siRNAの使用を提示しています。従来は、合成後にアミノ修飾オリゴにクロロギ酸コレステロールを付加していましたが、直接結合させる合成法のほうがより簡便です。5'末端への付加はたホスホロアミダイトを介することで可能です。他のコレステロールアミダイトと比較して、5'-Cholesterol-CE Phosphoramidite (LK2170) はオリゴ合成において特別な利点を持つことが分かっています。

他のオリゴヌクレオチドデザインの基準とは別に、3'末端の修飾によって、少なくとも部分的には細胞内のエキソヌクレアーゼからオリゴを保護するという利点が提供されます。この目的のために、我々は3'-Cholesterol CPG 1000/110 (LK2394)を提供しています。

また、お客様からのご要望により、TEGベースの製品である5'-Cholesterol-TEG-CE Phosphoramidite (LK2189)も追加しました。これも1,2-ジオールやトリチル保護などの複雑な構造を持たないシンプルな5'末端修飾剤です。また、本製品はアセトニトリルに溶解するという利点もあります。

現在、規制当局の厳しいガイドラインにより、ヒト向けの医薬品開発には非動物由来製品の使用が不可欠となっています。そのため、お客様からBSE/TSE表示製品の提供を求められることが多くなっています。現在、LGC Biosearch社は、植物由来のコレステロールを使用した代替ルートを開発し、オリゴの修飾に最適な製品を提供することが可能となっています。

同様の用途で、現在では比較的研究が進んでいないのが、パルミトイル基をオリゴヌクレオチドに組み込む方法です。そのような使用の一つは、アミド結合を介して結合した5'-パルミトイル基を持つ修飾オリゴヌクレオチドの採用です。これは、チオホスホロアミダイトオリゴヌクレオチドであるGRN163を修飾し、テロメラーゼ阻害力を強化するために使用されています。5'-Palmitate-C6-CE Phosphoramidite (LK2199)と3-Palmitate CPG 1000/110 (LK2393)は、オリゴ合成時に5'と3'末端にそれぞれパルミトイル基を直接導入することが可能です。

コレステロールの修飾と同様に、トコフェロール(ビタミンE)のような他の親油性物質も、オリゴヌクレオチドの細胞内への送達に使用できる可能性が示されています。トコフェロールのようなビタミンは、標的細胞では産生されませんが、利用はされるため、ビタミン類は認識されています。これは結合タンパク質と作用した後にはのみ細胞内に取り込まれると考えられているため、細胞の種類に応じた特異的なターゲティングが可能です。

親油性修飾剤の製品ラインナップを拡充し、5'-Tocopherol-CE Phosphoramidite(LK2163)および類似の5'-Octyltocopherol-CE Phosphoramidite(LK2194)の2製品を追加しました。これらは、最終塩基の5'-OHに直接、あるいはC6 S-S チオール (LK2126/BNS-5042) などのリンカーと組み合わせて、5'末端にトコフェロールを導入するために使用することができます。後者の方法では、例えばオリゴが細胞内に投与された後、ジスルフィド結合を介したトコフェロールが切断されることが可能となります。修飾から距離を取るためにスペーサーが必要となることが多いため、LK2194はC8スペーサーを組み込んで開発されました。

カスタムサービス

siRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アプタマー、sgRNA、miRNA、その他の核酸モダニティの治療薬開発では、探索、前臨床開発、実験室から臨床段階における専門的な製造におけるサポートの必要性が高まっています。LGC、Biosearch Technologies、Axolabsの3社は、治療用オリゴヌクレオチドおよび核酸ベースの医薬品の開発・製造受託に特化した専門チームを結成するために協力し、オリゴヌクレオチドや核酸医薬の開発・製造受託に特化した専門チームを立ち上げました。それは米国と欧州に拠点を置いており、専門知識と科学的卓越性を提供しています。

専門知識と科学的な卓越性

LGC社は、50年以上にわたる高度な分析科学における経験をもとに、世界クラスの生物学的分析能力を有しています。また、GLP、GCP、cGMPに準拠し、CMCの分野でも高い能力を有し、治療薬の開発支援において豊富な経験を有しています。

Biosearch Technologies社は、1981年に世界で初めてホスホロアミダイトを用いた合成装置SAM Iを発売して以来、固相核酸合成における革新的な技術を蓄積してきました。GMPおよび研究グレードのオリゴ製造、特殊ホスホロアミダイトや固相担体のカスタム合成など幅広いサービスを行っています。

Axolabs社のチームは、世界をリードするノウハウと16年以上の経験を生かし、お客様のニーズに合わせた治療用オリゴやその他の核酸医薬のハイエンドな前臨床ソリューションとコンサルティングを提供しています。

また、アンチセンスオリゴ、siRNA、免疫賦活オリゴ、アプタマー、マイクロRNAおよびマイクロRNAミミック、合成mRNA、CRISPR用ガイドRNAなど、幅広い核酸治療法に関する専門性を有しています。オリゴヌクレオチドを用いた治療法(送達と検出の両方)に焦点を当てた特許を保有しており、ブラックホールクエンチャー(BHQ®)、CAL Fluor、Quasarなどの独自の色素や修飾を保有しています。

LGC Biosearch社は、米国、英国、ドイツ、デンマークの複数の拠点で、オリゴ医薬品の発見・開発・製造を通してお客様をサポートする独自の専門知識を有しています。

ターゲティングから臨床に至るまでの複数領域にまたがるサービス

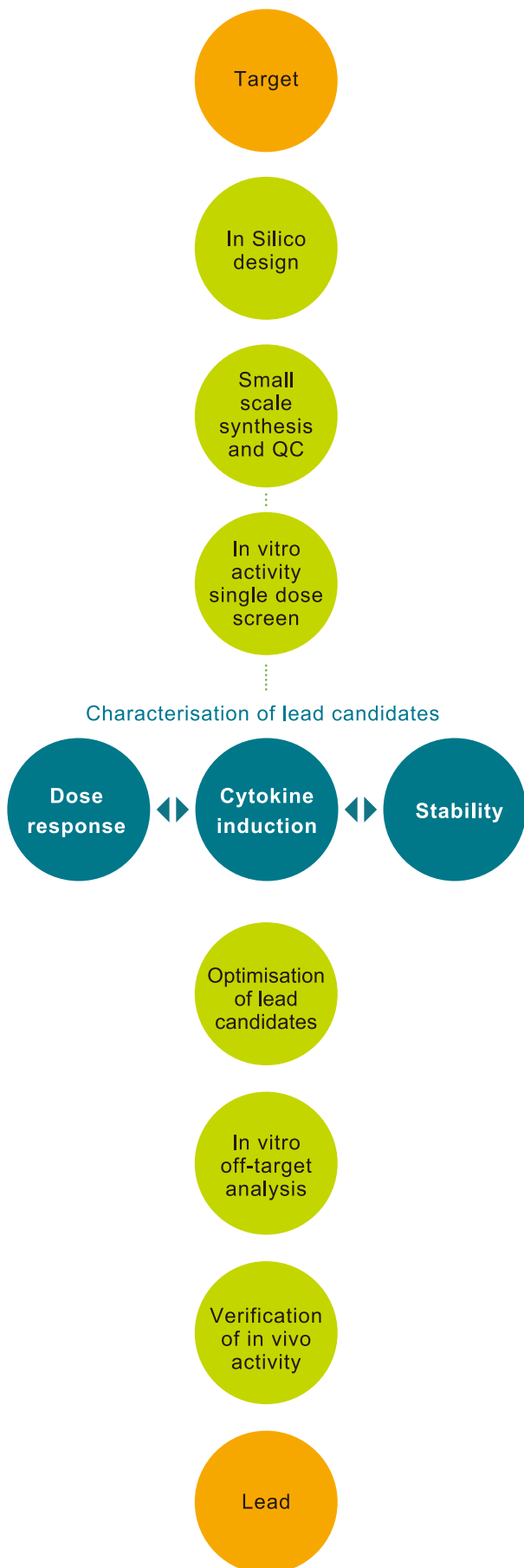
核酸医薬の化学、生物学、分析学を網羅した前臨床研究のための統合的なソリューションを提供し、オリゴヌクレオチドベースの治療薬開発の成功に向けて効率的で確実なサービスを提供することができます。

LGC Biosearch社の経験および技術は、単体の専門的な製品やサービスもしくはお客様のご要望に応じてカスタマイズされた統合されたプログラムとして提供されます。

高品質な製造

すべての拠点は、確立された品質管理システムと専門的な製造設備を備えています。最初から最後まで、完全なトレーサビリティドキュメントを提供することができます。

1993年にKary Mullis氏がノーベル賞を受賞し、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法の発明について、受賞時の講演を行った際、世界初のPCRプライマーの合成に使われた最初のSAM I DNA Synthesiserを提供したBiosearch社とCook博士の役割に謝辞を述べています。



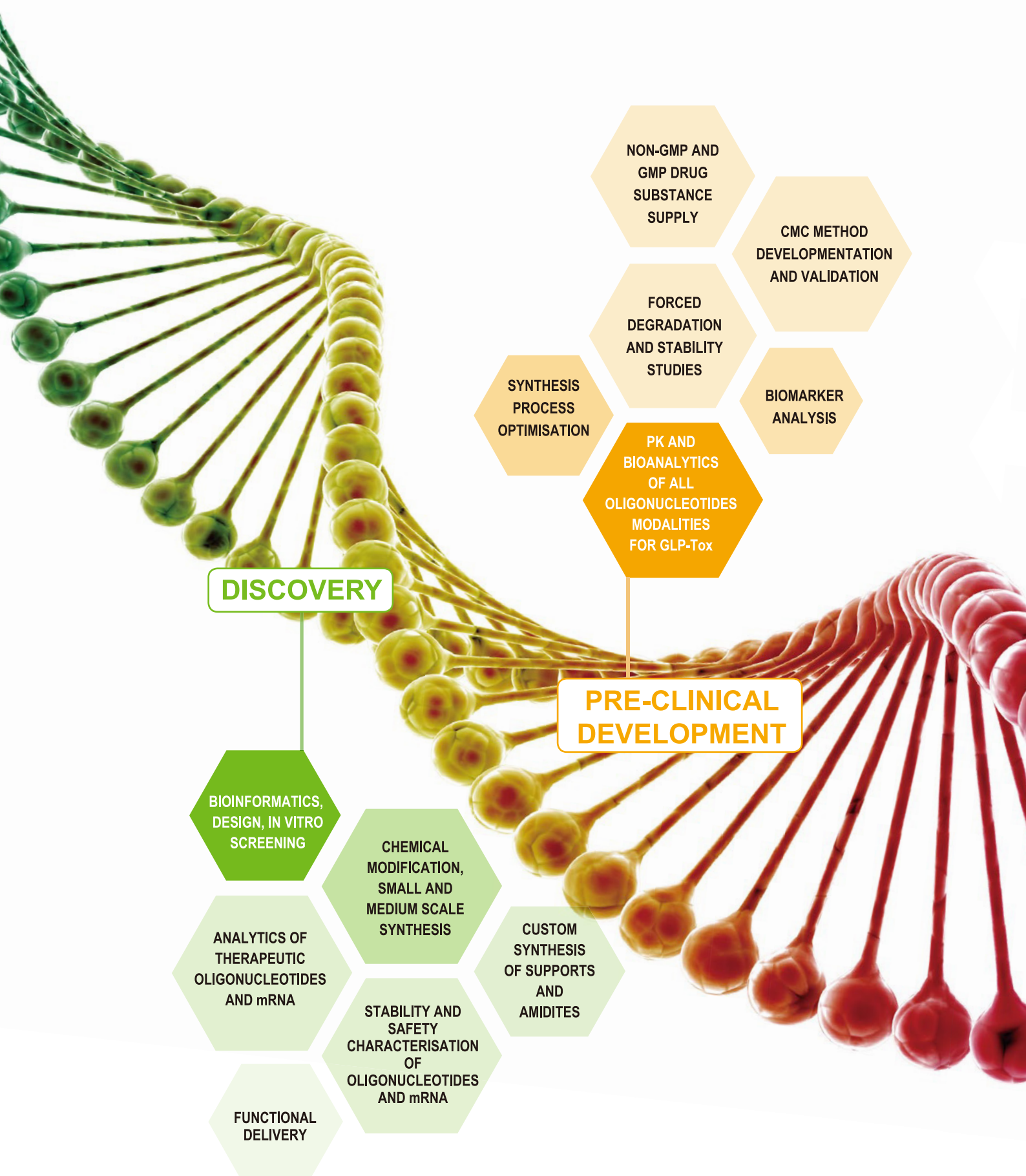
リードディスカバリー

LGC Biosearch社のバイオインフォマティクスグループは、siRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび核酸ベースの他の治療法の設計に経験があります。in silicoにおけるドラッグデザインのプロセスでは、潜在的なオフターゲット効果を回避することが考慮する必要があります。

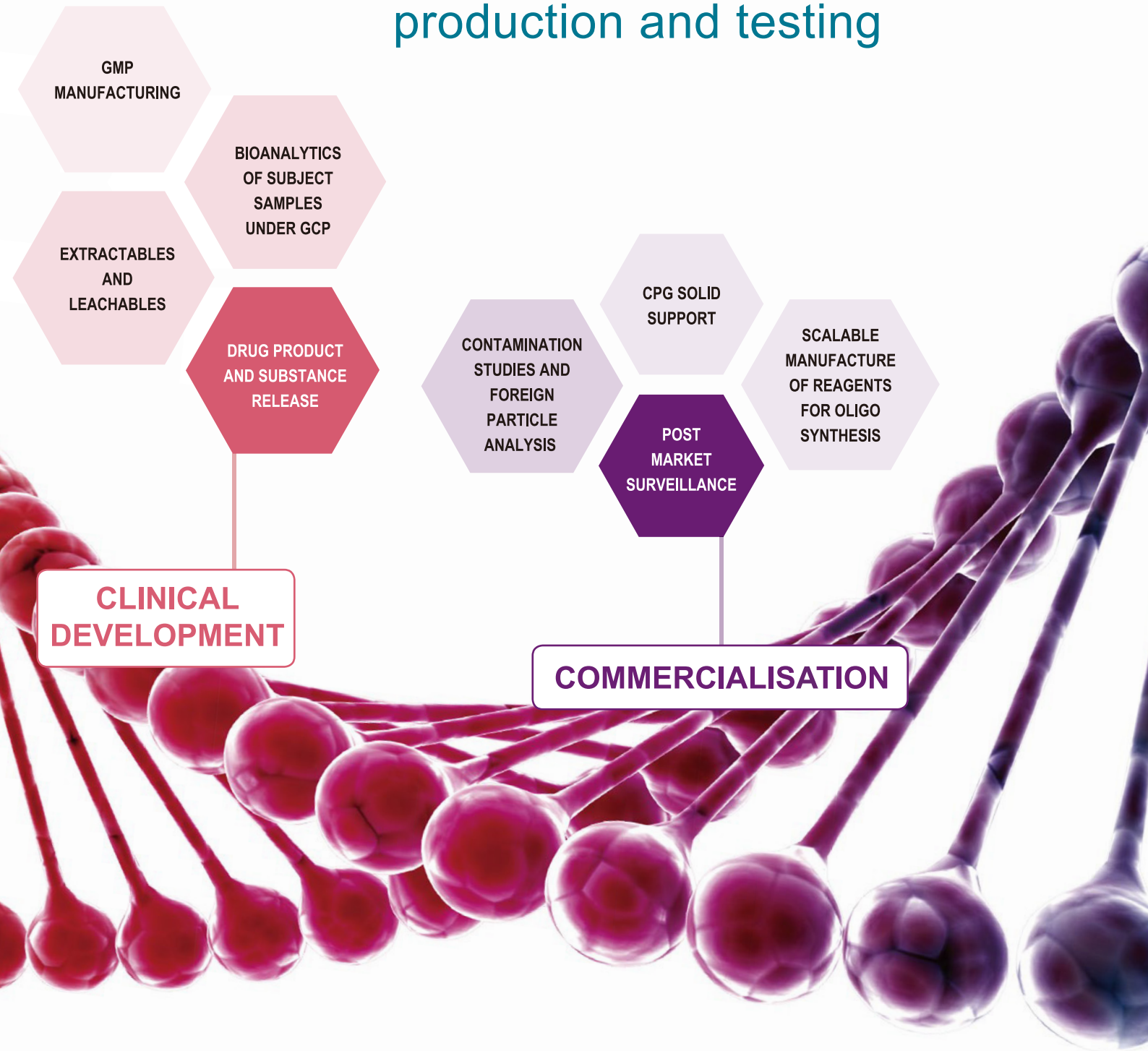
リード化合物の同定と最適化の過程で、適切な候補化合物群を合成します。LGC Biosearch社の幅広い能力と実績がある手法により、さらに最適な核酸医薬品候補を選択し、安定性、安全性、その他の関連パラメータに関して特性評価を行います。

独自の脂質プラットフォームと長年培ってきた修飾技術により、多様な核酸医薬品の送達のためのソリューションを提供することが可能です。

また、前臨床試験や臨床試験において、オリゴヌクレオチドを生体試料から検出するためのLGC Biosearch社の独自のアッセイシステムは、GLP/GCP基準の下で核酸医薬品の薬物動態や生体内分布の研究に最適なアッセイとなります。



Supporting you across all areas of development, production and testing



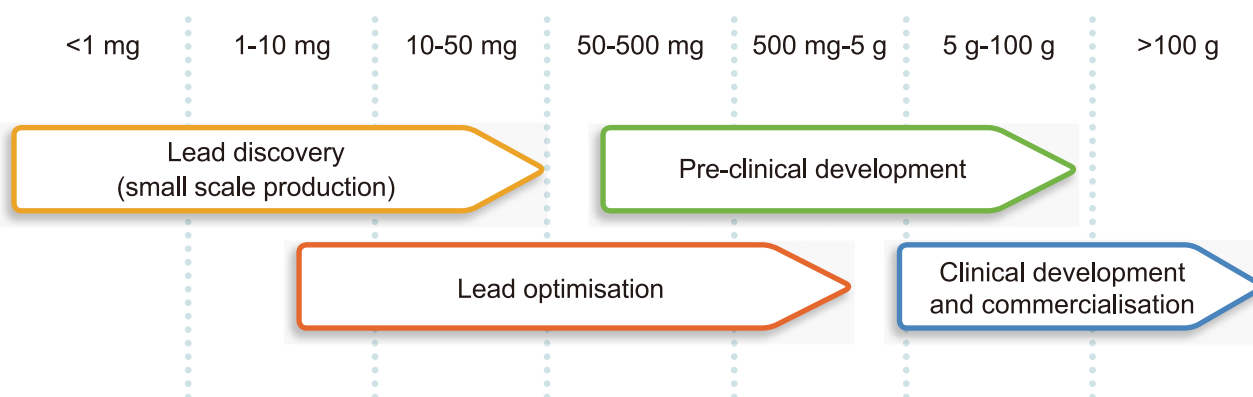
LGC Biosearch社の生産能力

治療用オリゴヌクレオチドのプロセス開発と製造におけるAxolabs社の専門知識と、LGC Biosearch社の施設の処理能力、規模、GMP製造能の組が組み合わさることで、探索から臨床開発までお客様のオリゴ生産のニーズを最適化できる理想的な製造能力をLGC Biosearch社は有しています。

LGC Biosearch社はあらゆる種類の化学修飾や対応する分析を探索プロセスに対して

提供しており、これは多様なオリゴヌクレオチドやmRNAを最も強力で安全にするために必要となっています。CRISPR/Cas用のシングルガイドRNAやアプタマーに使用される長鎖RNA/DNAの合成を得意としています。

また、製造プロセスを最適化し、CMC申請書類をサポートするためのメソッド開発やGMP分析データの提供にも高い経験を持っています。



LGC Biosearch社の強み

低分子化合物のカスタム合成

特殊なホスホロアミダイト、固相支持担体および化学的な修飾剤（活性化エステルやクリックケミストリー）

化学的に修飾されたオリゴヌクレオチド

日常的に行っている修飾は以下の通りです。

- 低分子、ペプチドおよび糖鎖コンジュゲート（例：GalNAcクラスター）。
- 蛍光標識およびブラックホールクエンチャー（BHQ）
- 様々な2'および塩基修飾

長鎖DNA/RNA

- CRISPR/ Cas用ガイドRNAやアプタマー

プロセスの最適化

収率、品質、プロセス効率、堅牢性を最大化するため、QbDベースでのプロセス開発を行います。技術移転のパッケージも提供可能です。

脂質合成

オリゴヌクレオチド向けのLNP製剤のために、様々なスケールで合成し、関心のあるお客様にアウトライセンスすることが可能な独自の脂質パッケージを提供しています。

GMP製造

OligoPilot 400のスケール（例：数百グラムまで）での製造は、管理された実験室または隔離されたクリーンルームで実施されます。ICH Q7に基づく品質システム、およびすべての製造装置とサポート装置のIQ/OQを実施しています。

化学的分析、生物学的分析、臨床試験サポート

一本鎖および二本鎖オリゴヌクレオチドの物理化学的および熱力学的特性解析のための様々な最新技術を有しています。これには以下も含まれます。

- ・オリゴヌクレオチド代謝物の同定
- ・ヌクレオシドおよびヌクレオチドの特性評価
- ・核酸-タンパク質相互作用の解析

成長分野であるmRNAのアプリケーションでは、LGC Biosearch社の専門チームがmRNAの同一性を確認するための高度なメソッドを開発しました。

生物学的なマトリックスからオリゴヌクレオチドを定量する独自のアッセイシステムは、GLP/GCP下で薬剤の生体内分布を分析するための前臨床試験および臨床試験におけるゴールドスタンダードとなっています。

また、mRNAベースの治療薬のPK/TKを含む量的な検出のためのアッセイもGLP下で利用可能です。



DNA/RNA 合成装置

Bio Automation社は現在、LGC Biosearch社の一部となっています。

Bio Automation社は20年以上にわたり、中小規模の核酸合成装置を製造し、業界をリードしてきました。市販の装置で最も高度なカスタマイズと最高品質を提供します。

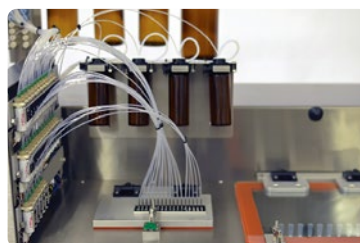
LGC Biosearch社のNucleic Acid Chemistry (NAC)は、最も汎用性の高い自動合成装置を提供しています。LGC Biosearch社のこの装置は、現在すべての核酸合成分野で確かな実績を持っています。

このパンフレットでは、現在のシンセサイザー製品群の特徴と能力を紹介しています。これらの装置はすべてカスタマイズが可能であり、お客様のニーズに合わせて設計することができます。

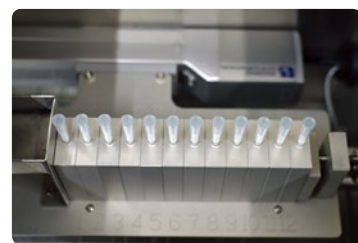
また、核酸合成試薬として、修飾ホスホロアミダイト、固相担体、充填カラム、シンセサイザー用補助試薬など、最も幅広い製品群を提供しており、オリゴ合成試薬と装置に関するすべてのニーズに対してBiosearch Technologies社をパートナーとして選択することができます。

MerMade™ 6 & 12

- 50 nmol to 200 μ mol+ scale synthesis
- 6 or 12 columns per run
- Reagent calibration by curve
- Automatic wobble delivery
- Up to 24 amidite positions
- In-line trityl monitoring
- Sequence manager software
- Low operational cost per oligo



Injection head

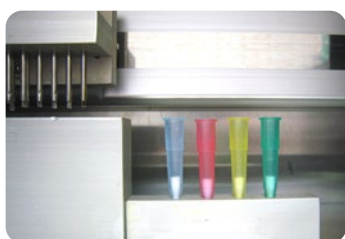


Column detail



MerMade 4

- 4 column synthesizer
- 20 nmol to 5 μ mol scale synthesis
- 10 amidite positions
- Low reagent consumption
- Fast synthesis cycle: 20mer primers in 3 hours
- In-line trityl monitoring
- Low operational cost per oligo
- Updated user friendly software



Column detail

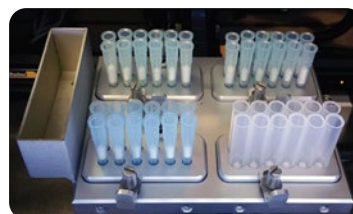


Bottle detail



MerMade 48X

- 48 column synthesizer (4 banks of 12)
- 20 nmol to 5 μ mol scale synthesis
- Low reagent consumption
- Fast synthesis cycle: 20mer primers in 2.5hours
- User friendly control software
- Up to 24 amidite positions
- Small footprint
(D: 59 cm; W: 71 cm; H: 48 cm)
- Low operational cost per oligo
- Automatic wobble delivery



Columns



MerMade 192R

- 192 column synthesizer
- 50 nmol to 1 μ mol scale synthesis
- 6 amidite positions
- Robot loadable
- Fast synthesis cycle: 20mer primers in 3 hours
- LIMS system compatible for post processing
- Fully featured API for remote monitoring and control



MerMade 192E



Top view (injection head detail)

- 192 column synthesizer
 - 25 nmol to 1 μ mol scale synthesis (up to 5 μ mol on modified MM192Es)
 - Fast synthesis cycle: 20mer primers in 3 hours
 - Reagent calibration by curve
 - Automatic wobble delivery
 - 8 amidite positions
 - Low volume dispense option
 - Groups of 8 reagent injection
- 96E also available as a single plate with 12 amidite positions



MerMade 192X

- 192 column synthesizer
- 50 nmol to 1 μ mol scale synthesis (up to 5 μ mol on modified MM192X)
- Up to 64 amidite positions
- Argon plate pressurise feature
- Proprietary 8 channel reagent delivery system - minimises valves
- User friendly control software
- 6 ancillary + 2 auxiliary ports
- Injection head customisable - group reagent injections according to needs



Injection head detail



Amidite bottles



Table 6. Summary of automated DNA/RNA MerMade synthesizer range from Biosearch Technologies. This table is for reference purposes only and should not be used for instrument buying decisions. Please check with the Customer Service for detailed and current specification information as this may change.

Model	Scale	Format	Trityl monitor	Amidite ports (A, G, C, T/U) ports	Amidite ports (modifiers)	Ancillary reagent ports	Standard column type
MerMade 6	50 nmol - 200 µmol	Column	Yes	10 to 20		7	Pipette-tip
MerMade 12	50 nmol - 200 µmol	Column	Yes	10 to 20		7	Pipette-tip
MerMade 48X	50 nmol - 1 µmol	Column	No	2 x 4	6	7	Pipette-tip
MerMade 192X	5 nmol - 1 µmol	Plate or Column	No	10 to 20		7	Pipette-tip (if column)
MerMade 192E	50 nmol - 1 µmol	Column	No	4		7	Pipette-tip

Standard bottle type (amidites)	Standard bottle type (ancillary reagents)	Synthesis positions	Notes and availability
45 mm (GL45) or 28-405 screw	Activator/Caps/Oxidiser: 28-405 screw; Wash/Deblock: 45 mm (GL45) screw	6 expandable to 12	Dedicated sulphurisation port. For availability contact Customer Service
45 mm (GL45) or 28-405 screw	Activator/Caps/Oxidiser: 28-405 screw; Wash/Deblock: 45 mm (GL45) screw	12	Dedicated sulphurisation port. For availability contact Customer Service
20 mm slider	Activator/Caps/Oxidiser: 28-405 screw; Wash/Deblock: 45 mm (GL45) screw	48	For availability contact Customer Service
45 mm (GL45) or 28-405 screw	Activator/Caps/Oxidiser: 28-405 screw; Wash/Deblock: 45 mm (GL45) screw	2 x 96	Dedicated sulphurisation port. For availability contact Customer Service
45 mm (GL45) or 28-405 screw	Activator/Caps/Oxidiser: 28-405 screw; Wash/ Deblock: 45 mm (GL45) screw	192	For availability contact Customer Service



Miscellaneous products

We also provide nucleoside synthesis reagents, Molecular Traps, plus empty synthesizer bottles and columns.



Integrated tools. Accelerated science.

   @LGCBiosearch

bioautomation.com
biosearchtech.com

All trademarks and registered trademarks mentioned herein are the property of their respective owners. All other trademarks and registered trademarks are the property of LGC and its subsidiaries. Specifications, terms and pricing are subject to change. Not all products are available in all countries. Please consult your local sales representative for details. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any retrieval system, without the written permission of the copyright holder. © LGC Limited, 2022. All rights reserved.

BIOSEARCH™
TECHNOLOGIES
GENOMIC ANALYSIS BY LGC



重松貿易株式会社 化学品部
Shigematsu & Co., Ltd.

本社：〒541-0047 大阪市中央区淡路町2丁目2番5号
TEL:(06) 6231-6146 (代) FAX:(06) 6231-6149
www.shigematsu-bio.com/ info@shigematsu-bio.com