

## 【論文紹介】ASO 治療戦略 ～ASO の脳脊髄液投中与時の脳内における分布～



今回ご紹介するのは、ASO を脳脊髄液（CSF）へ投与した時の脳内における分布とその活性について、細胞レベルで調査したという論文です。

### ▶ A single-cell map of antisense oligonucleotide activity in the brain 脳におけるアンチセンスオリゴヌクレオチド活性の単一細胞マップ

CSF 投与された ASO は中枢神経系（CNS）全体に広く分布するため、根本的な疾患原因を標的とした様々な中枢神経系疾患の治療の実現に期待が寄せられています。ここでは、この実現に向け、CNS に送達される ASO の生体内分布と活性を調査しています。げっ歯類や非ヒト霊長類に関する複数の細胞によるバルク組織レベルの知見が既に得られている一方で、個々の細胞、多様な CNS 細胞型の ASO 活性の分布については十分な知見が得られていないとしています。ここでは CNS における ASO の標的への関与を定量化するために単一細胞トランスクリプトミクスを導入し、個々の細胞における ASO 活性の分布、細胞の種類による活性と作用時間の違いなどを検証しています。

筆者らは、脳のさまざまな種類の細胞は等しく ASO の影響を受けるのか、個々の細胞や細胞型が CNS のバルク組織シグナルにどのように寄与しているのか、CSF バイオマーカーの結果とどのように関連しているのか、そして、細胞型全体でのノックダウンの定量的評価、細胞型ごとの作用時間など、様々な疑問や未確認事項について答えを見出しています。薬理学的活性はすべての細胞タイプで観察された一方で時にその大小に大きな違いがあったこと、単一細胞の RNA 数分布は一部の細胞だけの強力なノックダウンではなく配列決定された全細胞で標的 RNA が抑制されたこと、CSF 標的に関与するバイオマーカーの有用性が支持されること、作用時間は細胞タイプによって異なっていたことなどを報告しています。ASO の取り込みや活性の細胞種特異的な差は、薬物濃度勾配と相まって中枢神経系細胞間でばらつきを生じさせる可能性があるため、ここで示されたデータがとても重要であることが強調されています。

この研究には制限事項や限界があるとしながらも、ASO の今後の研究、特に新たな送達経路やデリバリーツールの研究においては、ここで得られた単一細胞トランスクリプトミクスによる知見が考慮されるべきであろうと主張しています。

Mortberg, Meredith A., et al. "A single-cell map of antisense oligonucleotide activity in the brain." *Nucleic Acids Research* 51.14 (2023): 7109-7124.

### 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！

登場した、ASO の合成を承ります。

その他、様々なオリゴヌクレオチド合成や修飾も承りますので、是非ご相談ください。

アンチセンスオリゴヌクレオチド（S 化、2' 修飾）

⇒[詳細はこちら](#)

架橋型人工核酸（LNA、cEt）

⇒[詳細はこちら](#)