

## 【論文紹介】 cEt ~cEt gapmer ASO を用いた慢性呼吸器疾患の治療～



cEt 挿入オリゴヌクレオチド合成を開始いたしました！

⇒[詳細はこちら](#)

cEt は架橋型人工核酸の一つであり、LNA のメチレン架橋にメチル基が導入された構造をしています。gapmer 型アンチセンスオリゴヌクレオチド (gapmer ASO)、スプライシング制御オリゴヌクレオチド (SSO) などに利用されます。『LNA に比べて毒性が減少、LNA に比べてヌクレアーゼ耐性アップ、2'修飾に比べて結合親和性がアップ (LNA とは同等)』という特性があるとされます。

前回は、SARS-CoV-2 のためのアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) をご紹介しましたが、今回も肺を対象とした ASO の一例として、喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のような杯細胞化生や過剰な粘液産生がみられる慢性呼吸器疾患に対する cEt gapmer ASO 治療戦略を提示した論文をご紹介します。

▶ Antisense Oligonucleotides Targeting Jagged 1 Reduce House Dust Mite-induced Goblet Cell Metaplasia in the Adult Murine Lung  
Jagged 1 を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドはチリダニによる成体マウスの肺の杯細胞化生を抑制する

慢性呼吸器疾患の治療として、cEt gapmer ASO を用い、成体マウスの肺における Notch 経路の調節を検討しています。Notch シグナルは、杯細胞をはじめとする肺の複数の細胞型の運命を制御する上で中心的な役割を果たします。ここでは、Notch 受容体やリガンドを標的とした ASO を設計して特性を調査しており、ASO により肺におけるそれぞれの mRNA が有意に減少したこと、ASO を介した Notch 受容体やリガンドの一つである Notch2 や Jagged 1 (Jag1) のノックダウンが杯細胞化生の抑制と粘液産生の減少をもたらしたことを報告しています。杯細胞化生や過剰な粘液分泌が多く、肺病態に共通する悪化要因となっているため、筆者らは、ASO を介した Jag1 阻害がいくつかの慢性呼吸器疾患治療の新たな戦略となる可能性を示唆しています。

Carrer, Michele, et al. "Antisense oligonucleotides targeting jagged 1 reduce house dust mite-induced goblet cell metaplasia in the adult murine lung." American journal of respiratory cell and molecular biology 63.1 (2020): 46-56.