

SNA への Pseudo-complementary 塩基対導入による Anti-miRNA 活性の向上

(名大院工) ○佐藤 史経・村山 恵司・神谷 由紀子・浅沼 浩之

Improvement of anti-miRNA oligonucleotide activity by introducing pseudo-complementary bases into SNA (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Fuminori Sato, Keiji Murayama, Yukiko Kamiya, Hiroyuki Asanuma

Artificial nucleic acids that have high nuclease resistance and affinity to natural oligonucleotides are promising as nucleic acid drugs. We have developed an *acyclic* artificial nucleic acid, SNA that can stably hybridize with natural oligonucleotides (Fig. 1). By using SNA, anti-miRNA oligonucleotides (SNA-AMO) have been developed.¹⁾ Previously we succeeded in improving the SNA-AMO activity by replacing adenine with 2,6-diaminopurine (D).²⁾ However we found that multiple introduction of Ds promoted self-association of SNA-AMO, resulting in reduction of its anti-miRNA activity. To solve this issue, in this study, we introduced 2-thiouracil (sU) at the base-pairing position of D in the SNA-AMO (Fig. 2). We found that introduction of D-sU pairs into SNA significantly improved SNA-AMO activity by suppressing self-association.

Keywords : SNA; Anti-miRNA oligonucleotide; Pseudo-complementary bases

酵素耐性能の向上ならびに天然核酸と安定な二重鎖形成を可能にする人工核酸は核酸医薬への応用が期待されている。我々は天然核酸と二重鎖形成できる非環状型人工核酸 SNA の開発に成功しており (Fig. 1)¹⁾、SNA からなる Anti-miRNA oligonucleotide (SNA-AMO) の開発に取り組んでいる。これまでに、miRNA に対する親和性を向上させる目的で人工塩基 2,6-diaminopurine (D) を SNA-AMO に導入し、SNA-AMO の活性の向上に成功している²⁾。しかし一方で、D を導入することで SNA-AMO の自己相互作用が増強され、活性がむしろ低下してしまう現象も確認されていた。本研究では、D に対する Pseudo-complementary base として知られる、2-thiouracil (sU) に着目した³⁾。これら人工塩基を SNA-AMO に導入することで、SNA-AMO の自己相互作用を抑制し SNA-AMO の活性を飛躍的に向上させることに成功した (Fig. 2)。

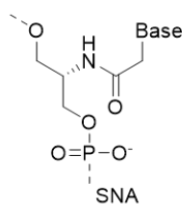


Fig. 1 The chemical structure of SNA

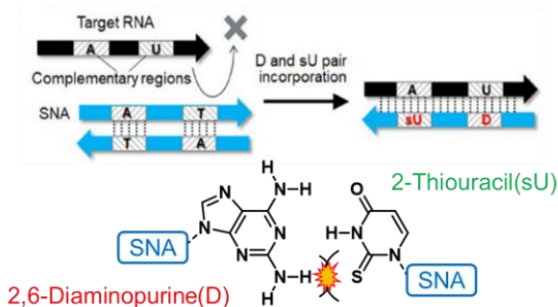


Fig. 2 The schematic diagram that introduction of D-sU pair suppresses self-interaction of SNA-AMO and improves activity

- 1) (a) H. Kashida *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1285, (b) K. Murayama *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 14151. 2) Y. Kamiya, *et al.*, *ChemBioChem*, **2017**, 18, 1917. 3) Y. Kamiya, F. Sato, *et al.*, *Chem. Asian J.*, **2020**, 15, 1266.