

α -ブロモアルデヒド誘導体が導入された光架橋性核酸の開発と点変異 RNA との架橋特性評価

(京工繊院工芸) ○小畑 健太郎・Ivana Dvořáková・太田 良・辰巳 颯一・和久 友則・小堀 哲生

Synthesis and cross-linking studies on ODNs with an α -bromoaldehyde derivative (Graduate School of Science and Technology, Kyoto Institute of Technology) ○Kentaro Kobata, Ivana Dvořáková, Ryo Ota, Soichi Tatsumi, Tomonori Waku, Akio Kobori

Recently, antisense oligonucleotides (ASOs) have been attracted attention as a new therapeutic agent for refractory disease such as cancer. ASOs inhibit mRNA translation by forming DNA-RNA duplexes with the disease-causing mRNA. In particular, photo-cross-linkable ASOs irreversibly form duplexes with complementary strands upon UV irradiation, leading to inhibition of the translation of target mRNAs. Previously, we have developed photo-cross-linkable ASOs with photoresponsive α -chloroaldehyde moiety that selectively react with adenosine and cytosine⁽¹⁾. Herein, we attempted to synthesize ASOs having a photoresponsive α -bromoaldehyde (**Figure 1b**) to improve the rate of photo-cross-linking reaction.

Keywords : Antisense oligonucleotide; Photo-cross-linking reaction; α -haloaldehyde

近年、難治性疾患に対する新たな治療薬としてアンチセンス核酸(ASO)が注目されている。とくに光照射により共有結合を形成する光架橋性 ASO は不可逆的に二重鎖を形成するため、標的 RNA を効率的に捕捉できる。これまでに当研究室は光応答性 α -クロロアルデヒド誘導体を合成し、アデニンおよびシトシンと選択的に架橋することを報告している⁽¹⁾。また以前の研究から、遺伝子制御には光架橋反応の架橋効率だけでなく、反応速度も重要であることが分かっている⁽²⁾。本研究では、より反応速度の大きい誘導体として α -ブロモアルデヒド残基を導入した光架橋性核酸、^{pro}PBA-ODN (**Figure 1b**)を合成し、光架橋特性を評価した。

まず ^{pro}PBA ホスホロアミダイトユニットを合成し、ホスホロアミダイト法によりオリゴ核酸の鎖内に導入した。合成した ^{pro}PBA-ODN と点変異をもつ標的 RNA を用いて光架橋実験を行った。その結果、^{pro}PBA-ODN は点変異をもつ RNA と選択的に光架橋反応を起こすことが明らかとなった(**Figure 1c**)。

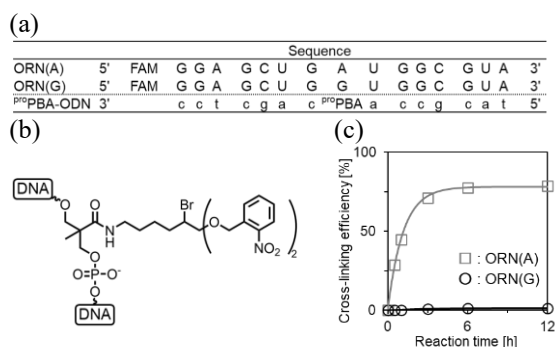


Figure 1. Photo-cross-linking studies on ODNs containing ^{pro}PBA. (a) Sequences of oligonucleotides used in this study. (b) Chemical structure of ^{pro}PBA-ODN. (c) Time course of the photo-cross-linking reactions between ORNs and ^{pro}PBA-ODN.

(1) Y. Sugihara, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 981-986.

(2) Y. Sugihara, *et al.*, *Chem. Lett.*, **2017**, *46*, 1265-1268.