

化学修飾アプタマーの開発を指向した置換基着脱型ヌクレオシドの設計と合成

(東北大多元研¹・東北大院理²) ○岡村 秀紀^{1,2}・伊藤 理奈^{1,2}・永次 史^{1,2}

Design and synthesis of novel non-natural nucleosides for development of chemically-modified nucleic acid aptamers (¹*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials, Tohoku University*, ²*Graduate School of Science, Tohoku University*) ○ Hidenori Okamura,^{1,2} Rina Ito,^{1,2} Fumi Nagatsugi^{1,2}

DNA aptamers are attracting substantial attention for their application in next-generation molecular-targeting technology. In order to expand the functionality of aptamers, introduction of chemical modification has been widely studied. The choices of chemical modification on nucleobases, however, is currently severely restricted due to the necessity of PCR during the aptamer selection process. Here we report development of modification-detachable nucleosides toward acquisition of functionalized DNA aptamers. These nucleosides were designed for introducing chemical modification into highly-challenging position with the conventional methods. Details of design and synthesis of the nucleosides as well as their chemical and enzymatic properties will be presented.

Keywords : Nucleic acid chemistry; modified nucleoside; aptamer

DNA アプタマーは、標的分子に対して選択的かつ高い親和性で結合できる DNA 分子であり、次世代の分子標的技術として近年注目を集めている。その高機能化にあたり化学修飾の導入が活発に研究されている¹⁾。しかし、アプタマーの探索においては PCR が必要であるため、化学修飾アプタマーの開発に適用可能な修飾核酸塩基の種類は、現状きわめて限られている。そこで本研究では、多彩な機能性アプタマーの探索基盤の構築を目標として、従来困難であった副溝側への修飾導入を可能にする新たな方法論の確立を目指した。具体的には、PCR を阻害する副溝側の置換基を着脱できるチミジンアナログの開発を行った (Fig. 1)。まず、DNA 固相合成法によりこのアナログを組み込んだオリゴヌクレオチドを合成した後、副溝側への光切断可能な置換基の導入および光切断反応について検討した。その結果、いずれの反応も効率よく進行することを見出した。次に、光切断後に得られたチミジンアナログを含むオリゴヌクレオチドを用いて、DNA 合成酵素による鎖伸長反応を検討した。その結果、鎖伸長した DNA が確認され、新たに設計した人工ヌクレオシドが SELEX 法を用いた副溝修飾アプタマーの探索に応用できる可能性が示唆された。発表では、分子設計および置換基着脱反応と酵素反応の詳細を報告する。



Figure 1. 副溝修飾ヌクレオシドの PCR を可能にする置換基着脱型ヌクレオシドの設計

1) Vaught, J. D. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4141; Imaizumi, Y. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9412.