

## プリン及びピリミジン塩基を有する (S)-5'-C-アミノアルキル修飾ヌクレオシドの合成と siRNA への応用

(岐阜大院連合農学<sup>1</sup>・岐阜大応用生物<sup>2</sup>・岐阜大生命の鎖統合センター<sup>3</sup>) ○梶野 瞭平<sup>1</sup>・上野 義仁<sup>1,2,3</sup>

Synthesis of (S)-5'-C-aminoalkylnucleosides bearing purine and pyrimidine bases, and the properties of siRNA containing these nucleosides(<sup>1</sup>*The United Graduate School of Agricultural Science, Gifu University*, <sup>2</sup>*Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University*, <sup>3</sup>*Center for Highly Advanced Integration of Nano and Life Sciences (G-CHAIN), Gifu university*) ○Ryohei Kajino<sup>1</sup>, Yoshihito Ueno<sup>1,2,3</sup>

4'-C-Aminopropyl-nucleoside [4'-AP] is promising as oligonucleotide therapeutics such as siRNA, because oligonucleotides containing 4'-C-aminopropyl-nucleoside show high resistance toward nuclease<sup>1</sup>. However, incorporation of 4'-C-aminopropyl-nucleoside on oligonucleotide decreases binding affinity to mRNA. We previously reported that the synthesis and property of (R)- and (S)-5'-C-aminopropyl-nucleosides [(R)-5'-AP, (S)-5'-AP] bearing uracil (U) nucleobase. The siRNA containing (S)-5'-AP showed higher binding affinity to mRNA and enzymatic stability in serum, compared with (R)-5'-AP and 4'-AP. Accordingly, (S)-5'-AP is promising a candidate for siRNA therapeutics<sup>2</sup>. In this study, we synthesized (S)-5'-AP bearing cytosine and purine nucleobases for use in a variety of siRNA sequences, and evaluated properties of siRNA containing these nucleoside analogs.

**Keywords :** *Oligonucleotide therapeutics, siRNA*

当研究室で開発した糖部 4'位にアミノアルキル基、特にアミノプロピル基を導入した人工核酸は、高いヌクレアーゼ抵抗性を有する為、siRNA 医薬への応用が期待されている<sup>1</sup>。しかし、糖部 4'位に導入したアミノアルキル基がリボース環の立体配座に影響することで、標的 mRNA との親和性が低下することがわかっている。そこで我々は、糖部 5'位にアミノプロピル基を導入することで、リボース環の立体配座への影響を抑えることができると期待し、(R)-及び (S)-5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルヌクレオシドを合成した。その結果、(S)-5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルヌクレオシド[(S)-5'-AP]を含むオリゴ核酸が高い標的 RNA 親和性及び高いヌクレアーゼ抵抗性を有することを見出した<sup>2</sup>。本研究ではウラシル塩基に加え、シトシン及びプリン塩基を有する (S)-5'-AP の合成方法及びそれらを含む siRNA の性質について報告する。

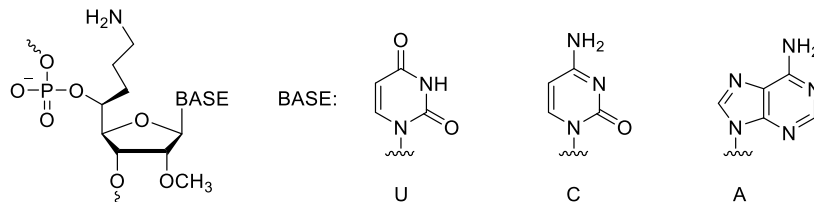


Fig. Structure of (S)-5'-C-aminopropyl-nucleosides

1. Koizumi, K., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, 26, 3521–3534.
2. Kajino R., et al., *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 3388–3404.