

## 4'-C-アミノエチル及び 4'-C-グアニジノエチル修飾核酸の合成と性質評価

(岐阜大院自然科技<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>) ○上田 浩生<sup>1</sup>・上野 義仁<sup>1,2,3</sup>

Synthesis and properties of 4'-C-aminoethyl and 4'-C-guanidinoethyl nucleosides (<sup>1</sup>*Graduate School of Natural Science and Technology, 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*) ○Hiroki Ueda,<sup>1</sup> Yoshihito Ueno<sup>1,2,3</sup>

Antisense oligonucleotides are single-stranded DNA that inhibit expression of target mRNA. Unmodified oligonucleotides are easily degraded by nucleases and have poor cell membrane permeability. Therefore, antisense oligonucleotides require the introduction of chemical modifications. 4'-C-aminoethylthymidine (4'-AE-T) has been reported that it enhances nuclease resistance, and it does not inhibit RNase H activation ability. In this study, a new synthetic pathway for 4'-AE-T was developed and we achieved synthesis in 21% total yield. This new pathway successfully improved total yields and shortened reaction steps. Furthermore, we achieved a synthesis of 4'-C-guanidinoethylthymidine (4'-GE-T) in 15% total yield. Next, we synthesized antisense oligonucleotides containing each analog, and evaluated these oligonucleotides properties.

**Keywords :** *Oligonucleotide therapeutics; Antisense oligonucleotide*

アンチセンス核酸では、生体内ヌクレアーゼへの耐性や細胞膜透過能を向上させるために化学修飾を導入することが必須とされている。過去に金崎、上野らにより合成された 4'-C-アミノエチルチミジン (4'-AE-T, Fig.) はアンチセンス核酸のヌクレアーゼ耐性を大幅に向上させ、かつ RNase H 活性化能を阻害しないことが知られている<sup>1)</sup>。本研究では、4'-AE-T の合成効率の向上を目指し、新規合成経路を開発した。また、4'-AE-T の発展型として、細胞膜透過能の向上が期待されるグアニジノ基<sup>2)</sup>を含む 4'-C-グアニジノエチルチミジン (4'-GE-T, Fig.) を合成し、これらのアナログを含むアンチセンス核酸の性質を調査した。

出発物質をチミジンからジアセトン-D-グルコースに変更し、計 18 段階の反応を経ることで、総収率 21%にて 4'-AE-T の合成を達成し、反応段階の短縮及び収率向上に成功した。また、4'-AE-T 合成の際の中間体から派生させることで、4'-GE-T を総収率 15%で合成した。続いて、各アナログを導入したアンチセンス核酸を合成し、その性質を評価、比較した。

1) Kanazaki, M., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2422-2432.

2) Zhou, P., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6878-6879.

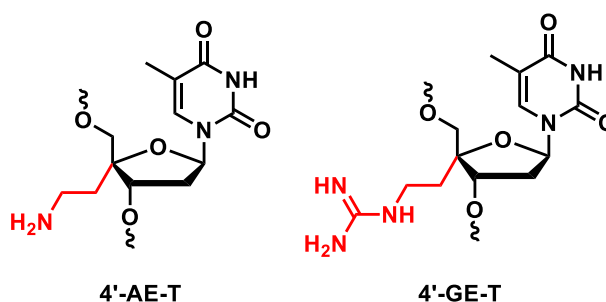


Fig. Structure of nucleotide analogs