

細胞内反応によって脱離するオリゴヌクレオチドの保護期の開発

(神奈川大学工¹・滋賀医科大学医²) 小野 晶¹・○太田 貴之¹・中村 康大¹・實吉 尚郎²

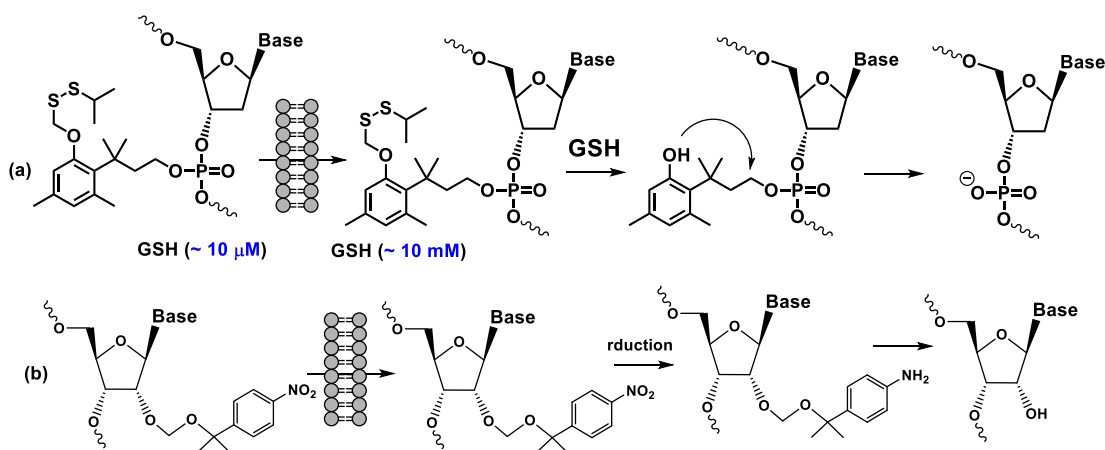
Development of Bio-Labile Protecting Groups for oligonucleotides

(¹Faculty of Engineering, Kanagawa University, ²School of Medicine, Shiga University of Medical Science) ○Akira Ono,¹ Takayuki Ohta,¹ Kodai Nakamura,¹ Hisao Saneyoshi²

Efficient delivery of these oligonucleotide-based drugs to their sites of action remains a major challenge. A prodrug approach for oligonucleotides was proposed for improving cell membrane permeability and nuclease resistance. This strategy employs biolabile protecting groups for neutralizing the anionic charges of phosphodiester moieties. Here, we report two types of bio-labile protecting groups for oligonucleotides. The protecting groups on the phosphodiester moieties were cleaved in a buffer containing 10 mM glutathione, which was used as a model of intracellular fluid. The bioreduction labile protecting group of the 2'-hydroxyl group in RNA is deprotected by reduction of the nitro group.

Keywords : Nucleic Acid Medicine; Prodrug; Oligonucleotide synthesis; glutathione; biolabile protecting group

プロドラッグ型核酸医薬には、生体内反応で脱離する保護基が必要である。本発表では2種類の保護基を報告する。一つは、グルタチオンによって脱保護される保護基である。グルタチオンは細胞の外部と内部で濃度が大きく異なる。細胞外濃度(～10 μM)では安定で、細胞内濃度(～10 mM)のグルタチオンによって除去されるリン酸ジエステル部の保護基を合成した。もう一つは、還元環境で除去されるRNAの2'-水酸基の保護基である。還元状態にある細胞中で、保護基上のニトロ基がアミノ基に還元されることで脱離することが期待される。



(a) H. Saneyoshi, *et al.*, *Org. Lett.*, **2019**, 21, 862–866. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03501>

(b) H. Saneyoshi, *et al.*, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 15, 6006–6009. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02086>