肝細胞特異的送達を志向した GalNac 修飾デコイ核酸の開発

（群馬大院理工 [1]）森口 朋尚 [1]・松尾 一郎 [1]・〇植野 裕夢 [1]

Development of GalNac-decorated decoy oligonucleotides for hepatocyte-specific delivery

([1] *Graduate School of Science and Technology, Gunma University*) Tomohisa Moriguchi,[1] Ichiro Matuo,[1] 〇Hiromu Ueno

The decoy technology is known as a method to control gene expression by selective binding of transcription factors using modified oligonucleotides. We have previously reported a dumbbell-shaped HNF4α decoy for artificial control of HNF4α, a hepatocyte-specific transcription factor, using the decoy technology. In this study, we reported the development of N-acetylgalactosamine (GalNAc)-modified decoy oligonucleotides to improve the introduction efficiency of decoy oligonucleotides into hepatocytes, and the properties of these decoy oligonucleotides.

In this study, the modified deoxyuridine derivatives with GalNAc at the C-5 position was introduced into the loop region of dumbbell structure instead of thymidine. Tthe deoxyuridine derivative with an alkynyl group introduced beforehand at the C-5 position was introduced into the modified DNA, followed by a click reaction with GalNAc derivative with an azide group on a solid support. The synthesized modified decoy oligonucleotides were investigated for their efficiency of introduction into cells and their ability to control of gene expression.

Keywords : Aziridine; Iminoiodinane; Metal Free; Iodine; Ammonium Iodide **【最大 5 words】**

デコイ法は、人工核酸を用いて、転写因子など選択的に結合して遺伝子の発現を制御する方法である。我々は、これまでにデコイ法により肝細胞特異的転写因子である HNF4 α の人為的機能制御を目指し、ダンベル型構造を持つ HNF4 α デコイを報告してきた。これを用いて培養細胞中において遺伝子発現効果を評価したところ、あまり効果が見られなかった。この原因として、細胞中にデコイ核酸がうまく導入できていなかったことが考えられる。そこで今回、デコイ核酸の肝細胞への導入効率向上を実現するために N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)修飾をしたデコイ核酸を開発し、これらの性質について報告する。肝臓特異的に発現しているアシアロ糖タンパク質受容体は末端に GalNAc をもつ糖鎖をリガンドとして認識するため、GalNAc で修飾したデコイ核酸を効率的に肝細胞内へと導入することが期待される。

本研究では、以前報告したダンベル型デコイ核酸のループ配列中のチミジンに替えて C-5 位に GalNAc を導入したデオキシウリジン誘導体に置換することで導入することとした。合成は C-5 位にアルキニル基をあらかじめ導入したデオキシウリジン誘導体を修飾 DNA 中に導入し、続いて、固相担体上でアジド基をもった GalNAc とクリック反応を行うことで GalNAc の導入を行った。また、合成した修飾デコイ核酸を用いて、細胞内への導入効率、遺伝子発現の抑制能について性質を調査したので併せて報告する。

© The Chemical Society of Japan