

スルホンアミド骨格を含む人工核酸の合成とアンチセンス活性の評価

(東京工業大学¹・JST、さがけ²)

○大西 里絵¹・清尾 康志¹・正木 慶昭^{1,2}・関谷 彰太¹・枝村 亘¹

Synthesis of Sulfonamide linkage-Containing Oligonucleotides and Evaluation of antisense activity

(¹Tokyo Institute of Technology, ²JST,PRESTO)

○Rie Ohnishi¹, Kohji Seio,¹ Yoshiaki Masaki^{1,2}, Shota Sekiya¹, Wataru Edamura¹

Antisense oligonucleotide (ASO) can bind to the mRNAs or pre-mRNAs having the complementary sequence. This sequence-dependent binding of ASO can be used for the inhibition of translation or regulation of the splicing process of pre-mRNAs. For the application to in vivo study, it is necessary to introduce phosphorothioate modifications in the ASOs to avoid the rapid digestion by nuclease. However, phosphorothioate modifications could have a potential safety concerns due to the non-specific protein binding.

Here, we studied sulfonamide linkage as an alternative modification beyond phosphorothioate modification. The deoxynucleotide derivative having sulfonamide linkage was synthesized. The details will be discussed.

Keywords : sulfonamide linkage, Antisense Oligonucleotide

アンチセンス核酸は、相補配列を含む mRNA や pre-mRNA に結合することができる。配列依存的に結合可能であることから、ASO を用いた翻訳阻害やスプライシングを制御などに応用されている。生体内への応用では、核酸分解酵素に対する耐性を獲得するために、リン酸骨格をホスホロチオエート修飾することがよく用いられる。しかしホスホロチオエート結合は、非特異タンパク質への結合による安全性上の懸念などの課題が挙げられる。

本研究では、ホスホロチオエート修飾とは異なるリン酸骨格を模倣した化学修飾としてスルホンアミド骨格の検討を行なった。スルホンアミド骨格を有するヌクレオシド誘導体を合成した。その詳細について報告する。

