

2'-O-ビニル RNA ホスホロアミダイト誘導体の合成とその反応性

(東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系¹) ○並木優典¹・久恒一賜¹・宗像功太郎¹・大窪章寛¹

Synthesis and properties of the 2'-O-vinyl RNA phosphoramidite derivatives (¹*School of Life Science and Technology, Department of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology*) ○Yusuke Namiki,¹ Kazushi Hisatsune,¹ Kotaro Munakata,¹ Akihiro Ohkubo¹

Synthetic mRNAs, which can be introduced into cells to express specific proteins and have attracted attention as vaccines for infectious diseases such as Covid-19, and synthetic UsnRNAs, which are expected to be splicing control molecules and cancer immunity adjuvants, have very useful properties. However, an efficient method for their chemical synthesis has not yet been developed due to their long chain length of more than 160 bases.

In order to utilize long RNAs as drugs or versatile molecular tools in the future, it is essential to establish a chemical synthesis method that enables high purity and low cost synthesis.

In this study, we synthesized RNA phosphoramidite derivatives with a vinyl group, which is less sterically hindered than the TBDMS and TOM groups widely used as a protective group for the 2'-hydroxyl group, and evaluated their reactivity and stability. We will also report the deprotection of the vinyl group under mild conditions.

Keywords : RNA synthesis; vinyl group; Phosphoramidite method

細胞に導入することで特定のタンパク質を発現することができ、Covid-19 などの感染症ワクチンとしても注目を浴びている合成 mRNA や、スプライシング制御分子やがん免疫アジュバントと期待されている合成 UsnRNA などの核酸は非常に有用な性質を持ち合わせているものの、160 塩基以上と鎖長が長いいため効率よく化学合成できる手法が未だ開発されていない。現状では、RNA ポリメラーゼなどの転写酵素を用いた生化学的な合成手法しかなく、純度やコスト、品質管理などの面において、従来の核酸医薬（アンチセンス分子や siRNA）の製造より大幅に劣っている。長鎖 RNA を医薬や汎用性の高い分子ツールとして今後利用するためには、高純度、かつ低コスト合成を可能な化学合成法の確立が必須である。

そこで、本研究では、2'-水酸基の保護基として広く用いられている TBDMS 基や TOM 基と比べ、立体障害の小さいビニル基を有する RNA ホスホロアミダイト誘導体を合成し、その反応性や安定性を評価した。また、ビニル基の穏和な条件による脱保護の検討も行ったので、合わせて報告する。

