

4'-C-アミノエトキシ-2'-デオキシ-2'-フルオロヌクレオシドの合成 及びギャップマー型アンチセンスにおける性質評価

(岐大院自然科技 1)○後藤 優也¹・上野 義仁¹

Synthesis of 4'-C-aminoalkoxy-2'-deoxy-2'-fluoro analogs and characterization of those in gapmer-type of antisense molecules (¹*Graduate School of Natural Science and Technology, Gifu University*) ○Yuya Goto¹・Yoshihito Ueno¹

So far, we have designed and synthesized 4'-C-aminoethoxy-2'-O-methyluridine involving an aminoethoxy group at the 4'-position of the sugar moiety, which is expected to induce stereoelectronic effects. It was found that the nucleoside analog improved the stability of RNA in serum when introduced into RNA and improved the thermal stability of the duplex with a complementary RNA compared to the 4'-C-aminoalkyl-2'-O-methyl modification¹⁾. In this study, we have designed, synthesized, and characterized new nucleoside analogs (Fig. 1) that have both the 2'-fluoro and 4'-C-aminoethoxy modifications at the sugar moieties. NMR analysis suggested that the analogs have C3'-endo sugar conformations, and when introduced into DNA, it was found to increase slightly thermal stability of the duplexes with complementary RNAs compared to the 4'-C-aminoethoxy-2'-O-methyl modification. We have also assessed the gene suppression ability of gapmer-type antisense oligonucleotides containing the analogs.

Keywords : *Oligonucleotide therapeutics, antisense oligonucleotide*

これまでに当研究室では、核酸医薬への応用を目指し、立体電子効果を誘起することが予想されるアミノエトキシ基を糖部 4'-位へ組み込んだ 4'-C-アミノエトキシ-2'-O-メチルウリジンを設計・合成し、RNA に導入した際の性質について検証してきた。その結果、本ヌクレオシドアナログは、RNA に導入すると RNA の血清中で安定性を向上させ、且つ、4'-C-アミノアルキル-2'-O-メチル修飾と比べて二重鎖の熱的安定性を改善させることが明らかとなった¹⁾。本研究では、ギャップマー型アンチセンス核酸への応用を念頭に置き、糖部 2'-fluoro 修飾と 4'-C-アミノエトキシを組み合わせた新規ヌクレオシドアナログ (Fig. 1) を設計・合成し、その性質について検証した。NMR による解析から、本アナログは C3'-endo の糖部コンフォメーションを取っていることが示唆され、DNA に導入すると、4'-C-アミノエトキシ-2'-O-メチル体と比べて、わずかに相補鎖 RNA との二重鎖を熱的に安定化させることが分かった。また、本アナログをギャップマー型アンチセンス核酸に導入した際の遺伝子抑制能についても検証したので併せて報告する。

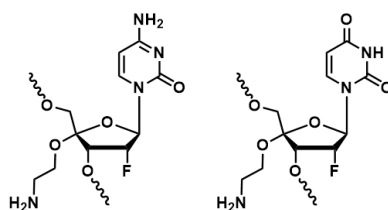


Fig.1. Structure of modified nucleosides

- 1) Tsukimura R., Kajino R., Zhou Y., Chandela A., Ueno Y., *Results Chem.* **2021**, 3, 100231.