

ヌクレオシド糖部に導入したアミノアルキル側鎖がホルムアセタール結合を有する RNA に与える影響

(岐大院自然科技¹⁾) ○澤田 響希¹・上野 義仁¹

Trimer modification which has an aminoalkyl sidechain and a formacetal linkage affects siRNA properties (¹*Graduate School of Natural Science and Technology, Gifu University*) ○Hibiki Sawada¹, Yoshihito Ueno¹

So far, we have reported that cationic aminoalkyl-modified nucleosides, (*S*)-5'-aminopropyl-2'-*O*-methyl nucleosides ((*S*)-5'-APs), improve the stability of small interfering RNA (siRNA) in serum without reducing RNA interference (RNAi) activity²⁾. However, it was also found that the modification decreased the thermal stability of the RNA duplexes. On the other hand, it is reported that substitution of phosphodiester backbones by formacetal (FA) linkage in RNA can improve the thermal stability of a duplex with a complementary RNA¹⁾. In this study, we report the synthesis and properties of RNAs containing both modifications, (*S*)-5'-AP and FA.

Keywords : *Oligonucleotide therapeutics, siRNA*

RNA の糖-リン酸バックボーンのリン酸ジエステル結合をホルムアセタール結合 (FA 結合) に置換すると、相補鎖 RNA との二重鎖形成能が向上することが Rozners らにより報告されている¹⁾。また、当研究室ではこれまでに、siRNA 活性を損なうことなく血清中のヌクレアーゼに対する耐性を siRNA に付与する(*S*)-5'-アミノプロピル (AP)-2'-*O*-メチル修飾ヌクレオシドの開発に成功している²⁾。しかし、本修飾は相補鎖 RNA との熱的安定性を天然の RNA よりも低下させることが判明している。そこで、本研究では FA 結合と(*S*)-5'-AP 修飾を隣接させた三量体 (Fig. 1) を内部に有するオリゴヌクレオチドの合成を行い、その性質を評価した。その結果、この三量体導入型 siRNA は、天然の siRNA と比較して高い熱的安定性を有すること、血清中のヌクレアーゼに対する耐性を持ちつつ RNA 干渉能も損なわれないことが明らかとなった。本発表では、本修飾がオリゴヌクレオチドに与える熱力学的性質を明らかにするとともに、修飾導入位置による性質の差についても報告する。

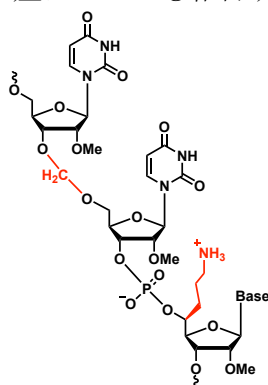


Fig. 1 Structure of trinucleotide possessing modifications

1) Rozners, E. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14932-14937

2) Kajino, R., Sakamoto, S., Ueno, Y. *RSC Adv.*, **2022**, *12*, 11454-11476