

オキシム結合をもったグリコール核酸の合成

(群馬大学) ○太田優和・森口朋尚

Synthesis of glycol nucleic acids with oxime bonds (*Gunma University*) ○Yuwa Ota, Tomohisa Moriguchi

Recently, chemically modified oligonucleotide have been attracting attention as next-generation drugs. Among them, artificial oligonucleotides in which the phosphodiester bond that forms the backbone is replaced with another bond are expected to be resistant to nucleases. In addition, the oxime bond can be easily formed using the click reaction. Artificial oligonucleotide in which the phosphodiester linkage is replaced with an oxime linkage are expected to be promising chemically modified oligonucleotides. However, the oxime bond is less desirable than the phosphate diester bond because the number of atoms forming the backbone chain is larger, resulting in distortion of the structure. In this study, we synthesize an oxime GNA dimer with a thymine base as a model by using glycol nucleic acid (GNA) as the backbone with a small number of atoms. The dimer is prepared by synthesizing the aminooxy and methylketone monomer units, respectively, followed by condensation. Modified DNA with the synthesized dimer introduced at one position in the sequence will be synthesized, and properties such as stability of the double strand and inhibitory effect on nucleases will be investigated.

Keywords : Oxime bonds ; Glycol ; Nucleic Acids

近年、低分子医薬、抗体医薬に続く次世代の医薬として化学修飾された人工核酸が注目されており、これまでに様々な研究が進められている。なかでも、核酸の骨格を形成するリン酸ジエステル結合を別の結合に置換した人工核酸は核酸分解酵素に対して耐性を有することが期待される。また、オキシム結合はクリック反応を用いて容易に形成させることができる。以上のことから、リン酸ジエステル結合をオキシム結合に置換した人工核酸は有望な化学修飾核酸として期待される。しかし、オキシム結合はリン酸ジエステル結合に比べて骨格鎖を形成する原子数が多く、構造に歪みが生じるため望ましくない。そこで本研究では、骨格を原子数の少ないグリコール核酸(GNA)とし、モデルとしてチミン塩基を有するオキシム GNA 二量体を合成する。二量体はアミノオキシ体とメチルケトン体のモノマーユニットをそれぞれ合成し、その後縮合することで合成する。また、合成したダイマーを配列中の1か所に導入した修飾DNAを合成し、二本鎖の安定性及び核酸分解酵素に対する阻害効果などの性質について検討する。

