

## 糖部 4'-位にポリアミンを導入した新規 siRNA の合成とその性質

(岐大院自然科技<sup>1</sup>) ○子安 慶輔<sup>1</sup>・上野 義仁<sup>1</sup>

Synthesis and properties of novel siRNA modified with polyamine (<sup>1</sup> Graduate School of Natural Science and Technology, Gifu University), ○Keisuke Koyasu<sup>1</sup> Yoshihito Ueno<sup>1</sup>

As siRNA modified with oligospermine at terminal of sense strand shows high cell membrane permeability, it is expected to be delivered to extrahepatic tissues when combined with ligand molecules. We have previously developed siRNA modified with cationic oligospermine and cyclic RGD (cRGD) to solve the low cell membrane permeability in tumor cells. In this study, we designed and synthesized novel modified nucleic acid, and assessed their properties. As a result, siRNA modified with spermine at non-terminal showed higher thermal stability and nuclease activity than native siRNA. In this presentation, we will also report the consideration of number and location introducing spermine.

**Keywords** : Oligonucleotide therapeutics, siRNA

ポリアミンであるスペルミンをセンス鎖の末端へ複数個連続して結合させた siRNA は、高い細胞膜透過性を示すことから、リガンド分子と組み合わせることで肝外組織への siRNA 送達が可能になると考えられる。これまでに我々は、スペルミン分子をセンス鎖 3' 末端に複数個連続して結合させた cRGD-siRNA コンジュゲートが、通常の cRGD-siRNA コンジュゲートと比べ、高い細胞膜透過能を示すことを報告している<sup>1)</sup>。本研究では、siRNA のさらなる機能向上を目的として、スペルミン分子を siRNA 非末端へ導入することができる新規ヌクレオシドアナログを設計・合成 (Fig. 1), その性質を評価した。まず、糖部 4'-位にヒドロキシプロピル鎖を修飾したヌクレオシドアナログを合成し、このアナログを用いて siRNA の非末端領域へスペルミン分子を導入した。これらのポリアミン修飾型 siRNA は天然の siRNA と比較して高い熱的安定性及び血清中での安定性を示した。本発表では、スペルミン分子の導入数、導入箇所による性質の差についても合わせて報告する。

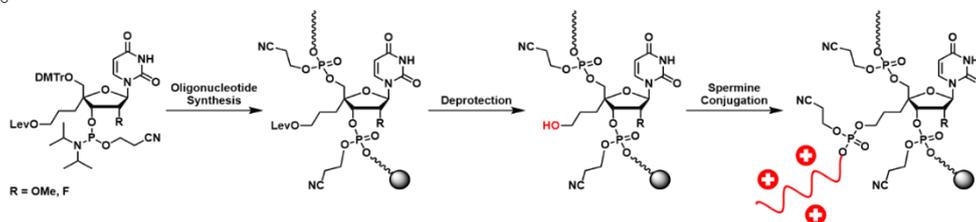


Fig. 1. Synthetic route of siRNA modified with spermine at non-terminal

1) Nakamoto, K.; Ueno, Y. *et al*, *ACS Omega*, **2018**, 3, 8226–8232.