

糖部 4'位にアミノエトキシ基を導入した DNA の合成と性質評価

(岐大院¹⁾ ○勝崎佑樹¹・梶野瞭平¹・上野義仁¹

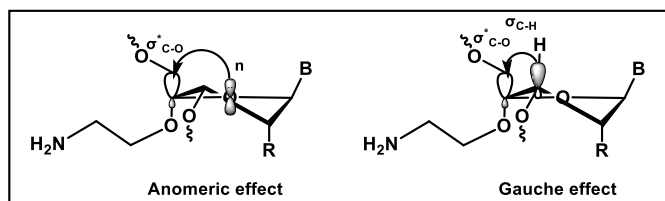
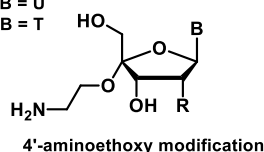
Synthesis and evaluation of DNAs containing 4'-C-aminoethoxythymidine. (¹*Graduate School of Applied Biological Science, Gifu University*) ○Yuki Katsuzaki¹・Ryohei Kajino¹・Yoshihito Ueno¹

So far, we have evaluated the activity of 4'-C-aminoethoxy-2'-O-methyluridine **1** in siRNA. This modification has been shown to improve the stability of RNA in bovine serum. It has also been reported that the stereoelectronic effect (anomeric effect and gauche effect) regulates sugar puckering to N-type and enhances the thermal stability of the RNA/RNA duplexes. In this study, considering the application of 4'-C-aminoethoxy modification to antisense oligonucleotides, we designed and synthesized DNA containing 4'-C-aminoethoxythymidine **2** and evaluated its characteristics. As a result, it was clarified that this analog does not reduce the thermal stability of the DNA/RNA duplexes and improves the stability of DNA in bovine serum. Furthermore, DNA/RNA duplexes containing this analog were found to be excellent substrates for *E. coli* RNase H. These results suggest that 4'-C-aminoethoxy modification is promising for application to antisense oligonucleotides.

Keywords : Antisense Oligonucleotide; Oligonucleotide therapy; RNase H

これまでに我々は、siRNA への応用を目指し、RNA アナログである 4'-C-アミノエトキシ-2'-O-メチルウリジン **1** を含む RNA の特性を評価してきた。その結果、本 RNA アナログがウシ血清中での RNA の安定性を向上させる他、4'位に導入された酸素原子がアノマー効果やゴーシュ効果を誘起し糖部コンフォメーションを N 型に制御することで、RNA/RNA 二重鎖の熱安定性が保持されることを見出している¹⁾。本研究では、4'-C-アミノエトキシ修飾のアンチセンス核酸への応用を目指し、DNA アナログである 4'-C-アミノエトキシチミジン **2** を設計・合成し、その特性を評価した。本 DNA アナログは、先の報告と同様に DNA/RNA 二重鎖の熱安定性を低下させず、ウシ血清での DNA の安定性を向上させた。さらに、本 DNA アナログを含む DNA/RNA 二重鎖は、*E. coli* RNase H の優れた基質となることが判明した。これらの結果から、4'-C-アミノエトキシ修飾はアンチセンス核酸への応用に有望であることが示唆された。

1: R = OCH₃, B = U
2: R = H, B = T



1) R. Tsukimura, R. Kajino, Y. Zhou, A. Chandela, Y. Ueno, *Results in Chemistry* 3 (2021) 100231.