

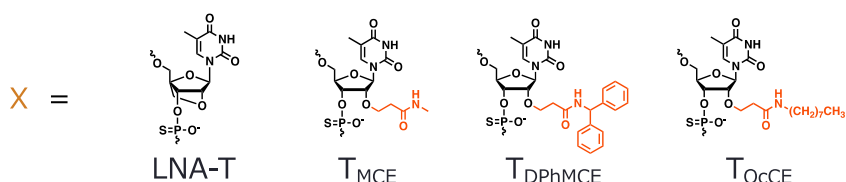
2'-カルバモイルエチルリンカーに脂溶性残基を導入したアンチセンスオリゴヌクレオチドの合成と特性評価

(東工大生命¹⁾)○小山 彩¹・友利 貴人¹・江利川 友紀¹・正木 慶昭¹・清尾 康志¹
 Synthesis and characterization of antisense oligonucleotide with lipophilic residues via 2'-O-carbamoylethyl linker (¹*Graduate Major in Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology*)○Aya Koyama¹, Takahito Tomori¹, Yuki Erikawa¹, Yoshiaki Masaki¹, Kohji Seio¹

In the development of nucleic acid drugs, it is necessary to respectively optimize molecular features that determine tissue distribution and metabolism and molecular features that determine target specificity. Actually, many studies have been conducted, in which various chemical modifications are applied to natural DNA so that antisense nucleic acid is optimized its properties and efficacy. For example, 2'-methoxyethyl (MOE) modification is known to improve enzyme resistance and duplex stability, and is used in approved nucleic acid drugs such as Mipomersen. In this study, we focused on the 2'-O-modification and attempted to optimize the antisense activity by increasing steric hindrance and lipophilicity of the nucleic acid. Specifically, we synthesized nucleic acids with various carbamoylethyl linkers at the 2' position and introduced them into the antisense, improving enzyme resistance. Furthermore, we characterized each linker by evaluating duplex stability, antisense activity, and cytotoxicity.
Keywords : 2'-O-modification; carbamoylethyl linker; antisense activity; oligonucleotide

核酸医薬品の開発においては、生体内分布や代謝、標的特異性をそれぞれ調節することが必要である¹⁾。実際に、天然の DNA に様々な化学修飾を加えることにより、アンチセンス核酸の特性や有効性を最適化するための研究がおこなわれてきた。例えば、2'-メトキシエチル(MOE)修飾²⁾は酵素耐性や二重鎖安定性を向上させることで知られており、ミポメルセンなどの承認された核酸医薬品でも用いられている。本研究においては、核酸の 2'位への化学修飾に着目し、立体障害と脂溶性を増加させることによってアンチセンス活性の最適化を試みた。具体的には、2'位に様々なカルバモイルエチルリンカーを持つ核酸を合成し、アンチセンスに導入することで、酵素耐性を向上させた。さらに、二重鎖安定性やアンチセンス活性、細胞毒性を評価することで、各リンカーの特性を明らかにした。

ASO gapmer 5'-XCG d(GAATCATAGT)AGX-3'



- 1) Khvorova, A.; Watts, J. K. *Nat. Biotechnol.* **2017**, 35 (3), 238–248.
- 2) Robert A. McKay, *et al.* *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 1715.