

環状ジヌクレオチド糖部 4'位への硫黄原子の導入は STING アゴニスト活性を増強させる

(徳大院薬) ○田良島 典子・木下 真緒・近藤 明希・南川 典昭

Replacement of oxygen with sulfur on the furanose ring of cyclic dinucleotide enhances the immunostimulatory effect by STING activation (*Graduate School of Pharmaceutical Science, Tokushima University*) ○Noriko Saito-Tarashima, Mao Kinoshita, Aki Kondo, Noriaki Minakawa

In this study, we designed and synthesized CDN analogs that have sulfur atoms instead of oxygen atoms in the furanose rings. Evaluation of STING agonist activity in cellular systems has revealed that the 4'-thio modified CDN analogs have greatly enhanced the STING agonist activity. In this presentation, we will report these details.

Keywords : *Cyclic dinucleotides; stimulator of interferon genes; 4'-thionucleic acids*

ヌクレオチド 2 分子から構成される環状化合物である環状ジヌクレオチド類 (cyclic dinucleotides, CDNs) は、哺乳動物細胞において stimulator of interferon genes (STING) のリガンドとして機能し、自然免疫を強く賦活化する。この機構に基づく新たな医薬品の創出へ向け、安定性に優れた CDNs 等価体の創製が求められている。

我々のグループはこれまでにヌクレオチド糖部フラノース環 4'位の酸素原子を硫黄原子へと置換した 4'-チオ核酸類を開発し、このものが高い PDE 抵抗性を発揮することを報告した¹⁾。そこで本研究では、4'-チオヌクレオチドにより構成される CDNs の網羅的合成を計画した。まずはじめに、アデノシン型の CDN である c-di-4'-thioAMP (**1**) および **2** (Figure 1) を合成し、STING を介した自然免疫誘導能を評価した結果、両者は天然型の c-di-AMP と比較して高い自然免疫誘導能を示すことが明らかとなった²⁾。さらに、**1** は c-di-AMP 選択的分解酵素である YybT に対して優れた分解抵抗性を発揮することが示された³⁾。以上の結果を踏まえ、その他複数の 4'-チオ CDNs の合成ならびに活性評価も行ったので、本発表ではそれらの詳細について報告する。

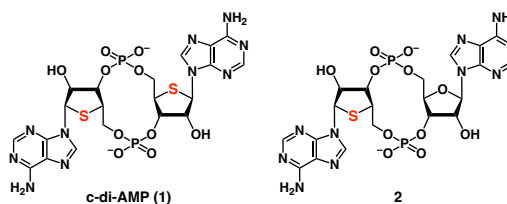


Figure 1 c-Di-4'-thioAMP (**1**) および **2** の構造

1) Synthesis and physical and physiological properties of 4'-thioRNA: application to post-modification of RNA aptamer toward NF- κ B, S. Hoshika, N. Minakawa, A. Matsuda, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 3815.

2) Replacement of oxygen with sulfur on the furanose ring of cyclic dinucleotides enhances the immunostimulatory effect via STING activation, N. Saito-Tarashima, M. Kinoshita, Y. Igata, Y. Kashiwabara, N. Minakawa, *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*, 1519.

3) Synthesis and evaluation of c-di-4'-thioAMP as an artificial ligand for c-di-AMP riboswitch, K. Shiraishi, N. Saito-Tarashima, Y. Igata, K. Murakami, Y. Okamoto, Y. Miyake, K. Furukawa, N. Minakawa, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3883.