

(岐大院自然技科¹・岐阜大応²) ○鈴木聡真¹・子安慶輔¹・上野義仁^{1,2}

Synthesis and properties of RNAs with spermine molecules at the 5' or 4' -C- position of a nucleoside sugar moiety (¹The Graduate School of Natural Science and Technology, Gifu University, ²Faculty of Applied Biological Science, Gifu University) ○Soma Suzuki,¹ Keisuke Koyasu,¹ Yoshihito Ueno,^{1,2}

Spermine, a natural polyamine, is known to stabilize the higher-order structure of nucleic acids. In our laboratory, we have been developing nucleoside analogs with spermine introduced at the sugar moiety, with the aim of application to nucleic acid medicine. We have previously found that siRNAs with oligospermine molecules introduced at the 4'-position of the sugar moiety of the passenger strand have improved stability in serum and thermal stability of duplexes compared to unmodified siRNAs. In this study, we synthesized siRNAs with spermine introduced at the 5'-position of the sugar moiety of the nucleoside, aiming to further improve their properties. We synthesized 2'-*O*-Me-5'-*C*-levunylpropyl-uridine amidite, which allows spermine to be introduced at the 5'-position of the sugar moiety, and extended the chain length using an automatic nucleic acid synthesizer. After selectively removing the levulinoyl group on a solid support, we synthesized RNAs with spermine introduced at the 5'-position of the nucleoside sugar moiety by coupling the spermine amidite.

Keywords : *siRNA, spermine, oligonucleotide therapeutics*

天然のポリアミンであるスペルミンは核酸の高次構造を安定化することが知られている。我々の研究室では、核酸医薬への応用を念頭に、糖部にスペルミンを導入したオリゴヌクレオチドの開発を行なっている。これまでに、パッセンジャー鎖の糖部 4'位にオリゴスペルミン分子を導入した siRNA が、未修飾の siRNA と比較して血清中での安定性及び二重鎖の熱的安定性が向上することを見出している¹⁾。本研究では、さらなる性質向上を目的とし、ヌクレオシドの糖部 5'-位にスペルミンを導入した siRNA を合成し、その性質を検証した。スペルミンを糖部 5'-位に導入可能な 2'-*O*-Me-5'-*C*-levunylpropyl-uridine amidite を合成し、核酸自動合成機で鎖長を伸長した後、固相担体上でレブリノイル基を選択的に除去し、スペルミンアミダイトを縮合させることでヌクレオシド糖部 5'-位にスペルミンを導入した RNA を合成した。

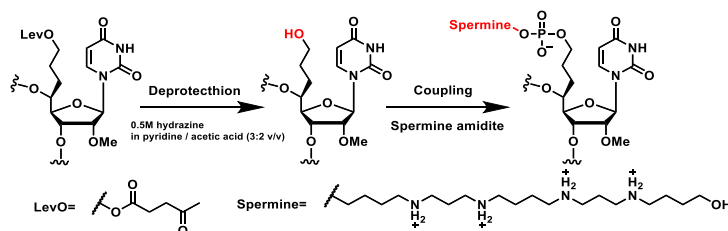


Fig. 1. Synthetic route of an RNA modified with spermine at non-terminal.

- 1) K. Koyasu, A. Chandela and Y. Ueno, *RSC Adv.*, **2023**, *13*, 2516