

2'水酸基にスルホネート型修飾を有する 5-メチルウリジン誘導体を含むオリゴヌクレオチドの合成と性質

(東京科学大学 生命理工¹・東京科学大大学院 生命理工²) ○大石 健智¹・瀧川 駿太朗²・友利 貴人²・村上 英太郎²・正木 慶昭²・清尾 康志²

Synthesis and properties of oligonucleotides incorporating 5-methyluridine derivatives with sulfonate-type modifications on the 2'-hydroxyl group. (¹*Dept. Life Sci. Tech., Science Tokyo*, ²*Sch. Life Sci. Tech., Science Tokyo*) ○Taketo Oishi¹, Shuntaro Takigawa², Takahito Tomori², Eitaro Murakami², Yoshiaki Masaki², Kohji Seio²)

Antisense nucleic acids (ASOs), a type of nucleic acid medicine, are used as therapeutic agents that target RNA. By incorporating modified nucleic acids into ASOs to improve nuclease resistance and duplex stability, they gain medicinal properties, such as the suppression of mRNA-to-protein translation and the control of the splicing process from pre-mRNA to mRNA. In the approach to modifying the 2'-hydroxyl group of nucleic acids, attempts to incorporate methoxyethyl group (2'-MOE) have been worked on, contributing to nuclease resistance and duplex stability. To further improve the function, we focused on novel modified nucleic acids with sulfonyls at the 2'-hydroxyl group. In a previous study, 5-methyluridine derivatives having a sulfonyl fluoride structure were synthesized. Furthermore, modified nucleic acid (a) with a sulfonate structure was synthesized using the reactivity of sulfonyl fluoride. In this study, we synthesized two 5-methyluridine derivatives (b, c) having a sulfonate structure at the 2'-hydroxyl group. We report on the evaluation of duplex formation ability by incorporating synthesized modified nucleic acids into oligonucleotides and measuring the duplex melting temperature.

Keywords : *Antisense oligonucleotides, Duplex melting temperature, Modified nucleic acid, Sulfonate modification*

核酸医薬の一種のアンチセンス核酸(ASO)は、RNA を標的とした治療薬として用いられる。ASO への修飾核酸の導入により、核酸分解酵素耐性や二重鎖安定性などを向上させることで、mRNA からタンパク質への翻訳の抑制や、pre-mRNA から mRNA へのスプライシング過程の制御など、薬効を獲得している。核酸の 2'水酸基を修飾するアプローチでは、メトキシエチル基(2'-MOE)を導入する試みが取り組まれており、核酸分解酵素耐性や二重鎖安定性に寄与している。さらなる機能向上を目指し、2'水酸基にスルホニルを持つ新規修飾核酸に着目した。先行研究では、スルホニルフルオリド構造を持つ 5-メチルウリジン誘導体、さらにスルホニルフルオリドの反応性を利用し、スルホネート構造を持った修飾核酸(a)が合成された。本研究では、2 種類の 2'水酸基にスルホネート構造を有する 5-メチルウリジン誘導体(b, c)を合成した。合成された修飾核酸をオリゴヌクレオチドに導入し、二重鎖融解温度を測定することによる二重鎖形成能の評価について報告する。

