

ブランチ型自己犠牲リンカーで核酸塩基間を架橋したチミジンダイマーの合成と性質

(東京科学大学生命理工¹) ○羽生 愛深¹・宮地 健人¹・清尾 康志¹

Synthesis and properties of thymidine dimers cross-linked between nucleobases using a branched self-immolative linker between nucleobases separated by several bases in oligonucleotides and sterically controlling its structure. Furthermore, we designed it to be activated in response to β -galactosidase by incorporating galactose at its terminus.
 ○Narumi Habu,¹ Kento Miyaji,¹ Kohji Seio,¹

Prodrugs are utilized for selective delivery to target tissues and reducing adverse effects. In this study, we aimed to temporarily inhibit the formation of duplex with target RNA by introducing a branched self-immolative linker between nucleobases separated by several bases in oligonucleotides and sterically controlling its structure. Furthermore, we designed it to be activated in response to β -galactosidase by incorporating galactose at its terminus.

Toward the synthesis of cyclic oligonucleotides, we initially investigated the synthesis of thymidine dimer phosphoramidite with a branched self-immolative linker crosslinking adjacent thymine bases. Subsequently, the thymidine dimer was incorporated into oligonucleotides, and its properties were evaluated. Moreover, we explored a method for introducing the branched self-immolative linker after oligonucleotide synthesis. In this poster, we will present the details of these studies.

Keywords : *modified nucleoside, self-immolative linker, thymidine dimer, β -galactosidase, prodrug-type oligonucleotides*

プロドラッグは標的組織への選択的送達や副作用低減を目的として用いられる。本研究では、オリゴヌクレオチド鎖の数塩基離れた核酸塩基間をブランチ型自己犠牲リンカーで架橋し、その構造を立体的に制御することで、一時的に RNA との二重鎖形成を阻害することを目指した。また、このリンカーの末端にガラクトースを導入することで、 β -galactosidase に応答して活性化される設計とした。

まず、環状オリゴヌクレオチドの合成を目指し、ブランチ型自己犠牲リンカーを介して隣接するチミン塩基間を架橋したチミジンダイマーホスホロアミダイト体の合成検討を行った。その後、チミジンダイマーをオリゴヌクレオチドに導入し、その性質を評価した。さらに、オリゴヌクレオチド合成後にブランチ型自己犠牲リンカーを導入する手法についても検討した。本発表では、これらの研究成果について詳細に報告する。

