

2'-O-フェノキシスルホニルプロピル修飾核酸の合成と性質

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

Synthesis and properties of 2'-O-Phenoxysulfonylpropyl-modified nucleic acid. (¹*Dept. Life Sci. Tech., Science Tokyo*) ○Taketo Oishi¹, Shuntaro Takigawa¹, Takahito Tomori¹, Eitaro Murakami¹, Kohji Seio¹

Antisense oligonucleotides (ASOs), a class of nucleic acid therapeutics, are used to target RNA. Incorporating modified nucleic acids into ASOs improves nuclease resistance and duplex stability, allowing ASOs to suppress mRNA translation and modulate pre-mRNA splicing. Among approaches to modify the 2'-hydroxy group of nucleic acids, methoxyethyl modification (2'-MOE) has shown clinical success.

To further improve properties, we focused on a phenoxysulfonylpropyl modification at the 2'-hydroxy position. In this study, a 5-methyluridine derivative (a) and a 5-methylcytidine derivative (b) were synthesized. These derivatives were designed to enhance nuclease resistance due to the steric bulk of the aromatic ring and to improve duplex stability through π - π interactions. The synthesized 5-methyluridine derivative was incorporated into oligonucleotides, and ASO properties were evaluated by duplex melting temperature measurements, nuclease resistance assays, and MD simulations.

Keywords : Antisense oligonucleotides, Modified nucleic acid, Phenoxysulfonylpropyl-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)の導入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'水酸基にフェノキシスルホニルプロピル構造を持つ修飾核酸に着目した。本研究では、芳香環の嵩高さによる核酸分解酵素耐性と、芳香環の π 電子系の相互作用による二重鎖安定性の向上を期待し、5-メチルウリジン誘導体(a)および 5-メチルシチジン誘導体(b)を合成した。合成した 5-メチルウリジン誘導体をオリゴヌクレオチドに導入し、二重鎖融解温度測定、核酸分解酵素耐性試験、MD シミュレーションにより、その性質を評価した。

