

リン原子の立体化学を制御したリン原子修飾核酸のイオンモビリティ分析

(東理大薬¹・JBA²) ○白石ともみ¹・加塩詩子²・渡邊正人²・佐藤一樹¹・和田猛¹

Analysis of stereocontrolled phosphorus-modified oligonucleotides using cyclic ion mobility mass spectrometry (¹*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,* ²*Japan Bioindustry Association*) ○Tomomi Shiraishi,¹ Utako Kashio,² Masato Watanabe,² Kazuki Sato,¹ Takeshi Wada¹

For the development of oligonucleotide therapeutics, phosphorus-modified nucleic acids, such as phosphorothioates, are highly useful oligonucleotides. However, phosphorus modifications generate stereoisomers at the phosphorus center, and their physicochemical and biological properties are known to differ depending on the stereochemistry. Various analytical techniques, including liquid chromatography and electrophoresis, have been explored for separation of stereoisomers. Our group has previously reported the stereocontrolled synthesis of phosphorothioate (PS) and boranophosphate (PB) oligonucleotides in which one of non-bridging oxygen atoms is replaced with a borano group. In this study, we analyzed these stereoisomers using cyclic ion mobility mass spectrometry, revealing differences in mobility between the stereoisomers.

Keywords : *phosphorus-modified oligonucleotide; ion mobility mass spectrometry; phosphorothioate DNA; boranophosphate DNA*

核酸医薬の開発において、化学修飾は不可欠である。代表的なホスホロチオエート (PS) 核酸を含め、リン原子修飾体は多くの場合、リン原子の不斉に基づく立体異性体が生じ、異性体間で性質に違いがあることが知られている。現在までに市販されている核酸医薬品は立体異性体の混合物であるが、核酸医薬品の開発においては、より有用な立体化学を有する配列の核酸の製造およびその品質管理法の確立が望まれている。

PS 核酸の異性体の分離については、液体クロマトグラフィーや電気泳動など種々の分析手法が検討されているが、我々はイオンモビリティ分光法 (IMS) に着目した。IMS は、分析対象と不活性ガスの衝突によって生じるイオンの移動度の違いにより、気相中で立体構造の異なるイオンを分離することが可能である。さらに我々は、リン原子の立体化学を厳密に制御した PS 核酸および、リン原子上にボラノ基を有するボラノホスフェート (PB) 核酸の合成が可能である。

そこで本研究では、立体化学を制御した PS-DNA および PB-DNA について、cyclic IMS を用いたイオンモビリティ質量分析により、移動度の違いを調査した。その結果、立体異性体間で IMS 分離が確認された。この詳細について発表する。