

核酸結合性タンパク質を標的とした新規架橋反応性塩基の合成と評価 Synthesis of a New Cross-linkable Nucleic Acid Derivative Targeting Nucleic Acid Binding Proteins

小平健太、石山翔午、山田研、永次史（東北大学・多元研）

[研究背景]近年、蛋白質へと翻訳されない non-coding RNA (nc RNA) が遺伝子の様々な段階を精密に制御することで、発生や老化などに深く関与している可能性が示唆されている。これらの ncRNA の多くは RNA 単独で働くのではなく、ago 蛋白質を主要構成因子とする RISC (RNA-induced silencing complex)

と呼ばれる複合体を形成することで初めてその機能を発揮することが知られている。本研究では、ncRNA の一つである miRNA の阻害法への展開を目指し、核酸結合蛋白質に対する架橋反応の開発を検討した。既に当研究室では、標的 RNA 中の特定塩基

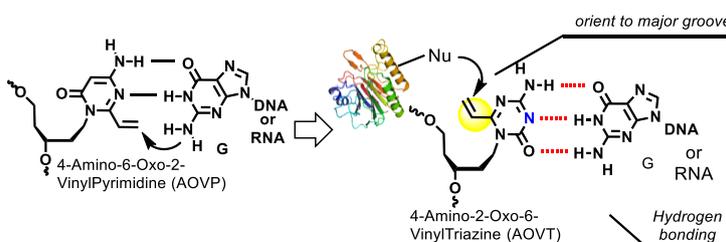


図 1. AOVT の設計概念と作業仮説

に対し、近接効果により活性化される架橋反応性核酸塩基として、4-amino-6-oxo-2-vinylpyrimidine (AOVP)¹⁾を開発している。本研究ではこの構造に基づき、新たに核酸結合蛋白質に対して架橋反応する反応性塩基として 4-amino-2-oxo-6-vinyltriazine (AOVT)を設計した。設計した塩基は、標的 miRNA 中のグアニン(G)に対して水素結合を形成することで反応点が外側を向き、miRNA と複合体を形成した ago 蛋白質に対して架橋反応することを期待した(図 1)。

[結果]5-aza シトシンを加水分解しグアニルウレアとした後にオルトエステルを反応させることで 5-azaC の 6 位に置換基を持つ重要中間体(1)とし AOVT のホスホロアミダイト体(2)を合成した。DNA 合成装置により安定前駆体を含むオリゴヌクレオチドを合成、酸化、引き続き酢酸処理によりビニル体(3)を合成し、その架橋反応特性の評価を行った。その結果、RNA を標的とした際、仮説通り反応性のビニル基が DNA のメジャーグループ側に配向していることを示す結果が得られた(図 3)。本発表ではこれらの結果について詳細を報告する。

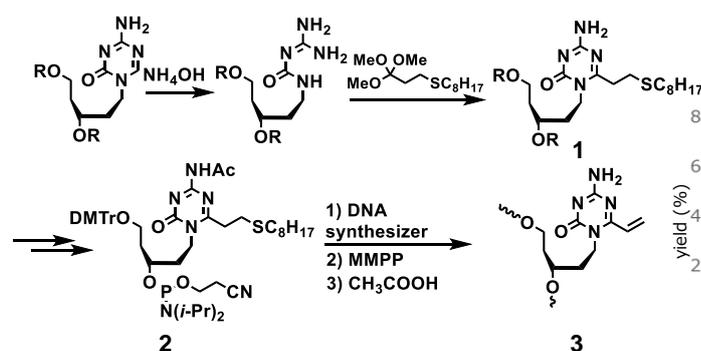


図 2. AOVT を搭載したオリゴヌクレオチドの合成

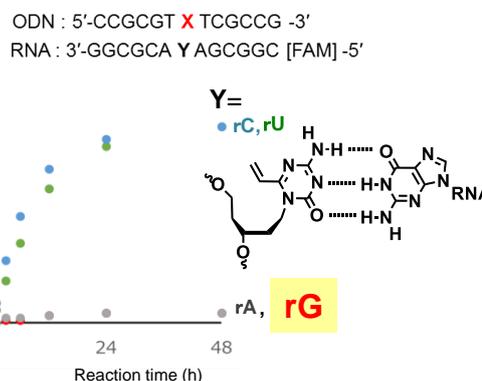


図 3. 架橋反応性評価

<参考文献>

1) Kusano, S.; Ishiyama, S.; Lam, S. L.; Mashima, T.; Katahira, M.; Miyamoto, K.; Aida, M.; Nagatsugi, F. *Nucl. Acids Res.* **2015**, *43*, 7717.

発表者紹介

氏名 小平健太 (おだいらけんた)
所属 東北大学大学院 多元物質科学研究所
学年 修士課程二年
研究室 生体機能分子合成化学研究分野 永次研

