

アンチセンス核酸を指向した 新規リン酸部修飾型核酸の合成と諸性質解析

Synthesis and properties of a new type of a backbone modification of oligonucleotides for antisense therapeutics

佐藤秀樹、Ajaya Ram Shrestha、佐藤浩輔、市川聡、松田彰（北大院薬）

アンチセンス核酸とは、mRNA に対して塩基配列特異的に二本鎖を形成することで、その翻訳を阻害する核酸のことを指す。アンチセンス核酸として、天然型の DNA や RNA をそのまま生体に投与した場合、生体内に広く存在する核酸分解酵素(ヌクレアーゼ)によって速やかに分解されることから、アンチセンス核酸を医薬品として用いるためには、アンチセンス核酸に化学修飾を施すことが必要不可欠となる。近年、アンチセンス核酸として優れた機能を示す、糖部・リン酸部修飾型核酸である phosphorodiamidate morpholino (PM) 核酸 (Fig. 1)¹⁾が注目を集めており、現在では Duchenne 型筋ジストロフィーに対する治療薬として臨床試験が行われている。そこで当研究室は、PM 核酸のリン酸部に着目し、新規リン酸部修飾型核酸として phosphorodiamidate 核酸を考案した (Fig. 2)。phosphorodiamidate 核酸は、リン酸部の窒素原子へのプロトン化を引き金とした加水分解が懸念されたため、塩基性の異なる二つのアミノ基 (ジメチルアミノ基、モルホリノ基) を導入した phosphorodiamidate 核酸を合成することとした。以下、それぞれの phosphorodiamidate 核酸を PdN、PNM と表記する (Fig. 2)。

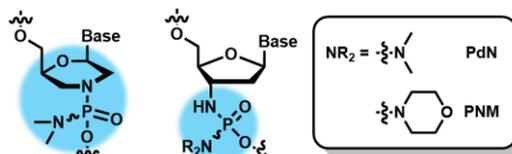


Fig. 1. PM核酸

Fig. 2. Phosphorodiamidate核酸

ところで、phosphorodiamidate 核酸は不斉リン原子を有することからジアステレオマー混合物となり、諸性質にばらつきが生じると予想される。そこで当研究室では今後の創薬展開を考えるにあたり、まず始めに絶対立体配置の異なる phosphorodiamidate 核酸の諸性質を解析することとした。そのため phosphorodiamidate 核酸の合成は、各絶対立体配置を有する phosphorodiamidate 構造を導入した、ダイマープロックの phosphoramidite 体を、通常の DNA 固相合成法へと適用することで行った (Fig. 3)。

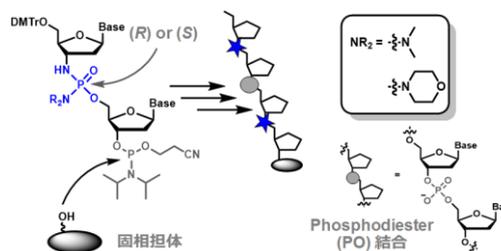


Fig. 3. 単一の絶対立体配置を有する phosphorodiamidate核酸の合成法

当研究室の予想通り、合成した phosphorodiamidate 核酸は、各絶対立体配置によって諸性質が大きく異なる結果を示すのみならず、アンチセンス核酸医薬品としての有用性を示した。本発表では、phosphorodiamidate ダイマーの合成法、絶対立体配置の異なる phosphorodiamidate 核酸の諸性質解析の結果、および諸性質に差が生じた原因に対する考察について、詳細に発表する予定である。

<参考文献>

1) Summerton, J. D.; Wellar, D. D. PCT/US1990/007563.

発表者紹介

氏名 佐藤 秀樹 (さとう ひでき)
所属 北海道大学大学院 生命科学学院
生命科学専攻 生命医薬科学コース
学年 博士後期課程 1年
研究室 創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門

