

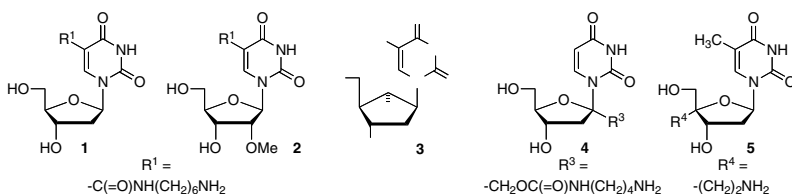
松田 彰 (Akira MATSUDA)

北海道大学大学院薬学研究院 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

高分子医薬として期待されている全身投与可能な「核酸医薬」の実現は困難であるがゆえにチャレンジングなテーマである。核酸の固相合成法が開発され、化学修飾核酸の合成が比較的容易になった。核酸に化学修飾を施すことにより効果増強や副作用回避を効果的に行うことが主な課題である。本講演では、ヌクレアーゼ抵抗性核酸の開発について述べる。

1. アミノアルキル側鎖を持つ DNA オリゴマーの開発

ある種のファージ DNA には、チミンの代わりにプトレッシニルチミンが含まれており、これが、DNA の熱的安定性を高めるとともにヌクレアーゼ抵抗性をもたらすことが知られていた。この事実をもとに、2'-デオキシウリジンやチミジンの塩基部並びに糖部各位置にアミノアルキル基を導入し諸性質を調べた。その結果、**5** を含むオリゴヌクレオチド (ODN) がヌクレアーゼに対して十分な抵抗性を示す事が明らかになった。また、**5** の合成過程で新規ラジカル環化—環拡大反応を発見し種々の分枝糖ヌクレオシド合成に適用できた。

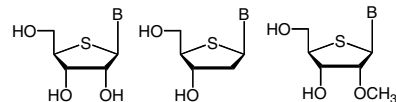


Thermal Stability						
DNA-DNA	+++	ND		Š	+	
DNA-RNA	+	+++	ŠŠ	ŠŠŠ	Š	
Nuclease Resistance						
3'-exonuclease	+++	+++		+	++++	
endonuclease	±	++		+	++++	

+: high, -: low ND, not determined

2. 4'-チオ核酸の化学的および酵素合成法の開発と医薬化学的展開

修飾核酸の化学合成のみならず酵素合成も視野に入れ、天然型核酸と構造的に大きく異なる4'-チオ核酸 (^SRNA, ^SM RNA および ^SDNA) を考案した。共通の原料となる4'-チオリボヌクレオシドはPummerer反応を用いる立体選択的合成法により比較的大量に合成可能になった。合成したヌクレオシドユニットを用いて固相合成法へ展開し、ルシフェラーゼ遺伝子に対するヌクレアーゼ抵抗性 siRNA を得ることができた。さらに、対応する5'-三リン酸体を用いる酵素合成法を開発し、SELEX法によりヒトトロロンビンに対する高結合性アプタマーを取得した。



一方、siRNA を全身投与するには、さらなる化学的安定性が必要であり、4'-チオリボヌクレオシドを2'-OMe体に変換した。これを含む一本鎖^SM RNA はヒト血漿中で半減期が27時間以上になりルシフェラーゼ遺伝子に対する siRNA は天然型より1.6倍作用が持続し *in vivo* 実験の展望が開けてきた。

謝辞-本研究に参加していただいた諸先生方ならびに学生諸氏に心より感謝いたします。