

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
(RNA 標的創薬技術開発)  
研究開発中間進捗／成果概要報告書 (公開版)

令和5年9月11日

1. 公募研究開発課題名：新規 RNA 標的医薬品の研究開発
2. 研究開発課題名：新規 RNA 標的医薬品の研究開発
3. 代表機関名：国立大学法人東海国立大学機構
4. 研究開発代表者名：上野 義仁
5. 所属・役職：岐阜大学応用生物科学部・教授
6. 全研究開発期間：令和3年7月15日 ～ 令和8年3月31日 (予定)

**【研究開発概要】**

本研究開発では、がん細胞特異的に細胞死を誘導する siRNA をリード化合物として化学修飾の最適化を行い、細胞送達性と薬効の向上及び製剤の安定化を図る。さらに、特定の細胞の表面へ siRNA を誘導するために、パイロット分子としての糖鎖を装着し、がん細胞や組織へ誘導する手法を確立する。また、siRNA 医薬と共にアンチセンス型 RNA 標的医薬の開発を並行させる。これまでに認可されたアンチセンス核酸の多くはリン酸部位を PS 修飾することによりヌクレアーゼ耐性を獲得しているが、PS 修飾は細胞内のタンパクとの非特異的な相互作用から時として細胞毒性を発現する問題がある。本研究開発では、4'-及び 5'-アミノアルキルヌクレオシド (4'-及び 5'-AANt) を導入することでヌクレアーゼ耐性と細胞膜透過性の両性質を有する新規化学修飾アンチセンス核酸を創成する。

**【研究開発中間進捗／研究成果概要】**

4'-アミノアルキルヌクレオシド (4'-AANt) として、まず、4'-C-アミノエチルチミジン (4'-AE-T) の合成を行った。ジアセトン-D-グルコースを出発原料として、4 塩基の合成に対応可能な共通中間体を合成した。得られた共通中間体とチミンとのグリコシル化反応、2'位のデオキシ化反応を経て目的とする 4'-AE-T のアミダイト体を合成することに成功した。続いて、4'-C-(N-メチル)アミノエチルチミジン (4'-MAE-T) の合成を行った。4'-MAE-T の合成は 4'-AE-T の合成から派生して行った。チミン 3 位窒素原子を保護基で保護した後、ヨードメタンによりトリフルオロアセトアミドの窒素原子にメチル基を導入した。保護、脱保護反応を経て目的とする 4'-MAE-T のアミダイト体を合成することに成功した。5'-アミノアルキルヌクレオシド (5'-AANt) として、5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルウリジン (5'-AP-U), 5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルシチジン (5'-AP-C), 5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルアデノシン (5'-AP-A), 5'-C-アミノプロピル-2'-O-メチルグアノシン (5'-AP-G) の合成を行った。市販のウリジンを出発物質として糖部 5'位水酸基をアルデヒドへ変換し、ルイス酸存在下でアリルトリメチルシランを反応させることで、糖部 5'位にアリル基を有する化合物を得た。ブラウンヒドロホウ素化に続く過酸化水素による酸化反応により、5'位にヒドロキシプロピル基を有する化合物を得た。種々の反応を経て目的とする 5'-AP-U のアミダイト体を合成することに成功した。一方、環外アミノ基を有するアデノシン及びグアノシンアナログに関しては、ジアセトン-D-グルコースを出発原料として共通中間体を合成した後に、アデニン及びグアニンとのグリコシル化反応を経て目的とする 5'-AP-A 及び 5'-AP-G のアミダイト体を合成することに成功した。得られた各種アミダイト体を用いてアナログを含むアンチセンス核酸及び siRNA を合成し、それらの性質を検証した。