

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業  
(英語) Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine

研究開発課題名： (日本語) 組織特異的送達能を有するコンジュゲート siRNA の創成  
(英語) Development of siRNA conjugates with tissue-specific delivery functions

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人岐阜大学 教授 上野 義仁  
所属 役職 氏名： (英語) Gifu University・Professor・Yoshihito Ueno

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 糖鎖 siRNA 創成のための糖鎖クラスターの合成  
開発課題名： (英語) Molecular design and synthesis of glycolcluster-conjugated siRNAs

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人岐阜大学 教授 安藤弘宗  
所属 役職 氏名： (英語) Gifu University・Professor・Hiromune Ando

分担研究 (日本語) 葉酸および糖鎖クラスターPET プローブの設計および合成  
開発課題名： (英語) Molecular design and synthesis of folic acid and glycolcluster PET probes

研究開発分担者 (日本語) 岐阜大学工学部・助教・古山 浩子  
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Engineering, Gifu University・Assistant Professor・Hiroko Koyama

分担研究 (日本語) 糖部 4'- $\alpha$ -アミノアルキル修飾 siRNA (AAsiRNA)、葉酸修飾 siRNA の活性  
評価  
開発課題名： (英語) Evaluation of the pilot molecule-conjugated 4'-aminoalkyl-siRNA which enables  
the DDS-free and tissue-specific delivery

研究開発分担者 (日本語) ㈱ジーンケア研究所 研究担当取締役 古市泰宏  
所属 役職 氏名： (英語) GeneCare Research Institute Co., Ltd.・Director Yasuhiro Furuichi

分担研究 (日本語) 葉酸および糖鎖クラスターPET プローブの設計および合成  
開発課題名: (英語) Molecular design and synthesis of folic acid and glycolcluster PET probes

研究開発分担者 (日本語) 国立長寿医療研究センター 特任研究員 鈴木 正昭  
所属 役職 氏名: (英語) National Center for Geriatrics and Gerontology • Specially Approval Project  
Researcher • Masaaki Suzuki

分担研究 (日本語) 葉酸および糖鎖クラスター修飾 siRNA の PET による生体内動態解析  
開発課題名: (英語) PET molecular imaging of folic acid- and glycolcluster-conjugated siRNA

研究開発分担者 (日本語) 国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター  
センター長 伊藤 健吾  
所属 役職 氏名: (英語) National Center for Geriatrics and Gerontology, Innovation Center for  
Clinical Research • Director • Kengo Ito

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

細胞浸透性およびヌクレアーゼ耐性を高めた新規 siRNA を合成するための基質となる、糖部 4'- $\alpha$ -位に各種カチオン性アルキル基を導入したリボヌクレオシドのアミダイト体を新たに合成した。本年度は 4'- $\alpha$ -アミノエチル-2'-O-メチルシチジン, 4'- $\alpha$ -アミノエチル-2'-フルオロウリジン, 4'- $\alpha$ -グアニジノメチル-2'-O-メチルウリジン誘導体を合成した。合成したアミダイト体を用いて DNA/RNA 自動合成機により種々のオリゴマーを合成した。当初, 脱保護工程でアミノアルキル側鎖の末端アミノ基へのアクリロニトリルの付加による副生成物の生成が観察されたが, アミノ基とリン酸部の保護基の除去を段階的に分けて行うことによりこれを解決し, 特許出願へ結び付けた。

岐阜大学 安藤弘宗教授 (岐阜大学研究推進・社会連携機構生命の鎖統合研究センター) らのグループとともに, 糖鎖 siRNA 創成のための糖鎖クラスターの合成を行った。また, 鈴木正昭博士 (国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター), 伊藤健吾博士 (国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター), 古山浩子助教 (岐阜大学 工学部) らのグループとともに, 標的がん組織に得意的な葉酸および糖鎖クラスターを修飾したコンジュゲート siRNA の標的部位への集積および体内動態を解析するため,  $^{14}\text{C}$  あるいは  $^{18}\text{F}$  で標識したコンジュゲート siRNA の PET プローブの設計・合成を検討した。

Synthesis and characterization of the pilot molecule-conjugated 4'-AA-siRNA which enables the DDS-free and tissue-specific delivery.

Several siRNA-based molecules are currently evaluated in the clinic. Because RNAi is a powerful tool which can be used to silence expression of any particular gene, it provides a great opportunity for siRNAs to be developed to therapeutics. Despite the significant potential benefits, however, numerous challenges are associated with the therapeutic applications of siRNA. These include the susceptibility toward nucleases, innate immune stimulation and inefficient *in vivo* delivery. We believe that these challenges can be addressed by the rational incorporation of chemical modifications in the siRNA.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本化学会第 97 春季年会，口頭，小泉佳奈，加納俊史，前田雄介，上野義仁，慶応大学，2017/3/19, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願

特願 2016-244916 号