

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	核酸オリゴマーの選択的化学修飾による物性変化とプロドラッグ化の検討				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
		所属・職名	徳島大学薬学部・准教授	氏名	宮本 理人
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆

講演題目

核酸オリゴマーの選択的化学修飾法の開発研究

研究の目的、成果及び今後の展望

核酸医薬は化学的な合成が可能で、従来の低分子医薬や抗体医薬では狙えない RNA などを創薬ターゲットにすることができることから、次世代の医薬品として高い期待が寄せられている。しかし、生体内での安定性や細胞膜透過性などの課題を抱えており、これらの問題を解決する1つの手段として核酸の化学修飾が有効とされている。本研究ではリン酸イオンのアルキニルエステル化を具体的な課題として取りあげ、核酸オリゴマーのプロドラッグ化に向けた基盤を整備する。リン酸のアルキニルエステルはヌクレアーゼによる加水分解に抵抗性を示すと期待される一方、酸性条件下では加水分解を受けやすい。そのため、リン酸部位がアルキニル化された核酸は、がん細胞周辺や炎症部などの酸性環境下において加水分解を受けると考えられ、DDS に向けたプロドラッグとしての応用が期待できる。しかしながらリン酸のアルキニルエステルを合成するにあたり、対応するアルコールは不安定で一般的な縮合反応は適用できない。またリン酸イオンは安定で反応性が低いため、目的のエステル化には適切な方法を開発する必要があった。そこで令和3年度は、我々の研究背景を基盤とする独自の方法を計画した。すなわち、超原子価ヨウ素は高い脱離能を示すことから弱い求核性しか示さない分子とも反応することが知られているため、図に示すモデル反応において種々の超原子価ヨウ素アルキニル化合物との反応を検討した。まず、Stang らの方法を参考にカチオン性超原子価ヨウ素化合物をリン酸エステル水溶液と反応させたが、低収率や操作の煩雑さが問題であることが確認された。低収率の原因として試薬の反応性が高すぎて副反応が進行してしまうためと考えられた。そこで、アルキニル化試薬の反応性をチューニングする目的で添加剤を検討した。落合らの先行研究を参考に種々の条件を検討した結果、リン酸エステルに対して超原子価ヨウ素クラウンエーテル錯体を反応させると効率的にアルキニル化反応が進行することを見出した(図)。今後、本反応を完全水中で行なったときの反応効率やオリゴ核酸に対する反応ならびに弱酸性条件における加水分解反応の効率を検証する予定である。

