

126 核酸創薬研究に資する新規非天然塩基対の開発	森廣 邦彦
---------------------------	-------

【目的】天然の A : T 及び G : C 核酸塩基対は選択的かつ強固に形成されることから、遺伝情報の保存と伝達に大きな役割を果たしている。もしこれらに加えて第 3 の塩基対を DNA 中に導入することができれば、合成生物学や核酸医薬品の素材としても非常に有用である。しかし、既存の非天然塩基対には化学的安定性や酵素認識能、安全性に問題点が存在し、実用化へのハードルは未だ高いのが現状である。本研究では核酸塩基のアンチ-シン配向性に着目した新規非天然塩基対 **An : Sy** の開発研究を行った (図)。

【方法】An および Sy を塩基部にもつアミダイトブロックを化学合成し、DNA 合成機によるオリゴヌクレオチドへの導入を計画した。また、**An : Sy** 塩基対の安定性については、二重鎖 DNA の融解温度 (T_m 値) 測定によって評価することとした。また、得られた結果を基に量子化学計算を実施し、化合物設計へフィードバックすることで構造の最適化を行うこととした。

【結果】当初予定していた合成スキームから若干の変更はあったものの、計画通り **An** および **Sy** アミダイトの合成を完了し、DNA 自動合成機を用いてオリゴヌクレオチド中に導入することに成功した。続いて、融解温度 (T_m 値) 測定により **An : Sy** 塩基対の安定性を評価した結果、**An : Sy** 塩基対は一定の安定性を示すものの、天然の A : T 塩基対と比較すると熱的に不安定であることが明らかとなった。また、その選択性にも一部不十分な点が見られた。これらの原因を考察するべく量子化学計算を実施したところ、**Sy** 塩基の異性化の関与が示唆された。現在、これらの欠点を解決できる誘導体の合成を行なっている。

本研究で設計した非天然塩基対 **An : Sy** の構造と期待される特性

