

平成 17 年 2 月 25 日

氏名 梅本 忠士



21世紀COEプログラム

拠点：大学院工学系研究科
応用化学専攻、化学システム工学専攻、
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成16年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	うめもと ただし 梅本 忠士	生 年 月 日
所属機関名	東京大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 医用機能分子工学分野	
所在地	千葉県柏市柏の葉 5-1-5 東京大学柏キャンパス生命棟 702 号室	
申請時点での 学 年	博士課程 3 年	
研究題目	リボヌクレオシドの位置選択的官能基化法の開発	
指導教官の所属・氏名	大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 工学系研究科 化学生命工学専攻 西郷 和彦 教授・和田 猛 助教授	

I 研究の成果 (1000 字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

リボヌクレオシドの位置選択的官能基化法の開発

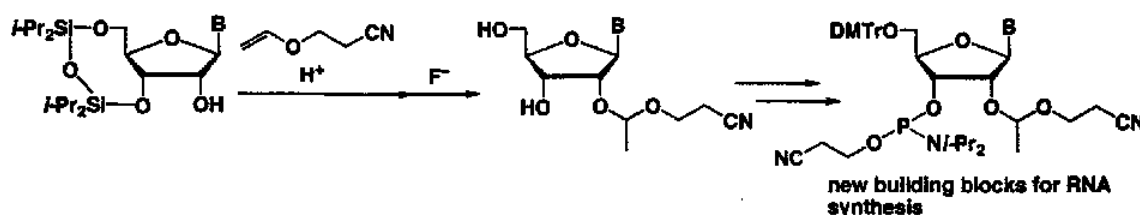
(目的) 現在確立されている RNA 合成法の欠点は、モノマーユニット合成における 2' 位の水酸基に対する保護基の導入効率が低いこと、縮合反応効率が DNA の場合と比較して低いことなどが挙げられる。本研究は、従来のホスホロアミダイト法の欠点を克服した新しい RNA 合成法を開発することを目的とした。新しい 2' 位の水酸基の保護基としては、塩基性条件下 β -脱離によって除去可能と思われる 1-(2-シアノエトキシ) エチル(CEE) 基を用いることとした。このアセタール型の保護基は、アセタールに電子吸引性基を導入することにより、ジメトキシトリチル(DMTTr) 基の脱保護条件である酸性条件下での脱離を抑制できる。

(現在の進行状況) 塩基部位のアミノ基を保護し、5', 3'位を環状のシリルエーテルで保護したリボヌクレオシドに対し、酸触媒の存在下 2-シアノエチルビニルエーテルを反応させて 2' 位に選択的に保護基を導入した。次に、フッ化物イオンによってシリル基を脱保護後、常法に従い 5' 位に DMTTr 化を、3' 位にホスフィチル化を行いホスホロアミダイト法のモノマーユニットを合成した。また、得られた 2'-O-CEE-5'-O-DMTTr-ウリジンを用いて脱保護条件の検討を行った。2' 位の CEE 基はテトラブチルアンモニウムフルオリド存在下 5 分程度で脱保護可能であることがわかった。また、通常のアミダイト法で、固相担体からの切り出しやリン酸ジエステルや塩基部位の保護基の脱保護に用いられている 28%アンモニア水-エタノール(3:1, v/v)に対しては全く安定であることが分かった。これらの結果から、この CEE 基はアミダイト法に適用可能であることがわかった。

核酸自動合成機によって、siRNA 21 量体を合成し 2'水酸基の保護基およびリン酸ジエステル部位の保護基の脱保護を行ったところ、目的の RNA を単離精製することに成功した。

(まとめ) 以上の結果から、CEE 基は RNA の 2'水酸基の保護基として有用であることが示された。さらなる最適化を行なうことで、より効率的に RNA を合成できると思われる。

Scheme : Synthesis of 2'-O-CEE-CE-phosphoramidates



氏 名 梅本 忠士

II (1) 学術雑誌等に発表した論文A (掲載を決定されたものを含む.)

共著の場合、申請者の役割を記載すること。

(著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入)

1. Umemoto, T., Wada, T. Oligoribonucleotide synthesis by the use of 1-(2-cyanoethoxy)ethyl as a 2'-hydroxy protecting group. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 9529-9523.
2. Umemoto, T., Wada, T. *Nucleic Acid Res. Suppl.* 2004, 4, 9-10
3. 和田猛 梅本忠士 西郷和彦 リボヌクレオシド誘導体及びリボヌクレオチド誘導体
特願 2003-310589 PCT/JP2004/002533

氏 名 梅本 忠士

II (2) 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文

(共同研究者(全員の氏名)、題名、発表した学会名、場所、年月を記載)

梅本 忠士・和田 猛・西郷 和彦, 1-(2-シアノエトキシ)エチル基を 2'-水酸基の保護基とした RNA 合成法の開発, 日本化学会第 83 春季年会, 2003 年 3 月, 東京

梅本 忠士・和田 猛・西郷 和彦, 1-(2-シアノエトキシ)エチル基を 2'-水酸基の保護基とした RNA 合成法の開発, 第 13 回アンチセンスシンポジウム, 2003 年 12 月, 大阪

梅本 忠士・和田 猛 1-(2-シアノエトキシ)エチル基を 2'-水酸基の保護基とした RNA の化学合成, 第 31 回核酸化学シンポジウム, 2004 年 11 月, 東京