

**【目的】** DNA/RNA は、アデニン (A)、シトシン (C)、グアニン (G)、チミン (T)、ウラシル (U) といった核酸塩基を有するが、生体内の核酸には、それらの塩基が修飾や損傷を受けた非標準な構造を有するものが多数存在する。例えば、最も発生頻度が高い酸化損傷塩基である 8-オキソグアニン (8-oxo-G) は、G が代謝過程で発生する活性酸素種 (ROS) と反応することで生成する。8-oxo-G は複製時に変異を惹起し、細胞死や突然変異を誘発するため、生体にはこの損傷を元に戻す修復機構が備わっている。しかし、核やミトコンドリアに 8-oxo-G が蓄積すると、老化やがん、神経変性などの原因となる。8-oxo-G の疾患との関連や、生体内での役割を調べるために、これまでに様々な 8-oxo-G の検出法が開発されている。しかし、抗体や DNA 修復酵素を利用した既存法では、低い基質特異性や、配列や二次構造などの周辺環境の影響を受けるといった問題がある。これらの問題の解決策として筆者は、抗体・酵素のような巨大分子による 8-oxo-G の構造認識に頼るのではなく、8-oxo-G が持つ固有な反応性を目掛けた選択的修飾法を利用することを着想した。そこで、DNA 上での 8-oxo-G の発生位置を特定するシーケンシングへの応用を目的に、8-oxo-G 選択的な化学修飾法の開発に着手した。

**【方法】** 8-oxo-G は他の核酸塩基に類似した官能基や環構造を持つが、標準的な核酸塩基の中で最も酸化されやすい G よりも、さらに低い酸化電位を持つことが知られている (G : +1.29 V、8-oxo-G : +0.74 V vs NHE)。この酸化されやすい化学的性質を利用して、光レドックス触媒による一電子酸化を経由した 8-oxo-G の選択的な化学修飾を検討した。具体的には、8-oxo-G の一電子酸化と脱プロトン化によって生成する窒素ラジカル中間体をアルケンで捕捉するというアプローチを検討した。

**【結果】** モデル基質として 8-oxo-G を有するジヌクレオチドを化学合成し、光反応の反応条件を検討した。その結果、窒素ラジカル中間体と反応するアルケンとしてアリル TEMPO を用いた際に、目的物の生成を LC/MS によって確認した (収率 < 26%)。

#### 光レドックス触媒を用いた DNA 中の 8-oxo-G の化学修飾

