

細胞膜透過性を指向する含フッ素オリゴヌクレオチドの合成と評価

(東大院工¹・AGC(株)²) ○渡邊 ほんの香¹・相川 光介¹・森廣 邦彦¹・岡本 晃充¹・岡添 隆^{1,2}

Synthesis of fluorine containing oligonucleotides for cell membrane permeability and their assay (¹Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, ²Material Integration Laboratories, AGC Inc.) ○Honoka Watanabe,¹ Kohsuke Aikawa,¹ Kunihiko Morihiko¹, Akimitsu Okamoto¹, Takashi Okazoe^{1,2}

Oligonucleotides (ONs) have been widely used as antisense DNA and siRNA in medicinal applications. However, the application of natural ONs as a drug is not enough so far due to inefficient cellular uptake ability, and thus, they are difficult to work in the cell. Under this background, we synthesized ONs with perfluoroalkyl (R_F) groups bearing high cell membrane affinity and investigated their cell membrane permeability. Furthermore, we investigated the effects of differences in the structure and number of R_F groups on the cell membrane permeability.

Keywords : Nucleic acid; Cell membrane permeability; Perfluoroalkyl structure

核酸医薬品は、アンチセンスや siRNA などの種類があり、従来治療が難しかった疾患の治療薬として注目を集めている。しかし、天然の核酸は細胞膜透過性が低いため、細胞内で作用することが難しい。そのため、細胞膜を透過させる種々の手法が考案されているが、いまだ効率が不十分である^[1]。一方、ペルフルオロアルキル基 (R_F 基)は、細胞膜に親和性をもつことが知られている^[2]。そこで、本研究では、細胞膜透過性を向上させるために R_F 基を導入したオリゴヌクレオチドを合成し、その細胞膜透過性を評価した。

C_8F_{17} 基をもつ核酸として、DNA-Teflon (Fig.1 $R_F = C_8F_{17}$)と呼ばれる分子が知られているが^[3]、この分子は核酸医薬に応用するうえで重要となる細胞膜透過性については調べられていない。そこで、HeLa 細胞を用いて細胞膜透過性の評価を行ったところ、DNA-Teflon は、 C_8F_{17} 基を持たない通常のオリゴヌクレオチドに比べて5倍程度高い細胞膜透過性をもつことを、フローサイトメトリーにより確認した。一方で、DNA-Teflon の C_8F_{17} 基を、より短い C_4F_9 基や、ペルフルオロエーテル基へと置き換えた分子では、 C_8F_{17} 基ほどの細胞膜透過性は見られなかった。また、主鎖骨格に R_F 基を有する α TNA (acyclic threoinol nucleic acid)^[4](Fig.2)についてもその細胞膜透過性の評価を行ったので併せて報告する。

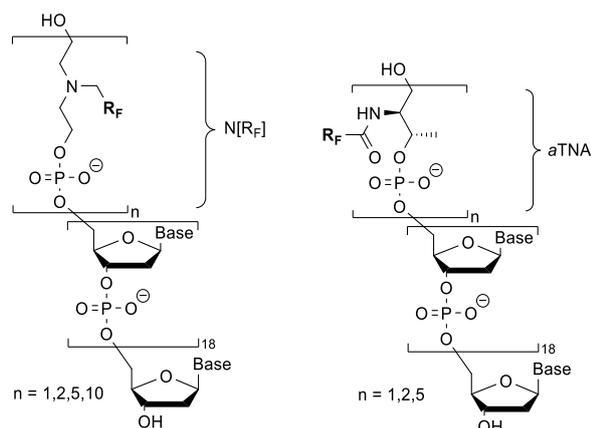


Fig. 1 DNA-Teflon

Fig. 2 Oligonucleotide containing α TNA

References: 1) Amiji, M. *et al. Expert Opin. Drug Deliv.* **2018**, *15*, 629–640; 2) Metelev. V. *et al. Theranostics* **2017**, *7*, 3354–3368; 3) de Rochambeau, D. *et al. Polym. Chem.* **2016**, *7*, 4998–5003; 4) Asanuma, H. *et al. Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14151–14158.