

低酸素細胞内で駆動するニトロベンジル基を備えた人工核酸

(青山学院大理工) ○前原大悟・菊池拓人・西原 達哉・田邊 一仁

Oligodeoxynucleotides bearing nitrobenzyl groups that functioned in hypoxic cells

(College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University)

○Machara Daigo, Takuto Kikuchi, Tatsuya Nishihara, Kazuhito Tanabe

Nucleic acid drugs have been actively designed and developed. However, low cell membrane permeability and low accumulation characteristics in diseased cells and tissues have been identified as challenges for nucleic acid drugs.

In this study, we developed artificial nucleic acids that selectively accumulated in hypoxic cells. We designed and synthesized oligodeoxynucleotides (ODNs) with multiple alkylated nitrobenzyl groups at 5'-end (N-ODN). N-ODNs formed aggregates that were degraded through the reduction by cellular nitroreductase under hypoxic conditions. Cellular experiments revealed that N-ODN were smoothly taken into hypoxic cells. Thus, N-ODNs will be promising as functional nucleic acids, which act in hypoxic cells. Currently, we are attempting to selectively regulate genes in hypoxic cells.

Keywords: Oligodeoxynucleotides, Hypoxic cells, Nitrobenzyl groups

近年、遺伝子レベルで治療可能な核酸医薬品が次世代医薬品として注目されている。しかし、核酸医薬品には、低い細胞膜透過性と病的細胞・組織への集積特性の改善が課題として指摘されている。

本研究では、固形がんの特徴的に発生する低酸素細胞に選択的に集積し、駆動する核酸医薬品の創出を目指し、DNA オリゴマーの化学修飾に取り組んだ。具体的には、低酸素細胞内で活性を発現するニトロリダクターゼ(NR)の還元反応を活用することとした。NR によって除去されるニトロベンジル基を備えたチミジン(d^{NBT})を設計し、DNA オリゴマーに導入した (NB-ODN, Figure 1)。NB-ODN は d^{NBT} を疎水部、DNA を親水部とする会合体を形成し、低酸素細胞内に速やかに取り込まれた。続いて、細胞内で還元され、無置換 DNA となった結果、細胞内に蓄積した。一方、有酸素細胞においても NB-ODN は会合体形成を経て取り込まれたが、還元されなかったため、自発的に細胞外に排出された。このような経緯を経て、NB-ODN は低酸素細胞に選択的に蓄積した(Figure 2)。現在、低酸素細胞における選択的な遺伝子制御を試みている。

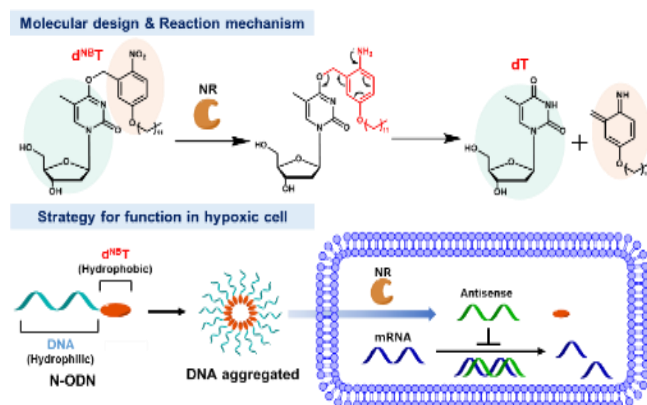


Figure 1. Selective accumulation of NB-ODNs in hypoxic cells

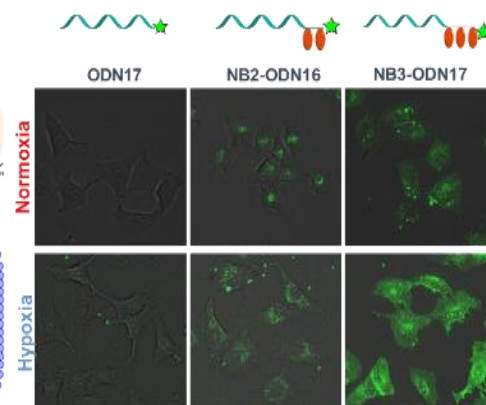


Figure 2. Cellular uptake of NB-ODNs