

## 低酸素細胞で選択的に活性化される両親媒性オリゴヌクレオチドの合成と機能

(青山学院大理工) ○前原大悟・菊池拓人・西原 達哉・田邊 一仁

Synthesis and function of amphiphilic oligonucleotides selectively activated in hypoxic cells (*College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University*) ○Maehara Daigo, Takuto Kikuchi, Tatsuya Nishihara, Kazuhito Tanabe

Tumor tissues are known to become hypoxic due to their rapid growth of the tumor. We have developed artificial nucleic acids driven by nitroreductase (NR), which is activated in hypoxic cells. In this study, we synthesized oligodeoxynucleotides (N-ODNs) bearing thymidine derivatives ( $d^{NB}T$ ) containing nitrobenzyl groups that can be removed by the reduction reaction of NR. In this presentation, we will report the synthesis and properties of N-ODNs.

The synthesis of  $d^{NB}T$  was outlined in Scheme 1. Thymidine derivatives with nitrobenzyl group was introduced into ODNs by phosphoramidite method. The enzymatic reduction of N-ODN revealed that the removal of nitrobenzyl group to form native ODNs occurred under hypoxic conditions in a selective manner. These results suggest that N-ODN can be activated in hypoxic cells.

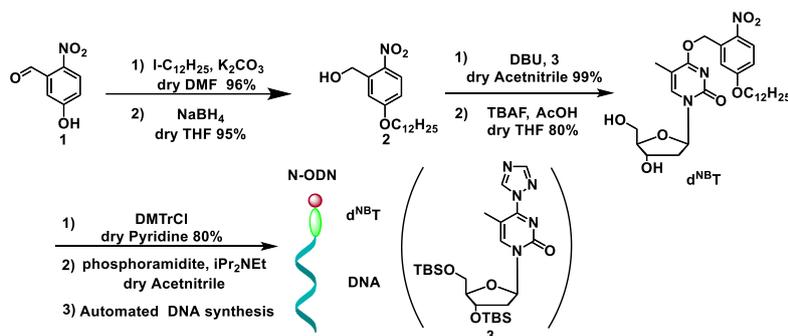
*Keywords: Drug Delivery System; Oligodeoxynucleotides; Amphiphilic molecules*

固形がんが発生する低酸素細胞は難治療性の病的細胞として知られる。我々は低酸素細胞で活性化しているニトロリダクターゼ(NR)の作用を経て駆動する人工核酸の開発を進めている。今回、NRの還元反応によって除去可能なニトロベンジル基を含むチミジン誘導体( $d^{NB}T$ )を合成し、DNAに導入した。得られた修飾DNA(N-ODN)の還元反応特性を調べたので報告する。

$d^{NB}T$ の合成はScheme 1に従って実施した(Scheme 1)。フェノール誘導体1を出発物質として、アルキル化、還元を経てニトロベンジルアルコール2を得た。続いて、トリアゾール化チミジン3と縮合し、さらに保護基を除去して $d^{NB}T$ へと誘導した。最後に水酸基をDMTr化した後、DNA自動合成機でDNAオリゴマーへ組み込んだ。

次に、得られたDNA(N-ODN)の酵素による還元反応を調べた(Figure 1)。

N-ODNにNADH, NRを添加し、低酸素条件下で2時間インキュベートしたところ、無置換DNAが収率40%で得られた。一方、有酸素条件下で同様の実験を行ったが、無置換DNAの生成収率は24%に抑制された。これらの結果は、N-ODNが低酸素細胞内で活性化され得ることを示唆している。現在、生体内環境で評価を行っており、併せて報告する。



Scheme 1. Synthesis of ODNs bearing  $d^{NB}T$

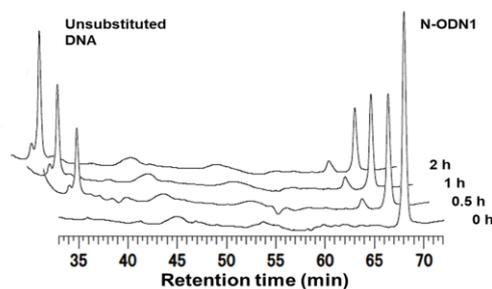


Figure 1. Enzymatic reduction reaction of N-ODN