

## 標的依存性 i-motif を備えた四面体 DNA の開発と応用

(青山学院大理工) ○黒住結生・西原達哉・田邊一仁

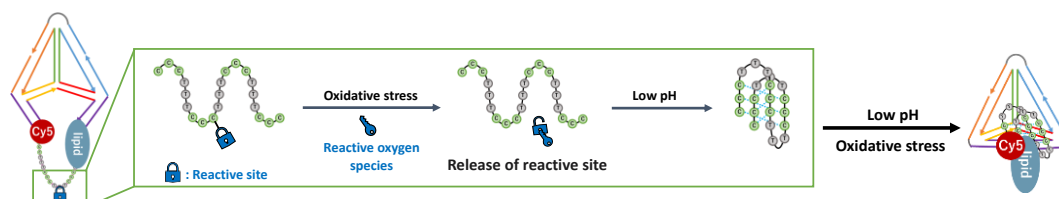
Development and application of target responsive tetrahedral oligodeoxynucleotide with i-motif structure. (*Collage of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University*) ○Yui Kurozumi, Tatsuya Nishihara, Kazuhito Tanabe

Tetrahedral DNA have been employed for the DDS because of its high stability. Although the tetrahedral DNA can recognize the tumor tissue by incorporating the functional molecules such as the DNA aptamer, it is difficult to control the ability to recognize the target cell depending on the microenvironment. In this study, we attempted aimed to develop tetrahedral DNA that accumulate in tumor cells by controlling their hydrophobicity through target-responsive i-motif formation. Indeed, we found that the DNA labeled with dimethoxybenzyl (DMB) group, which is released from DNA by the reaction with hydroxyl radicals, inhibited the formation of the quadruplex structure. In this presentation, we will report on the design and synthesis of target-responsive tetrahedral DNA by using DMB-labeled i-motif.

**Keywords :** *i-motif; cell recognition*

DNA 四面体は、生体内における安定性に優れ、DDS への応用をはじめとして、様々な応用がなされている。例えば、DNA 四面体にアプタマーや疎水性ドメインを導入することにより、標的細胞選択的な認識が実現されている。一方で、DNA 四面体の細胞集積性を外部環境依存的に制御することは難しく、その解決策が求められている。

そこで、本研究では、がん組織の周辺環境因子に依存し、細胞集積性が変化する特性を DNA 四面体に付与することを検討した。がん組織は、低酸素、弱酸性、酸化ストレスなど特徴的な微小環境を形成する。これまでに我々は、i-motif 形成に伴う疎水性構造の近接を利用することで、弱酸性環境下において、DNA 四面体の細胞への集積性が向上する現象を見出してきた。更なる機能性付与に向け、弱酸性条件に加え、酸化ストレスの2条件が揃った際に、細胞集積性が向上する設計に試みた (Figure 1)。具体的には、i-motif 配列のリン酸部位に対して、活性酸素種との反応性部位を導入し、反応前後での i-motif 形成能を変化させる分子設計となる。実際に、ヒドロキシラジカルに対する反応点であるジメトキシベンジル (DMB) 部位を複数個導入することにより、i-motif 形成能が阻害されることを確かめた。現在、DMB 修飾 i-motif を導入した四面体による細胞集積性制御に向けた検証を進めており、本発表ではそれらの詳細について、報告する。



**Figure 1.** Tetrahedral DNA using DMB labeled i-motif to accumulate on the cell surface under the condition of low pH and oxidative stress.