

低酸素細胞蓄積性ニトロベンジル基修飾 DNA オリゴマーの機能開拓

(青山学院大院理工¹⁾) ○金山 愛里¹・前原 大悟¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Function of nitrobenzyl group-tethered oligodeoxynucleotides with hypoxic cell accumulation properties (¹College of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University) ○Airi Kanayama,¹ Daigo Maehara,¹ Tatsuya Nisihara,¹ Kazuhito Tanabe,¹

Recently, we have shown that oligodeoxynucleotides (ON-ODNs) with o-nitrobenzyl groups on thymidine base tend to accumulate in hypoxic cells. In this study, the position of the nitro group on aromatic ring was changed to the para position, and changes in accumulation properties in hypoxic cells were investigated. PN-ODN and ON-ODN were hybridized with fluorophore-labeled complementary strands and administered to A549 human lung cancer cells, that were cultured under hypoxic or aerobic conditions. Bright fluorescence emission was observed in both PN-ODN and ON-ODN-administered hypoxic cells. In comparison, the emission intensity of PN-ODN was stronger than that of ON-ODN, indicating that PN-ODN tends to accumulate in hypoxic cells in a selective manner. In this presentation, we will report the preparation, reaction characteristics and function of modified ODNs in hypoxic cells.

Keywords : Nucleic acid; Hypoxic cells; Nitroreductase; DNA aggregates; Amphiphilic oligonucleotides

固形がんでは急速な細胞増殖と血管形成の不均衡から低酸素細胞が生じる。この低酸素細胞はがんの悪性化の一因になると同時に治療抵抗性があるため治療法の確立が求められている。当研究グループではアルキル基を備えた o-ニトロベンジル基を修飾した DNA オリゴマー(ON-ODN)が同細胞に蓄積する性質を持つことを明らかにしてきた。本研究では、ニトロ基の位置をより反応性が高い p 位¹に変更した DNA(PN-ODN)を合成し、その反応性および機能を調べた。

合成した PN-ODN と ON-ODN を蛍光色素で標識した相補鎖と二重鎖形成させた後、低酸素と正常酸素で培養したヒト肺がん細胞 A549 に投与した。その結果、PN-ODN、ON-ODN とともに低酸素細胞で強い蛍光が観察できた。また発光強度を比較した結果、PN-ODN を投与した場合により強い発光が観察されたことから、PN-ODN の方が低酸素細胞に蓄積しやすいことが示唆された。本発表では、DNA オリゴマーの低酸素細胞内での遺伝子制御および殺細胞効果について報告する予定である。

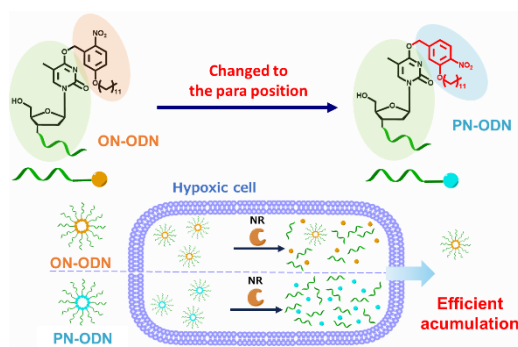


Figure 1 Molecular design of nitrobenzyl substituted ODNs and accumulation in hypoxic cells.

1) S. M. Hecht et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 37, 12009–12012