

DNA 会合体を用いた低酸素細胞への機能分子送達手法の開発

(青山学院大院理工¹) ○望月 大輔¹・水谷 美優¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹
 Development of a method for delivering functional molecules to hypoxic cells using DNA aggregates. (¹*Aoyama Gakuin University*) ○Daisuke Mochizuki,¹ Miu Mizutani,¹ Tatsuya Nishihara,¹ Kazuhito Tanabe¹

We have reported that DNA aggregates consisting of amphiphilic DNA oligomers with high cell membrane permeability can be applied to deliver functional molecules to cells. Recently, by introducing nitrobenzyl-modified thymidine derivatives (d^{NT}) into DNA aggregates, we have shown that DNA aggregates selectively accumulate in hypoxic cells.

In this study, we attempted to deliver functional molecules into hypoxic cells using these properties of DNA aggregates. We synthesized a fluorophore-tethered Hoechst molecule (Hoechst-FAM) and complexed it with the DNA aggregate. Cellular experiments revealed that complex with Hoechst-FAM was selectively taken in hypoxic cells. Thus, we succeeded in transporting functional molecules to hypoxic cells by using Hoechst molecule.

Keywords : *Hypoxic cell; Hoechst molecule; DNA aggregate*

我々の研究グループは、細胞に機能分子を送達する手法として、両親媒性 DNA オリゴマーから成る DNA 会合体が応用可能であることを報告してきた。また近年、ニトロベンジル基を修飾したチミジン誘導体 (d^{NT}) を DNA オリゴマーに導入することで、DNA 会合体を低酸素細胞に選択的に蓄積させ得ることを明らかにした。これにより、機能分子の低酸素選択的な送達が可能となり得る。本研究では、DNA 会合体のこれら機能を活用して、多様な分子を低酸素細胞に送達することを目指した。具体的には、DNA 結合特性を持つ分子を用いて、機能分子を制限無く低酸素細胞へ送達する手法の開発に取り組んだ。すなわち、DNA 会合体を構成する DNA 二重鎖のマイナーグループに機能分子を結合し、会合体の細胞膜透過性を用いて、低酸素細胞への送達を試みた。

DNA 結合特性を持つ Hoechst に蛍光色素 FAM を導入した誘導体(Hoechst-FAM)を合成し、d^{NT} を備えた DNA 会合体と複合化した。得られた複合体を酸素濃度の異なるヒト肺がん細胞 A549 に投与したところ、速やかに細胞に取り込まれ、FAM の強い発光が低酸素細胞内から観察された。すなわち、低酸素細胞へ機能分子となる蛍光色素を運搬することに成功した。

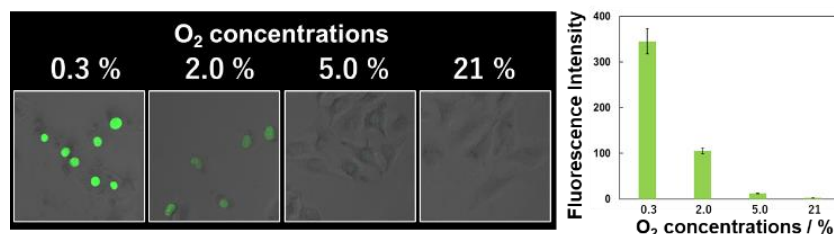


Figure 1. Confocal images and fluorescent intensity in A549 cells. The A549 cells incubated with DNA aggregates with Hoechst molecule bearing FAM fluorophore under different O₂ concentrations (0.3, 2.0, 5.0, 21%).