

疎水性官能基を持つ Hoechst 誘導体の合成と DNA の細胞内送達への応用

(青山学院大学大学院¹⁾ ○永澤 侑也¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Preparation of Hoechst derivatives bearing hydrophobic alkyl chain and their applications to cellular uptake of DNA (¹Graduate School, Aoyama Gakuin University) ○Yuya Nagasawa,¹ Tatsuya Nishihara,¹ Kazuhito Tanabe,¹

For the realization of next-generation gene therapy, we need technology to deliver long-chain DNA into cells safely and easily. We have previously developed a method to confer delivery capability by simply mixing DNA with Hoechst, a DNA-binding molecule modified with hydrophobic groups. However, conventional derivatives with only alkyl chains could deliver short DNA but failed to achieve cellular uptake of long-chain DNA. To solve this problem, we designed and synthesized new derivatives incorporating aromatic rings or PEG chains. Our results showed that the novel Hoechst derivative modified with an alkyl chain via a PEG spacer successfully achieved cellular delivery of 2500 bp DNA. This success is likely because the PEG chain improved the aqueous solubility and stability of the complexes, facilitating the compact condensation of long-chain DNA. In this presentation, we will focus on expanding this design strategy to longer nucleic acids and plasmid DNA, alongside detailed analysis of the delivery mechanisms.

Keywords : Hoechst; Intracellular delivery; DNA

次世代医療である遺伝子治療の実現に向け、長鎖 DNA を細胞内へ安全かつ簡便に届ける技術が求められている。これまでに当研究グループでは、DNA 結合分子 Hoechst に疎水基を導入し、DNA と混合するだけで送達能を付与する手法を開発してきた。しかし、従来のアルキル鎖のみを導入した誘導体では、短鎖 DNA の送達は可能である一方、2000bp を超える鎖長の DNA では細胞内取り込みが見られないという課題があった。本研究ではこの課題を解決するため、疎水性及び親水性に変化を加え、芳香環や PEG 鎖を導入した Hoechst 誘導体を設計・合成した。評価の結果、PEG 鎖を介してアルキル鎖を修飾した新規誘導体が、2500bp の長鎖 DNA の細胞運搬材として駆動することを見出した。これは、PEG 鎖が複合体の水溶性と安定性を向上させ、長鎖 DNA の凝縮を助けたためと考えられる。本設計指針に基づき、さらなる長鎖核酸やプラスミド DNA への適用拡大と送達メカニズムの詳細な解析についても併せて報告する予定である。

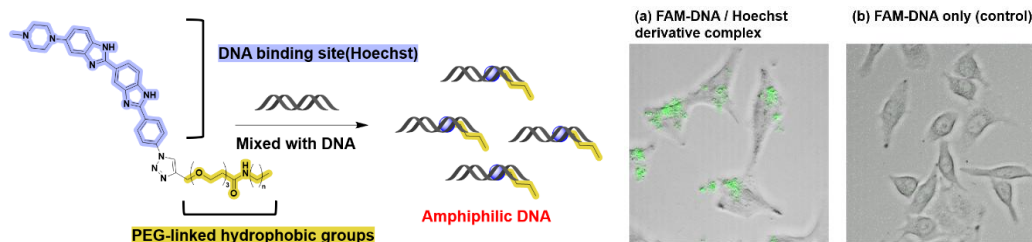


Figure 1. Complex formation of Hoechst molecule and double-stranded DNA