

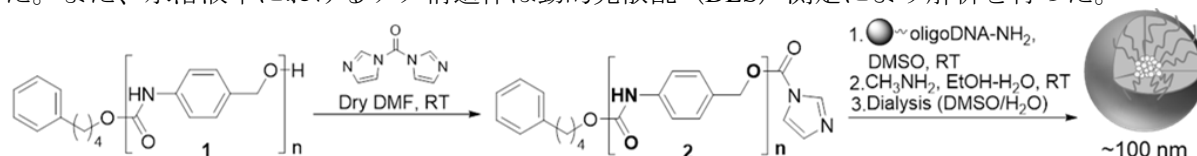
自己崩壊性ポリ(カルバメート)-DNA コンジュゲートの精密合成と DNA 密生型ナノ構造体の調製

¹東理大院基礎工, ²東理大基礎工教養

○福本汐音¹, 川出茉実¹, 木村和徳¹, 秋山好嗣², 菊池明彦¹

【緒言】ナノ粒子上で形成される核酸密生層は、均一溶液系の核酸にはない特異物性を示すため、基礎と応用の双方で興味を持たれている[1]。例えば、コアマテリアルを金ナノ粒子とした DNA 密生型金ナノ粒子は、酵素分解に対する DNA 鎖の安定性を増大させるだけでなく、細胞毒性や免疫原性を回避することが期待できる[2]。さらに、高い細胞取り込みを達成できることから、DNA 密生型金ナノ粒子は核酸の有用なキャリアとみなせる[3]。一方で、*in vivo* における核酸デリバリーの達成においては、さらなる安全性とキャリアからの核酸の高い徐放性が求められている。そこで、本研究では、自己崩壊性高分子として知られるポリ(カルバメート)(PC)誘導体[4]とオリゴ DNA からなるコンジュゲート(PC-oligoDNA)を合成し、その自己組織化により自己崩壊性を有する DNA 密生型ナノ構造体の作製を目的とした。

【実験】PC-oligoDNA を得るために、末端に水酸基を有する PC 誘導体 (1) [4]のカルボニルイミダゾール化 (CI 化) を行った。N₂ 雰囲気下、脱水 DMF に溶解させたポリマー1 (重合度 26) を carbonyldiimidazole と反応させ (25 °C, 3h)、メタノール沈殿と減圧乾燥にて白色粉末の CI 化ポリマー (2) を得た。次に、DMSO 中で担体固定化オリゴ DNA (17 塩基) とポリマー2 の固相反応 (室温、24 時間) およびその後の脱保護反応 (室温、12 時間) により PC-oligoDNA を合成した。得られた PC-oligoDNA を DMSO に溶解し、透析膜 (分画分子量: 1,000) に移した後、純水に対して 24 時間の透析からナノ構造体を形成させた。すべての化合物は、¹H-NMR により構造を同定した。また、水溶液中におけるナノ構造体は動的光散乱 (DLS) 測定により解析を行った。



Scheme 1. Preparation of self-assembled nanoparticles comprised of a dense DNA shell surrounding a self-immolative poly(carbamate) derivative core.

【結果と考察】アミノベンジル骨格を有する PC 誘導体は、末端基が加水分解されると 1,6-脱離反応を起こし、末端から順次モノマーをリリースする自己崩壊性を有する。このような特徴をもつポリマー1の末端水酸基を CI 化したところ、ポリマー2を収率 30%で得た。¹H-NMR スペクトルにおける各ピークの積分強度比を用いた CI 基の末端導入率は、73%と算出された。得られた CI 化ポリマー2とアミノ基を末端に有するオリゴ DNA とのコンジュゲートは、精製後、*in situ* による自己組織化を試みた。DLS 測定により、透析後の水溶液には、流体力学的直径が 107 nm (多分散度:0.085) のミセルの存在が確認されたことから、DNA 密生層を有する均一なナノ構造体を得ることに成功した。今後、光応答性を PC 誘導体に付与することで、光制御に立脚した高効率な核酸デリバリーの達成が期待される。

【参考文献】 [1] R. B. Mokhrari *et al.*, *Oncotarget*, **2017**, 8, 38022. [2] A. Ibricevic *et al.*, *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.*, **2013**, 9, 912. [3] D. A. Giljohann, *et. al.*, *Nano Lett.*, **2007**, 7, 3818. [4] A. Sagi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5434.

Solid-Phase Synthesis of Self-Immolative Poly(carbamate)-OligoDNA Conjugates and Their Self-Assembly

Shione FUKUMOTO¹, Mami KAWADE¹, Kazunori KIMURA¹, Yoshitsugu AKIYAMA², and Akihiko KIKUCHI¹

¹Dept. Mater. Sci. & Technol., Tokyo Univ. of Sci. ²Fac. Indust. Sci. & Technol., Tokyo Univ. of Sci.

²Tel: +81-1377-2-2803, E-mail: yoshitsugu.akiyama@rs.tus.ac.jp