

ケージドグアニン四重鎖リガンドの創製と活性評価

○中村 貴大^{1,2}, 飯田 圭介^{1,2}, 寺 正行¹, 新家 一男³, 清宮 啓之², 長澤 和夫¹
 (1東京農工大院工, 2がん研化療センター, 3産総研)

【目的】グアニン四重鎖 (G-quadruplex または G4) は、グアニン豊富な核酸において形成される特異な立体構造であり、テロメア長の調節や遺伝子の転写、翻訳に関与すると考えられている。特に、ガン細胞のテロメアにおいて G4 が安定化されると、テロメア結合タンパクの脱離によりガン細胞がアポトーシスへと誘導される。我々はこれまでに、G4 を安定化する大環状ヘキサオキサゾール (6OTD) リガンドを報告している¹。本研究では、6OTD の側鎖に光分解性官能基を導入した、ケージド G4 リガンドを創製し、そのガン細胞に対する生物活性を評価した。

【方法・結果】2 のフェノール性水酸基に Nitroveratryl 基 (Nv 基) を導入することでケージド G4 リガンド 1 を合成した。そこで 1 について、光制御によるテロメア G4 形成を種々評価した (FRET 融解実験²、CD、EMSA、TRAP、MTT 試験)。その結果、1) 1 は G4 を誘起しない、2) 1 の Nv 基は、光照射を行うことで速やかに脱保護され 2 へと変換される、3) 1 の光反応により生じた 2 は G4 を誘起・安定化する、4) テロメラーゼによるテロメア伸長反応およびガン細胞の増殖が、1 の光照射により阻害される、ことを見いだした。

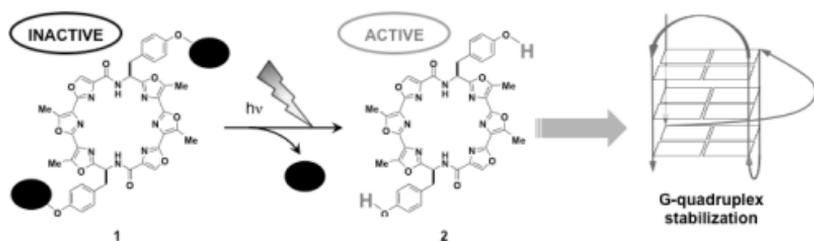


Figure 1. G4安定化の光制御の模式図