

29K-am02

DNA ポリメラーゼ β 選択的阻害活性を有する小分子ペプチドミメティクスの構造活性相関研究

○宮崎 杏奈^{1,2}, 伊藤 梨紗¹, 榎本 章¹, 津田 裕子^{1,2}, 栗山 磯子³, 吉田 弘美³, 水品 善之^{2,3} (1神戸学院大薬, 2神戸学院大ライフサイエンスセ, 3神戸学院大栄養)

【目的】当研究室では、ソマトスタチン-14 由来のさまざまな小分子ペプチドミメティクス (X-Tyr-D-Trp-Y) を開発し、それらの強力な抗腫瘍活性および細胞膜透過性について明らかにしてきた。その中で、C 末にナフチルアミド基を有する化合物は、抗腫瘍活性はほとんどなかったものの、DNA ポリメラーゼ (pol) α , β , λ および κ を阻害した。pol (39 kDa) は、DNA 複製や修復等に関与する DNA 合成酵素群であり、その分子種選択的阻害剤は、抗炎症剤や抗ガン剤としてだけでなく、各分子種の未知の機能解明にも役立つと期待される。中でも pol β は DNA 修復・組換えに関与する分子種で最小分子量の pol であることから阻害剤探索の格好のターゲットといえる。そこで本研究では、pol β 選択的阻害剤の開発を目指し、ナフタレン骨格を基盤とした小分子ペプチドミメティクス阻害剤の開発およびそれらの活性について評価した。

【方法】親化合物である Boc-Tyr-D-Trp-1-naphthylamide を基本骨格とし、(i) Tyr-D-Trp 配列の有意性を検証するため、それらを脂肪族アミノ酸に置換した。また、(ii) pol β における作用部位として報告されている疎水性ポケットに着目し、D-Trp をさまざまな疎水性および酸性アミノ酸で置換した。さらに、(iii) DNA におけるリン酸エステル部位を擬する目的で、N 末にスルホニル基を導入した。

【結果および考察】今回検討した化合物のうち、D-Trp を Ile や Phe で置換した化合物は pol β のみを選択的に強く阻害した。また、これらはヒト大腸ガン細胞 (HCT116 細胞) に対しても有効な抗腫瘍活性を示した。さらに、Ile で置換した化合物はアルキル化剤である MMS (メチルメタンサルホン酸) と併用するとその効果が増強したことから、優れた抗ガン剤補助薬としても期待が高まる。