

28amA-533

フェノール性水酸基を側鎖に有する大環状ヘプタオキサゾールの合成とグアニン四重鎖との相互作用解析

○大竹 輝美¹, 飯田 圭介¹, 中村 貴大¹, 清宮 啓之², 長澤 和夫¹(¹東京農工大院工, ²がん研・がん治療セ・分子生物治療)

【目的】グアニン4重鎖(G4)はグアニンの豊富な核酸配列において形成される特殊な高次構造である。細胞内でG4構造が安定化されることで、がん細胞が細胞老化やアポトーシスへ導かれることが示唆されている。したがって、G4を安定化する化合物(G4リガンド)は、新たながん分子標的治療薬としての応用が期待されている。これまで私達は、天然由来のG4リガンドtelomestatin¹⁾をリードとして、6つのオキサゾール環を有する大環状化合物(6OTD)を合成し、これらがG4構造を安定化することを報告してきた²⁾。特に、6OTDの側鎖部分に、フェノール性水酸基を導入したY2H2-6(M)OTD(1)が、高いG4安定化能とがん細胞増殖抑制活性を有するを見いだした³⁾。さらにオキサゾール環を7つ有するLIH1-7OTD(2)は、テロメラーゼ活性やがん細胞増殖を強力に阻害することを明らかにした⁴⁾。そこで本研究では、さらなるこれらの活性の向上を指向し、側鎖にフェノール性水酸基を有するY1H1-7(M)OTD(3)の合成及び活性評価を行った(Figure 1)。

【方法・結果】L-Tyrosine及びL-Serineを出発原料とし、これまで開発した手法を基盤に鎖状ヘキサオキサゾールを合成した。その後、分子内アミド縮合により環状ヘキサオキサゾールとし、3工程で得られるエナミド部位を塩基性条件下でオキサゾール化することで、Y1H1-7(M)OTD(3)を得た。3の活性についても併せて報告する。

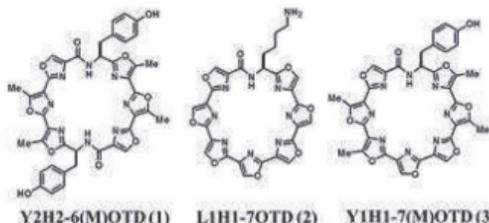


Figure 1. Y2H2-6(M)OTD, LIH1-7OTD 及び Y1H1-7(M)OTD の構造