

# 23N-pm01S

ヌクレオチド除去修復阻害活性を有する低分子化合物の同定

○福本 唯<sup>1</sup>, 宮崎 由里圭<sup>1</sup>, 上田 将信<sup>1</sup>, 松浦 道教<sup>1</sup>, 若杉 光生<sup>1</sup>, 松永 司<sup>1</sup> (<sup>1</sup>金沢大学  
大院医薬保)

【背景・目的】ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair ; NER) は、太陽光中の紫外線で生じるピリミジン二量体や環境中の化学物質で生じる塩基付加体等の多様な DNA 損傷を取り除く機構である。ヒト細胞内における NER 反応のメカニズムは複雑であり、全容の理解には至っていない。当研究室では、少ない細胞数で多検体解析が可能な新たな DNA 損傷検出法 (M-CINUP) を開発し、化合物ライブラリーをスクリーニングして NER 阻害化合物を同定することで、メカニズム解析に役立てるアプローチを展開している。今回、新たな NER 阻害化合物を見出し、その作用機序を解析したので報告する。

【方法】スクリーニング化合物は金沢大学がん進展制御研究所の天然化合物ライブラリーを用いた。細胞内 NER 反応の評価は、紫外線誘発 DNA 損傷の 6-4 光産物 (6-4PP) に対する特異抗体を用いた M-CINUP 法および ELISA 法を用い、NER 因子の細胞内動態は免疫染色法とウェスタンブロッティング法を用いて調べた。

【結果・考察】M-CINUP を用いたスクリーニングの結果から、細胞内 NER 反応を阻害する新規化合物を同定した。化合物は短時間の前処理で NER を顕著に阻害し、損傷認識を行う XPC および DDB2 の損傷部位への持続的集積や、損傷周辺の DNA 鎖の巻き戻しを行う TFIIH 中のサブユニット XPB の非集積を引き起こした。XPB の細胞内レベルに変化はない一方で、XPC および DDB2 は、化合物処理により翻訳後修飾を受ける可能性を示す結果が得られており、XPC や DDB2 の修飾が XPB の集積を阻害する可能性が示唆された。現在、この修飾物の同定を試みており、合わせて報告する予定である。