

論 文 要 旨

氏 名	福田晃
タイトル (日英併記)	Title : Substituent effects of cyclic naphthalene diimide on G-quadruplex binding and the inhibition of cancer cell growth タイトル：環状ナフタレンジイミド置換基の 4 本鎖 DNA 結合及び癌細胞増殖阻害における効果
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>染色体末端のテロメア反復配列を伸長する酵素テロメラーゼは、各種癌細胞の 80%以上で過剰発現を認めるため、癌化学療法の新たな標的となりうる。テロメア DNA 配列は 4 つのグアニン (G) 塩基が水素結合によって 4 本鎖 DNA (G4) 構造を形成するため、G4 構造に強く結合するリガンドはテロメラーゼ活性を阻害して抗腫瘍効果を発揮することが期待される。これまで様々な G4 リガンドが開発されてきたが、いずれも通常の 2 本鎖 DNA にも結合することが副作用の原因として問題とされる。最近、G4 リガンドの一つナフタレンジイミド (NDI) に大きな環状構造をとる置換基を付与することで 2 本鎖 DNA へのインターカレーション結合を阻害し、G4 構造への結合特異性の向上が期待できることがわかった。本研究では、異なる置換基を有する複数の環状リガンド (cNDI) を新たに作成し、置換基の違いが抗腫瘍効果に及ぼす影響を検討した。</p> <p>cNDI 誘導体として、アルキル基で連結した分子 (1)、リンカー中心部にジメチル基を導入した分子 (2)、シクロヘキササンで連結した分子 (3) およびベンゼン環をリンカー部に導入した分子 (4) を合成した。ヒトテロメア配列 TA-core と c-myc プロモーター領域ではハイブリッドおよびパラレルと呼ばれる異なる G4 構造が形成される。各配列由来オリゴヌクレオチドと cNDI 誘導体との相互作用を滴定型等温カロリメトリー (ITC) により比較したところ、異なる置換基によって両構造に対する結合選択性が大きく異なっていた。また、TRAP アッセイによるテロメラーゼ活性測定系を用いて各 cNDI 誘導体によるテロメラーゼ阻害能を比較したところ、(3) が最も大きな阻害効果を示し、G4 構造結合能と一致していた。次にヒト口腔扁平上皮癌由来細胞株 Ca9-22 の細胞増殖能における cNDI 誘導体の影響を比較したところ、G4 構造結合能およびテロメラーゼ活性阻害能の強さと増殖阻害効果の大きさは一致していた。さらに 3 の細胞増殖阻害能を、Ca9-22 と正常ヒト上皮角化細胞およびマウス骨髄細胞においてシスプラチンの効果と比較した。シスプラチンはいずれの細胞の増殖も同程度に抑制したのに対し、3 は正常細胞よりも Ca9-22 に対して強い増殖抑制能を示した。</p> <p>以上の結果は、置換基の違いで cNDI によるグアニン 4 重鎖微細構造の識別能を調節しうることを示唆している。また、cNDI 誘導体 (3) はハイブリッド型 G4 構造に強く結合してテロメア G4 構造を安定化させ高いテロメラーゼ阻害能を発揮するとともに、既存の抗癌剤よりも癌細胞に対する特異性の高い増殖抑制効果を示した。本研究により、G4 リガンドの置換基を検討することで癌細胞に選択性の高い新たな抗腫瘍薬を開発しうるということが明らかとなった。</p>	