



¹³C 鎖状ヌクレオシドを含む核酸による DNA メチル化阻害反応の反応性評価 Evaluating the inhibitory activity of nucleic acid containing an acyclic ¹³C nucleoside on DNA methylation

内海 翔平¹、佐藤 浩輔²、市川 聡¹ (¹北大院薬、²北医療大薬)

DNA のメチル化に代表される、エピジェネティクスはがん化に深く関与している。がん細胞では、しばしば DNA のメチル化亢進がみられるため、これを触媒する酵素である DNA シトシン 5-メチルトランスフェラーゼ (DNMT) はがん化学療法における有効な標的である。基質となる二本鎖 DNA を模倣した核酸配列中に、DNMT を阻害する部分構造を導入した人工核酸を外部から投与すれば DNMT を効果的に阻害できると考えられ、これまでに、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン (F¹³C) を含む二本鎖オリゴデオキシリボヌクレオチド (ODN) が、DNMT を不可逆的に阻害することが報告されている²⁾。その阻害機構は次のように考えられている (Figure 1)。まず、(1)DNMT により二本鎖 ODN 中の標的塩基配列が認識され、(2)F¹³C と相補鎖のグアニン (G) との水素結合を切断し、DNMT 中の反応部位へとフリップアウトさせ、(3)システイン残基による F¹³C 塩基 6 位への求核付加が進行し ODN F¹³C は DNMT を阻害する³⁾。しかし、その詳細は不明であり、F¹³C を含む二本鎖 ODN の DNMT 阻害機構を解明することは、DNMT 阻害核酸の理論設計指針を与える。著者らは、(2)のフリップアウトが平衡反応であることに着目し、この平衡反応が DNMT 阻害反応全体の反応性に与える影響について調べることにした。F¹³C の糖部は剛直なデオキシリボース骨格であるため、糖部に柔軟な鎖状の骨格を導入することで DNMT との反応性の検討を行うこととし、F¹³C の糖部 2' 位炭素原子を除去し、5'-3'間の距離を模倣した F¹³C-ac1 (1) を合成した。また、同様の原料から合成可能なさらに柔軟性の向上を指向した F¹³C-ac2 (2) も合成した。これらの化合物を ODN へと導入し、DNMT 阻害反応の反応性を検討したところ、ODN F¹³C の反応速度に比べ、ODN 1、ODN 2 の反応速度はそれぞれ 37、3.3 倍低下した。反応速度が低下した原因について考察するため、van't Hoff plot により二本鎖形成時の熱力学的パラメーターを算出したところエントロピー項が上昇し、計画通りにフリップアウトしやすくなったことが示唆された。しかし、CD スペクトルから、ODN の B 型二重らせん構造が崩れ、第一段階である DNMT による標的塩基配列の認識が低下したことが示唆された⁴⁾。これらの詳細は、ポスター発表にて報告する。

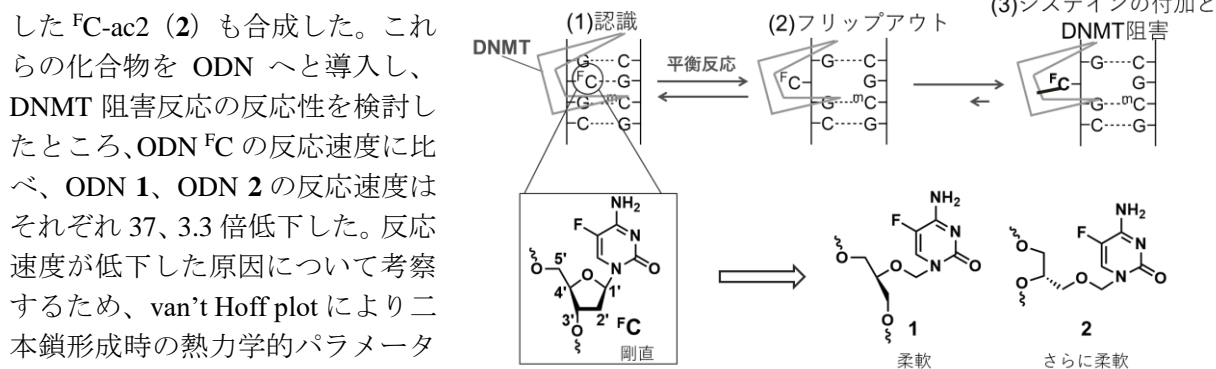


Figure 1. ODN F¹³C による DNMT 阻害機構と F¹³C 鎖状ヌクレオシド

しかし、CD スペクトルから、ODN の B 型二重らせん構造が崩れ、第一段階である DNMT による標的塩基配列の認識が低下したことが示唆された⁴⁾。これらの詳細は、ポスター発表にて報告する。

<参考文献>

- 1) a) Jones, P. A. *et al. Nature* **2004**, 429, 457-463. b) Robertson, K. D. *Nat. Rev. Genet.* **2005**, 6, 597-610.
- 2) Santi, D. V. *et al. Biochemistry* **1988**, 27, 5204-5210. 3) Christman, J. K. *Oncogene* **2002**, 21, 5483-5495.
- 4) Utsumi, S. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, in press.

発表者紹介

氏名 内海 翔平 (うつみ しょうへい)
所属 北海道大学大学院生命科学院
臨床薬学専攻
学年 博士課程 1 年
研究室 創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門

