

ホメオスタシスに干渉する核酸アナログの分子設計

助教授 山口 十四文

がん細胞は無限の増殖能を獲得し、また、ウイルス感染細胞はウイルスの支配によって代謝系が変えられている。がん細胞やウイルス感染細胞に認められるこのような異常な状態は、一過性のものではなくその状態が維持されている。これらの異常な状態は、がん細胞やウイルス感染細胞のホメオスタシスと捉えることができる。本研究プロジェクトでは、がん細胞やウイルスの増殖のために必須な「遺伝子複製」や「糖鎖生合成」のホメオスタシスを乱すような化合物の分子設計を行い、酵素や細胞レベルでそれらの化合物の効果を評価するとともに、作用機構について検討する。

1. ホメオスタシスに干渉する核酸アナログの分子設計と作用機構

(1) がん細胞のテロメア伸長を阻害するヌクレオシドアナログの分子設計

テロメラーゼは細胞に存在する逆転写酵素であり、がん細胞においては、テロメア長の維持に貢献している。本酵素の阻害剤感受性を調べると、ヒト免疫不全ウイルス 1 型逆転写酵素 (HIV-1 RT) との類似点が認められる一方、差異も認められた。たとえば、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジン 5'-トリリン酸 (AZTTP) は HIV-1 RT の強力な阻害剤であるが、テロメラーゼに対してはそれほど効果を示さなかった。本研究においては、まず、ヌクレオチド塩基部および糖部修飾ヌクレオチドの分子設計を行い、それらの効果を酵素レベルで Stretch PCR 法(1)を用いて検定する。候補化合物の検索後、対応するヌクレオシドが細胞レベルでテロメア長を短小化するかどうかを評価する。

(2) DNAポリメラーゼ α ファミリーの各分子種 (Pol α 、 δ 、 ϵ) に選択的なヌクレオチド阻害剤の分子設計

複製の中心を担う DNAポリメラーゼを相互識別するようなヌクレオチド阻害剤の獲得を目的とする。塩基部 2 位に疎水性置換基が存在する araATP アナログは Pol α 選択的阻害剤であった(2)。ここでは、親水性置換基を有するヌクレオチドアナログの効果を調べ、分子設計に活かす。(共同担当：実吉教授)

(3) 細胞レベルで制がん・抗ウイルス作用を有するヌクレオチド、糖ヌクレオチド誘導体の合成と評価

糖鎖生合成に関わるグリコシルトランスフェラーゼを阻害することによって制

がん、抗ウイルス活性が期待できる。UDPG アナログの分子設計と評価を行う。(担当：実吉教授)

2. 抗ウイルス剤の評価と作用機構の解明

ネコ免疫不全ウイルス(3)やネコヘルペスウイルスなどの動物のウイルスに対する生物活性の評価系を確立する。これらの系を用いて、抗ウイルス活性をヒトと動物間で比較し、ヒトのモデルとしての動物について、ペットや家畜などの動物に対するウイルス病の治療薬としての可能性について検討する。また、有効な化合物については、作用機構をあきらかにする。(担当：高橋教授)

3. 新規機能性人工核酸の合成と遺伝子機能解明への応用

アンチセンス核酸による標的遺伝子の機能の制御は、塩基配列に依存しているため、高い選択性が期待でき、普遍的な技術になり得ると考えられる(4)。そのための方法論の確立が望まれている。本プロジェクトではアミド結合型RNAの性質を利用して、アンチセンス核酸の分子設計をおこない、遺伝子機能制御物質としての有効性を検討する。(担当：岩瀬講師)

以上のように、ホメオスタシスに影響を及ぼす化合物は、くすりとして可能性を秘めており、また、作用機構や選択性が明らかな化合物の利用は、生化学・分子生物学分野の研究の発展に貢献するであろう。

文 献

1. Yamaguchi, T., Yamada, R., Tomikawa, A., Shudo, K., Saito, M., Ishikawa, F., Saneyoshi, M. (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **279** (2), 475-481.
2. Tomikawa, A., Seno, M., Sato-Kiyotaki, K., Ohtsuki, C., Hirai, T., Yamaguchi, T., Kawaguchi, T., Yoshida, S., Saneyoshi, M. (1998) *Nucleosides Nucleotides* **17** (1-3), 487-501.
3. Nakamura, K., Ikeda, Y., Miyazawa, T., Nguyen, N. T., Duong, D. D., Le, K. H., Vo, S. D., Phan, L. V., Mikami, T. and Takahashi, E. (2000) *J. Vet. Med. Sci.*, **61** (12), 1313-1315.
4. 岩瀬礼子、村上 章 (2002) *有機合成化学協会誌*, **60** (12), 1179-1189.