

(23) 核酸結合性化合物のデザインと化学センシング

研究代表者 理学部 久保田幸雄

研究目的

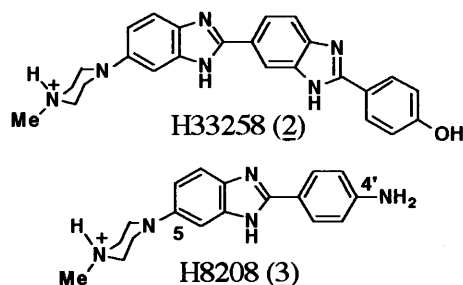
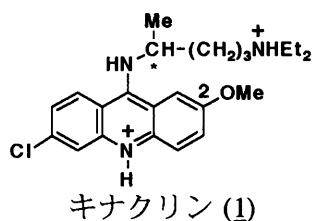
特定の遺伝子発現を制御できる新規な薬物のデザイン・開発を目的として、生命の遺伝情報を担っている核酸と核酸結合性化合物との相互作用に関する研究が広く行われている。

本研究では、生物活性等を示す薬物（小分子）を基本骨格とした新規な核酸結合性化合物を合成し、核酸との相互作用を種々の分光学的手法を用いて調べる（化学センシング）ことにより、核酸や核酸結合性化合物の構造が化合物の結合様式や核酸-化合物複合体の立体構造（結合ジオメトリー）に及ぼす影響を解明することを目的とする。

研究成果

1. キナクリンエナンチオマーと合成二重鎖 RNA との相互作用

抗マラリア活性を示すキナクリン (1; ラセミ体) は、アクリジン環部の核酸の塩基対間への挿入（インターカレーション）機構により、核酸に結合することが知られている。我々は、合成二重鎖 RNA (poly(A)・poly(U)と poly(I)・poly(C)) とキナクリンエナンチオマーとの複合体の円二色性 (CD) スペクトルから、二重鎖 RNA に結合したエナンチオマーのインターカレーションジオメトリーは側鎖のキラリティーに強く依存することを見出している。二重鎖 RNA とキナクリンエナンチオマーとの相互作用に関するさらに詳細な情報を得るために、蛍光分光法を用いて調べた。その結果、合成二重鎖 RNA に結合したキナクリンエナンチオマーの蛍光および蛍光励起スペクトルは、二重鎖 RNA-1 (ラセミ体) 系と同様に、顕著な励起波長および



対間に結合するインターカレーターであることが当研究室の研究から明らかにされている。

ベンズイミダゾール環の数の違いにより、核酸への結合様式が異なることは興味深い。結合様式の異なる要因がベンズイミダゾール環の数の違いだけに依存したものかどうかについては明らかにされていない。そこで、H8208の核酸への結合様式におよぼす置換基の影響を解明するために、種々の H8208 類似物を合成し、分光学的（吸収および CD 法）、流体力学的（流動二色性法、粘度法）、計算化学的（分子軌道計算）手法を用いて種々の核酸との相互作用を調べた。その結果、①フェニル環の2'位あるいは4'位にヒドロキシ基をもつ化合物の核酸への結合親和性は異なるが、結合様式には重要な影響を与えな

いこと、および②ベンズイミダゾール環の5位ではなく、フェニル環の4'位にピペラジン環を1つ持つH8208類似物の結合様式はH8208と同様にインターカレーション機構であることが分かった。さらに、2-フェニルベンズイミダゾール系色素のベンズイミダゾール環とフェニル環の二面角は置換基の位置や種類に依存しており、これら2つの環の共平面性はインターカレーション機構に有利であることがわかった。

3. 新規なベンゾオキサゾール系色素と核酸との相互作用

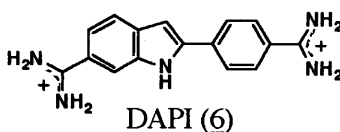
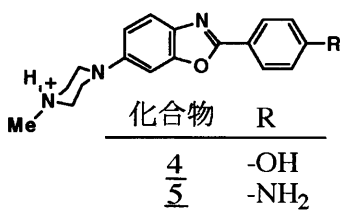
H33258と核酸との相互作用についてはこれまでに様々な研究がなされており、ベンズイミダゾール環やピペラジン環が果たす役割についての知見が得られている。しかし、H8208のベンズイミダゾール環の果たす役割についてはほとんど分かっていない。そこで、H8208と構造的に類似したベンゾオキサゾール系色素(4および5)を合成し、核酸との相互作用を分光学的および流体力学的

手法、緩和法ならびに分子軌道計算により研究した。本研究により、①フ

リーなベンゾオキサゾール系色素のベンゾオキサゾール環とフェニル環は共平面を保っている、および②ベンゾオキサゾール系色素の二重鎖DNAおよびRNAに対する結合様式はH8208と同様にインターカレーション機構であることが分かった。

4. 抗トリパノソーム活性を示すDAPIおよびその類似物と核酸との相互作用

抗トリパノソーム剤として開発された4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI, 6)は、DNAに結合するとより著しく蛍光を増強させるため、細胞中の核のDNAの蛍光標識剤として使用されている。



DNAに対する結合様式は(1)AT領域では副溝への結合(minor-groove binding)、(2)CG領域ではインターカレーションであると考えられている。また、A型RNA (poly(A)・poly(U))にもインターカレーション機構により結合することが提案されている。しかしながら、これらの核酸に対する結合様式の詳細については未だ解決されていない。

そこで、DAPIの二つのアミノ基が核酸との相互作用にどのように影響を及ぼしているかを調べるために、新規なDAPI類似物を合成した。天然DNAや二重鎖RNAとの相互作用に関する予備的な実験(分光法(吸収・蛍光・CD・流動二色性法)、粘度法)では、非常に興味深い結果が得られている。

産業技術への貢献

核酸-化合物複合体の種々の分光学的挙動に関する研究は、核酸の特定部位に特異的に結合する抗ガン剤、抗腫瘍剤や抗ウイルス剤等のデザイン・開発等に非常に有益な情報をもたらすと期待される。

研究発表

- 1) Seiji TANI, Yukio KUBOTA: 「Fluorescence properties of quinacrine enantiomer s complexed with synthetic double-stranded polyribonucleotides」; Nucleic Acids Symp. Ser., 37, (p.101~102), 1997.11

グループメンバー

氏名	所属	職(学年)
久保田幸雄	理・化学	教授
谷 誠治	理・化学	助手
坂井 美保	理・化学	M2
門出 純子	理・化学	M2
関 敏正	理工・化学	M1

連絡先

TEL/FAX: 0839-33-5729

E-mail: ykubota@po.yb.cc.yamaguchi-u.ac.jp