

酸化ストレスで損傷したがん遺伝子の DNA 構造を回復し、 がんの予防・治療を行う新規核酸医薬品を開発

甲南大学先端生命工学研究所の杉本直己所長と高橋俊太郎講師は、酸化ストレスにより損傷したがん遺伝子の DNA 四重らせん構造を回復させる核酸分子の開発に成功しました。今回開発された分子は、がんの予防や治療を行う新規核酸医薬品としての活用が期待できます。この研究成果は、米国化学会誌「Journal of the American Chemical Society 誌」誌のオンライン版に掲載され、掲載号の表紙 (Supplementary Journal Cover) としても採択されました。また、本研究内容は 2018 年 4 月 27 日付日刊工業新聞に取り上げられました。なお、本研究は、韓国ポハン工科大学校とスロベニア国立 NMR センターとの国際共同研究で行われました。

【研究概要】

生体内での DNA (デオキシリボ核酸) の標準構造は二重らせん構造ですが、がん遺伝子にはグアニン四重らせん (G 四重らせん) を形成する配列が多く含まれ、その形成によってがん遺伝子の発現がコントロールされています。細胞内の分子環境のうち酸化的環境のレベルが向上すると、G 四重らせんのグアニン塩基が酸化されることが知られています。がん細胞は健康細胞よりも酸化的レベルが高いことから、がん遺伝子上の G 四重らせんの酸化が細胞のがん化の原因の一つと考えられてきました (図 1)。しかしこのような酸化損傷を受けた G 四重らせんをターゲットとし、がんの予防や治療を行うことのできる医薬品の開発はこれまでありませんでした。

今般、杉本所長らのグループは、ヒトのがん遺伝子の一つである VEGF (血管内皮細胞増殖因子) 遺伝子に存在する G 四重らせん構造に酸化損傷が加わると、その四重らせん構造の形が変化し、機能が失われることを確認しました。これは四重らせんを構成する一本の鎖が酸化を受けることで損傷を受けていない他の三本の鎖との相互作用が変化したことが原因でした。そこで、損傷した一本の鎖の代わりとなる健全な DNA 鎖とその片末端に G 四重らせんを安定化する効果を持つ分子の一つであるピレンを共有結合させた人工核酸分子を作成しました (図 2)。この人工核酸分子は、酸化損傷した G 四重らせんの一本の鎖と置き換わり、他の三本の鎖と安定に G 四重らせん構造を形成しました。形成した G 四重らせんは、その構造や遺伝子発現などの機能が非酸化体の G 四重らせんと同程度まで回復しました。さらに、他のがん関連遺伝子 (*c-Kit2*、*Bcl2* 遺伝子) や細胞のがん化に関わるテロメア由来の酸化した G 四重らせんも本人工核酸分子で同様に回復できました。近年次世代の医薬として核酸を用いた核酸医薬が注目されております。今回の開発した人工核酸分子は、あらゆる酸化損傷した G 四重らせんの構造と機能を回復し、がん予防・治療のための新規核酸医薬としての活用が期待されます。

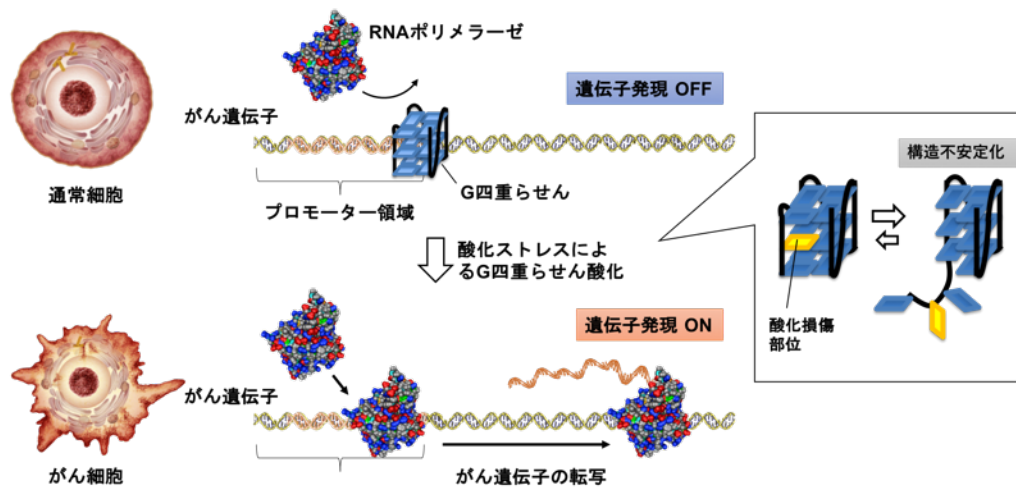


図1 G四重らせんによるがん遺伝子の発現抑制と酸化によるがん遺伝子の発現活性化メカニズム

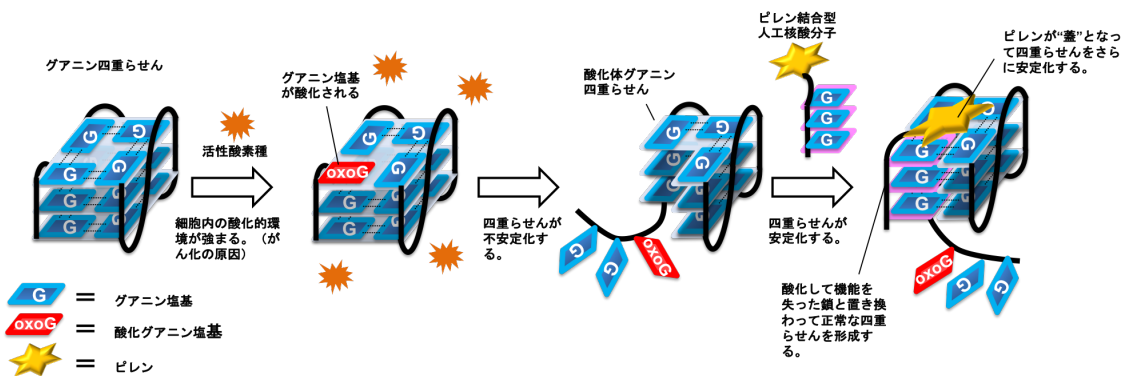


図2 ピレン結合型人工核酸によって酸化したG四重鎖を回復する様子の模式図

論文情報

論文名 Recovery of the formation and function of oxidized G-quadruplexes by a pyrene-modified guanine-tract.

著者 S. Takahashi, K. T. Kim, P. Podbevsek, J. Plavec, B. H. Kim, N. Sugimoto

掲載雑誌 *J. Am. Chem. Soc.*, 2018 *in press* (Supplemental Journal Cover)