



2021年10月11日

報道関係者各位

学校法人甲南学園

プレスリリース (2021.10.11)

本日、下記にかかるプレスリリースを別添資料のとおり配信いたしますので、ご査収いただき取材についてご検討くださるようお願い申し上げます。

記

- ヒトの染色体末端に強力的に結合する分子の設計手法が開発された
～四重らせんDNAを化学的に安定化し、がん細胞を撲滅する～

以上

《プレスリリース全体に関するお問い合わせ先》

甲南学園広報部

〒658-8501 神戸市東灘区岡本8-9-1

電話 078-435-2314 FAX 078-435-2546

Email: kouhou@adm.konan-u.ac.jp

《本研究成果に関するお問い合わせ先》

甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER)

○高橋俊太郎 (准教授)

電話: 078-303-1397 E-mail: shtakaha@konan-u.ac.jp

○杉本直己 (所長・教授)

電話: 078-303-1147 E-mail: sugimoto@konan-u.ac.jp

プレスリリース配信先: 兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ

甲南大学先端生命工学研究所の高橋俊太郎准教授と杉本直己所長らの研究グループは、**ヒト染色体 DNA 末端の四重らせん構造に強く結合する分子の設計技術を開発し、がん治療薬としての活用を目指した新しい化合物の開発に成功しました。**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ました（掲載号は未定です）。なお、本研究は、九州工業大学、スロベニア国立 NMR センター、インドコルカタ大学および台湾中央研究院との国際共同研究で行われました。

がん細胞では寿命を司る染色体 DNA 末端のテロメア領域¹⁾が異常に伸長されることで、不死化状態にあります。そのため、テロメアの伸長を抑える化合物の開発が、がんの薬剤開発として注目されています（参考資料 1）。本研究では、テロメア DNA が四重らせん構造²⁾を形成することに着目し、その四重らせんの巻き方³⁾の違いに対応して強く結合する分子を設計する手法を開発しました（参考資料 2）。その結果、**初期に開発されたテロメア結合性化合物（TMPyP4）と比較して、100 倍以上の効率でテロメア DNA の複製を阻害する化合物の開発に成功しました。当該方法を発展させ、四重らせん構造に強力に結合する化合物を合理的に開発することで、がん細胞を撲滅し、がんを治療する新規薬剤の開発ができると期待されます。**

本研究成果は、2021 年 9 月 23 日の米国化学会誌「Journal of the American Chemical Society 誌」のオンライン版に掲載されました。

本研究は、科学研究費補助金（科研費）：新学術領域「分子夾雑の生命化学」、基盤研究（A）・（C）、国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））、日本学術振興会 A3 フォーサイトプログラム、日本学術振興会二国間交流事業、甲南学園平生太郎基金、一般財団法人伊藤忠兵衛基金 文化厚生事業助成金、中谷医工計測技術振興財団奨励研究助成の一環として行われました。

【研究のポイント】

- ・テロメア DNA は四重らせん構造を形成でき、テロメア DNA の伸長や複製といった反応を阻害する。そのため、テロメア DNA の四重らせんを強く安定化する化合物はがんの治療薬として有望である。
- ・様々な化合物について、四重らせんの安定化効果、テロメアの複製阻害効果を定量的に解析し、テロメア DNA 四重らせんを強力に安定化する化合物の設計指針が得られた。
- ・得られた設計指針から化合物を改良することで、初期に開発されたテロメア結合性化合物（TMPyP4）と比較して、100 倍以上の効率でテロメア DNA の複製を阻害する化合物の開発に成功した。

【研究の背景と内容】

がん細胞の特徴は不死化していることであり、これは寿命を司る染色体 DNA 末端のテロメア領域が異常に伸長・複製されるためです。一方、テロメアの伸長や複製を抑えるとがんはアポトーシス（自死）を起こします。そのため、テロメアの伸長や複製を阻害する薬剤開発が望まれています。テロメア DNA はグアニン四重らせん構造を形成することから、テロメアのグアニン四重らせんを薬剤で安定化できれば、テロメアの伸長や複製を阻害し、がん細胞

胞の自死を誘導できます（参考資料 1）。しかしテロメアの構造に特異的に強く結合し、テロメアの伸長や複製を阻害する化合物の設計指針がなく、合理的に薬剤を設計することがこれまで困難でした。

今般、杉本所長らのグループは、物理化学的な手法により、様々な化合物について、四重らせんの安定化効果、テロメアの複製阻害効果を定量的に解析しました。それにより、テロメア G 四重らせんの立体構造に強く結合できる化合物の構造の特徴を見出すことができました。その知見を活かし、化合物を改良することで初期に開発されたテロメア結合性化合物（TMPyP4）と比較して、100 倍以上の効率でテロメア DNA の複製を阻害する新規化合物の開発に成功しました（参考資料 2）。

【展望・研究の波及効果】

今回の成果は、構造安定性と遺伝子複製阻害の相関性を定量的に解析することで、テロメア四重らせんに強力に結合する新しい化合物を開発できることを示しました。それにより、がんのアポトーシスを効果的に導き、がん治療を行う新しい薬剤の開発が期待できます。四重らせん構造はテロメア以外にも様々ながん遺伝子の発現や、神経疾患などの他の難治性疾患の発症に関わっています。したがって今回の開発した手法は、これらの疾患に対する新規医薬品開発への活用も期待できます。

【用語解説】

1、テロメア

ヒトの染色体 DNA の構造の末端のこと。細胞分裂によって DNA が複製される際、末端部位は複製反応が起こらないため、細胞分裂を繰り返すことでテロメアは短くなる。一定の長さまで短くなると細胞は分裂をやめ、アポトーシス（自死）を起こす。

2、四重らせん

通常核酸（DNA や RNA）は二重らせん構造を形成するが、グアニンやシトシンに富んだ配列があると、四重らせん構造を形成する。この構造によって、核酸を伸長する酵素の反応が阻害されるなど、反応の調節が行われる。

3、四重らせんの巻き方

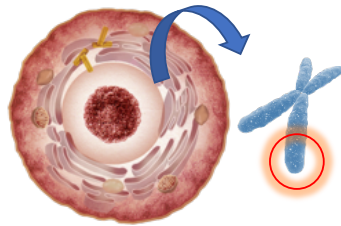
四重らせん構造は様々ならせんの巻き方（トポロジー）によって立体構造の違いが生じる。構造の違いが化合物との相互作用の違いを生み出すことで、特定の四重らせんに結合する分子の開発が期待できる。

【論文情報】

論文名 Chemical Modulation of DNA Replication along G-Quadruplex Based on Topology-Dependent Ligand Binding

著者 S. Takahashi, A. Kotar, H. Tateishi-Karimata, S. Bhowmik, Z.-F. Wang, T.-C. Chang, S. Sato, S. Takenaka, J. Plavec, N. Sugimoto

掲載雑誌 *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 2020 in press (DOI: 10.1021/jacs.1c05468)

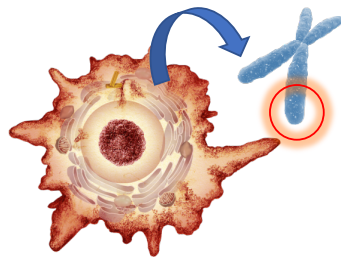


通常細胞

テロメア領域

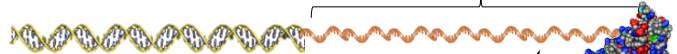


細胞分裂の回数に従いテロメアが短くなり、最終的に細胞が自死する



がん細胞

テロメア領域



テロメラーゼ

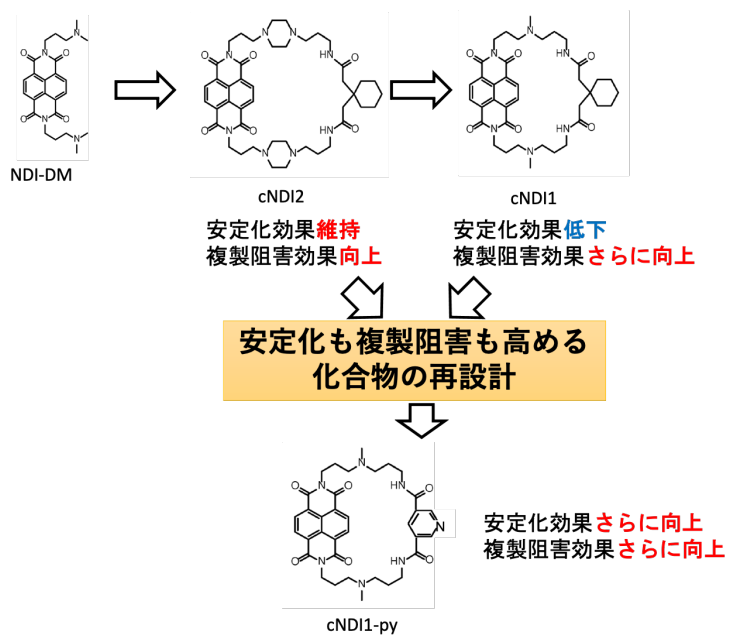
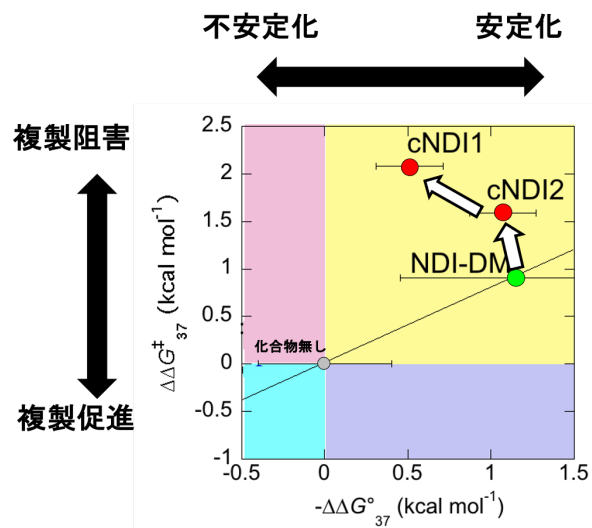


酵素テロメラーゼがテロメアを異常に伸長するため、がん細胞は不死化する。

G四重らせんに結合して安定化する化合物

G四重らせんを安定化することでテロメアの伸長を抑え、がんを自死に導くことができる。

参考資料 1 がん細胞における染色体末端のテロメア領域の異常伸長。化合物で G 四重らせんを安定化しテロメア伸長を阻害することでがん細胞のアポトーシスを誘導できる。



参考資料 2 本研究で開発したテロメア G 四重らせんに強力に結合する化合物の設計指針。ナフタレンジイミド誘導体 (NDI-DM) を基準とし、G 四重らせんの安定化効果と複製の双方とも高めた新規化合物 (cNNDI1-py) の開発に成功した。