

テロメアグアニン四重鎖構造を標的とした多点認識型大環状ヘキサオキサゾール化合物類の創製

(東農工大院工¹・東京医科歯科大²・Kent州立大³) ○佐々木 捷悟¹・馬 悦²・Hanbin Mao³・寺 正行¹・長澤 和夫¹

Synthesis and evaluation of macrocyclic hexaoxazole compounds as G-quadruplex multivalent ligands (¹Graduate School of Engineering Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Tokyo Medical and Dental University, ³Kent-state University) ○Shogo Sasaki,¹ Yue Ma,² Hanbin Mao,³ Masayuki Tera,¹ Kazuo Nagasawa¹

G-quadruplex (G4) is one of the high-order structures in DNA, and stabilization of G4 in the telomeric region (telomere G4) is known to induce apoptosis in cancer cells. We have reported a series of macrocyclic hexaoxazoles (6OTDs) as G4 ligands. In this study, we newly developed multivalent dendrimer-type 6OTDs (**2**, **3**), which interact with long repeating telomeric G4, to improve the cell membranes permeability. With the MTT assay, the ligands **2** and **3** showed potent growth inhibition activities against HeLa cells, suggesting their efficient cell permeability.

Keywords : G-quadruplex, Telomestatin, Telomere, Polyoxazole

【目的】 グアニン四重鎖 (G4) は、グアニン豊富な核酸配列で形成される特殊な高次構造である。その中でもテロメア配列は、同一配列中において複数の G4 が形成可能である¹。この複数の G4 と効率的に相互作用する化合物として、リガンド内に多数の G4 結合サイトを有する多点認識型 G4 リガンド類が考えられる。しかし、これらのリガンド類の分子量は大きいと、受動拡散による細胞への導入が困難である²。一方近年、合成高分子である dendrimer を輸送キャリアとしたドラッグデリバリーシステムが報告されている³。そのため、dendrimer を骨格にした多点認識型 G4 リガンドが創製できれば、複数の G4 に対する相互作用能および細胞膜透過性の向上が期待できる。そこで本研究では、細胞膜透過性を有する多点認識型 G4 リガンドとして dendrimer 型大環状ヘキサオキサゾール (6OTD) 類の合成を行った。

【結果・考察】 当研究室で開発した G4 リガンド L2H2-6OTD⁴(**1**) を基に、dendrimer 型 6OTDs (**2**, **3**) を合成した。次に、得られたリガンド類 (**2**, **3**) を用いて、長鎖テロメア配列 (d[TTAGGG]₂₄) に対する相互作用能を光ピンセット法で評価した。その結果、**2** および **3** は、単量体 **1** と比べ、テロメア G4 に対して高い相互作用能を有して

いた (**1**: $K_d = 21$ nM, **2**: $K_d = 7$ nM, **3**: $K_d = 3$ nM)。さらに **2** および **3** の細胞増殖阻害活性をヒト由来の HeLa 細胞を用い MTT アッセイにより評価したところ、単量体 **1** より強いことがわかった (**1**: $IC_{50} = 4800$ nM, **2**: $IC_{50} = 210$ nM, **3**: $IC_{50} = 420$ nM)。これは dendrimer 型 6OTDs (**2**, **3**) の細胞膜透過性の向上によるものと考えられる。

【Reference】 1) M. Komiyama, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 7833; 2) L. M. Liz-Marzan, *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2305; 3) K. Jain, *et al.*, *Prog. Polym. Sci.*, **2014**, *268*; 4) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5557

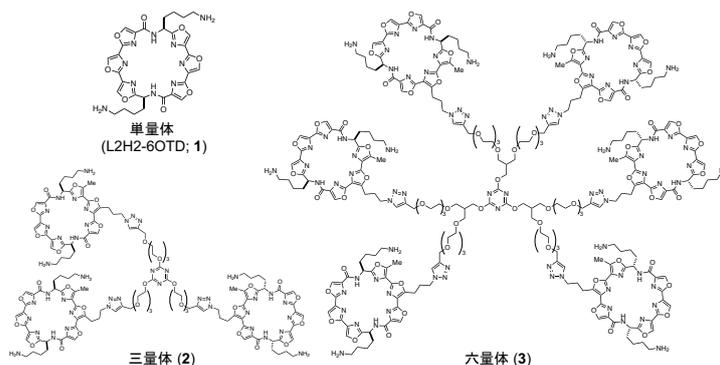


Figure L2H2-6OTD (**1**) を基にした多点認識型6OTD類の構造 (**2**: 三量体, **3**: 六量体)