

X線照射による銅錯体の還元とDNA切断

(青学大院理工¹) ○明正 航典¹・西原 達哉¹・田邊 一仁¹

Radiolytic reduction of copper ion and DNA cleavage (¹Graduate School of Science and Engineering Aoyama Gakuin University) ○Kousuke Meisho¹, Tatsuya Nishihara¹, Kazuhito Tanabe¹

Metal complexes are known to have a DNA cleavage effect, and are expected to be agents with gene regulatory functions in modern therapy. In this study, we attempted to develop radiation-induced DNA cleavage molecules. The molecular system in which monovalent copper ions are generated upon X-irradiation by using the strong reducing effect of hydration electrons generated by the radiation-induced degradation of water molecules, leading to DNA cleavage. The results of DNA cleavage experiments using the copper complexes revealed that phenanthroline ligands can be the strongest DNA cleavage property upon hypoxic irradiation (Figure 1), and highly efficient DNA cleavage was observed under low-dose irradiation (3 Gy).
Keywords : DNA cleavage, X-irradiation, copper complex

遷移金属錯体は、活性酸素種 (ROS) の発生を通じて DNA を切断することが知られており、現代治療において遺伝子制御機能を備えた薬剤として期待されている。しかし、このような金属錯体は非特異的な DNA 切断効果を生じることから、副作用の強い薬剤となり得ることが問題となっていた。

このような背景の下、本研究では外部刺激として X 線に応答する DNA 切断分子の開発を試みた。銅錯体が 1 価だと高い DNA 切断活性を示す一方、2 価では切断活性を示さない事実に着目し、DNA 切断分子を設計した。具体的には、X 線照射下で水分子が分解されて発生する水和電子の強力な還元作用を活用することとした。切断活性を示さない 2 価の銅イオンの水溶液に X 線を照射し、水和電子により 1 価の銅イオンを発生させ、DNA 切断に至る分子システムを構築した。数種類の銅錯体を合成し、各錯体の DNA 切断活性を評価した結果、フェナントロリン系配位子が、X 線照射下において DNA を切断することが確認された。また、低酸素環境下では有酸素環境下よりも高い DNA 切断効果が示唆され、低線量照射 (3 Gy) で高効率の DNA 切断がみられた (Figure 1)。この結果は、酸素分子に捕捉され得る水和電子による銅イオンの還元が切断活性発現に重要であることを示している。

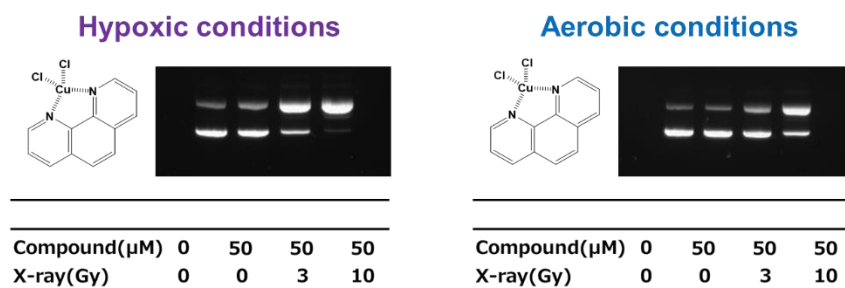


Figure1. DNA cleavage upon X-irradiation in the presence of Cu complex