

テロメラーゼ活性に及ぼすフェロセン化ナフタレンジイミド誘導体の阻害効果

佐藤しのぶ¹、小川啓二²、大塚圭一²、近藤寛樹¹、竹中繁織²

¹ 九州工業大学情報工学部生命情報工学科, 〒820-8502 福岡県飯塚市川津 680-4

² 九州工業大学工学部物質工学科 〒804-8550 福岡県北九州市戸畑区仙水町 1-1

[序論] ヒトテロメア DNA は、カチオン存在下では図 1(A)に示すような G カルテット構造を形成することが知られている。特にナトリウムイオン、カリウムイオン存在下では、これによって図 1(B)に示すような四本鎖構造を形成することが知られている。これまでにフェロセン化ナフタレンジイミド¹が二本鎖 DNA に選

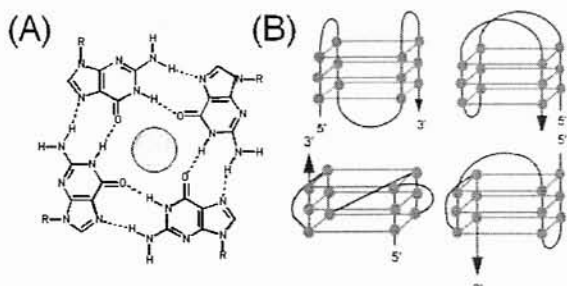


図 1. (A)G カルテット構造, (B)四本鎖 DNA 構造

択的に結合することが明らかになっており、さらに 7 については、カリウムイオン存在下で四本鎖 DNA に強く結合することが明らかとなっている。四本鎖 DNA に強く結合し、その構造を安定化する化合物は、テロメラーゼによるテロメア DNA の伸張反応を阻害することが期待されており、効果的なテロメラーゼ阻害剤としての可能性を秘めている。そこで、図 2 に示す 1-7 のテロメラーゼ活性に及ぼす効果を TRAP アッセイにより評価したので報告する。

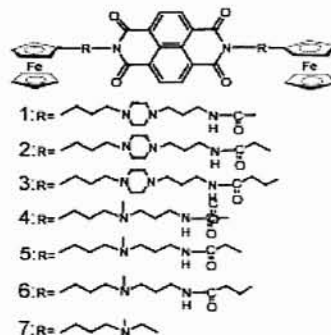


図 2. 1-7 の構造

[実験および結果と考察]

テロメラーゼ活性の評価を行う TRAP アッセイは、テロメラーゼによるテロメア DNA 配列の伸張後、PCR により増幅し、ゲル電気泳動で確認することができる。今回、種々の濃度の 1-7 (0.5-50 μM) 存在下での TRAP アッセイを行った。図 3 に示すように 1-3 では II の領域のバンドの消失(テロメラーゼ阻害)、4-6 では II に加え I のバンドの消失(テロメラーゼ阻害および PCR 阻害)が見られたが、7 では I,II とのバンドの消失は見られなかった(テロメラーゼ活性、PCR が共に阻害されない)。これらの

結果から 1-6 は、テロメラーゼ阻害剤としての可能性があり、7 についてはテロメラーゼ活性検出試薬としての可能性が示された。

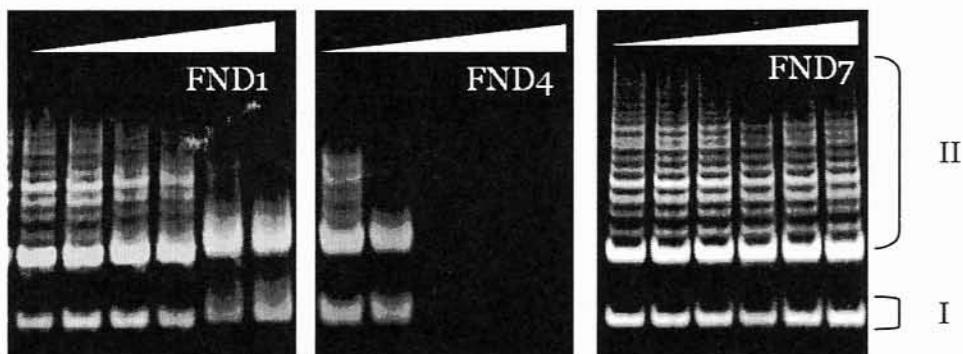


図 3. 伸張反応溶液中の FND 濃度を変化させたときの TRAP アッセイ結果