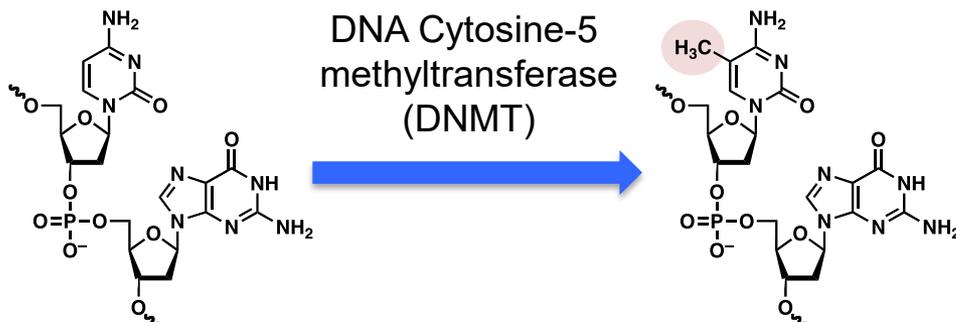


DNA Cytosine-5 Methyltransferase (DNMT) を阻害する核酸医薬品を開発

1) 本研究の目的とコンセプト

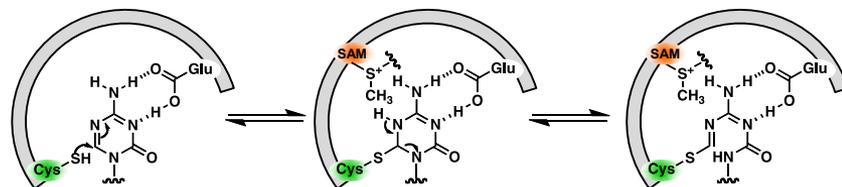
▶ DNA シトシン-5 メチル化



DNMTはDNA中のCpG配列のシトシン残基5位を選択的にメチル化することでエピジェネティクス制御に関与している。

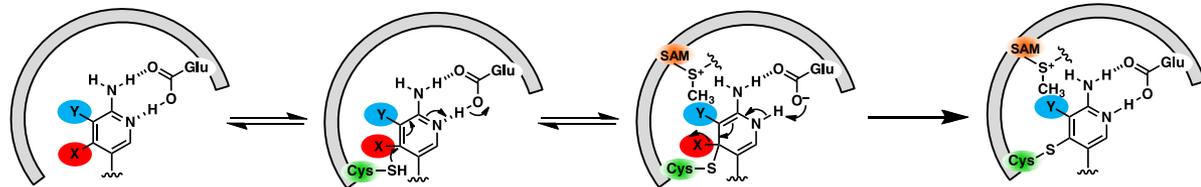
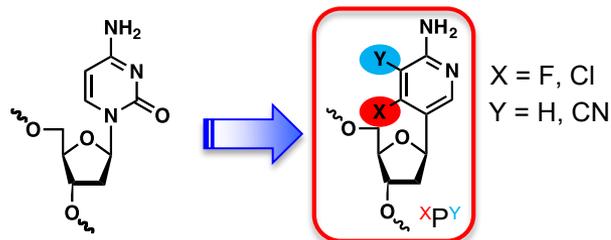
▶ 既存のDNMT阻害剤(抗がん剤)

5-aza-(2'-deoxy)cytidine (decitabine, azacytidine)



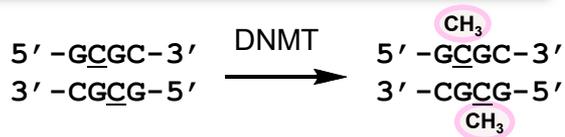
DNA中の阻害ヌクレオシドがDNMTと共有結合により不可逆的に酵素活性を阻害するが、DNA/DNMT複合体が不安定(図中右)である。

▶ 本研究のコンセプト

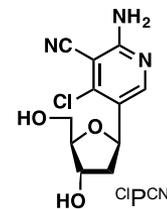
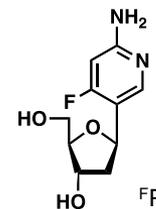
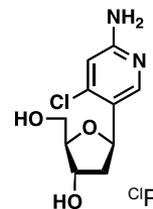


ピリジン骨格を持つC-ヌクレオシド「XPY」を設計した。「XPY」は芳香族求核置換反応により、安定なDNA/DNMT複合体(図中右)を形成し、不可逆的に酵素活性を阻害すると期待した。

2) 化学修飾DNAのデザイン

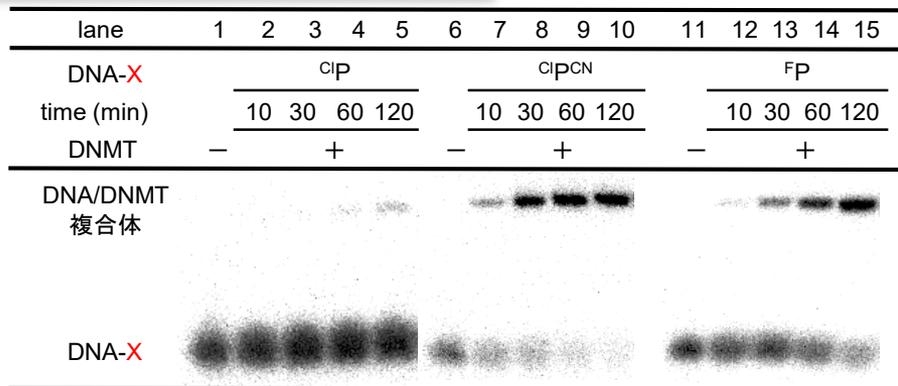


X =



DNA Cytosine-5 Methyltransferase (DNMT) を阻害する核酸医薬品を開発

3) DNAとDNMTの結合

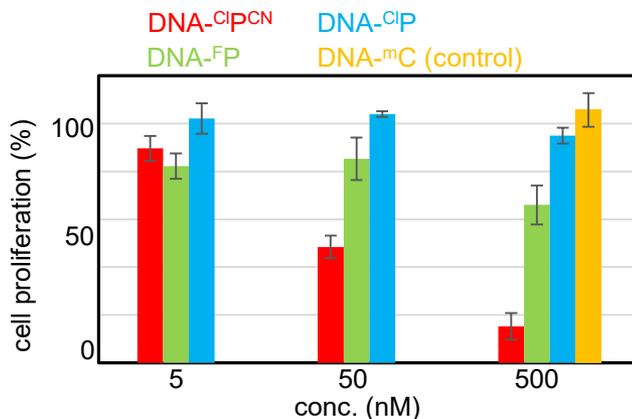
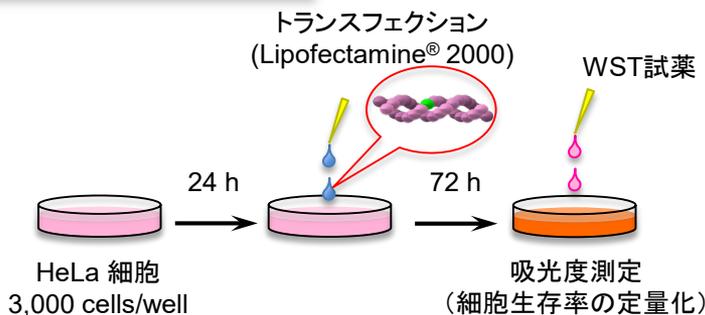


	k ($\text{nM}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	k_{rel}
CIPCN	1.3×10^{-4}	140
FP	2.6×10^{-5}	27
CIP	9.5×10^{-7}	1

5.3 倍

DNA-XはDNMTと安定な複合体を形成し、その反応性は $\text{CIPCN} > \text{FP} > \text{CIP}$ であった。

4) 殺細胞活性



がん細胞の一種であるHeLa細胞に対して、DNA-CIPCNが最も高い殺細胞活性を示した。(DNMTとの複合体形成能と同様の結果)

5) まとめ

- ・新規のピリジン骨格を持つC-ヌクレオシド「CIP」、「FP」、「CIPCN」を設計・合成し、DNA中に導入することに成功した。
- ・標的タンパク質であるDNMTに対して、いずれも複合体を形成し、 $\text{CIPCN} > \text{FP} > \text{CIP}$ の順で高い反応性を示した。
- ・合成したDNA-CIPCN はがん細胞の一種であるHeLa細胞に対して殺細胞活性を示した。

今後はより反応性の高い誘導体を合成するとともに、DNMT以外のタンパク質も標的とする核酸医薬品を開発する。