



グアニン四重鎖構造を標的とした有機金属化合物類の開発

自然科学系・化学領域

佐々木 捷悟

助教

SASAKI Shogo

博士（工学）（東京農工大学）

■研究キーワード

有機合成/グアニン四重鎖構造

■主な所属学会

日本化学会/有機合成化学会/錯体化学会/ケミカルバイオロジー学会

■研究者総覧

<https://koto10.nara-wu.ac.jp/profile/ja.1b2ec735c3d3c96f520e17560c007669.html>



研究者総覧

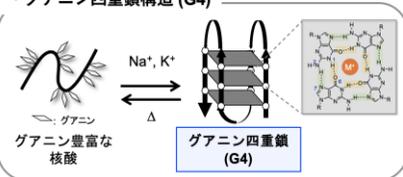
研究概要

核酸の高次構造の一つとして、グアニンを豊富に含む配列で形成されるグアニン四重鎖(G4)という特殊な構造があります。G4は体内の至る所に存在し、当該構造の形成および安定化ががん細胞のアポトーシスや遺伝子発現の制御を誘発することが明らかになっております。このような背景から、G4は「新たな生命現象の制御因子」と考えられており、G4の形成や安定化を促す低分子化合物(G4リガンド)は「創薬シーズ」や「分子プローブ」として期待されています。

私は、このG4を標的とした機能性有機金属化合物(G4リガンド)の開発を行っています。このG4リガンドを活用し、G4に関連する疾患治療やG4を起点とした生体内有機化学反応、標的分子の選択的な可視化等への応用を目指しております。

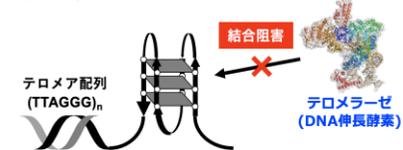
<背景>

・グアニン四重鎖構造 (G4)



・G4の形成による生体内の影響

例: がん細胞でのテロメア配列におけるG4形成

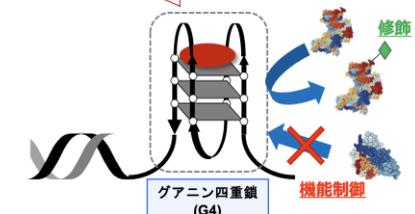
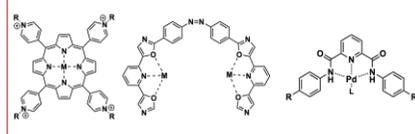


G4形成によりテロメアの伸長が阻害される
→ がん細胞にアポトーシス (細胞死) が誘導される

S. Neidle, The FEBS Journal, 2010, 277, 1118-1125.

<研究内容>

合成しているG4リガンド類



※ 合成したG4リガンドを用いた生体分子の修飾または制御を目指して研究しております

アピールポイント

1. 核酸の高次構造であるグアニン四重鎖 (G4) と相互作用する有機金属包括型G4リガンド類の創製。

具体的にポルフィリン誘導體やサレン誘導體の合成を行っており、G4と相互作用する化合物 (G4リガンド) 類を数種類見出しております。今後金属イオンを担持させたG4リガンド類の創製を行い、最終的にG4関連タンパク質および核酸へのラベル化を志向した生体内有機化学反応の開発を目指しております。

2. G4に対して可逆的な相互作用可能な光スイッチング型G4リガンド類を創製。

G4は生体内において、形成と崩壊が動的に繰り返されております。一般的なG4リガンドではG4を強力に安定化するため、標的細胞への輸送や細胞毒性といった点が問題となります。そこで、光照射によりG4リガンドの構造を変化させることで、G4に対する相互作用を変化させることを計画しました。現在では、光照射により構造が変化するアゾベンゼン誘導體の合成に成功しております。今後は細胞に対する活性評価を計画しております。

3. 核酸やタンパク質に対する化合物の相互作用や安定化能の評価。

合成したG4リガンド類が核酸やタンパク質に対してどのような影響を与えるかを自分自身で評価しております。現在、研究室にゲル電気泳動やUV-Visスペクトル、蛍光プレートリーダー (Arbo X5) を整備しており、これらを用いて相互作用評価を行っております。こうして得られた知見をG4リガンドの設計に反映させ、望むG4リガンドの創製を行っております。