

学位審査結果報告書

学位申請者氏名: 福田 晃

学位論文題目: **Substituent effects of cyclic naphthalene diimide on G-quadruplex binding and the inhibition of cancer cell growth**

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 矢 田 直 美



(副査) 吉 岡 泉



学位審査結果の要旨

テロメア DNA 配列は4つのグアニン (G) 塩基が水素結合によって4本鎖 DNA (G4) 構造を形成するため、G4 構造に強く結合するリガンドはテロメラーゼ活性を阻害して抗腫瘍効果を発揮することが期待される。これまで様々な G4 リガンドが開発されてきたが、いずれも通常の2本鎖 DNA にも結合することが副作用の原因として問題とされる。最近、G4 リガンドの一つナフタレンジイミド (NDI) に大きな環状構造をとる置換基を付与することで2本鎖 DNA へのインターカレーション結合を阻害し、G4 構造への結合特異性の向上が期待できることがわかった。

そこで申請者らは異なる置換基を有する複数の環状リガンド(cNDI)を新たに作成し、置換基の違いが抗腫瘍効果に及ぼす影響を検討した。

cNDI 誘導体として、アルキル基で連結した分子 (1)、リンカー中心部にジメチル基を導入した分子 (2)、シクロヘキサンの連結した分子 (3)、およびベンゼン環をリンカー部に導入した分子 (4) を合成した。各配列由来オリゴヌクレオチドと cNDI 誘導体との相互作用を滴定型等温カロリメトリー (ITC) により比較したところ、異なる置換基によって両構造に対する結合選択性が大きく異なっていた。次に TRAP アッセイによるテロメラーゼ活性測定系を用いて各 cNDI 誘導体によるテロメラーゼ阻害能を比較したところ、(3) が最も大きな阻害効果を示し、G4 構造結合能と一致していた。また、ヒト口腔扁平上皮癌由来細胞株 Ca9-22 と正常ヒト上皮角化細胞およびマウス骨髄細胞においてシスプラチンの効果と比較した。シスプラチンはいずれの細胞の増殖も同程度に抑制したのに対し、(3) は正常細胞よりも Ca9-22 に対して強い増殖抑制能を示した。

本研究内容について申請者の福田氏に対し、主査と2名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究は置換基の違いで cNDI によるグアニン 4 重鎖微細構造の識別能を調節しうることを示唆し、既存の抗癌剤よりも癌細胞に対する特異性の高い増殖抑制効果を示すものを見出したことから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。