

九州工業大学学術機関リポジトリ



Title	新規環状ナフタレンジイミドとDNAとの結合解析に関する研究
Author(s)	Islam, Md. Monirul
Issue Date	2015-09-25
URL	http://hdl.handle.net/10228/5519
Rights	

氏名	MD. MONIRUL ISLAM (バングラディシュ)
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	工博甲第402号
学位授与の日付	平成27年9月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	新規環状ナフタレンジイミドとDNAとの結合解析に関する研究
論文審査委員	主査 教授 竹中 繁織 " 柘植 顕彦 " 横野 照尚 准教授 佐藤 しのぶ " Shyam S. Pandey

学位論文内容の要旨

DNAは生体内では二重らせんのみならず種々の特殊構造を有している。四本鎖DNA構造は、染色体末端のテロメアDNA配列やがん遺伝子などで観察される。従って、四本鎖DNA構造に結合し、その構造を安定化する分子は抗がん剤として期待される。これまでこの観点から種々の分子が開発されてきたが、それらは通常の本鎖DNAにも結合するので、抗癌剤として使用した場合に副作用を示す。本論文では、二本鎖DNAに結合せず、四本鎖DNAに対して強い結合能を有する分子の開発を目指して環状ナフタレンジイミド誘導体とDNAとの相互作用を検討した結果をまとめたものである。

まず、第1章では、DNA構造の多様性と小分子の結合挙動を述べ、四本鎖DNAに高い結合能を有する分子の開発についてこれまでの研究例を概説するとともに四本鎖DNA特異的分子開発の新しい戦略について述べた。これを実現する分子として環状ナフタレンジイミドの分子設計をおこなった。

第2章では、設計したリンカー長の異なる環状ナフタレンジイミド1,2の合成および精製、さらに種々の分析装置によってその構造の同定を行った。1は、ピペラジン鎖を2は、N-メチル鎖を有するものでリンカー長は2の方が1に比べ短いように設計した。また、環状体1,2の性能比較を行うためにN,-ジメチルアミノプロピル鎖を両置換基の有する非環状ナフタレンジイミド3も合成した。

第3章では、これらの分子と二本鎖DNAとの相互作用を分光学的手法で調べた。ナフタレンジイミド骨格の吸収がDNA添加に伴って淡色効果とレッドシフトを示すことより結合定数を算出し、その温度変化によって熱力学的パラメーターを算出した。また、DNA構造の温度に伴う融解を T_m として評価し、分子の結合に伴うDNA構造の安定性についても評価した。また、ストップドフロー解析による速度論解析、円二色性スペクトルによる分

子の結合に伴う DNA 構造変化を直接調べた。また、トポイソメラーゼ I アッセイによってこれらの分子が DNA 二重らせんにインターカレートしているかどうかについても議論した。この結果非環状の **3** は、エンタルピー支配で DNA 二重らせんに結合するが、環状の **1,2** はエントロピー支配で結合することが明らかとなった。四本鎖 DNA に強く結合するものも二本鎖 DNA に対してもビスインターカレートによって結合することが明らかとなった。リンカー長の短い **2** は、二本鎖 DNA に結合するものの四本鎖 DNA に従来にない特異性をもって強く結合することを明らかにした。

第 4 章では、第 3 章での結果を踏まえ、種々の四本鎖 DNA に対して **1,2** との相互作用を上記の手法に加え、テロメア DNA に結合する酵素テロメラーゼの阻害能も TRAP アッセイによって調べた。その結果、環状ナフタレンジイミド **2** は、二本鎖 DNA に比べ四本鎖 DNA に対して高い選択性を有することが明らかとなった。テロメア DNA 配列を有するモデル DNA である **a-core** においては **270** 倍であった。この選択性は、これまで知られている選択性をはるかに超えるものであった。また、TRAP アッセイによって **2** はテロメラーゼ反応を効果的に阻害できることを明らかにした。

第 5 章では、結論としてこれらの成果を総括し、環状ナフタレンジイミドを利用した抗癌剤の可能性について論じた。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、環状ナフタレンジイミドによる副作用の低い抗癌剤開発のための新しい分子設計法を提案したものである。特に、今回合成した環状ナフタレンジイミド **2** は従来にならぬ四本鎖 DNA 特異性を有しており、癌と関連するテロメラーゼに対する阻害能が高かったことから今後、ここで開発された分子の実用化が期待される。

最終試験として平成 27 年 7 月 30 日に論文提出者による学位論文公聴会を実施した。提出者により上記論文内容について、章立ての順どおりの説明がなされた。これに対し、論文調査委員から(1)開発したナフタレンジイミドと DNA との相互作用様式の詳細について、(2)従来法に比べた優位性について、(3)4 本鎖 DNA 構造に依存した結合能の違いに関して質問がなされたが、いずれも提出者による的確な説明により質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士(工学)の学位に十分値するものであると判断した。