

## P301

配列特異的インターストランドクロスリンク能を有するピロール-イミダゾール-CPIコンジュゲートの合成  
東京医科歯科大学・生材研 ○板東俊和・飯田博一・杉山 弘 (齊藤グループ)

【目的】 DNAの二本鎖をクロスリンクさせるインターストランドクロスリンク反応 (Fig. 1) は、DNAの複製や転写を完全に阻害するので、強い抗がん活性が期待される<sup>1)</sup>。典型的なインターストランドクロスリンク反応を起こす抗がん性抗生物質として、マイトマイシンCやカルチノフィリンAなどがよく知られているが、これまで任意の塩基配列でインターストランドクロスリンクする化合物は合成されていない<sup>2)</sup>。

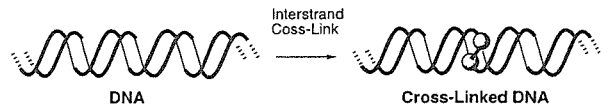
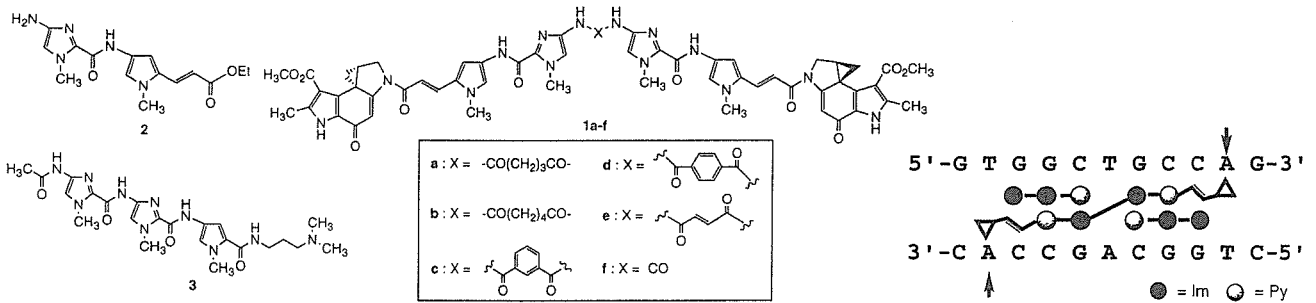


Figure 1. Interstrand cross-linking of DNA

そこで我々のグループでは、ピロール-イミダゾールのDNA塩基配列特異的結合能を利用してDNAを任意の配列でインターストランドクロスリンクする新規ピロール-イミダゾール-CPIコンジュゲートの開発を目的として研究を行った。

【実験・結果】 新規クロスリンク剤1a-fの合成は、ジアミド誘導体2にそれぞれ対応する活性化したスペーサー(X)を縮合させることにより行った。この合成法は、同種の対称二量体の合成に対して応用可能な汎用性の高い手法と言える。次に、そのDNAに対する塩基特異的なインターストランドクロスリンク能を評価した。その結果、コンジュゲート1a,bはトリアミド3と協同的に作用して特定の塩基配列に対してインターストランドクロスリンクすることをポリアクリルアミドゲル電気泳動法により確認した。今後、最適のトリアミドとクロスリンカーの分子対を設計することで、任意の塩基配列にのみ選択的にインターストランドクロスリンクするテララーメイドの抗がん剤の実現にむけて研究を展開して行く予定である。



【文献】 1) S. R. Rajski and R. M. Williams, *Chem. Rev.*, 98, 2723-2795 (1998).

2) a) S. -J. Lee, F. C. Seaman, D. Sun, H. Xiong, R. C. Kelly, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 3434-3442 (1997); b) J. T. Millard, R. J. Spencer, P. B. Hopkins, *Biochemistry*, 37, 5211-5219 (1998); c) T. Fujiwara, I. Saito, H. Sugiyama, *Tetrahedron Lett.*, 40, 315-318 (1999).

## P302

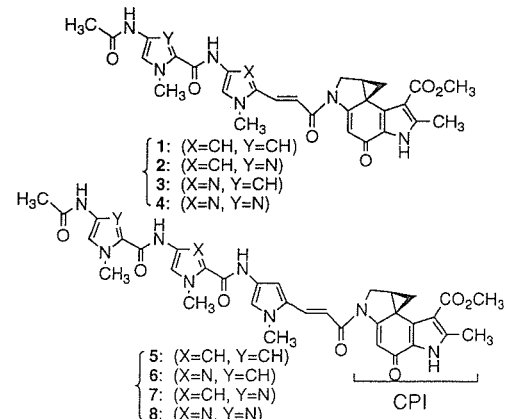
ピロール-イミダゾールポリアミド-CPI複合体による選択的DNAアルキル化と抗がん活性

東京医科歯科大学・生材研 ○飯田博一・板東俊和・杉山 弘 (齊藤グループ)

【目的】 ヒトゲノムプロジェクトの進展により、がんを含む多くの疾病はDNAレベルで理解されるようになった。これらの疾病のDNAレベルでの理解に基づいた治療法、すなわち病因遺伝子やその産物をターゲットとした医薬品の開発への期待も大きい。我々はピロール(Py)-イミダゾール(Im)ポリアミドにデオカルマイシン誘導体のセグメントA (cyclopropylpyrroloindole; CPI) を結合させることにより任意の塩基配列でDNAをアルキル化することに成功した。<sup>1-3)</sup> また、ポリアミドとセグメントAとのリンカーとしてビニル基(L)を導入することによりそのアルキル化の効率やHeLa細胞に対する毒性が増大することも明らかにした。<sup>4)</sup> 今回我々は、Py-Imポリアミドのポストゲノム時代の薬としての可能性を探ることを目的として、DNA認識部位を伸長したトリアミドを合成し、既に合成を報告したジアミドと共にDNAアルキル化能、抗がん活性の測定を行うこととした。

【実験】 Py-ImポリアミドからなるDNA認識部位を持つ化合物ジアミド-L-CPI並びにトリアミド-L-CPIを合成した。その選択的DNAアルキル化能はポリアクリルアミドゲル電気泳動により解析した。また、これら複合体の細胞毒性試験を行い、抗がん活性を検討した。

【結果・考察】 新たに合成した4種のトリアミドを用いてDNAアルキル化能を観察した結果、Py-Imによって規定されたDNA配列を選択的にアルキル化した。イミダゾールを含まない5の場合、アルキル化はモノマーで進行するが、イミダゾールを含むトリアミド6-8の場合、ヘテロダイマーを形成し、6塩基対離れたDNAの両方の鎖で起こることも明らかとなった。さらに、細胞毒性試験を行った結果、T-cellであるLCL-wtに対しては異なる2種のトリアミド体の混合物(6:8=1:1)を用いた時に、ヒト肺癌細胞HLC-2に対しては異なる2種のジアミド体の混合物(1:2=1:1または1:3=1:1)を用いた時に、細胞毒性が飛躍的に向上することが分かった。



【文献】 1) T. Fujiwara, Z.-F. Tao, Y. Ozeki, I. Saito, A. H.-J. Wang, M. Lee, and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4961 (1999). 2) Z.-F. Tao, T. Fujiwara, I. Saito, and H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 650 (1999). 3) Z.-F. Tao, T. Fujiwara, I. Saito, and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 7706 (1999). 4) Z.-F. Tao, I. Saito, and H. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 1602 (2000).