

構造選択的 G4 リガンドによるテロメア長と TERRA 発現量の制御

○橋本佳樹¹・川内敬子¹・建石寿枝²・杉本直己^{1,2}・三好大輔¹ (1 甲南大 FIRST、
2 甲南大 FIBER)

Regulation of the telomere length-TERRA expression relationship with structure-selective G-quadruplex ligands (Frontiers of Innovative Research in Science and Technology, Konan University¹, Faculty of Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research, Konan University²) HASHIMOTO, Yoshiaki¹; KAWAUCHI, Keiko¹; TATEISHI-KARIMATA, Hisae²; SUGIMOTO, Naoki^{1,2}; MIYOSHI, Daisuke¹

染色体末端上に存在するテロメア及びそこから発現する Telomeric repeat-containing RNA (TERRA)は共にかん細胞の増殖と悪性化に関与する。例えば、短縮されたテロメアは細胞老化を誘導する。一方で TERRA の高発現はがん細胞の悪性化を抑制することが示唆されている¹。興味深いことに、テロメア長と TERRA 発現量は相互に調節し合うことが示されており、テロメアの伸長は TERRA の発現を抑制する²。このことから、テロメアの伸長阻害はがん細胞増殖抑制・悪性化阻害の点から重要であり、テロメア伸長を阻害し、さらに TERRA 発現を促進できる薬剤開発が求められている。テロメア長と TERRA 発現量の相互調節において、両配列が形成できるグアニン四重らせん構造 (G4) が制御因子として重要であることが明らかにされつつある³。これまでに、テロメアが形成する G4 を標的とする G4 リガンドがテロメアの伸長を阻害することが報告されている。しかしながら、細胞内で G4 に結合できる構造選択的 G4 リガンドの報告例は少なく、さらにテロメアの伸長を阻害し、TERRA の発現を促進するリガンドは未だに報告されていない。

そこで本研究では1. 独自のアッセイ⁴を用いて新規構造選択的 G4 リガンドを取得し、2. 構造選択的 G4 リガンドのテロメア長—TERRA 発現量相関に対する効果を検討することを目的とした。細胞内核酸環境を模倣した大過剰二重らせん構造存在下でスクリーニングを行った結果、新規構造選択的 G4 リガンドを取得できた。さらにこれらの化合物のテロメア長—TERRA 発現量相関に対する効果を検討したところ、リガンドのテロメア G4 に対する配列選択性が TERRA 発現の促進に重要であることが示唆された。本研究の結果よりテロメア G4 標的創薬においては、TERRA との配列選択性を考慮することが必要であることが示された。

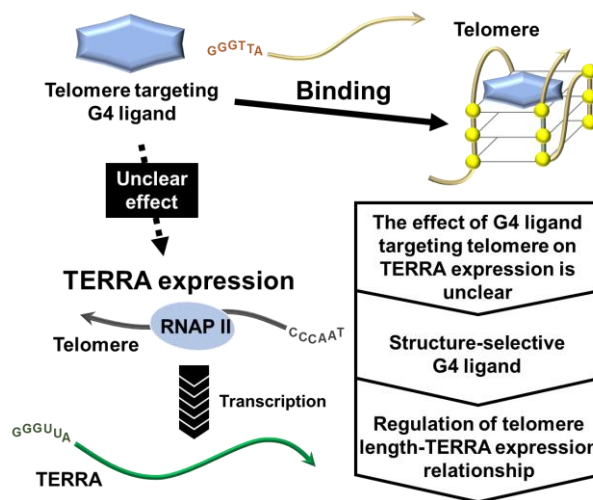


Fig. Schematic diagram of the concept of this study.

Reference

1. Hirashima, K. *et al. Nucleic Acids Res.* **43**, 2022-32 (2015).
2. Arnoult, N. *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.* **19**, 948-56 (2012).
3. Takahama, K. *et al. Chem. Biol.* **20**, 341-50 (2013).
4. Hashimoto, Y. *et al. Chem. Commun. (Camb)* **59**, 4891-4894 (2023).