

CAG リピート DNA を標的とした NA 誘導体の合成と評価

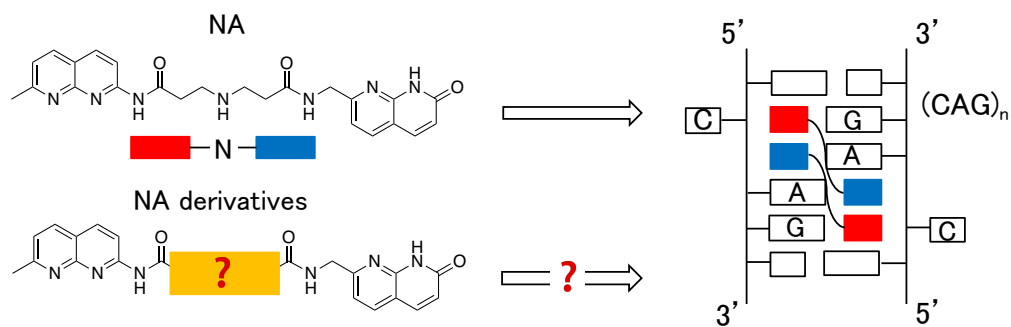
(阪大産研¹⁾) ○若林 雅也¹・Bimolendu Das¹・中谷 和彦¹

Synthesis and evaluation of NA derivatives targeting CAG repeat DNA (¹*SANKEN, Osaka University*) ○Masaya Wakabayashi,¹ Bimolendu Das,¹ Kazuhiko Nakatani¹

Huntington's disease is an inherited neurodegenerative disorder caused by aberrant expansion of CAG repeat DNA. In aberrant expansion repeat sequences, each repeat is known to form metastable slipped-out DNA with a hairpin structure when the double strands dissociate, and the stability is thought to be related to the ease with which the repeats can be elongated or shortened. The molecule NA¹⁾ developed in our laboratory has been shown to bind to the expanded repeats, but the contribution of the linker structure to the binding has remained to be elucidated. In this study, we designed and synthesized NA derivatives with different amino group positions, linker lengths, and the presence or absence of amino groups to elucidate the correlation between the linker structure and binding affinity. In this presentation, we report on the synthesis of NA derivatives and their binding affinity to CAG repeats.

Keywords : DNA; repeat binding molecule; Naphthyridine

ハンチントン病は CAG リピート DNA の異常伸長が原因で発症する遺伝性神経変性疾患である。異常伸長したリピート配列では、二本鎖が解離した際にそれぞれのリピートがヘアピン構造を持つ準安定な Slipped-out DNA を形成することが知られており、その安定度がリピートの伸長や短縮のしやすさに関係していると考えられている。当研究室で創製された分子 NA¹⁾は異常伸長リピートへの結合や安定化が確認されているが、リンカー構造の結合への寄与は未解明であった。本研究ではリンカー構造と結合親和性の相関解明を目的として、アミノ基の位置や有無、リンカー長を変化させた誘導体の設計と合成を行った。発表では NA 誘導体の合成及び CAG リピートへの結合親和性について報告する。



1) Nakatani K. et al. *Nat. Chem. Biol.*, **2005**, *1*, 39.