

令和 6 年度 奈良女子大学研究推進プロジェクト経費研究報告書

奈良女子大学長 殿

研究代表者

所 属 ・ 職 理学部化学生物環境学科・助教

氏 名 佐々木 捷悟

本年度の交付を受けた研究推進プロジェクト経費について、下記のとおり報告いたします。

申請区分	☐ (A) 多様な人材の協働による研究
	☒ (B) 一般研究
研究課題	核酸の高次構造の安定化および崩壊の時間的可逆制御を志向した光スイッチング型低分子化合物の創製

1. プロジェクトの成果（研究推進プロジェクト経費が交付された期間に、この研究によって得られた新たな知見等の成果を、申請書の「研究目的、研究計画・方法」に対応させて記載すること。また、支出内訳との関係についても記載すること。）
2 ページ以内で記載してください。

【研究目的】

核酸 (DNAおよびRNA) 中のグアニンに富む一本鎖配列において、グアニン四重鎖構造 (以下、G4) が動的に形成されることが知られている。近年、細胞内におけるG4の安定化がG4結合タンパク質を介した生命現象の制御に深く関与することが報告されており、G4の安定化状態を可逆的に制御可能なケミカルツールの開発が求められている。そこで本研究では、G4安定化に起因するG4関連疾患の生物制御メカニズム解明を最終目標とし、その基盤研究として、光照射によりG4への結合能が変化する光スイッチング型低分子化合物 (G4リガンド) の創製を目的とした。

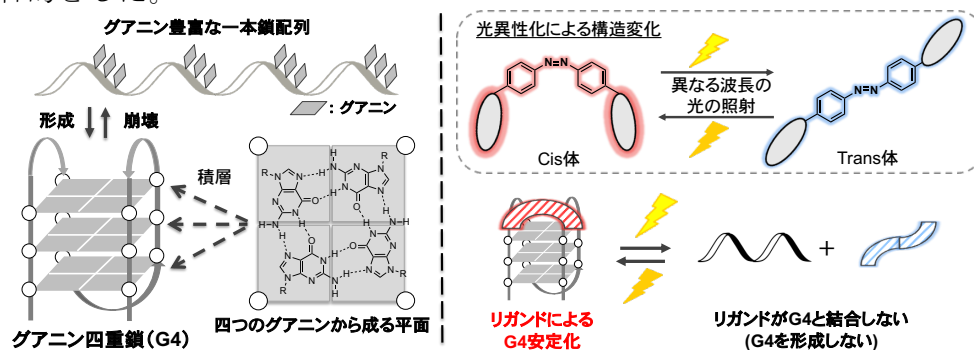


図1 グアニン四重鎖(G4)の構造および本研究指針 (化合物の光異性化によるG4の安定化制御)

【研究計画・方法】

申請者がこれまでに開発した鎖状G4リガンドを基盤に、光異性化官能基 (アゾベンゼン) を骨格とし、G4親和性の高い官能基 (環状アミン等) を導入した新規光スイッチング型G4リガンドの設計および合成を行った。得られた化合物について、UVスペクトルおよび¹H NMR測定を用いて、光照射によるTrans/Cis異性化の評価を行った。さらに、G4形成配列との相互作用性について、分光学的手法 (UVおよび蛍光スペクトル) を用いて解析した。

本実験には、化合物合成用の試薬および器具、ならびに相互作用解析に必要な核酸およびヒートインキュベーター (PowerBLOCK) を本研究費にて購入した。

【研究結果】

申請者は種々アニリン誘導体を出発原料として、アゾベンゼン骨格を有する新規鎖状化合物類を七種類合成した (図2)。次に、これらの化合物が所望の光異性化型G4リガンドとして機能するかを検証するため、光照射に伴う構造変化をUV-Vis吸収スペクトルおよび¹H NMR測定により評価した。その結果、UV-Visスペクトル測定において、各化合物はtrans体で350–380 nm付近、cis体で440–460 nm付近に吸収極大を示すことが確認され、典型的なアゾベンゼン化合物の光異性化挙動を示した。そこで次に、360 nmの光を5分間照射した後に¹H NMR測定を行った結果、全ての化合物において明瞭な化学シフトの変化が観察され、光照射によるtrans/cis異性化が進行していることが確認された。加えて、いずれの化合物も異性化変換効率は70%以上を示し、合成した化合物類は光スイッチング機能を有するG4リガンドとしての基本的特性を備えていることが示された。

次に、合成した化合物のG4形成配列に対する相互作用能を評価するため、蛍光化合物であるチアゾールオレンジ (TO) を用いた蛍光スペクトル測定を実施した。本実験では、TOがG4に結合する際に増強される蛍光強度を指標とし、合成した化合物類を添加した際のTOの蛍光強度の減少度合いを観測することで、G4に対する化合物の相互作用の強さを定量的に評価できる。実際に実験を行ったところ、合成した七種類の化合物のうち、化合物7が特に強いG4結合能を示すことが明らかとなった。さらに、化合物7に対して光照射 (360 nm) を行った後、G4に対する相互作用能に変化が生じるかを同様の方法で評価した。その結果、光異性化前後においてもG4との相互作用は確認されたものの、異性化による有意な結合能の変化は認められなかった。現在はこの構造を基盤として、光異性化によりG4結合能に明確な変化が生じる誘導体の設計および合成を継続しており、さらなる最適化を進めている。

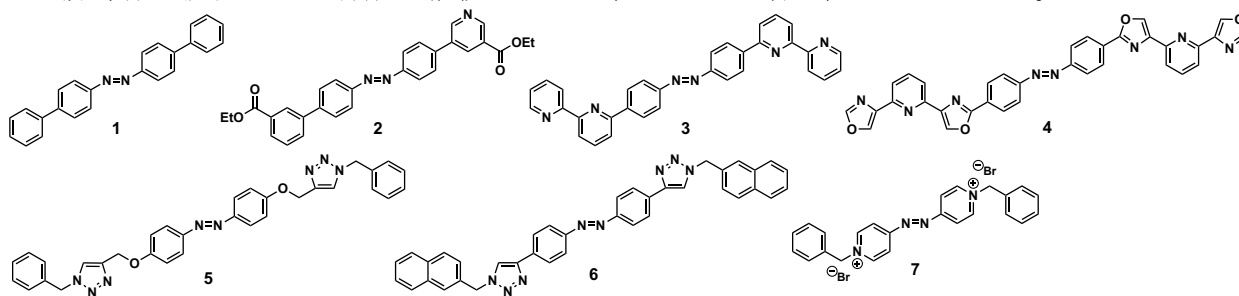


図2 申請者が合成したアゾベンゼン骨格を有する鎖状化合物類 (1-7; Trans体表記)

2. プロジェクト成果の発表

(論文名, 発表者, 発表雑誌等, 巻・号, 発表年等)

論文投稿準備中

3. 支出内訳						
備品費		消耗品費	旅費	謝金等	その他	計
品名	金額					
PowerBLOCK (ATTO製)	200,000円	705,000円	25,000円	0円	0円	930,000円