

疾患治療を目的としたピロール-イミダゾールポリアミドの開発  
Development of pyrrole-imidazole polyamides for the treatment of diseases

京都大学大学院 理学研究科 化学専攻 生物化学分科 廣瀬 優希

研究成果概要

ピロール・イミダゾールポリアミド(PIP)は塩基配列特異性を有する二本鎖 DNA 副溝結合分子であり、標的とする配列に高い結合能を持つ PIP を自在に設計できることから任意の遺伝子発現を制御する薬剤や、特定の DNA 配列に対する蛍光プローブなどとして研究されている。例えば当研究室で開発された環状構造を持つ PIP(CWG-cPIP)は、ハンチントン病や筋強直性ジストロフィーI型などを引き起こす CAG/CTG 反復配列を強く特異的に認識し、疾患に関わる異常遺伝子の発現の選択的な抑制や、神経機能低下の抑制を示すことが明らかになっている。<sup>1,2</sup>今年度は Discovery Studio を用いたエネルギー最小化を行い CWG-cPIP と DNA との結合特性を明らかにするための研究を行った。

反復回数が増加し異常に伸長した CAG/CTG 反復配列は A-A および T-T ミスマッチ塩基対を含むヘアピン構造を形成し、疾患の発生や進行に関わることが知られている。CWG-cPIP はこのようなミスマッチ塩基対を含む二本鎖構造にも結合することや、ミスマッチ塩基対の種類によって結合能が大きく変わることが分かっており、昨年度の研究ではこのような結合能の差が生じる原因を検討した。その結果は共同研究先における薬理研究の結果とともに論文として報告された(発表論文1)。今年度は A-A ミスマッチ塩基対を含む DNA 配列と CWG-cPIP との複合体の X 線結晶構造に基づいて Discovery Studio を用いたエネルギー最小化を行い、結晶構造と計算構造の比較を行った。この結果は CWG-cPIP の結合特性の理解や、CAG/CTG 反復配列を認識する新たなリガンドの開発に役立つ可能性があり、論文として発表される見込みである。

上記の研究のほかにも、転写因子の結合配列を標的とした PIP と低分子化合物との複合体が DNA を認識する結合様式の研究や DNA ナノ構造体の局所構造に関する研究を行っており、そのうちの一部は論文として発表予定である。

<sup>1</sup>Y. Hirose, T. Ohno, S. Asamitsu, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, *ChemBioChem* **2022**, *23*, e202100533.

<sup>2</sup>S. Ikenoshita, K. Matsuo, Y. Yabuki, K. Kawakubo, S. Asamitsu, K. Hori, S. Usuki, Y. Hirose, T. Bando, K. Araki, M. Ueda, H. Sugiyama, N. Shioda, *J. Clin. Invest.* **2023**, *133*, e164792.

発表論文(謝辞あり)

1. S. Ikenoshita, K. Matsuo, Y. Yabuki, K. Kawakubo, S. Asamitsu, K. Hori, S. Usuki, Y. Hirose, T. Bando, K. Araki, M. Ueda, H. Sugiyama, N. Shioda, *J. Clin. Invest.* **2023**, *133*, e164792.