

細胞は絶えず酸化ストレスにさらされており、DNA や RNA の核酸類は酸化損傷を受けている。その代表例としてグアノシンの 8 位が酸化された 8-オキシグアノシンがあり、このような損傷塩基による遺伝子変異は、修復酵素の作用により除去されることで防がれている。最近、がん細胞で過剰発現している損傷塩基加水分解酵素 (hMTH1) を特異的に阻害可能な低分子化合物は、新規メカニズムによる抗がん剤になりうるという報告がなされた。我々は、損傷塩基類似核酸を創製しており、その分子が hMTH1 に強力に結合することを見いだしている。そこで本研究では、この核酸誘導体の細胞内への導入に向けた誘導体への変換や機能評価を行った。まず、DNA 合成酵素に対する性質を調べた結果、我々の化合物は鋳型鎖の DNA 鎖に対して、伸長鎖には取り込まれないことが分かった。また、エレクトロポレーション法を用いて直接細胞内に導入することにより、その作用は僅かではあるが細胞死を誘導することを見いだした。さらに、細胞内導入へ向けたモデル化合物の誘導体を合成し酸性条件下で処理すると、一部が加水分解されることが明らかとなり、細胞内に導入することで活性本体と切り離されるという有用な情報を得ることができた。

## Properties of triphosphate analogues

