

11/21 古田 文献セミナー Q&A

Q. G4に関連した疾患は存在するか？

A. がんや神経変性疾患などの疾患との関連が知られています。

そのうち特に有名なものは、DNA のテロメアとがんとの関連です。DNA のテロメアは $(TTXGGG)_n$ という繰り返し配列を取り G4 構造を形成しています。テロメアは通常複製の度に短縮されており細胞の寿命を決めるといわれますが、がん細胞ではテロメラーゼによるテロメア伸長が行われ、細胞の不死性が付与されています。G4 を安定化するリガンドを投与することで、テロメラーゼの阻害が起き、抗がん効果を発揮することが示されています。そのため、G4 リガンドは新規がん治療法の 1 つとして精力的に探索が進められてきました。

また、テロメアが転写された ncRNA である TERRA もその G4 構造に依存して、テロメアの保護やクロマチンリモデリング、テロメラーゼ抑制などの効果を発揮するため、創薬のターゲットとして期待されています。

(Basu, S., *et al.*, *WIREs RNA*. 2019, e1568.)

Q. どのような配列だと G4 構造を取りやすいか？

A. グアニンの間のリンカーの種類や数によってその安定性やトポロジーが変化します。

$G_nL_mG_nL_mG_nL_mG_n$ という配列の n や m 、 L の種類を変化させて合成したオリゴヌクレオチドを用いて G4 の安定性やトポロジーが網羅的に実験で調べられています。例えば、リンカーが短ければ、Parallel 型の propeller loop に、リンカーが長くなれば、Antiparallel 型の diagonal loop になりやすい、などの傾向が報告されています。

(Mao, C. *et al.*, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 5867.)

Q. DHX36 の上流は知られているのか？

A. 調べた限り、まだ知られていないようです。

DHX36 が発現変化から見つかった遺伝子ではないために、特に調べられていないようです。もともと DHX36 は AU-rich element に結合する RNA helicase、RHAU (RNA Helicase associated with AU-rich element) として知られており、のちに、G4 の高次構造を解く活性があることが明らかにされています。