

『創薬科学・医薬化学』章末問題解答 6 章

1. DNA を標的とする代表的な抗がん剤について、その作用機構と臨床応用上の問題点を解説せよ。

【解答】本書 p. 110, 図 6. 14 を参照. 同図に示した抗がん剤は、いずれも分子としての DNA 全体に傷害を与えることから、増殖中の細胞（細胞周期中の DNA 合成期にある細胞）を殺傷する。したがって、増殖の早いがん細胞を殺傷することから抗がん剤として用いられる。しかし、正常な細胞であっても毛根細胞や血液幹細胞、消化管上皮細胞などの、増殖の早い細胞も同時に殺傷する。多くの場合、脱毛、貧血、嘔吐、下痢などの消耗性の副作用を避けられないことが臨床応用上の問題点である。

2. DNA と RNA を化学的に識別するための方法を考案せよ。

【解答】本書 p. 108, 図 6. 11 中, (d) リン酸エステルの反応性を参照. アルカリに対する安定性から区別することができる。一般にリン酸ジエステルは電荷的な反発により水酸イオンがリン原子に近づきにくく、アルカリ加水分解を受けにくい。よって DNA はアルカリに安定である。しかし、リボース 2' 位にヒドロキシ基をもつ RNA は、当該ヒドロキシ基の隣接基効果（もともとヒドロキシ基がリン原子の近傍に存在）により、アルカリによって容易に加水分解される。

3. ある分子が、核内受容体のリガンドであることを実験的に示す方法を提案せよ。

【解答】リガンドが核内受容体に直接結合すること，ならびに同リガンドが核内受容体の転写調節機能を活性化（アゴニストの場合）もしくは不活性化（アンタゴニストの場合）することを示す必要がある．前者は，当該の核内受容体に対する既知のリガンドが存在すれば，それとの結合競合試験が応用できる．存在しない場合は，スキッチャード解析などにより結合活性を測定することができる．

核内受容体の転写調節機能は，レポータージーンアッセイにより測定することができる．哺乳動物培養細胞に，当該の核内受容体の発現ベクター（産物としての核内受容体をコードする遺伝子を培養細胞内で発現するようにデザインされた DNA）と，当該の核内受容体が認識する核酸塩基配列の下流にルシフェラーゼなどの遺伝子を組み込んだ DNA（レポータージーン）を導入する．この培養細胞に対してリガンドを処理し，ルシフェラーゼなどの活性の変化をみることで，リガンドの当該核内受容体の転写調節機能に及ぼす影響を測定することができる．

4. 酵素阻害剤の創製において，競合的阻害剤を創製する場合と非競合的阻害剤を創製する場合の優劣を論ぜよ．

【解答】競合阻害剤は，酵素の基質結合部位に結合する．基質結合部位は，酵素が本来の基質を認識して強く結合するために用意したポケットであるから，同部位に結合する分子の結合強度を高めることが比較的容易で，強力な阻害剤を創製しやすい．しかし一方で，同一ないし類似の基質を認識する酵素の基質結合部位は互いに形状が似ているために，類縁酵素間での選択性ないし特異性

をだすことが難しい．非競合阻害剤は酵素の基質結合部位以外の，それぞれの酵素に特異的な構造部位に結合することが多いので，阻害剤に選択性あるいは特異性をだしやすい．しかし多くの場合，非競合阻害剤の結合部位はタンパク質の表面にあり，阻害剤との相互作用点（相互作用面）が少なく，結合を強くすることが困難である．