

Clarification and Control of Intracellular Signal Transductions by Organic Small Molecules

加藤, 修雄
九州大学機能物質科学研究所

<https://doi.org/10.15017/7957>

出版情報 : 九州大学機能物質科学研究所報告. 16, pp.27-27, 2002. Institute of Advanced Material
Study Kyushu University

バージョン :

権利関係 :



有機低分子による細胞内信号伝達経路の解明と制御

加藤 修 雄

Clarification and Control of Intracellular Signal Transductions by Organic Small Molecules

Nobuo Kato

1. 緒 言

14-3-3 タンパク質は真核細胞生体（酵母から人間まで）のあらゆる組織に高い保存性を持って存在し、主にリン酸化セリンを含むモチーフを認識・会合することで細胞内信号伝達を制御⁽¹⁾している。したがって、この会合状態をさらに安定化するリガンドを見出すことは、信号伝達経路の解明およびその制御に対して有用なツールを手にする事と同義であり、本研究はそのような性質を有する有機低分子化合物を探索することを目的とする。

2. 研究の背景

14-3-3 タンパク質： 28-33 kDa の分子量を有する可溶性タンパクで、生物種を超えて極めて高い相同性を持つペプチド鎖結合溝を有し、生体細胞中において C₂ (擬) 対称性の二量体を形成⁽²⁾する。10 数種の isoform が見い出されているが、機能・役割の相違は明確ではない。主に細胞内信号伝達経路上にあるタンパク質を標的とし、それらのリン酸化ペプチド鎖を配列選択的に結合溝に捕捉することで信号伝達を制御する。

フシコクシン (FC)： 核果植物に対する病原菌 (*P. amygdali*) から単離された⁽³⁾ジテルペン配糖体で、高等植物に対して気孔開口、発芽促進といった様々な影響を与えるが、植物細胞膜上に存在する H⁺ポンプの永続的な活性化⁽⁴⁾が本質的な活性である。すなわち、H⁺ポンプは 14-3-3 タンパク質の会合によって活性化されるが、FC は会合状態を安定化⁽⁵⁾することでポンプの活性化状態を保つ。14-3-3 タンパク質の高い相同性および多くの標的タンパク質の存在は、FC が植物のみならず動物に対しても活性を有することを期待させるが、実際、FC の類縁体 (コチレニン⁽⁶⁾) が未分化状態の急性骨髄性白血病細胞に対する分化誘導活性⁽⁷⁾を持つことが見い出された。

3. 研究方法

作業仮説： 14-3-3 タンパク質のペプチド鎖結合溝自身は高い相同性を持つが、標的ペプチド鎖には多様性がある。したがって、会合体は結合ペプチド鎖の種類に対応した独特の複合表面構造を有するはずであり、それらを特異的に認識する有機低分子が存在して良い。

FC を基盤とするケミカルライブラリーの構築： 14-3-3 タンパク質とその標的間の会合状態に対して安定化能を有する有機低分子としては、FC が現在知られる唯一の化合物である。そこで、FC を基盤とするコンビナトリアルライブラリーを構築し、目的物質を探索する。

活性評価法： 14-3-3 タンパク質と各種標的リン酸化ペプチドとの会合状態に対する FC の効果については、表面プラズモン共鳴によって定量的に解析するが、ケミカルライブラリーの評価はより安価でハイスループットな「酵母 2 ハイブリッド」法⁽⁸⁾を共同研究者 (Michael Kahn 博士, Pacific Northwest Research Institute, Seattle) が遂行する。

4. 購入機器

平成 13 年度機能研リーダーシップ経費 (若手奨励研究) の支出援助により、東京理化学器械製・パーソナル有機合成装置 (CCS-150M 型) を購入した。コンビケム固相合成の条件検討やリン酸化ペプチド合成に使用する。

文 献

- (1) M. J. van Hemert *et al.*, *BioEssays*, **23**, 936 (2001).
- (2) B. Xiao *et al.*, *Nature*, **376**, 188 (1995).
- (3) A. Ballio *et al.*, *Experientia*, **24**, 631 (1968).
- (4) E. Marré, *Ann. Rev. Plant Physiol.*, **30**, 273 (1979).
- (5) C. Oecking *et al.*, *Plant J.*, **12**, 441 (1997).
- (6) T. Sassa *et al.*, *Agr. Biol. Chem.*, **39**, 1735 (1975).
- (7) K. Yamada *et al.*, *British J. Haematol.*, **114**, 814 (2001).
- (8) S. Fields *et al.*, *Nature*, **340**, 245 (1989).

受理日 2002 年 9 月 30 日