

# GSCセミナー

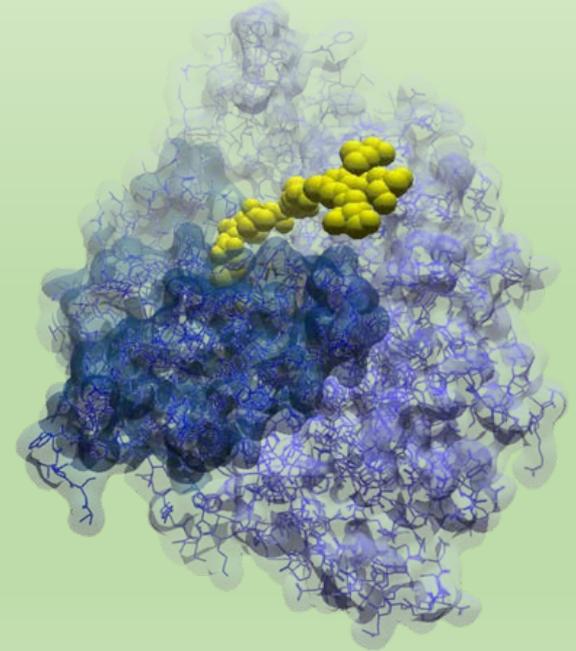
## 「細胞内たんぱく質間相互作用の制御に向けた合成分子戦略」

信州大学農学部 教授 **大神田淳子 先生**

日時：11月29日（金）16:30～18:00  
場所：工学部 講堂



たんぱく質間相互作用(Protein-Protein Interactions: PPIs)は細胞内信号伝達系の主たる分子間相互作用であり、ポストゲノム創薬の標的として広く注目されている。しかし作用面が平坦で可動性に富むため従来の低分子創薬が難しい。本セミナーでは、天然物やペプチドミメティクスを基盤としたPPI阻害剤の合理設計戦略と、リン酸化信号伝達系ならびにK-Ras翻訳後修飾に関わるPPIsの制御に向けた我々の研究を紹介したい。



「化学バイオ特別講義Ⅱ」受講者は出席してください

問合せ先：化学バイオ系学科 松浦和則  
E-mail: ma2ra-k@tottori-u.ac.jp

氏名 大神田 淳子  
所属 信州大学学術研究院（農学系）  
電話番号 0265-77-1417  
メールアドレス johkanda@shinshu-u.ac.jp



#### 【略歴】

1990年3月 お茶の水女子大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了  
1996年9月 博士（工学）（東京大学）取得  
1998年1月 米国エール大学博士研究員（Andrew Hamilton 教授）  
2003年1月 アキリオン製薬創薬部門（コネチカット州ニューヘブーン市）  
2004年1月 東京学芸大学専任講師  
2005年6月 大阪大学産業科学研究所 准教授  
2013年4月 京都大学化学研究所 准教授  
2016年10月 信州大学学術研究院（農学系）教授

#### 【受賞歴】

2008年 日本学術振興会平成20年度科学研究費補助金第1段審査員表彰  
2016年 日本女性科学者の会奨励賞  
2017年 長瀬研究振興賞

#### 【最近の主要論文】

- 1) M. Tsubamoto, T. K. Le, M. Li, T. Watanabe, C. Matsumi, P. Parvatkar, H. Fujii, N. Kato, J. Sun, J. Ohkanda, *Chem. Eur. J.* **25**, 13531 (2019). *Hot Paper, Inside Cover.*
- 2) Y. Kawaguchi, S. Ise, Y. Azuma, T. Tkeuchi, K. Kawano, T. Le, J. Ohkanda, S. Futaki, *Bioconjugate Chem.* **30**, 454 (2019).
- 3) K. Sugawara, W. Nojo, Y. Ishigaki, J. Ohkanda, T. Suzuki, *Heterocycles* (2019). DOI: 10.3987/COM-19-S(F)7
- 4) J. Ohkanda, A. Kusumoto, L. Punzalan, R. Masuda, C. Wang, P. Parvatkar, D. Akase, M. Aida, M. Uesugi, Y. Higuchi, N. Kato, *Chem. Eur. J.* **24**, 16066 (2018). *Very Important Paper, Inside Cover.*
- 5) P. Parvatkar, N. Kato, M. Uesugi, S. Sato, J. Ohkanda, *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 15624 (2015).

## 細胞内たんぱく質間相互作用の制御に向けた合成分子戦略

大神田 淳子

信州大学学術研究院（農学系）

E-mail: johkanda@shinshu-u.ac.jp

たんぱく質間相互作用(PPIs)は、細胞内信号伝達系を構成する主たる分子間相互作用であり、ポストゲノム創薬の標的として広く研究されている。しかし一方で PPI 作用面は平坦で可動性に富む場合が多く、低分子創薬が難しいという問題がある。PPI 作用面を認識する合成分子の創製には、複数の相互作用点を空間特異的に配置しかつ細胞透過性を確保する技術が必要である。私たちは、天然物、ペプチド、複素環化合物、を種々の方法で集積して細胞透過型中分子を構築する新しいコンセプトを提唱し[1]、これまでに **K-Ras** 脂質修飾酵素阻害剤[2]、金属錯体型プロテアーゼ阻害剤[3]、リン酸化信号伝達系制御たんぱく質阻害剤[4]および安定化剤[5]の開発を進めてきた。本セミナーでは、天然物を基盤としたリン酸化信号伝達系 PPI 安定化剤および難治がん因子 **K-Ras** 脂質修飾酵素の PPI 阻害剤研究を紹介したい。

ジテルペン配糖体フシコクシン類(FC)は植物病原真菌が代謝する 2 次代謝物である。その作用機序は、気孔開閉に関与する  $H^+$ -ATPase と 14-3-3 たんぱく質複合体の疎水性間隙に結合して PPI 複合体を安定化し植物を枯死に導くものと考えられている。14-3-3 は真核細胞で普遍的に発現する制御たんぱく質であることを踏まえ、哺乳類細胞に対しても何らかの生理活性を示す FC 誘導体を見出せる可能性がある。私たちは、がん細胞増殖阻害活性を指標とする FC の半合成誘導体の構造活性相関研究に取り組んできた結果、動物の固形がんに対し抗腫瘍活性を示す化合物を得ることに成功した。種々の検討の結果、FC の 12 位水酸基を還元的に除去すると抗がん活性化化合物に変換される一般則を見出した (図 1 左)。FC 含有蛍光標識化合物を用いた実験の結果、12 位水酸基が 14-3-3 結合配列中の i+2 位の残基と反発し、特定配列のリン酸化リガンドと 14-3-3 の PPI に対する安定化能を消失させる可能性が示唆された。共免疫沈降実験とプロテオミクス解析の結果、化合物依存的に 14-3-3 への結合が亢進されるたんぱく質を複数同定した。現在、標的候補たんぱく質の詳細な検証実験を進めている。PPI 作用面と活性サイトを同時認識する PPI 中分子阻害剤による **K-Ras** 選択的脂質修飾の制御についても概説する予定である。

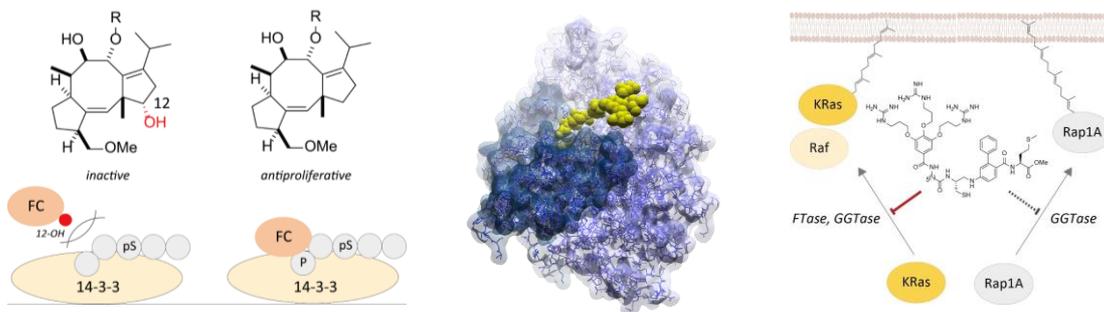


図 1. (左) ジテルペン配糖体を基盤とする抗がん剤創製 (中) K-Ras 脂質修飾酵素の PPI 作用面と活性サイトを同時認識する中分子阻害剤 (右) 中分子による K-Ras 選択的脂質修飾阻害戦略

- [1] J. Ohkanda, *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 561.
- [2] M. Tsubamoto, T. K. Le, M. Li, T. Watanabe, C. Matsumi, P. Parvatkar, H. Fujii, N. Kato, J. Sun, J. Ohkanda, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13531.
- [3] J. Ohkanda, R. Satoh, N. Kato, *Chem. Commun.* **2009**, 6949.
- [4] P. Parvatkar, N. Kato, M. Uesugi, S. Sato, J. Ohkanda, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15624.
- [5] J. Ohkanda, A. Kusumoto, L. Punzalan, R. Masuda, C. Wang, P. Parvatkar, D. Akase, M. Aida, M. Uesugi, Y. Higuchi, N. Kato, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16066.