

ID No.	251
研究課題名	TRAF6 の機能を阻害する低分子化合物の創製
研究代表者	藤田 美歌子 (熊本大学・准教授)
研究組織	
受入教員	井上 純一郎 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	大塚 雅巳 (熊本大学・教授) モハメド オスマン ラドワン (熊本大学・大学院生)
研究報告書	<p>近年、TRAF6蛋白質が癌の悪性化に関わることが明らかにされつつある。我々は既に、4-ジメチルアミノピリジン環とメルカプト基を持つ低分子化合物SN-1のジスルフィド体SN-2を細胞に添加すると、おそらくSN-1がTRAF6に作用することでNF-κB活性化を阻害することを見出していた。そこで、最終的にはSN-1を抗癌剤へと発展させることを目指し、SN-1の作用機序を詳細に調べた。その結果、次の結果を得た。</p> <p>(1) SN-1はTRAF6のユビキチン化を抑制した。</p> <p>(2) SN-1は、TRAF6のリングフィンガードメインの亜鉛に結合してE3ユビキチンリガーゼ活性を抑制するとともに、亜鉛フィンガードメインの亜鉛に結合してユビキチン化を受けづらいつくろに構造に変化させることが示唆された。</p> <p>(3) TRAF6とSN-1の結合様式をMOE計算で示した。さらにTRAF6とSN-1の結合の詳細を調べるため、ビオチン化SN-1を合成した。</p> <p>(4) SN-1はTRAF6-TAK1の相互作用に影響を及ぼさなかったが、TRAF6-MEKK3の結合を強め、AP-1を活性化した。</p> <p>(5) SN-1のいくつかの類縁体を合成し、その活性を現在検討中である。</p> <p>また、TRAF6に作用する、SN-1と異なる化合物を探索した。その過程で、TRAF6のユビキチン化を増強する化合物を見出した。この化合物は、免疫賦活剤として発展し得ると考え、現在詳細を検討している。</p>