

ID No.	2063
研究課題名	TRAF6の機能を阻害する分子の開発
研究代表者	藤田 美歌子 (熊本大学・特任教授)
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・客員教授) 古賀 涼子 (熊本大学・研究補助員) 立石 大 (熊本大学・特任助教)
研究報告書	<p>本研究の目的は、癌の悪性化に関わる細胞内シグナル伝達分子TRAF6の阻害分子をつくることである。既に医科研との共同研究で、TRAF6の亜鉛フィンガーに結合し自己ポリユビキチン化を抑制する低分子化合物SN-1を見出した (ChemMedChem, 2017, 12, 1935)。今回は、このSN-1の構造最適化を試みた。新規に合成したものも含めて、11個の誘導体のNF-κB活性化抑制能と細胞毒性を調べた。その結果、SN-1自身が最も優れた活性をもつことがわかった (Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29, 2162)。そこでSN-1に、TRAF6に特異的に結合する分子を導入し、選択的なTRAF6阻害剤をつくる計画を立てた。特異的な結合分子としては、TRAF6のリングフィンガーに結合することがドッキングスタディにより予測されているシンコニン候補と考えた。しかし、シンコニンがTRAF6に結合することは実証できなかった。現在、SN-1への別の分子の導入を検討している。また、ある化合物が新しい作用機序でTRAF6の機能を阻害することを見出している。知財化を目指して研究を続けているため、詳細についての記載は控えたい。</p>