

ID No.	2014
研究課題名	TRAF6 の機能を特異的に阻害する低分子化合物の開発
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 研究分担者	井上 純一郎 (東京大学医科学研究所・教授) 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・博士研究員) 古賀 涼子 (熊本大学・研究補助員)
研究報告 本研究の目的は、抗癌剤を目指して TRAF6 タンパク質を特異的に阻害する低分子化合物を開発することである。一つの戦略は、申請者らが開発した亜鉛結合性化合物 SN-1 に TRAF6 タンパク質を特異的に認識する部分を付加することである。SN-1 そのものが TRAF6 と結合して、TRAF6 のユビキチン化および下流の NF-κB シグナルを阻害することは既に示し、本年度に論文として発表することができた。しかし SN-1 が TRAF6 の亜鉛フィンガーの亜鉛に結合することは、統合計算化学システム MOE により示したのみで実験的な証拠はない。そこでまず哺乳細胞で TRAF6 N 末端リングフィンガードメインと 1 番目の亜鉛フィンガーのみを持つ RZ1 とさらにその亜鉛フィンガーの亜鉛結合部位に変異を持つ RZ1m の発現を試みたが、RZ1m の発現レベルが非常に低く実験には使えなかった。そこでリングフィンガードメインと 3 番目の亜鉛フィンガーまでを含む RZ123 およびその変異体を大腸菌で発現させ、現在、精製を検討している。また、SN-1 の誘導体を合成して活性を調べた。結果は MOE により示した TRAF6 と SN-1 の結合様式を支持するものであった。TRAF6 阻害のもう一つの戦略は亜鉛フィンガー形成に関わるシステインを酸化することであり、このような酸化剤の検討を現在行っている。	