

31-0728 W3-3

ユビキチン活性化酵素 E1 に対する新規阻害物質 himeic acid A の構造と活性

○塚本 佐知子¹, 藤室 雅弘², 廣田 洋^{3,4}, 太田 富久¹, 横沢 英良² (1金沢大院薬,
2北大院薬,³理研 GSC,⁴横市大院総理)

【目的】私たちは、新規抗がん剤の開発を目指し、ユビキチン-プロテアソームシステムを標的とする阻害物質を探索している。今回、ユビキチン活性化酵素 E1 に対する阻害物質のスクリーニングを行なったところ、イガイから単離した *Aspergillus* 属の海洋真菌の培養液の抽出物が E1 酵素阻害活性を示したので、その阻害物質を精製した。

【方法】Flag タグを付加した E1 酵素を酵母で発現・精製し、得られた Flag-E1 と GST-ユビキチン融合タンパク質を反応させ、チオエステル結合を介する両者の複合体形成を、SDS-PAGE 後の抗 Flag 抗体を用いたウエスタンブロット解析により調べた。E1 酵素阻害活性試験は、複合体形成に対する阻害作用を調べることにより行なった。

【結果】培養菌体を MeOH 抽出し、その EtOAc 可溶部から逆相カラムクロマトグラフィーにより、3 個の化合物 1-3 を単離した。構造解析の結果、それらは新規物質と判明したので、himeic acids A-C と命名した。1 は、50 μM の濃度で E1 酵素活性を 65%阻害したが、2 と 3 は、100 μM でもほとんど阻害しなかった。1 は、E1 酵素阻害物質の天然資源からの発見として 2 例目である。現在、1 の阻害機構について解析中である。

