

26G-pm07

フォトアフィニティーラベリングを用いた IM 誘導体のターゲットタンパク質の同定

○一丸 直哉¹, 清水 忠¹, 藤 玉鷗¹, どの 孝介^{1,2}, 袖岡 幹子^{1,2} (¹理研, ²ERATO)

【目的】当研究室で開発された Indolylmaleimide (IM) 誘導体は、「ネクロシス」と呼ばれる細胞死を抑制する活性を持つ。図 1 には IM 誘導体のなかでも強力な活性を有する **IM-54** の構造を示した。そもそもネクロシスは「アポトーシス」とは異なり、偶発的に起こる細胞死であって、制御され得るような機構など存在しないという考え方が一般的であった。しかしながら近年、ある種のネクロシスにはまったく新規な細胞死誘導機構が存在すると推定されるようになってきている。IM 誘導体はアポトーシスを抑制せず、ネクロシスを特異的に抑制することから、IM 誘導体の作用機序解明によって、この新規な細胞死誘導機構を明らかにできるものと期待される。そこで本研究では、IM 誘導体の作用機序を明らかにするため、まず標的タンパク質を同定することを目的として研究を行なった。

【方法・結果】当研究室のこれまでの構造活性相関研究によって得られた知見をもとに、マレイミド 4 位に光分解性基として 2,3,5,6-テトラフルオロアリアルアジド基を、検出基としてマレイミド 1 位にリンカーを介して蛍光団である Bodipy® を導入した誘導体 **IM-184** を合成した (図 1)。**IM-184** は、良好なネクロシス抑制活性を維持し、また紫外線照射により速やかに分解反応を起こすことを確認した。そこで、この化合物を用いて光親和性標識実験を行なった。さらに、標識されたタンパク質を SDS-PAGE、二次元電気泳動法によって展開し、分析を行なった。

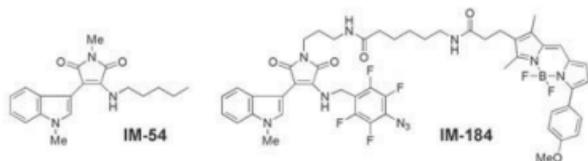


図1. 本研究で用いたIM誘導体の構造