

26G-pm04

βアドレナリン受容体に特異的なジアジリン型新規光プローブの開発

○吉田 幸司¹, 友廣 岳則¹, 畑中 保丸¹, 小林 弘幸², Bouvier M.²(¹富山大院薬,

²Institute for Research in Immunology and Cancer, University of Montreal)

【目的】βアドレナリン受容体は、アドレナリンやノルアドレナリン等のリガンドが結合し、様々な生理機能発現に関与する重要な創薬ターゲットである。しかし、β受容体などの膜タンパク質は一般的に結晶化が難しく、光アフィニティー法が効果的構造解析法の一つとされる。当研究室ではクロスリンク能に優れるジアジリン型プローブの、効率的合成法開発と応用を行っている。今回、我々はβ受容体遮断薬の新しい光反応性プローブを合成したので報告する。

【方法・結果】プローブは pindolol や propranolol 等の代表的β遮断薬に共通の基本構造である 2-(isopropylamine)-1-phenylethanol を母核として (1)、光反応性のジアジリンと検出用タグのビオチンを導入する設計とした。当研究室で開発したジアジリンの 3-(3-(trifluoromethyl)-3H-diazirin-3-yl)phenol を出発物質とし、エポキシ基を導入後、tert-butyl-2-amino-2-methylpropylcarbamate と反応させて基本骨格を得た。これに Boc 基を切断後ビオチンを導入して目的のプローブを合成した。β受容体への [¹²⁵I-indocyanopindolol] の結合阻害活性からプローブの結合能を評価した。合成したプローブの結合能は β₂ (K_i=0.74 nM) > β₁ (K_i=15.8 nM) > β₃ (K_i=854 nM) の順に高い事が分かった。

【考察】今回、β受容体の新規ジアジリン型プローブを 3 ステップで効率的に合成した。プローブは β₃ よりも β₁、β₂ に対して選択性が高いのでこれらの解析に有用と期待される。

