

変異型ロドプシンのフォールディングを促進する低分子化合物による網膜色素変性症治療薬創製研究

○大金 賢司¹, 閻閻 孝介², 橋本 祐一¹(¹東大分生研, ²理研)

タンパク質が生体内で機能を発揮するためには、適切な折りたたみ構造を取る必要がある。折りたたみの異常、すなわちフォールディング異常に起因する疾患は多数知られているが、未だ有効な治療法がないものが多い。ロドプシンの変異により起こる網膜色素変性症もその一つである。通常、ロドプシンのような膜タンパクは、翻訳後に小胞体(ER)でフォールディングし、その後細胞膜へ輸送される。一方、変異型ロドプシンはミスフォールドしやすく、ERの品質管理機構により「不良品」として認識・トラップされ、膜移行せずにERに蓄積する。この蓄積したロドプシンが凝集し、細胞死(網膜の変性)を起こすと考えられている。

近年になって、難治性疾患に多くみられるフォールディング異常を修正する手だてとして、リガンドのフォールディング促進作用の有用性が明らかになりつつある。ロドプシンに関しても、内在性リガンドである 11-*cis*-レチナールが、フォールディングを促進(結果として局在異常を修正)することが示された。しかし、11-*cis*-レチナールはその構造に由来する不安定性と蓄積性、レチノイドとしての作用、そして強い毒性など、医薬としてはもちろん、フォールディング促進作用の詳細な解析に用いるには解決すべき問題が多い。また、ロドプシンは古くから研究されているが、そのリガンドはレチナール類縁体以外知られていない。そこで、変異型ロドプシンのフォールディング促進による局在異常修正活性を指標として、11-*cis*-レチナールの問題点を解決した新たなリード化合物の創製研究に着手した。本発表では、評価系の構築・化合物のデザインと合成・活性評価について報告する。

