

27P-am231

組織プロテオリシスを制御するプロテアーゼ PHBP : 自己活性化を特異的に阻害する薬剤の探索

○西村 直子¹, 関戸 智香子¹, 山道 慎吾¹, 高井 雅之¹, 蓮見 恵司¹(¹東京農工大)

【目的】 PHBP (plasma hyaluronan-binding protease) はプロウロキナーゼ活性化能を有し、炎症反応や癌の浸潤・転移の際に生じる組織線溶などへの関与が示唆されているセリンプロテアーゼであり、血中を不活性型前駆体 (pro-PHBP) として循環している。本研究は pro-PHBP の自己活性化機構に着目し、それを特異的に阻害する化合物の探索および作用機作の解析を目的としている。

【方法と結果】 微生物培養液を探索源として用い、pro-PHBP 自己活性化を促進するスペルミジンのより誘導される自己活性化を阻害する化合物を探索した。その結果、これまでに同定した surfactin をはじめとした数種の環状リポペプチド化合物に加えて糸状菌 *Talaromyces wortmannii* の生産する bikaverin およびその構造と類似する数種の天然化合物に活性を見出した。bikaverin は 1-10 $\mu\text{g/ml}$ においてスペルミジンの誘導する pro-PHBP 自己活性化を 30-100% 阻害した。さらに alizarin 等のキノン系類縁化合物についても阻害活性が認められた。構造上の特徴から 2 グループに大別されるリポペプチドとキノン系化合物の作用の特徴について発表する。