

26Q-am175

HMGB1/RAGE 結合部位をターゲットとした HMGB1 阻害剤の開発

○山田 洋一郎^{1,2}, 鬼頭 太¹, 高澤 涼子¹, 田沼 靖一^{1,2} (¹東京理大薬・生化,
²東京理大薬・ゲノム創薬研セ)

【目的】核内タンパク質である HMGB1(high mobility group box 1)は、転写制御や DNA 構造維持等を担っている。一方、感染刺激の後期において、それが細胞外へと放出されるとサイトカイン様の作用を示す。この作用は、RAGE(receptor of advanced glycation end-product)を介して、過度な炎症反応を惹起する。この HMGB1/RAGE 分子間相互作用を制御する阻害剤開発は、炎症反応の進行に伴う致死に陥る事態を回避する新規治療薬として期待できる。現在、HMGB1 中に RAGE binding site として 30 アミノ酸が同定されている。しかし、この広い結合面を網羅する低分子化合物の阻害剤設計は困難である。よって、本研究では、このアミノ酸配列の中でも特に親和性の高いアミノ酸配列の特定を試みた。

【方法】HMGB1/RAGE 分子間相互作用の解析のため、HMGB1 及び RAGE の recombinant タンパク質、及び相互作用部位の同定のための deletion recombinant タンパク質を作製した。HMGB1/RAGE 分子間相互作用解析には、QCM 装置を用いた。HMGB1 の RAGE binding site をさらに domain に分割した peptide と競合実験を行った。

【結果・考察】HMGB1/RAGE 分子間相互作用部位は、そのアミノ酸部位を欠損させた recombinant タンパク質を用いて再現された。HMGB1 の RAGE binding site は、RAGE の ligand である S100 ファミリータンパク質とホモロジーが高い。この部位の構造は、2つの Helix と 1つの loop から形成されている。RAGE binding site をこれら 3つの peptide にわけて、HMGB1 と競合実験を行うことで、HMGB1/RAGE 分子間相互作用に重要なアミノ酸配列を限定できた。本研究において RAGE との結合には RAGE binding site の Helix 1 構造が重要であることが示唆された。