

# 28TG-am06

二価型 CXCR4 リガンドの創製と二量体構造解析への応用

○田中 智博<sup>1</sup>, 野村 渉<sup>1</sup>, 鳴海 哲夫<sup>1</sup>, 玉村 啓和<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>東京医歯大生材研, <sup>2</sup>東京医歯大疾患生命)

【目的】近年、多くの研究から GPCR の多様な生理活性はホモ-及びヘテロ-二量体化により制御されていることが示唆されている。しかしながら、生細胞中における GPCR 二量体の構造や生理学的意義に関しては未だに解明されていない部分が多い。そこで、本研究では GPCR のひとつであるケモカイン受容体 CXCR4 を標的とした新規二価型リガンドを合成し、CXCR4 二量体構造の解析研究を行った。

【方法・結果】以前、我々は強力な CXCR4 アンタゴニスト FC131 を開発している。そこで、この FC131 を種々の長さのリンカーで架橋した二価型 FC131 誘導体を設計・合成した。2つの FC131 間の距離を固定するため、リンカーには堅いヘリックス構造を有するポリプロリンリンカーを選択した。またポリエチレングリコール修飾型ポリプロリンリンカーも併せて合成することにより、リンカー構造の柔軟性が CXCR4 との結合に与える影響についても検討した。その結果、リンカーの性質に関わらず、リンカー長が 5.5-6.5 nm を有する二価型リガンドは、顕著な CXCR4 結合活性を示した。これらの結果に基づき、二量体における FC131 結合部位間の距離を推定し(図 1)、得られた距離情報に基づいて CXCR4 二量体の会合状態について検討した。

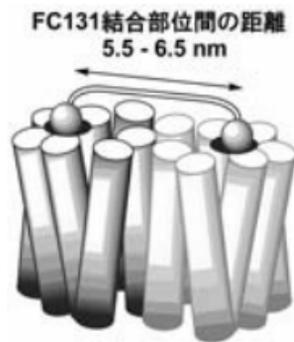


図 1 CXCR4 の二量体構造