

29P-pm232Q

変異型ロドプシンのフォールディングを誘導するロドプシンリガンドの創製研究
～網膜色素変性症への応用を目指して～

○大金 賢司¹, 闕闕 孝介², 橋本 祐一¹(¹東大分生研,²理研)

リガンドの作用には、アゴニスト・アンタゴニストなどのような標的タンパク質の「機能を調節する」という機能的側面だけでなく、標的タンパク質の「構造安定化」「フォールディングの誘導(構造形成・成熟を促進)」といった構造的側面がある。本研究は、このリガンドによるフォールディング誘導作用を網膜色素変性症へと応用することを目指している。

網膜色素変性症は遺伝性・進行性の網膜変性疾患であり、光受容体ロドプシンの変異により起こりうる。変異体の多くはフォールディング過程に異常があり、結果的に視細胞の細胞死、そして網膜の変性を起こす。この変異体に対し、内因性リガンドの 11-*cis*-レチナールがフォールディングを誘導し、小胞体への蓄積という局在異常を修正することが報告されており、治療法として期待されている。しかしながら、レチナールは不安定なポリエナルデヒド構造を有しており、医薬としての応用は困難である。そこで、フォールディング誘導能があり、かつドラッグライクな構造を有するロドプシンリガンドの創製研究に着手した。

現在までに変異体のフォールディングを誘導する非ポリエナルデヒド型ロドプシンリガンドが得られている。本発表では、デザイン・評価・構造展開等について紹介する。