

30amC-271S

Pterogyne nitens 由来グアニジンアルカロイドの構造とヒト ABCB1 との相互作用に関する構造活性相関解析

○田島 靖浩¹, 中川 大^{1,2,3}, 三谷 勇仁¹, 村瀬 隼人¹, 佐竹 一紘¹, 石川 智久^{2,5}, Luis Octavio REGASINI⁴, Vanderlan da Silva BOLZANI⁴, Gert FRICKER³, Thomas EFFERTH⁶(¹中部大応用生物, ²東工大生命理工, ³Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, University of Heidelberg, ⁴Department of Organic Chemistry, Institute of Chemistry, São Paulo State University, ⁵理研オミックス基盤研究領域, ⁶Department of Pharmaceutical Biology, Institute of Pharmacy and Biochemistry, University of Mainz)

【目的】我々は、ABCB1 を発現する細胞が南米原産の植物 *Pterogyne nitens* に由来する細胞傷害性グアニジンアルカロイドにたいして耐性を示すことを見出した(投稿中)。本研究では、4 種のグアニジンアルカロイドと 2 種の合成グアニジンアルカロイド類縁体を用いて、ヒト ABCB1 と *Pterogyne nitens* 由来グアニジンアルカロイドとの相互作用について解析を行った。

【方法】ヒト急性リンパ芽球性白血病・T リンパ球様細胞株 CCRF-CEM 細胞およびこの細胞から樹立した doxorubicin 耐性細胞株 CEM/ADR5000 細胞を用いて ATPase assay を実施し、グアニジンアルカロイドと ABCB1 との相互作用を評価した。

【結果および考察】4 種のグアニジンアルカロイド(galegine, nitensidine A, pterogynidine, pterogynine) と 2 種の合成グアニジンアルカロイド類縁体(nitensidine AT, nitensidine AU) を用いて ATPase assay を行った結果、pterogynidine と nitensidine A が ABCB1 の ATPase 活性を活性化させた。そして、脂肪族側鎖が最も長い nitensidine A のみ ABCB1 の ATPase 活性にたいしてミカエリス・メンテン型の反応様式を示した($K_m = 6.4 \mu\text{M}$, $V_{max} = 125 \mu\text{M}$)。nitensidine A のイミノ基の窒素原子を硫黄原子(nitensidine AT) あるいは酸素原子(nitensidine AU) に置換すると、真空中における安定構造が平面構造から著しく変化すると共に、ABCB1 との相互作用が変化し、nitensidine AU のみ ABCB1 の ATPase 活性にたいしてミカエリス・メンテン型の反応様式を示した($K_m = 2.9 \mu\text{M}$, $V_{max} = 18 \mu\text{M}$)。これらの結果は、グアニジンアルカロイドと ABCB1 との相互作用において、平面構造を取りやすいグアニジンアルカロイドが ABCB1 に対して高い親和性を示すことを示唆する。