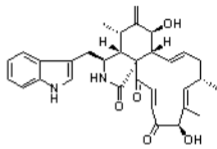


28L-pm01

Chaetoglobosin D は ROS 産生により細胞のセリン資化を阻害する。

○狩野 明彦¹, 西村 慎一¹, 加藤 平², 掛谷 秀昭¹(¹京大院薬, ²日本マイクロバ
イオファーマ)

【目的】タンパク質を構成するアミノ酸は、窒素源として重要であり、シグナル分子としても機能する。また、がんではセリンやグリシンの代謝亢進がみられるなど、疾患治療の観点からもアミノ酸代謝の理解は重要であるが、その多様な機能は未解明な部分が多い。我々は、アミノ酸代謝機構の理解を目的として、代謝に影響を与える化合物を天然資源から探索し、その作用機序の解析を行った。



chaetoglobosin D

【方法・結果】アミノ酸代謝を制御する化合物の探索は、分裂酵母をモデルに、アミノ酸の資化能を指標に行った。すなわち、合成培地に 4 種のアミノ酸を単一の窒素源として添加し、化合物が細胞の生育に与える影響を比較した。培地中のアミノ酸によって化合物の効果が異なれば、特異的な作用点の存在が期待できる。約 1,500 の微生物抽出液をスクリーニングした結果、真菌 *Chaetomium sp.* の培養液抽出物がセリン培地で優先的な生育阻害を示すことを見出し、各種の分画により活性物質として chaetoglobosin D (ChD) を取得した。

ChD はアクチン重合阻害剤として知られている。まず、アクチン変異株を用いてアクチン重合とセリンの資化の関係を検討したところ、セリン培地では変異株の生育が抑制された。次に、ChD が代謝へ与える影響を LC-MS を用いて解析した結果、GSH の顕著な蓄積が見られ、細胞内 Redox バランスの破綻が示唆された。実際、ChD 処理により ROS の産生が認められ、この現象はセリンの資化によっても引き起こされた。以上の結果から、セリンの資化とアクチン骨格のダメージは ROS の産生により協調的に細胞の生育を抑制することが明らかとなった。現在、ROS 産生の分子機構を検討中である。