

# 28L-pm07

可逆的な細胞内シグナル伝達制御を可能とする光機能性ラパマイシンアナログの開発

○松村 亮<sup>1</sup>, 上野 匡<sup>1</sup>, 長野 哲雄<sup>2</sup>, 井上 尊生<sup>3</sup>, 浦野 泰照<sup>1,4</sup>(<sup>1</sup>東大院薬,<sup>2</sup>東大創薬オープンイノベーションセ,<sup>3</sup>ジョンズ・ホプキンス大医,<sup>4</sup>東大院医)

【目的】細胞機能において、シグナル分子が時空間的に適切に制御されることが重要であり、クロストークなどの複雑な機構を内在するシグナル伝達様式の理解を深めるため、選択性と急速さを併せ持った摂動ツールの開発が望まれてきた。本研究では、振動や一過的な活性化など、時間的な要素を含む情報伝達様式の精査を可能とする新たな摂動ツールを開発することを目的とした。

【方法・結果】我々は、FKBP (FK506 binding protein) と FRB (FKBP-rapamycin binding domain)が rapamycin 存在下、二量体化する現象 (CID: Chemically Inducible Dimerization) に基づき、任意の細胞内情報伝達系に選択性と急速性を有した摂動ツール群を確立し、応用を行ってきた。今回我々は新たに、細胞内情報伝達系の時間的な制御を模倣できる摂動ツールの確立を目指し、rapamycin の dimerizer 活性を可逆的に調整できる新規光機能性 dimerizer の開発を行うこととした。具体的には、光照射により可逆的に分子構造が異性化する azobenzene を rapamycin とタンパク質の相互作用部位近傍に構造に組み込むことで、異性化により親和性を調整し、CID を光により可逆的に制御できるのではないかと考え、分子設計・合成を行った。新たに開発した rapamycin 誘導體群は、異なる波長の光を照射することによって azobenzene 構造が trans 体/cis 体と可逆的に変化することが分光学的手法により確かめられた。また、開発した一連の分子の各異性体を細胞系へと応用したところ、異性体間で dimerizer としての活性が異なる分子も見出された。現在、開発した分子構造を元に dimerizer 活性の最適化を行うことで、細胞内で光異性化による可逆的な複合体形成を達成できるよう、分子開発を進めている。