

23PO-am219S

亜鉛輸送体の機能を制御する特異的化合物スクリーニングシステムの構築

○畠中 悠紀子¹, 原 貴史¹, 増尾 優人¹, 國武 孝紀¹, 本山 歩優¹, 中井 靖乃¹, 吉開 会美¹, 高岸 照久¹, Supak JENKITKASEMWONG², Mitchell D KNUTSON², 深田 俊幸¹ (¹徳島文理大学病態分子薬理学研究室, ²フロリダ大学農業科学研究所)

[目的]

亜鉛トランスポーターは亜鉛を輸送し、発生、分化、免疫応答など様々な生理機能の制御に関与している。近年、亜鉛トランスポーターとヒト疾患との関連が明らかとなり、創薬標的として注目が集まっているが、その機能を調節する特異的化合物はこれまでに報告されていない。本課題では、亜鉛トランスポーターを制御する特異的化合物の探索を目的に、化合物スクリーニング系構築を試みた。

[方法]

細胞膜上に発現し、がん悪液質との関連(Nat Med.,24(6):770-781, 2014)が報告されている ZIP14 をモデル分子として選択し、以下の検討を行った。

i) 細胞内亜鉛の取り込みを指標とした評価系の構築

テトラサイクリン誘導性に ZIP14 を発現する細胞株(T-REx hZIP14 細胞)を構築し、タンパク質の発現と細胞内亜鉛量について評価を行なった。

ii) 細胞増殖を指標とした評価系の構築

ZIP14 タンパク質の発現と細胞増殖との関連について評価を行った。

[結果及び考察]

i) T-REx hZIP14 細胞において細胞内亜鉛量が有意に上昇した。さらに、容量依存的な亜鉛の取り込みを確認した。

ii) T-REx hZIP14 細胞では、亜鉛の取り込みにより細胞増殖が有意に抑制された。

以上の結果から、ZIP14 をモデルとして、2種類の異なる指標による評価系を構築した。今後は、これらの評価系を精査し既存薬を用いてドラッグリポジショニングを視野にスクリーニングの予備検討を行う予定である。