

概日リズムの長周期化を起こす新規分子の構造活性相関と標的同定

(名大 WPI-ITbM¹・名大院工²) ○森田 渉平^{1,2}・大松 亨介^{1,2}・廣田 毅¹・大井 貴史^{1,2}
 Structure-Activity Relationship and Target Identification of New Mammalian Circadian Clock Modulators (¹WPI-ITbM, Nagoya Univ., ²Grad. Sch. of Eng., Nagoya Univ.) ○Shohei Morita,^{1,2} Kohsuke Ohmatsu,^{1,2} Tsuyoshi Hirota,¹ Takashi Ooi^{1,2}

The circadian rhythm regulates various physiological behaviors, such as sleep–wake cycles, hormone secretion, metabolism, and seasonal reproduction. Thus, the development of a new tool to regulate this rhythm as well as the understanding of its mechanism is eagerly awaited. Here, we report the discovery of a new mammalian circadian clock modulator. High throughput screening of chemical library revealed that a [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivative, named “noz001”, lengthened the mammalian circadian period, and control experiments suggested that noz001 would not bind to the known clock proteins. Based on this finding, we performed the modification of noz001 based on the structure-activity relationships, leading to the identification of extremely active clock modulators “mos004” and “mos006”. Affinity proteomics using a mos006-derived chemical probe was also conducted.

Keywords: *Circadian Rhythms; Structure-Activity Relationships; Cellular Thermal Shift Assay; Target Identification*

地球上のほとんどの生命は、地球の自転によりもたらされる明暗周期に適応するため、遺伝子の発現量や睡眠・覚醒などの生命機能を約 24 時間周期で変化させている。この生理現象は概日リズムと呼ばれ、時計遺伝子の転写活性化状態と不活性化状態の周期変化（発現振動）によって制御されている。ヒトの場合、概日リズムは、血圧・体温・ホルモン分泌など多くの生命活動の調節に関わっており、体内で発現する遺伝子の多くが概日リズムの制御化にあると考えられている。そのため、概日リズムを制御する分子が開発できれば、ヒトの様々な疾患の克服に役立つだけでなく、発振機構の理解を通して、リズムに連動する多様な生命現象の解明につながると期待されている。

我々は、化合物ライブラリーの網羅的なスクリーニングによって、noz001 と命名した化合物が概日リズムの周期延長作用を有することを発見した。また、種々の比較実験により、noz001 が既知の時計タンパク質には作用していないことを確認した。これらの知見をもとに、構造活性相関の評価にもとづく分子修飾によって極めて高活性な誘導体 mos004 および mos006 を開発し、さらに、mos006 を担体に固定した分子プローブを用いて標的タンパク質の同定を行った。本講演では一連の実験結果の詳細について報告する。

