

ハイブリッド結合概念に基づくカルレティキュリン阻害剤の開発

(成蹊大理工¹・立命館大生命科学²) ○栗原 大輝¹・児島 大河¹・柴山 佳大¹・武田 陽一²・戸谷 希一郎¹

Development of calreticulin inhibitor based on hybrid binding concept (¹*Faculty of Science and Technology, Seikei University*, ²*College of Life Science, Ritsumeikan University*) ○Taiki Kuribara,¹ Taiga Kojima,¹ Keita Shibayama,¹ Yoichi Takeda,² Kiichiro Totani¹

Calreticulin is a lectin-like molecular chaperone in the endoplasmic reticulum (ER), and assists folding of glycoproteins. It is believed that misfolded glycoproteins induce ER stress. In this respect, the utility of ER-chaperones inhibitor on ER stress regulation has been suggested, while CRT inhibitor had not been reported. Thus, CRT inhibitor might contribute to ER stress study. Regarding to development of CRT inhibitor, we have reported CRT is a bifunctional chaperone that the binding ability is altered depends on aglycone hydrophobicity.

In this study, we synthesized a novel CRT-binding compound (G1M2-EG₈-Fmoc) that glycan (G1M2) and aglycone (Fmoc) are connected with octaethylene glycol (EG₈) linker. The G1M2-EG₈-Fmoc showed 1000-fold higher binding ability compared to G1M2 alone by hybrid binding concept. Furthermore, the G1M2-EG₈-Fmoc inhibited chaperone activity of CRT. These results indicate G1M2-EG₈-Fmoc is a novel hybrid binding type CRT inhibitor.

Keywords : Endoplasmic reticulum; Calreticulin; Hybrid binding type inhibitor

小胞体内レクチン様分子シャペロンであるカルレティキュリン (CRT) は、糖鎖結合ドメインおよびタンパク質相互作用ドメインを有し、糖タンパク質のフォールディング促進を担う。フォールディング不全糖タンパク質の蓄積は、小胞体ストレスを誘発する。この観点から、小胞体シャペロン阻害剤の小胞体ストレスの調節に有用性が示唆されているが、CRT 阻害剤の報告はない。すなわち、CRT 阻害剤は小胞体ストレス研究に役立つ可能性がある。CRT 阻害剤の開発に対する先行知見として、我々は種々のアグリコンを有する合成糖鎖群を用いて、CRT がアグリコンの疎水性度に応じてその結合力を変化させる多機能性タンパク質であると明らかにしている¹⁾。

本研究では、この多機能性に着目し、糖鎖認識部位および疎水性アグリコンをオクタエチレングリコールリンカーで連結した G1M2-EG₈-Fmoc (図 1) を合成した。CRT と G1M2-EG₈-Fmoc との結合はハイブリッド結合により、G1M2-OH との結合より 1000 倍向上すると判明した。さらに、本化合物は CRT のシャペロン活性を阻害した。これらの結果は、G1M2-EG₈-Fmoc がハイブリッド結合型 CRT 阻害剤であることを示唆している。

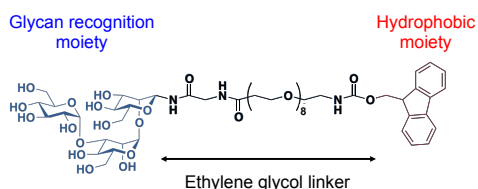


図 1. ハイブリッド結合型 CRT 阻害剤

1) M. Hirano *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2015**, 466, 350-355.