

スフィンゴ脂質病の治療法を指向した新規光キャプチャー創製の研究

○阿部 美良乃¹、村井 勇太²、佐藤 長緒³、眞木 美帆¹、門出 健次²

(¹ 北大院 生命科学院、² 北大院 先端生命科学研究院、³ 北大院 理学院)

Development of a novel photocapture for treatment of sphingolipid diseases

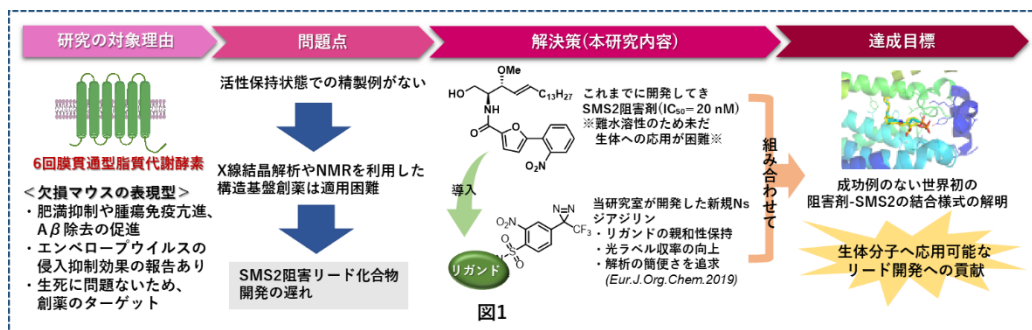
○Mirano Abe¹, Yuta Murai², Takeo Sato³, Miho Sanagi¹, Kenji Monde²

(¹ Graduate School of Life Science, Hokkaido University ² Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University, ³ Faculty of Science, Hokkaido University)

Sphingomyelin synthase (SMS2) is one of the lipid metabolism enzymes that converts ceramide to sphingomyelin. Also, it is known that deficiency of SMS2 activity is resistant to sphingolipid diseases such as Alzheimer's disease, tumorigenesis, diet-induced obesity. However, the co-crystallization model between SMS2 and its inhibitors has not been revealed due to its stability. To overcome this problem, we established a new photoaffinity labeling method (Nosyl diazirinyl group; Ns). As a result, we have made Ns photoaffinity probe including our original SMS2 inhibitor and then confirmed that its inhibitory activity was maintained at IC₅₀ value 150 nM.

Keywords : sphingolipid, photoaffinity labeling, sphingomyelin synthase, inhibitor, metabolism

スフィンゴミエリン合成酵素 2 (SMS2)はセラミドからスフィンゴミエリンへと変換する脂質代謝酵素であり、近年スフィンゴ脂質病とも密接に関わることから創薬の標的として注目を集めている。しかし SMS2 は膜タンパク質であり、(共) 結晶構造が未だ解かれていないことから、タンパク質構造基盤創薬への応用は困難な状態である。そこで我々は光アフィニティーラベル法を用いて SMS2-阻害剤間の結合様式を解明することとした。これまでにノシル基 (Ns)の芳香族求核置換反応を利用したマルチタグ交換を可能とした Ns ジアジリン基を開発し、これに独自の SMS2 阻害剤をリガンドとして導入することで新規 PAL プローブを作成した。また PAL プローブは SMS2 阻害能 (IC₅₀=150 nM)を十分に維持していることも確認している。いっぽう PAL に用いる SMS2 については 3×FLAG 標識を準備し、光ラベル化の検討を行った。現在、芳香族求核置換反応による検出基の導入検討を行っているので、それらの結果について発表させていただく。



1) Suhaily Saaidin, A. et al. Eur. J. Org. Chem. 7563-7567 (2019).