

アクチン作用性海洋天然物を基盤とした新規 PPI 誘導分子の開発

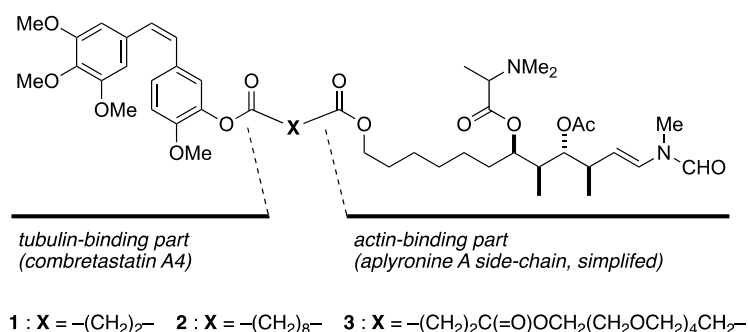
(名大院生命農) ○田中 健太郎・Didik Huswo Utomo・藤枝 あかり・北 将樹

Development of new protein-protein interaction inducers based on the actin-targeting marine natural products (*Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University*) ○Kentaro Tanaka, Didik Huswo Utomo, Akari Fujieda, Masaki Kita

Actin is a major cytoskeleton component of eukaryotes. Protein-protein interactions (PPIs) of actin and actin-binding proteins are involved in actin dynamics and regulate various cellular functions. Thus, new PPI regulators between actin and specific protein(s) could contribute to the development of new tools and drug leads related to cytoskeleton dynamics. Focusing on an antitumor compound aplyronine A,^{1,2} which induces PPI between the two cytoskeletal proteins actin and tubulin, we have developed structurally simplified actin-binding analogues.^{3,4} On this study, several new conjugated analogues of the actin-binding side-chain part of aplyronine A with a microtubule inhibitor combretastatin A4 were synthesized, and evaluated their biological activities.

アクチンは真核細胞に最も多く含まれる細胞骨格タンパク質であり、重合と脱重合を繰り返すことで様々な細胞機能に関与する。細胞内におけるアクチン重合ダイナミクスには数十のタンパク質との相互作用 (PPI) が関与している。したがって、アクチンと任意のタンパク質の相互作用を制御する分子の開発は、細胞骨格タンパク質に関わる疾患の治療・改善薬や、新たな細胞機能の理解に繋がると考えられる。

我々は、アクチンとチューブリンの PPI を誘導する抗腫瘍性天然物アプリロニン A^{1,2)} に注目し、その構造を簡略化したアクチン結合性リガンドを開発してきた^{3,4)}。本研究では、新たな PPI 誘導分子の創出を目指して、アプリロニン A のアクチン結合性側鎖部と微小管阻害薬コンブレタスタチン A4 を連結した誘導体 **1~3** を設計・合成した。ヒト大腸がん由来 HCT116 細胞に対する細胞増殖阻害活性を評価した結果、**1~3** はいずれもコンブレタスタチン A4 の 1/10 程度の活性を保持していた。また、蛍光免疫染色によって細胞骨格タンパク質への影響を評価したところ、**1~3** はいずれも細胞毒性を示す濃度にて間期の微小管骨格の形態異常を引き起こすが、アクチン骨格には大きく影響しないことがわかった。



- 1) K. Yamada et al. *Nat. Prod. Rep.*, **26**, 27 (2009); 2) M. Kita et al. *Nat. Prod. Rep.*, **32**, 534 (2015);
 3) K. Futaki et al. *ACS Omega*, **4**, 8598 (2019); 4) D. H. Utomo et al. *Chem. Commun.*, **57**, 10540 (2021).