

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	慢性肝疾患治療候補化合物の生体内標的分子の同定に向けたプローブ分子の創製				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	稲井 誠
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆

講演題目
慢性肝疾患治療候補化合物の構造活性相関と生体内標的分子の同定に向けたプローブ化
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】肝疾患の原因は、ウイルス、アルコールの過剰摂取、糖尿病や肥満などの生活習慣病、自己免疫反応など様々であるが、いずれも肝線維化 → 肝硬変 → 肝がんへと不可逆的に進行する。すなわち、慢性肝疾患において肝線維化は予後不良を決定づける因子であるが、現在のところ有効な治療法は見出されていない。近年、肝線維化に関わる細胞として肝星細胞 (hepatic stellate cell, HSC) が注目されている。生理的条件では静止型 HSC と呼ばれており、静止型 HSC は肝臓が傷害を受けると炎症性サイトカイン等により筋線維芽細胞様の形態を呈する活性型 HSC へと形質転換するが、これが肝線維化の責任細胞であると考えられている。そこで、静止型 HSC の活性化を抑制するとともに、活性型 HSC を静止型へと脱活性化できれば、肝線維化も治療可能であると期待される。このような背景のもと、我々（石川、山口）は細胞性粘菌の一種が産生する分化誘導因子 Differentiation-inducing factor-1 (DIF-1) が、HSC 活性化抑制作用および HSC 脱活性化作用を有することを明らかにしているが、活性型 HSC に対する DIF-1 の脱活性化作用の機序は不明である。そこで本研究では、DIF-1 の分子標的の解明に向けたプローブ分子の創製及び、DIF-1 をリード化合物とする NASH 治療薬の創出に向けた基礎研究を展開している。 【成果と展望】 まず DIF-1 の構造活性相関研究を展開し、DIF-1 のメチルエーテル部位は構造改変できることを明らかとした。具体的には、フェノール性水酸基の改変、ケトンの還元、クロロ基の還元により活性が減弱する傾向が認められた。一方、メチルエーテル部位を伸長したヘキシルエーテル体は同程度の活性を示した。この知見に基づき、プローブ化法として汎用されるビオチン標識法および光親和型低分子アフィニティービーズ法のいずれにも対応できる標識前駆体としてメチルエーテル部位を改変したアジド体 1 を合成した。アジド基を足掛かりとして、ビオチンと DIF-1 をアルキルリンカーで連結したプローブ分子 2 に対して、アビジン担持型アフィニティーカラムを用いる肝星細胞の細胞懸濁液との結合実験を行ったところ、数多くのタンパク質が検出された。これは、DIF-1 とビオチンをつなぐ疎水的リンカー部位が非特異的にタンパク質と相互作用したためと考えられた。そこで非特異的結合を抑制するために、親水性 PEG 型リンカー体 3 を合成した。また、共有結合を形成することが期待できる光親和性プローブ 4 の合成も合成した。今後は、新たに作製したプローブ分子の活性を評価しつつ、標的タンパク質の同定に向けた実験を実施する予定である。

