

## 脂質-タンパク質分子アンサンブル：制御分子の開発

### Lipid-protein molecular ensemble: development of its small molecule modulator

理化学研究所 基幹研究所 袖岡有機合成化学研究室  
袖岡 幹子

細胞膜には、様々な脂質やタンパク質が存在し、脂質とタンパク質の相互作用が細胞内情報伝達や細胞の機能の調節に大きな役割を果たしている。我々は、膜タンパク質と脂質の相互作用によるタンパク質の機能調節の分子機構の解析を行う為のプローブ分子の開発を行ってきた。

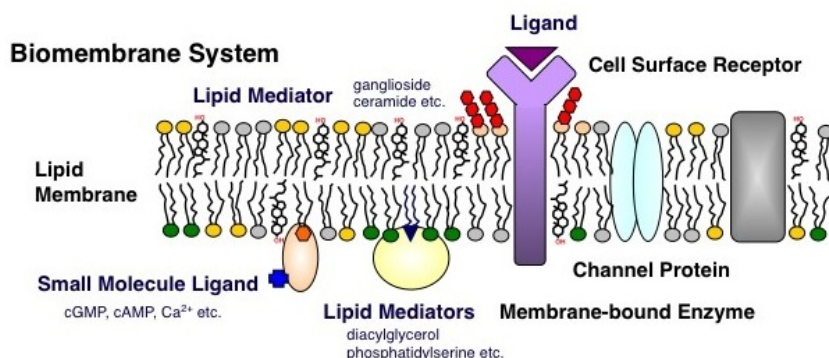


Figure 1. Lipid-protein molecular ensemble

### ガングリオシドアナログの設計と合成

ガングリオシド類は細胞膜上で様々なタンパク質とマイクロドメインと呼ばれる構造を形成し、膜レセプタータンパク質などの機能を調節している事が知られている。しかしガングリオシド類はダイナミックな代謝をうける事から、個々のガングリオシドの機能を解析する事は容易ではない。我々は、上皮成長因子レセプター (epidermal growth factor receptor, EGFR) とガングリオシド GM3 の相互作用に着目した。GM3 は EGFR に結合してその活性を抑制する事が知られているが、実際には NEU3 と呼ばれる加水分解酵素 (シアリダーゼ) による代謝を受け、全く異なる生理活性をもつラクトシルセラミドを生成するため、GM3 自身の機能や EGFR やその他のタンパク質との相互作用の解析には困難が伴う。そこで NEU3 によって加水分解を受けない GM3 アナログとして CF<sub>2</sub>-linked-GM3 および CH<sub>2</sub>-linked-GM3 を設計し、その合成を行った。

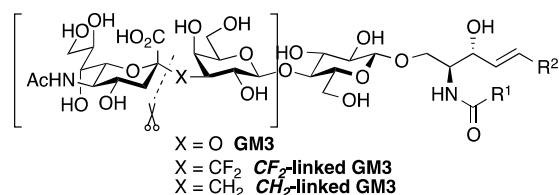


Figure 2. Ganglioside GM3 and its non-hydrolyzable analogs

合成した  $CF_2$ -および  $CH_2$ -linked-GM3 の EGFR に対する効果を調べたところ、これらの分子が優れた GM3 ミミックとして働く事が分かった。今後これらの分子をプローブとして用いて、EGFR と GM3 との相互作用の詳細の解析や、GM3 に富んだミクロドメインの組成や機能の解析などを行っていきたい。

### プロテインキナーゼ C (PKC) 制御分子の開発

細胞質中に不活性型として存在する PKC は、細胞膜中に存在するホスファチジルセリンやジアシルグリセロールとの相互作用によって活性化し、細胞増殖などの細胞内情報伝達に重要な働きをしている事が知られている。しかしこれら脂質の結合にもなって PKC の形がどのように変化して活性化するのかという詳細な分子メカニズムは分かっていない。我々は、PKC の調節領域に結合し、わずかな構造の違いにより PKC を活性化する分子と阻害する分子の開発に成功した。これらの分子を利用して、脂質膜上での PKC 活性化の分子機構を明らかにしたいと考えている。

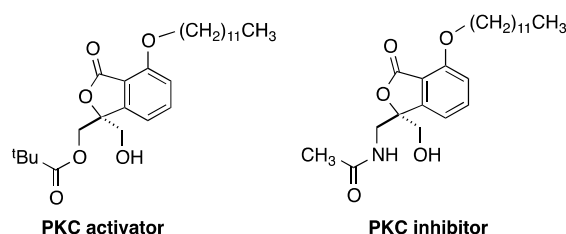


Figure 3. Isobenzofuranone derivatives: PKC activator and inhibitor

### 参考文献と共同研究者

**GM3 analogs:** Hirai, G.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15420. 2) Watanabe, T.; Hirai, G.; Kato, M.; Hashizume, D.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4167. 3) Sodeoka, M.; Hirai, G.; Watanabe, T.; Miyagi, T. *Pure & Appl. Chem.* **2009**, *81*, 205.

**PKC modulators:** 1) Baba, Y.; Ogoshi, Y.; Hirai, G.; Yanagisawa, T.; Nagamatsu, K.; Mayumi, S.; Hashimoto, Y.; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 296. 2) Baba, Y.; Mayumi, S.; Hirai, G.; Kawasaki, H.; Ogoshi, Y.; Yanagisawa, T.; Hashimoto, Y.; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2969. 3) Hirai, G.; Shimizu, T.; Watanabe, T.; Ogoshi, Y.; Ohkubo, M.; Sodeoka, M. *ChemMedChem*, **2007**, *2*, 1006. 4) Hirai, G.; Ogoshi, K.; Ohkubo, M.; Tamura, Y.; Watanabe, T.; Shimizu, T.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3609. 5) Hirai, G.; Ohkubo, M.; Tamura, Y.; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3587.