

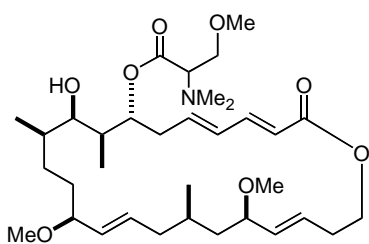
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-5. 活性天然物および医薬品による作用発現の分子機構
小項目	1-5-2. 海洋天然物

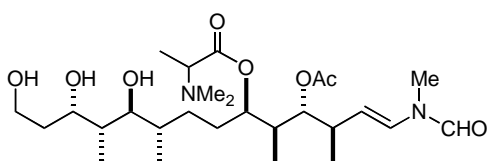
<p>概要</p> <p>がんの化学療法にとって、新しい作用機構に基づく生物活性化合物の発見は非常に重要である。海洋軟体動物から発見されたアプリロニンAは、既存の抗がん剤を上回る抗腫瘍性を持つ。この化合物は、既存の抗腫瘍性物質とは異なり、細胞骨格タンパク質のアクチンに作用し、繊維状の重合体を脱重合することが明らかになり、その複合体の結晶構造も判明した。現在、アクチンが関与する新型の抗腫瘍性作用機序が、研究されている。</p>	<p>The diagram shows the following steps: 1. F-actin (filamentous actin) is converted to G-actin (globular actin) monomers by the action of Aplirocin A. 2. The G-actin monomers then bind to a secondary target molecule (二次的標的分子). 3. This binding results in the formation of a 3-way complex (3元複合体). 4. The formation of this complex leads to cytotoxicity and anti-tumor activity (細胞毒性 抗腫瘍性).</p>
--	---

<p>現状と最前線</p> <p>海洋軟体動物アメフラシから発見されたアプリロニンAは、既存の抗がん剤を上回る抗腫瘍活性を持つ。その生体標的分子を探索した結果、既存の抗腫瘍性物質の多くが標的としている生体分子とは異なり、細胞骨格タンパク質のアクチンに作用し、重合体のF-アクチンを脱重合することが判明した。アクチンは、ほとんど全ての真核細胞で最も含量が多いタンパク質であり、細胞の形態、分割、運動などの重要な機能に深く関与している。</p> <p>そこで、アプリロニンAの構造活性相関研究を行った結果、アプリロニンAの側鎖部分のみがアクチン脱重合活性に重要であり、その他の官能基はほとんど重要ではないことが分った。さらに、アプリロニンAとアクチンの複合体の結晶構造解析を行った結果、アプリロニンAはその側鎖部をアクチンの疎水性クレフト部に挿入して結合していた。また、アプリロニンAに特徴的なジメチルアミノ酸エステル基が、溶媒領域に突き出している特徴が明らかとなった。この結晶構造解析の結果と上記の構造活性相関研究の結果から、アプリロニンAの抗腫瘍性発現機構について以下のような仮説を立てることができた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) アプリロニンAは、細胞内でG-アクチンと結合して1:1複合体を形成する。</li> <li>(2) この複合体が第2の生体標的分子と結合して、3元複合体が生成する。</li> <li>(3) この結果、第2次生体標的分子の機能（キナーゼ活性、ホスファターゼ活性、アクチン調節機能など）が変調されて、その結果が細胞毒性や抗腫瘍性につながる。</li> </ol>
---

現在、臨床で乳がんなどに使用されているタキソールがアクチンのような細胞骨格タンパク質であるチューブリン（微小管）に作用しながら優れた抗がん性を示していることや、アクチンが細胞分裂のチェックポイントを活性化しているとの報告などから、アクチンとアプリロニンAの結合した後の細胞内信号伝達系などに興味を持たれる。今回提唱した抗腫瘍性発現の分子機構は、免疫抑制剤 FK506 が免疫を抑制する機構と類似しており、制がん機構に制がん剤とその結合タンパク質とさらにそれらに結合するタンパク質（リン酸化関連酵素？）が関与する機構は十分に考えられる。このような制がん機構が明らかになれば、これまでにはないがんの化学療法が一気に開発されると期待できる。現在、第二次標的分子の探索を行っている。

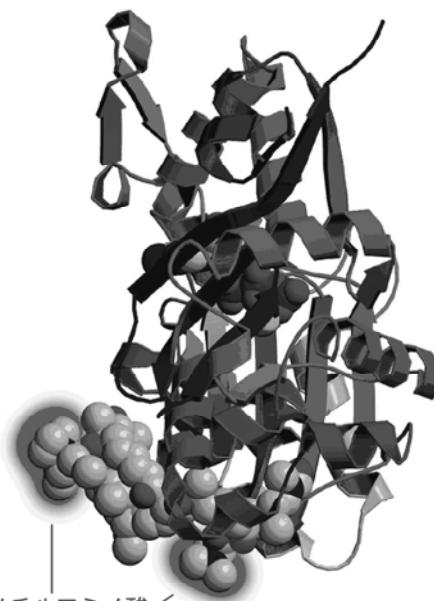


アクチン脱重合活性：なし



アクチン脱重合活性：  
aplyronin A の約1/10

アプリロニンA人工類縁体の構造と活性



ジメチルアミノ酸  
エステル部

アプリロニンA-アクチン複合体の結晶構造

#### 将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 2次標的分子の特定
  - アクチンの様々な作用点の解明
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 細胞毒性／抗腫瘍性発現機構の解明
  - 強力な抗腫瘍性を持つ人工類縁体の開発

#### キーワード

海洋産マクロリド、抗腫瘍性物質、アクチン脱重合、アプリロニンA

(執筆： 木越 英夫 )