

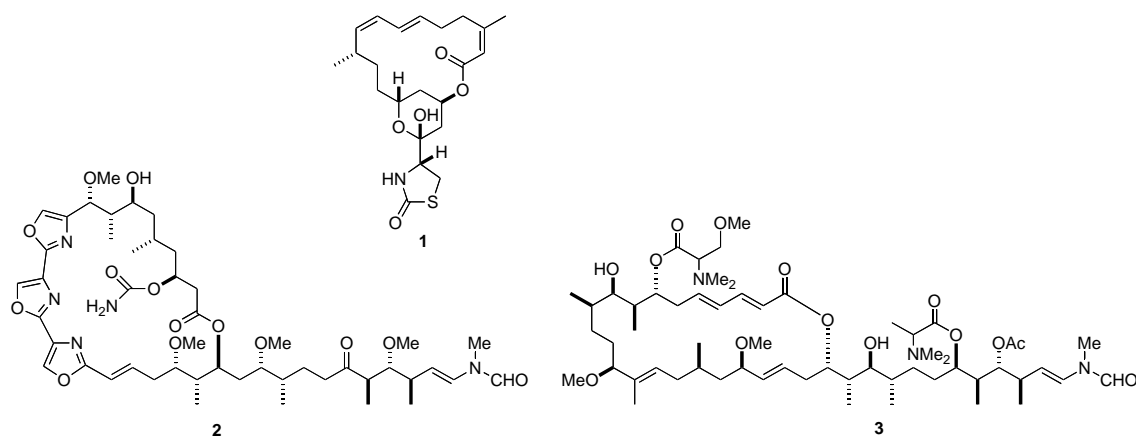
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

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	1-5-3. 抗腫瘍性物質

<p>概要</p>
<p>抗腫瘍性物質と標的タンパク質の相互作用に関する研究が盛んに行われているが、最も強力な手段は複合体の結晶構造解析であろう。最近、細胞骨格タンパク質アクチンと抗腫瘍性マクロリドとの複合体の結晶構造が相次いで報告されたのをはじめ、複合体の構造と抗腫瘍性の相関について情報が蓄積されつつある。将来はがん関連タンパク質の立体構造から、特異的に作用する抗腫瘍性物質を合理的に設計することも可能になるであろう。</p> <div data-bbox="858 683 1292 1115" data-label="Chemical-Block"> </div>
<p>現状と最前線</p>
<p>近年、抗腫瘍性物質などの天然生物活性物質の作用発現機構を分子構造レベルで明らかにしようという研究が盛んに行われている。そのためには活性物質と標的生体高分子との相互作用、結合様式の解明が重要である。光親和性標識法などいくつかの方法が考えられるが、最も直接的で明解なものは、活性物質と標的タンパク質からなる複合体の結晶構造解析であろう。タンパク質の結晶には多数の水分子が含まれているので、得られる立体構造は水溶液中の構造とよく対応しており、複合体の結晶構造からは作用発現機構に関する重要な情報が得られると考えられる。</p> <p>最近、細胞骨格タンパク質アクチンと海洋産マクロリドとの複合体の結晶構造が相次いで報告された¹⁾。アクチンは生体内に最も豊富に存在するタンパク質であり、主要な細胞骨格を構成している。生理的条件下では、重合体と単量体の平衡混合物として存在しており、細胞分裂や細胞運動などに重要な役割を演じている。海洋産マクロリド Latrunculin A (1)、kabiramide C (2)、aplyronine A (3)などはアクチンを脱重合し、単量体アクチンと安定な複合体を形成する。これらマクロリドとアクチンの相互作用は複合体の結晶構造解析により詳細に解明され、それぞれの複合体の構造の違いが明らかになった。アクチンは4つのサブドメインからなるが、Latrunculin A (1)はサブドメイン2と4の間に結合する。一方、kabiramide C (2)と aplyronine A (3)はともにサブドメイン1と3の間に類似した構造のラクトン側鎖部を挿入す</p>

るように結合するが、マクロラクトン部はアクチンに対してそれぞれ反対の向きになっている。アクチンを脱重合するマクロリドには非常に優れた抗腫瘍性を示すものもあり、複合体の構造と抗腫瘍性の相関についての情報を蓄積することで、抗腫瘍性には何が重要であるのかが明らかになっていくだろう。

近年、構造生物学分野の急速な進展により、多数のタンパク質の立体構造が次々と明らかにされている。また、抗腫瘍性物質と標的タンパク質との複合体の構造は、上記のアクチンに関する研究以外にも報告されてきた。将来は、がんに関係するタンパク質の立体構造に基づき、特異的に作用する抗腫瘍性物質を合理的に設計することも可能になるであろうが、現状ではまだその域には達していない。新しい作用機構の抗腫瘍性物質の探索と標的分子との結合様式の解明を進めて、さまざまな情報を蓄積していくことが今後の研究進展に重要である。



1) Allingham, J. S.; Klenchin, V. A.; Rayment, I. *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 2119-2134.

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
細胞骨格に作用する抗腫瘍性マクロリドの作用機構解明
新しい作用機構に基づく抗腫瘍性物質の発見および標的分子との相互作用解明
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
がん関連タンパク質の立体構造に基づく抗腫瘍性物質の創製

キーワード

抗腫瘍性物質、作用機構、結晶構造、細胞骨格、構造生物学

(執筆者： 末永 聖武)