

## 小分子 Reversine の標的分子同定

清水史郎

興味ある表現型を示す低分子化合物の標的タンパク質を同定する所謂 forward chemical genetics は reverse chemical genetics と並んでケミカルバイオロジー研究の双頭であるといっても過言ではない。Scripps 研究所の Schultz らのグループは以前から C2C12 細胞を用いた（脱）分化誘導物質の探索を行っており、得られた化合物の標的タンパク質を同定してきた。今回の報告では、分化過程の細胞を脱分化させて、別の細胞へと分化できる状態にすることができる小分子 reversine の標的タンパク質を forward chemical genetics の手法により明らかにしたので報告する。

### 紹介論文

Reversine increases the plasticity of lineage-committed mammalian cells

Chen, S., et al., Ding, S.\*, & Schultz, P. G.\* (The Scripps Research Institute, CA)

*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 10482-10487 (2007) (Contributed by Schultz, P. G.)

### 要旨

以前、reversine は、げっ歯類筋芽細胞の分化をより初期の（他の細胞へと分化できる）状態に戻す小分子として同定された。今回、我々は reversine が単一細胞レベルでも C2C12 細胞の可塑性を増加させ、さらに reversine 処理細胞ではそれぞれの分化誘導状態下で osteoblast や adipocyte へ再び分化できる能力が付与されたことを報告する。さらに、reversine は 3T3E1 osteoblast やヒト初代骨格筋細胞でも効果を示した。生化学および細胞性の実験より reversine は nonmuscle myosin II heavy chain と MEK1 の dual inhibitor であることが示唆され、reversine による双方の阻害はその活性発現に必要であった。nonmuscle myosin II heavy chain と MEK1 の阻害により細胞周期が変化し、ヒストンのアセチル化状態が変わるが、PI3K シグナルを活性化するような他の因子も reversine の活性発現には必要らしい。

### 参考論文

1) Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule

Chen, S., et al. & Schultz, P. G. & Ding, S. (The Scripps Research Institute, CA)

*J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 410-411 (2004)

2) Myoseverin, a microtubule-binding molecule with novel cellular effects

Rosania, G. R., et al. & Schultz, P. G. (The Scripps Research Institute, CA)

*Nat. Biotechnol.*, **18**, 304-308 (2000) cf. Journal club No. 182 (000508)