

特異的阻害剤 SecinH3 の発見により解明された Cytohesin の機能

齊藤安貴子

ケミカルバイオロジー研究において「任意のタンパク質に特異的な阻害剤を探す」ということが非常に重要である。そして、特異的な阻害剤が得られたとき、それは研究の広がりをもたらす。今回紹介する Famulok 教授は、もともとアプタマーを用いたタンパク質の機能阻害に関して研究を行っていた。しかし、そのアプタマーは細胞膜を透過できず、応用研究へ進む事ができなかった。そこで、そのアプタマーを用いた小分子化合物のスクリーニング法を開発し、Cytohesin の阻害剤である SecinH3 という化合物を見出した。そして、この化合物を用いてタンパク質の機能を探り、さらに、合成化学的にプローブ化して応用研究を進めている。〈スクリーニング法開発→阻害剤の発見→分子生物学研究→合成化学によるプローブ化→さらなる応用〉と、ある意味（私にとって）理想的な研究スキームで進められたこれらの研究を、簡単にまとめて報告したい。

紹介論文

1, Inhibition of cytohesins by SecinH3 leads to hepatic insulin resistance.

Markus Hafner, et al & Michael Famulok*, Nature, 444, 941-944 (2006) (University of Bonn)

2, Displacement of protein-bound aptamers with small-molecules screened by fluorescence polarization.

Markus Hafner, et al & Michael Famulok*, Nature Protocols, 3, 579-587 (2008).

3, Affinity-based labeling of cytohesins with a bifunctional SecinH3 photoaffinity probe.

Xihe Bi, et al & Michael Famulok*, Angew. Chem. Int. Ed., 47, 9565-9568 (2008)

要旨

Cytohesin は guanine nucleotide exchange(GEF)活性を持つタンパク質だが、その機能は不明であった。Famulok らは、すでに見出していた Cytohesin の GEF 活性を特異的に阻害するアプタマーを用い、小分子化合物のスクリーニング法を開発した(Aptamer-displacement assay)。合成化合物ライブラリーから、阻害剤として SecinH3 が見出され、Cytohesin が insulin signaling に関わっている事が明らかとなった。そして、SecinH3 に合成化学的に光親和型官能基やビオチンを導入することにも成功し、SecinH3 の特異性を確認した。

参考論文

Functional aptamers and aptazymes in biotechnology, diagnostics, and therapy.

Michael Famulok et al.,

Chemical Review, 107, 3715-3743 (2007).