

STDD NMR によるカンナビノイド受容体／アゴニスト相互作用の検出

野川俊彦

麻の一種である *Cannabis sativa* L. やその類縁植物は、古くからマラリアやリウマチ治療薬などとして用いられてきた。また、その主成分であるカンナビノイド類のがん患者に対する痛みを和らげる効果は良く知られている。それらには腫瘍細胞にアポトーシスを誘導したりすることなどにより、がん細胞の増殖を直接抑制している可能性があることが数々の研究より示されている。しかし、それらは脂溶性であり水への溶解性が非常に悪いことから、リガンドと受容体の相互作用を生物学的に研究することが困難である。そのため、活性の発現に重要であると考えられるカンナビノイド受容体の構造は未だに完全には明らかとなっていない。今回、海綿の抽出物よりカンナビノイド受容体に結合する化合物、リン酸化ステロール硫酸塩 haplosamate A を見出した。この化合物は高い水溶性を示したことから、そのカンナビノイド受容体との相互作用を STDD NMR により検討し、それが受容体と選択的に結合していることを確認した。この結果は細胞中でのカンナビノイドアゴニストとカンナビノイド受容体との結合を直接的に示す最初の報告である。また、溶液中でのタンパク／リガンド相互作用検出への STDD NMR の有用性についても紹介する。

紹介論文

Functional Cell-Based Screening and Saturation Transfer Double-Difference NMR Have Identified Haplosamate A as a Cannabinoid Receptor Agonist

Alban Pereira, Tom A. Pfeifer, Thomas A. Grigliatti*, and Raymond J. Andersen* (University of British Columbia, Canada)

ACS Chemical Biology, **4**, 139-144 (2009)

要旨

海洋天然物の抽出物よりヒトカンナビノイド受容体 CB1 および CB2 に結合する化合物探索を、細胞を用いた G-タンパク結合受容体アッセイを用いて行った。その結果、パプアニューギニア産海綿 *Dasychalina fragilis* のメタノール抽出物が活性を示した。活性を指標とし分画を進め、カンナビノイド受容体アゴニストとして phosphorylated sterol sulfate である haplosamate A を同定した。この化合物のカンナビノイド受容体との結合相互作用を saturation transfer double-difference NMR spectroscopy (STDD NMR) を用いて検討し、haplosamate A が選択的に結合していることを確認した。

参考論文

Claasen, B., Axmann, M., Meinecke, R., and Meyer, B. *JACS*. **127**, 916-919 (2005).