

表現型スクリーニングから見出された fumarate hydratase 阻害剤

二村友史

解糖系、電子伝達系は真核生物のエネルギー代謝における二大主要パスウェイである。これまでに様々な阻害剤が発見され、代謝機構を研究する有用なツールとして、あるいは抗がん剤リードとして開発されてきた。近年、がん細胞における代謝多様性は、正常細胞との差別化が期待できる重要な研究開発領域として注目を浴び、より強力で作用がユニークな代謝阻害剤の開発が日夜進められている。筆者らは、以前より細胞表現型を指標として代謝阻害剤を探索し、新規グルコーストランスポーター阻害剤を発見していた。今回、低グルコース下で選択毒性を示す化合物を探索し、pyrrolidione 系化合物が TCA サイクルの構成因子である fumarate hydratase (FH) を阻害するユニークな代謝拮抗剤であることを明らかにした。本化合物は非基質ミミック型の新規 FH 阻害剤であり、今後 TCA サイクルを解析する有用なバイオプローブになることが期待される。また本研究は、表現型スクリーニングを基点にしたケミカルバイオロジー研究が代謝機構解明において有用であることを示した重要な論文であり、今回紹介することにした。

紹介論文

Identification of fumarate hydratase inhibitors with nutrient-dependent cytotoxicity.

Takeuchi T., Schumacker P.T., & Kozmin S.A.* (University of Chicago)

J. Am. Chem. Soc., **137**: 564-567 (2015)

要旨

細胞透過性のエネルギー代謝阻害剤を開発することは非常に重要である。我々は今回、独自に構築した化合物ライブラリーから、栄養欠乏下で選択的な細胞毒性を発揮する化合物を探索し、pyrrolidinone 系化合物に目的の活性を見出した。この化合物は、低グルコース下で顕著な細胞毒性を示したが、増殖阻害活性や OCR 阻害のプロファイルは典型的な電子伝達系阻害剤とは異なっていた。光親和性標識法を用いて本化合物の細胞内標的を探索したところ、fumarate hydratase (FH) が標的である可能性を見出し、生化学的手法で確かに FH を阻害することを明らかにした。

参考論文

A pairwise chemical genetic screen identifies new inhibitors of glucose transporter.

Ulanovskaya O.A. et al & Kozmin S.A.*, *Chem Biol*, **18**: 222-230 (2011)