

Keap1/Nrf2/ARE 経路研究の新しいプローブとしてのマイケルアクセプター

清水 謙志郎

酸化ストレスは活性酸素や親電子性物質によって引き起こされ、がんを始めとした多くの疾患に深くかかわっている。耐酸化応答遺伝子 ARE は細胞の酸化ストレス耐性に重要であり、転写因子 Nrf2 によって制御されている。Keap1 に存在するシステイン残基がセンサー分子として働き、親電子性物質を感知して Nrf2 を活性化している。この耐酸化応答経路は化学療法に対して有望であるが、未だ解明されていないことが多い。筆者らは Keap1 には多数のシステインドメインが存在することから、Keap1 ドメインと特異的に結合する 2 つの可逆マイケルアクセプターを有する化合物の合成及び耐酸化応答経路の解明を試みた。共有結合性を有する活性物質では、目的外のたんぱく質と相互作用することによる副作用が懸念されるが、複数のマイケルアクセプターを導入することで反応性の向上を試みていることは興味深い。

紹介論文

Bis-Michael Acceptors as Novel Probes to Study the Keap1/Nrf2/ARE Pathway

Ludovic J. Deny *et al.* *Journal of Medicinal Chemistry* (2016) DOI: 10.1021.**Abstract**

Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a master regulator that promotes the transcription of cytoprotective genes in response to oxidative/electrophilic stress. Various Michael-type compounds were designed and synthesized, and their potency to activate the Keap1/Nrf2/ARE pathway was evaluated. Compounds bearing two Michael-type acceptors proved to be the most active. Tether length and rigidity between the acceptors was crucial. This study will help to understand how this feature disrupts the interaction between Keap1 and Nrf2.