

真核生物タンパク合成系の新規阻害剤の探索

南雲 陽子

原核生物のタンパク合成を阻害する低分子化合物は、抗感染薬として無くてはならない薬となっているし、タンパク合成経路を解析するツールとしても役立ってきた。ところが、真核生物のタンパク合成阻害剤を系統だって探索した例はなく、現在使われている阻害剤は数十年前に特定されたものである。真核生物タンパク合成系の新規阻害剤は、解析ツールとしての需要だけでなく、翻訳系ががん化に関わるという最近の知見からも、その必要性が高まっている。真核生物タンパク合成におけるいくつかの過程に依存して阻害する薬剤をスクリーニングし、評価した例を紹介する。

紹介文献

Inhibitors of protein synthesis identified by a high throughput multiplexed translation screen

Olivia Novac, Anne-Sophie Guenier and Jerry Pelletier* (Department of Biochemistry, McGill High Throughput Screening Facility and McGill Cancer Center, McGill University, Canada), *Nucleic Acids Research*, **32**, 902-915 (2004).

要旨

細胞機能の低分子阻害剤は、遺伝子の機能を理解する強力なツールである。今回、真核生物のタンパク合成を阻害する新たな薬剤を探索するため、ハイスループットスクリーニング系を設計した。二種類のレポーターをコードする mRNA を用いることにより、cap-dependent な翻訳開始、mRNA 内部のリボゾーム結合サイト (IRES) からの翻訳開始、伸長・終結反応それぞれに対する阻害剤を同時にスクリーニングした。核酸にインターカレートする機構以外のものとしては4つの化合物が特定され、そのうち3つは伸長反応を阻害し、残り1つは翻訳開始を阻害するものであった。この新たに見つかった翻訳開始阻害剤は mRNA の 5' 末端を介した翻訳開始機構に作用しているらしく、picornaviral IRES からの翻訳は阻害するが、hepatitis C virus (HCV) IRES からの翻訳は阻害しなかった。この化合物は種々の IRES 間での翻訳開始機構の違いを解析するのに役立つものになるであろう。