

新規 Bcl-xL 機能阻害物質インセドニンの発見

二村友史

アポトーシス抑制タンパク質 Bcl-xL はがん化と密接に関わる分子であるが、その細胞応答における詳細なメカニズムは不明な点が多い。一方で近年、様々な生命現象を理解するにあたり、化学遺伝学的手法を用いた解析が注目を浴びている。化学遺伝学的手法とは、ある表現型を特異的に生み出す小分子化合物（バイオプローブ）を探索し、その標的分子と作用機構を明らかにする手法である。そこで本研究では、Bcl-xL のタンパク質機能を解明しうるバイオプローブを天然より探索し、化学生物学研究を行った。

紹介論文

Discovery of Incednine as a Potent Modulator of the Anti-apoptotic Function of Bcl-xL from Microbial Origin

Futamura, Y., Sawa, R., Umezawa, Y., Igarashi, M., Nakamura, H., Hasegawa, K., Yamasaki, M., Tashiro, E., Takahashi, Y., Akamatsu, Y., Imoto, M.

J. Am. Chem. Soc., 130, 1822-1823 (2008)

要旨

アポトーシス抑制タンパク質 Bcl-2 や Bcl-xL は多くのヒト腫瘍で過剰発現が観察され、がん悪性化との関わりが強く示唆される。これらのタンパク質機能を阻害する物質は抗がん治療薬への応用が期待されるばかりでなく、未だ不明な点の多い Bcl-xL のアポトーシス抑制機構を解明するバイオプローブとしても有効と考えられる。そこで Bcl-xL の機能を阻害する物質を微生物代謝産物より探索した。その結果、*Streptomyces* sp. ML694-90F3 株が生産する新規化合物インセドニンを発見した。インセドニンの構造は各種 NMR スペクトル解析、コンピュータモデリングにより平面及び相対立体構造を決定した。また改良型 Mosher 法、X 線構造解析によりその立体絶対配置を決定した。すなわちインセドニンは、そのアグリコン中に天然物には珍しい骨格（エノールエーテル-アミド）を有する新規 24 員環マクロラクタム配糖体であった。

Bcl-xL を過剰発現させたヒト小細胞肺癌 Ms-1 細胞はアドリアマイシンなどの制がん剤に耐性を示すがインセドニンを処理することによりその耐性を克服した。またインセドニンは Bax と Bcl-xL の結合に影響を与えなかった。さらにインセドニンと制がん剤の共処理によって誘導される細胞死誘導機構を解析したところ、AIF を介した Caspase 非依存的経路で誘導されることが示唆された。以上の結果、インセドニンは既知薬剤とは異なるメカニズムで Bcl-xL の機能を抑制していることが示唆された。