

## Orai1 チャンネル阻害剤の化合物アレイスクリーニングによる同定

近藤恭光

化合物アレイは、種々の蛋白質の阻害剤をスクリーニングするために用いられてきているが、膜蛋白質は、その性質上、可溶性画分として得ることが難しく、化合物アレイスクリーニングの対象としては不向きな蛋白質である。著者らは、Store-operated calcium (SOC) チャンネルの一つである Orai1 チャンネルの最小の機能ドメインを使って、化合物アレイスクリーニングを行い、Orai1 チャンネルに結合し、カルシウムの流入を阻害する化合物 AnCoA4 を同定した。イオンチャンネルの蛋白質を解析対象にして阻害剤を取得しようと試みる際に、著者らの方法は参考になるので、今回本論文を紹介する。

### 紹介論文

Identification of Orai1 channel inhibitors by using minimal functional domains to screen small molecule microarrays

A.M. Sadaghiani<sup>1,2,8</sup>, S.M. Lee<sup>3</sup>, J.I. Odegaard<sup>4</sup>, D.B. Leveson-Gower<sup>5</sup>, O.M. McPherson<sup>6</sup>, P. Novick<sup>7</sup>, M.R. Kim<sup>3</sup>, A.N. Koehler<sup>6</sup>, R. Negrin<sup>5</sup>, R.E. Dolmetsch<sup>2,8</sup>, and C.Y. Park<sup>2,3</sup>

(<sup>1</sup>Departments of Chemical and Systems Biology, <sup>2</sup>Department of Neurobiology, <sup>4</sup>Department of Pathology, <sup>5</sup>Department of Medicine, <sup>7</sup>Department of Chemistry, Stanford University School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Biological Sciences, UNIST, South Korea, <sup>6</sup>Broad Institute of MIT and Harvard, <sup>8</sup>Novartis Institutes for Biomedical Research)

*Chemistry & Biology* **21**, 1278-1292 (2014).

### 要旨

Store-operated calcium (SOC) チャンネル (ストア感受性チャンネル) は、免疫細胞の活性化に必須であり、そのチャンネルの変異は、ヒトの患者において重症複合免疫不全症を引き起こす。リンパ球において、SOC のエントリーは Orai1 チャンネルによって調節されており、Orai1 チャンネルは、STIM1 のダイレクトな結合によって活性化される。ここで我々は STIM1 と Orai1 の最小の機能ドメインを使って小分子マイクロアレイによるスクリーニングによって SOC エントリーの阻害剤を同定するアプローチについて報告する。このスクリーニングは、AnCoA4 を同定し、これは SOC エントリーをサブマイクロ M 濃度で阻害し、T 細胞の活性化を *in vitro*、*in vivo* でブロックした。生物物理学的研究は、AnCoA4 は Orai1 の C 末端に結合し、ダイレクトにチャンネルを通したカルシウムの流入を阻害し、また STIM1 の結合を減少させることを明らかにした。AnCoA4 は、他の報告された SOC 阻害剤とは違って、知られている結合サイトと作用機序を有している分子である。これらの研究は、イオンチャンネル創薬のアプローチの原理を実証する。

### 参考論文

Store-operated calcium channels.

A.B. Parekh and J.W. Putney JR., *Physiol Rev.*, **85**, 757-810 (2005)

Structural and functional mechanisms of CRAC channel regulation.

A.H. Shim, L. Tirado-Lee, M. Prakriya, *J. Mol. Biol.*, **427**, 77-93 (2015)