

テーマ：配座固定した内因性リゾリン脂質アナログの合成と 3 次元構造の特性

-Conformational Determination of Cyclic Lysophosphatidylserine Analogues-
リゾホスファチジルセリン(LysoPS)はジアシルリン脂質であるホスファチジルセリン(PS)を親分子として PS の二つの脂質酸エステルのうち一方が加水分解され、産生されるリゾリン脂質である。細胞膜上に存在する G タンパク質共役受容体(GPCR)を介してシグナル伝達に關与する脂質メディエータであることが解明されつつある。LysoPS の生理機能についてはラット腹腔マスト細胞の脱顆粒促進、ヒト末梢 T 細胞の増殖制御、神経細胞の突起進展促進等の複数の報告がなされているが未だ不明な点が多く残されている。2006 年 Sugo らにより LysoPS をリガンドとする GPCR の一つである GPR34 が現出された。更に 2012 年、我々の共同研究者により 2 つのオーファン GPCRs が LysoPS 受容体であることが検出された。LysoPS は L セリン、リン酸ジエステル、グリセロール、長鎖脂肪酸部位から構成されていて、自由回転可能な結合を多く含む構造柔軟性が高い分子であるため 3 つの受容体を活性化することが可能である。我々はコンフォメーションを固定した LysoPS 誘導体をデザインし、合成法を確立した (Figure1)。LysoPS 受容体の活性化に必要な構造要求性を探索した。受容体のなかで特に GPR34(LPS1)および P2Y10(LPS2)をターゲットとして研究を行った。現在は得られた LysoPS 誘導体のコンフォメーションを決定するため NMR 及び計算を用いて研究を行っている。

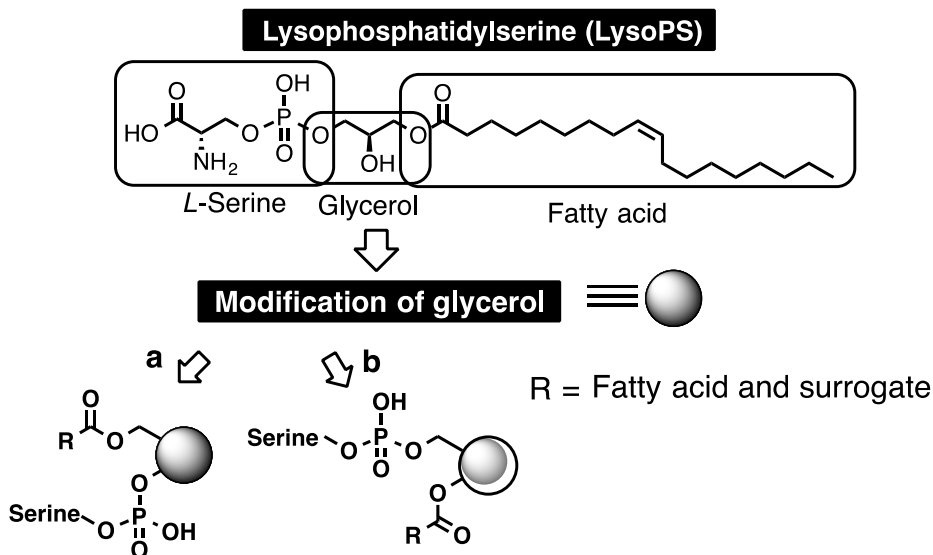


Figure 1. Lysophosphatidylserine (LysoPS) and its structure modification