

テーマ：新規カルボン酸化合物による Luc 酵素活性制御リジン残基のアシル化の機構解析

新規に合成したカルボン酸含有化合物 F53 が、Luciferase (Luc) のアセチル化を受ける特異的な活性制御 Lysine 残基を細胞内でアシル化し、酵素活性を失活させることを見出した (Nakagomi et al. PLoS ONE 8, 2013)。この特殊な作用を持つ F53 をツールとして動物細胞内アシル化酵素および F53 相互作用タンパクを明らかにし、生体内代謝酵素調節の新しい理解に寄与することを目的とする。現在、F53 固定化 FG ビーズを用いた各種動物細胞タンパクの精製法を確立し、nano-LC-MS/MS を用いて特異的な相互作用タンパクの同定を行っている。今後、F53 との相互作用様式の解明と、相関構造解析・構造機能解析を行う。

(論文発表)

- 1) Toyama H, Nakamura M, Nakamura M, Matsumoto Y, Nakagomi M, Hashimoto Y. (2014) Development of novel silicon-containing inverse agonists of retinoic acid receptor-related orphan receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1948-1959.
- 2) Nishiyama Y, Nakamura M, Misawa T, Nakagomi M, Makishima M, Ishikawa M and Hashimoto Y. (2014) Structure-activity relationship-guided development of retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma (ROR $\gamma$ )-selective inverse agonists with a phenanthridin-6(5H)-one skeleton from a liver X receptor ligand. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 2799-2808.
- 3) Kawahara K, Suenobu M, Ohtsuka H, Kuniyasu A, Sugimoto Y, Nakagomi M, Fukasawa H, Shudo K and Nakayama H. (2014) Cooperative therapeutic action of retinoic acid receptor and retinoid X receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 42, 587-605.
- 4) 中込まどか, (2015) トピックス「光スイッチを持つ G タンパク質共役型受容体のアロステリックモジュレーター」 *ファルマシア*, 51 (3) 252.

(学会発表)

- 1) Kawahara, K., Suenobu, M., Ohtsuka, H., Kuniyasu, A., Sugimoto, Y., Nakagomi, M., Fukasawa, H., Shudo, K., Nakayama, H.

Cooperative therapeutic action of retinoic acid receptor and retinoid X receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease.

日本レチノイド研究会 第25回学術集会(2014年10月11-12日, 秋田)

- 2) Nishiyama, Y., Nakamura, M., Misawa, T., Aoyama, H., Sugita, K., Ishikawa, M., Hashimoto, Y., Nakagomi, M., Makishima, M., and Baba, M

Polypharmacological profiles of phenanthridinone derivatives

第32回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014年11月26-28日, 神戸)

- 3) 川原浩一、末延道太、大塚英起、國安明彦、杉本幸彦、前田武彦、中込まどか、深澤弘志、首藤紘一、中山仁

アルツハイマー病モデルマウスにおけるレチノイン酸受容体アゴニスト Am80 とレチノイド X 受容体アゴニスト HX630 の協調的な治療効果

日本薬学会第135年会 (2015年3月25-28日, 神戸)