



ペプチドを基盤とする PRC2 アロステリック活性化剤の創製研究 Development of peptide-based PRC2 allosteric activators

戸子臺 泰光¹、薬師寺 文華¹、仙谷 徹²、勝山 彬¹、市川 聡¹
(¹ 北大院薬、² 横浜市大院医)

がん細胞では、ヒストン修飾に代表されるエピジェネティックな情報の異常が見られることから、ヒストン修飾酵素を標的とする薬剤分子が精力的に開発されている。¹⁾ ヒストン修飾酵素複合体の一つであるポリコーム抑制複合体 2 (PRC2) は、ヒストン H3 の 27 番目のリシン (H3K27) のメチル化を触媒することで遺伝子発現の抑制に関与する。PRC2 の機能喪失型変異により細胞のがん化が誘導されることが明らかにされている一方で、外因性分子による PRC2 活性化の報告例はないことから、新規 PRC2 活性化剤の創製が望まれている。PRC2 は自身が触媒するメチル化反応の生成物である H3K27me3 ペプチドにより約 7 倍活性化される。²⁾ そこで今回、発表者らは既知の H3K27me3 ペプチド **1** を基に新規 PRC2 活性化剤の開発に着手した。

H3K27me3 ペプチド **1** が有する 12 残基のうち、活性に必須の残基を特定するため N 末端、C 末端、N、C 両末端をそれぞれ欠損した鎖状ペプチドを 12 種設計・合成した。その結果、12 残基から 8 残基への短縮を行っても約 4 倍の PRC2 活性化能を保持することが明らかとなった。更に、特定した必須残基の配列を基に設計・合成した head-to-tail 型環状ペプチドが DMSO と比較して約 12 倍の PRC2 活性化能を示した。ペプチドの環化による活性向上はその三次元配座の制御に起因するものであると考え、CD スペクトル及び ¹H-NMR を用いた構造解析を実施した。その結果、本環状ペプチドは溶液中で分子内水素結合により誘導される βII ターン様の構造をとることが明らかになった。加えて配座と PRC2 活性化能の関係を精査するため、分子内水素結合の切断を狙い、配列中に存在する 3 ヶ所の Ala をそれぞれ N-メチル化した 3 種の誘導体を合成しそれらの PRC2 活性化能を評価した。分子内水素結合に関与する Ala を N-メチル化すると活性が減弱した一方で、分子内水素結合に関与しない Ala は N-メチル化しても活性を維持する結果が得られた。これより、分子内水素結合による活性配座の制御が本環状ペプチドによる PRC2 活性化に重要であることが示唆された。これらの詳細はポスターにて報告する。

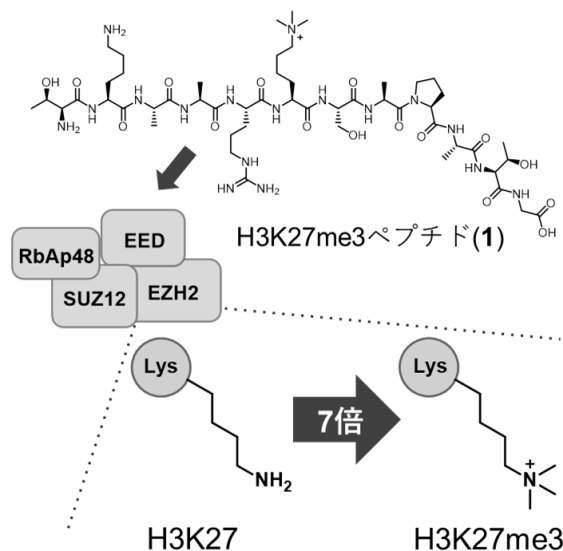


Figure 1. PRC2 のアロステリック活性化

<参考文献>

- 1) review; Jones, P. A. *et al. Nat. Biotechnol.* **2010**, *28*, 1069.
- 2) Margueron, R. *et al. Nature* **2009**, *461*, 762-767.

発表者紹介

氏名 戸子臺 泰光 (とこだい やすあき)
所属 北海道大学大学院生命科学院
生命科学専攻 生命医薬科学コース
学年 M2
研究室 創薬科学研究教育センター
有機合成医薬学部門

