

植物由来抗がん剤の仕組み

— 標的タンパク質に RNA 配列特異性を与える小分子化合物 —

理化学研究所、カルフォルニア大学の国際共同研究グループは、抗がん作用を持つ植物由来の翻訳阻害剤「ロカグラミド A」の作用分子メカニズムを解明しました。現在、ロカグラミド A は有効な抗がん剤として研究が進められており、本研究成果により、将来、より効果的な抗がん剤の設計が可能になると期待できます。

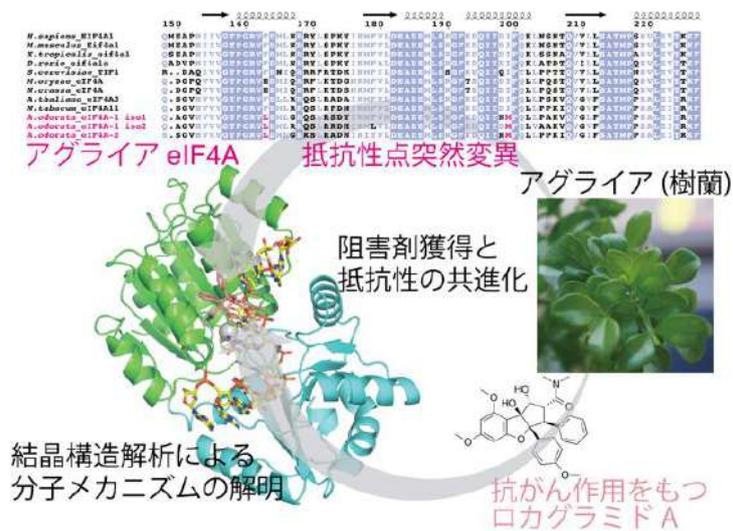


図 ロカグラミド A と eIF4A の共結晶構造と、アグライア eIF4A が持つ点変異

「アグライア」と呼ばれる植物由来の小分子化合物ロカグラミド A は、標的である翻訳開始因子「eIF4A」に新しい RNA[3]配列特異性を与え、アデニン (A) やグアニン (G) 塩基の連続した RNA に特異的に結合するタンパク質へと変化させます。これにより、選択的に翻訳が阻害されることがロカグラミド A による抗がん作用の原因であると考えられています。しかし、これまでその作用分子メカニズムは全く分かっていませんでした。今回、国際共同研究グループは、ロカグラミド A、ヒト eIF4A、A・G の連続配列を持つ RNA、ATP アナログの 4 分子を含む複合体の結晶構造を解明し、ロカグラミド A は eIF4A に結合しつつ、直接 RNA にも結合し、塩基配列を見分けていることを発見しました。また、アグライアの eIF4A 遺伝子を新たに同定し、アグライア eIF4A ではロカグラミド A と結合しないように、結合位置が変異していることが明らかになりました。これは進化上、植物が有用な化合物を発達させたと同時に自身の身を守る機構を獲得したことを示しています。

本研究は、米国の科学雑誌『Molecular Cell』(2月21日号)の掲載に先立ち、オンライン版に12月28日に掲載されました。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文 http://www.riken.jp/pr/press/2018/20181228_1/