

ヒト SCRIN3 とその新規反応翻訳後修飾の機能解明

University of Pennsylvania, Department of Chemistry

宍倉 匡祐

申請時点で機能未知代謝酵素 Secernin3(SCRIN3)とその新規反応性翻訳後修飾 glyoxylyl 基の代謝機能の解明に焦点を当てて申請した。渡米前はメタボローム解析はコアの設備を用い協力して進めていく計画であったが、研究開始後に協力関係が一方的に打ち切られてしまった。現在自身らで必要な機器を購入しメタボローム解析の準備が整った段階である。その間計画を前倒しし、申請の際に一部触れた SCRIN と glyoxylyl 基の生理機能解明を行い成果が一部得られたので、以下その点について報告する。

臓器間で遺伝子発現を解析すると、SCRIN は広く臓器で発現していることが確認された (図 1)。一方で、Reverse-Polarity Activity-Based Protein Profiling(RP-ABPP)をもとに臓器で SCRIN の反応性翻訳後修飾形成をとらえる手法を開発した。本法を

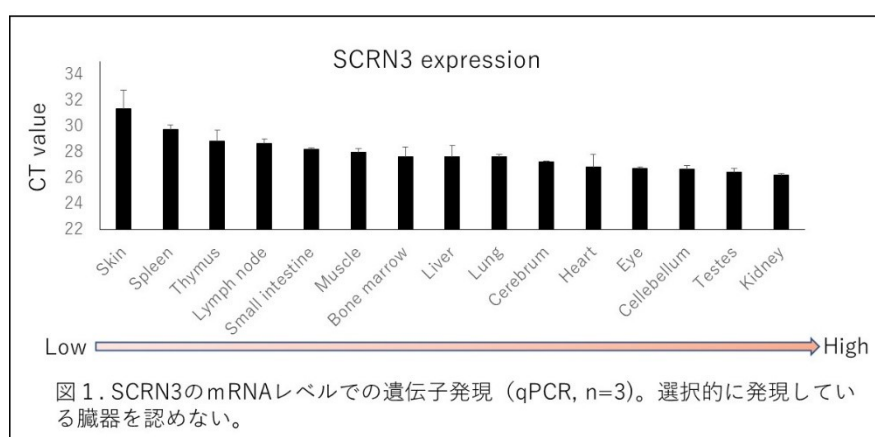


図 1. SCRIN3 の mRNA レベルでの遺伝子発現 (qPCR, n=3)。選択的に発現している臓器を認めない。

を用いて臓器での翻訳後修飾形成を評価すると、脳を含む特定の臓器のみで翻訳後修飾形成を認めた。SCRIN の生理機能を調査するために遺伝子欠損マウスを作成すると、興味深いことに修飾を有する一部の臓器で臓器重量・組織学的変化を認めた。このことから SCRIN は翻訳後修飾形成を通して臓器の恒常性維持を担う可能性が示唆された。今後は本結果をもとにより詳細に表現型のメカニズムを調査していく予定である。

次に個体レベルで glyoxylyl 基の機能を調査するために阻害剤開発に取り組んだ。反応性翻訳後修飾は酸化力が強く、典型的には補酵素として機能する。われわれは RP-ABPP を用い、hydrazine 基は酸化的な補酵素 (金属、有機化合物、アミノ酸の酸化的翻訳後修飾) と広く共有結合を形成

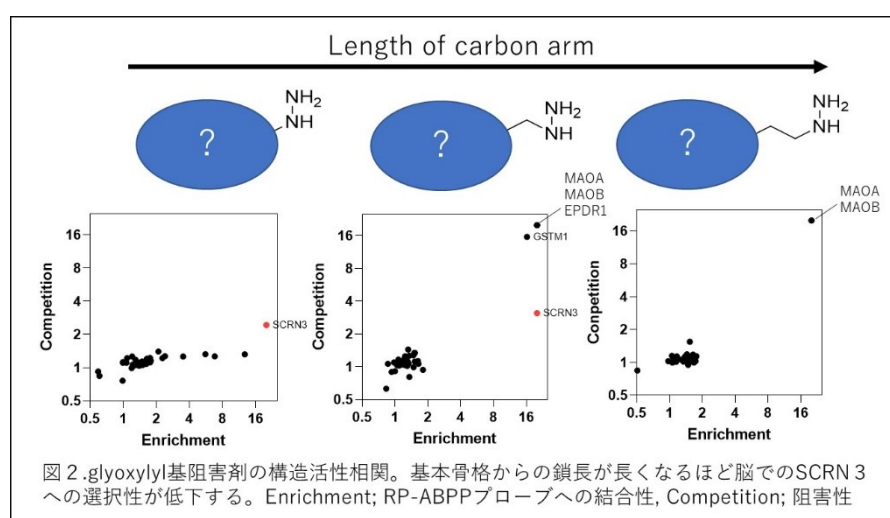


図 2. glyoxylyl 基阻害剤の構造活性相関。基本骨格からの鎖長が長くなるほど脳での SCRIN 3 への選択性が低下する。Enrichment; RP-ABPP プロープへの結合性, Competition; 阻害性

し活性阻害することを見出してきた[1,2]。glyoxylyl 基は hydrazine 基と共有結合するため、hydrazine 基を反応基とした数種の阻害剤で RP-ABPP を用いてターゲット同定すると、脳で SCRIN3 に対して選択的な反応性のあるリード化合物が同定できた (図 2, compound A)。

基本骨格からの炭素鎖長に関して構造活性相関を調査すると、炭素鎖長が短いほど選択性が高い傾向にあった（図2）。今後はこの情報をもとにより選択性・阻害性の高い阻害剤を開発し、上記の表現型解析と組み合わせて個体レベルで glyoxylyl 基の生理機能を調査する。

今後はメタボローム解析を行いつつ、分子・生理機能の両面で SCRIN3 と glyoxylyl 基の機能を明らかにし最終的な成果として報告させていただく予定である。なお、留学先の技術を学ぶ中で他の仕事に貢献し成果として報告したため、本書で報告させていただく[2]。

- 1) Megan L. Matthews, Lin He, Benjamin D. Horning, Erika J. Olson, Bruno E. Correia, John R. Yates III, Philip E. Dawson & Benjamin F. Cravatt. Chemoproteomic profiling and discovery of protein electrophiles in human cells. *Nat Chem.* 2017 Mar;9(3):234-243
- 2) Zongtao Lin, Xie Wang, Katelyn A Bustin, **Kyosuke Shishikura**, Nate R McKnight, Lin He, Radu M Suciu, Kai Hu, Xian Han, Mina Ahmadi, Erika J Olson, William H Parsons, Megan L Matthews. Activity-Based Hydrazine Probes for Protein Profiling of Electrophilic Functionality in Therapeutic Targets. [ACS Cent Sci.](#) 2021 Sep 22; 7(9): 1524–1534.