

令和3年10月18日	発表者 水野 瑛夏
【Journal】 Chem. Commun. 2021 , 57, 5981-5984	
【Title】 Chemoproteomics-based target profiling of sinomenine reveals multiple protein regulators of inflammation	
【Affiliation & Authors】 Lianguo Chen, Hong-jian Wang, Teng-fei Ji, Chong-Jing Zhang Institute of Materia Medica, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China	
【Abstract】 オオツヅラフジ <i>Sinomenium acutum</i> の根と茎から単離された sinomenine (SIN) は炎症関連の漢方薬に用いられているが、抗炎症作用のメカニズムは解明されていない。本研究では、SIN の標的タンパク質と炎症の関係を解明することを目的とした。 標的タンパク質を同定するため、SIN と同様の生物学的活性を有するアルキンを導入したプローブである SIN-CW を合成した。RAW264.7 細胞を LPS で刺激し、SIN-CW の炎症性サイトカインの発現量を測定したところ SIN と同様に、TNF- α 、IL-6 の減少が見られた。このことから、SIN-CW も抗炎症作用を有することが確認された。SIN-CW をプローブとして用い、Activity-Based Protein Profiling (ABPP) 法により、標的タンパク質に蛍光基を導入した後、電気泳動でタンパク質を分離し、ゲルを蛍光測定することで 92 個の SIN の標的タンパク質を同定した。同定した標的タンパク質のバイオインフォマティクス解析を行ったところ、5 つのシグナル伝達経路への関与が示唆された。また、gene ontology 解析において、標的タンパク質が RNA プロセッシングに関連していたことが示された。以上のことから、SIN は複数のターゲットに対して活性を及ぼすことが示唆された。 次に、RAW264.7 細胞において SIN の標的として同定されたタンパク質をノックダウンし、LPS 刺激による炎症性サイトカインの産生にどのように関与するか調べた。Ripk3、Ptges3、Prdx4、Dbnl をノックダウンすると、TNF- α 、IL-6、IL-1 β の産生量が減少した。このことから、これら 4 つのタンパク質は炎症に寄与することが示唆された。ADH5、Syne3、Snx5、Dld、Utp18、Ddx27、Mih11 の 7 つのタンパク質をそれぞれノックダウンすると、TNF- α 、IL-6、IL-1 β の産生量が増加した。したがって、炎症においてこれら 7 つのタンパク質は負の制御因子であることが示唆された。Trmt2a、Psm6、Ncaph のタンパク質をノックダウンすると、TNF- α 、IL-6、IL-1 β の産生に対してそれぞれ異なる影響を及ぼした。この結果から、これら 3 つのタンパク質は炎症において異なる役割を果たしていることが示唆された。 本研究より、SIN は複数の抗炎症作用における作用機序に関与することが示された。また、新たに炎症を制御するタンパク質が同定された。見出された SIN 標的タンパク質は炎症が関する疾患の治療において新たなターゲットとして期待できる。	