

令和3年11月15日	発表者 杉浦 和哉
<p>[Journal] <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>, 2021, <i>40</i>, 127905</p>	
<p>[Title] Discovery and characterization of a novel glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) inhibitor via high-throughput screening.</p>	
<p>[Affiliation & Authors] Nanjing University Zhongyuan Luo, Daohai Du, Yanjun Liu, Tian Lu, Liping Liu, Hualiang Jiang, Kaixian Chem, Changliang Shan, Cheng Luo</p>	
<p>[Abstract] グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (glucose-6-phosphate dehydrogenase : G6PD) は NADPH 濃度を維持することにより、細胞へ還元エネルギーを供給するペントースリン酸経路に参与する細胞質酵素の1つであり、その律速段階である第一段階を触媒する。グルコース-6-リン酸 (glucose-6-phosphate) と NADP を基質として 6-ホスホ-d-グルコノ-1,5-ラクトンと NADPH の生成を触媒する。代表的な機能は、細胞の成長と発育を維持することである。G6PD の活性が低下したり、機能しない状態になると、正常な細胞増殖だけではなく、胚や生物の発育が妨げられる。G6PD は多くの細胞の病態生理や疾患に影響を及ぼしており、G6PD はがん治療のターゲットとして期待されている。しかし、既存されている G6PD 阻害剤は良いものが無く、可能なものは非常に限られている。</p> <p>そこで筆者らは、活性が強い G6PD 阻害剤を発見するために、約 3000 種類の化合物を含む内部化合物ライブラリーを用いて high-throughput screening (HTS) を行った。その結果、wedelolactone (1)、quercetin dihydrate (2)、isochlorogenic acid A (3) の3つの化合物が阻害剤としてヒットした。その中で化合物 1 が非競合的かつ可逆的に G6PD を阻害することが分かった。また、化合物 1 と G6PD の結合親和性を検討するために、表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance) センサーを用いて解析した。その結果、化合物 1 と G6PD タンパク質の解離定数は 3.64 μM であった。さらに、細胞レベルでの化合物 1 の効果・効能を評価するために、卵巣がん由来 Ovar3 細胞を用いてコロニー形成 Assay を行った。細胞に異なる濃度の化合物 1 を処理し、14 日間培養した後、クリスタルバイオレット溶液による染色を行った。この結果、化合物 1 は細胞のコロニー形成を用量依存的に阻害し、EC₅₀ 値は 10.6 μM であった。以上の結果から、化合物 1 は G6PD の酵素活性を阻害することで、卵巣がん由来 Ovar3 細胞の増殖を防ぐ可能性が示唆された。</p> <p>以上のように、筆者らは G6PD 阻害剤を迅速かつ効率的に発見するために HTS を行い、化合物 1 が G6PD 阻害剤として同定された。</p>	