

受領No.1463

概日リズム関連疾患の治療に向けた 時計タンパク質 CRY の機能制御化合物の研究

代表研究者 廣田 毅 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
特任准教授

Analysis of small molecule modulators of the clock protein CRY toward treatment of circadian clock related diseases

Representative Tsuyoshi Hirota, Institute of Transformative Bio-Molecules,
Nagoya University, Designated Associate Professor



研究概要

概日時計は多様な生理機能の日内リズムを支配し、その攪乱は睡眠障害や代謝疾患などに関連する。申請者はケミカルバイオロジーの手法を応用し、概日時計の機能を調節する新規化合物を発見して鍵となる制御機構を明らかにしてきた。そのひとつである KL001 は、概日時計の発振に中心的な役割を果たす時計タンパク質 CRY に作用する初めての合成化合物である。CRY は概日時計だけでなく肝臓の糖新生にも関与することから、CRY の機能制御化合物は概日リズムの観点から睡眠障害や代謝疾患に取り組む重要な足がかりとなる。CRY には非常によく似たホモログである CRY1 と CRY2 が存在し、KL001 は両者を標的とする。私たちは最近、CRY1 と CRY2 のそれぞれに選択的な新規化合物を表現型スクリーニングから発見した。そこで本研究は、これら独自のツール化合物を用い、CRY1 と CRY2 の違いを生み出す分子メカニズムに迫る。CRY1 と CRY2 のアイソフォーム選択的な操作を可能にすることで、現代社会において世界的に深刻化する概日リズム関連疾患に対する創薬基盤を形成する。