

提出日：2019年 6月 24日

平成 30 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	膜型分子 SIRP α と阻害剤 X との複合体構造解析		
研究代表者	氏名	的崎 尚	
	所属機関名・部局名	神戸大学大学院・医学研究科	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	中川 敦史		
<p>近年、がんに対する分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害剤や抗体医薬など）が臨床導入され、その治療効果が高く評価されている。一方で、これら分子標的薬に対する耐性や副作用などが問題となりつつあり、新たな分子標的薬の開発が求められている。私共は、これまでに、がん細胞上の膜型分子 CD47 がマクロファージなどの貪食細胞に強く発現する膜型分子 SIRPα（別名 SHPS-1）に結合することにより、がん抗原を認識する抗体医薬による貪食細胞を介して誘導される抗体依存性細胞貪食（ADCP）が抑制されることを <i>in vitro</i> において明らかにしてきた (Zhao, Matozaki, <i>et al.</i>, <i>PNAS</i>, 2011)。また、この独自の知見に基づき、私共は、CD47-SIRPα 相互作用を阻害する抗 SIRPα 抗体のヒト腫瘍移植マウスにおける効果を検討した結果、同抗体はリツキシマブなど分子標的薬による腫瘍排除を有意に増強することを示した (Yanagita, Murata, Matozaki <i>et al.</i>, <i>JCI Insight</i>, 2017)。さらに、最近私共は、SIRPα に結合し、且つ、SIRPα と CD47 の結合を阻害する化合物である阻害剤 X を見出し、この阻害剤が ADCP 活性を有する抗体医薬より誘導されるマクロファージによるがん細胞の貪食を強力に増強することを確認している。しかしながら、阻害剤 X による CD47 と SIRPα の結合阻害の分子構造学的な機序については全く明らかとはなっていない。そこで、超分子構造解析学研究室の中川敦史教授と共同研究を行うことで、SIRPα と阻害剤 X の複合体の X 線結晶構造解析を進め、以下の研究成果を得た。1) イオン交換およびゲル濾過クロマトグラフィーを行うことにより、結晶化に使用可能であると考えられる大腸菌より調製した高純度の SIRPα 組換え蛋白質を得ることが出来た、2) 得られた組換え蛋白質と阻害剤 X の複合体の結晶化条件を決定した、3) 大型放射光施設 SPring-8 にて、得られた結晶の X 線回折データを取得することが出来き、その回折データを元に複合体の立体構造の決定を進める段階に至った。今後、複合体の立体構造を明らかにすることで、原子レベルでの SIRPα に結合する阻害剤 X の結合様式、並びに、阻害作用の機序が明らかになることが期待される。</p>			