

提出日：平成 30 年 5 月 18 日

平成 29 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 新規阻害剤創製へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析 |                   |  |
| 研究代表者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 氏名                             | 小橋川 敬博            |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 所属機関名・部局名                      | 熊本大学・生命科学研究部（薬）   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 職名                             | 准教授               |  |
| 事業名<br>(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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 藤原 敏道                          |                   |  |
| <p>チロシンキナーゼは抗癌剤開発の重要な創薬標的分子である。現在、数多くの種類のチロシンキナーゼ阻害剤が開発され、抗がん剤として臨床において利用されている。阻害剤耐性変異の出現が臨床上の課題となっており、その克服が喫緊の課題である。現在使用されているチロシンキナーゼ阻害剤の大半は、チロシンキナーゼの基質である ATP の結合を阻害する ATP 拮抗阻害薬である。研究代表者等は、これまでに FGFR1 の阻害剤耐性変異体の一つである N546K 変異体について解析を行い、ATP に対する親和性が向上することで ATP 拮抗阻害薬に対する耐性を獲得していることを明らかにしている (Kobashigawa et al., 2016; Yoza, Kobashiaga et al., 2016)。EGFR においても同様の報告がされており (Yun et al., PNAS. 2007、Yoshikawa et al., Oncogene 2012)、ATP に対する親和性の向上はキナーゼ間で共通する阻害剤耐性機構の一つと言える。そのため、ATP 結合ポケット以外を標的とした新規チロシンキナーゼ阻害剤の創製が阻害剤耐性変異体を克服する上で必要である。そのためには、これまでにない新たな創薬アプローチが求められる。チロシンキナーゼは、活性化ループのチロシン残基が 2 分子のキナーゼ同士が互いにリン酸化し合うことで活性化される。その過程で、キナーゼドメイン同士が特異的な 2 量体構造を過渡的に形成する。これまでに FGFR1 のキナーゼドメイン間 2 量体構造について溶液 NMR により解明し、この 2 量体界面に変異を導入することで活性化ループのリン酸化が著しく阻害されることを明らかにしている (Kobashigawa et al., 2015)。そこで、このキナーゼドメイン間 2 量体の界面を標的としたタンパク質間相互作用 (PPI: Protein-Protein Interaction) 阻害剤の創製を試みた。</p> <p>FGFR1 のキナーゼドメイン間相互作用面が <math>\alpha</math>-ヘリックス構造により形成されることに着目し、大阪府立大の藤井らが開発したヘリックス-ループ-ヘリックス構造を有するペプチドを足場としてキナーゼドメイン間相互作用面を構成するアミノ酸残基を導入したペプチドを作製した。このペプチドが FGFR1 のキナーゼドメインに結合することを物理化学的手法により確認した。</p> |                                |                   |  |

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 30 年 5 月 18 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp