



## 抗がん剤の機能を高める新しいドラッグデザイン -化学反応で標的タンパク質を高選択的に機能阻害-

九州大学薬学研究院の王子田彰夫教授、進藤直哉助教、小野眞弓教授、大戸茂弘教授、長崎国際大学薬学部の山口泰史教授、名古屋大学名トランスフォーマティブ生命分子研究所の桑田啓子助教、京都大学大学院工学研究科の浜地格教授らの研究グループは、化学反応でタンパク質の機能を阻害する新しい分子デザインを見出し、これを応用して強い薬効と高い安全性を併せ持つ抗がん剤が開発できることを発見しました。

低分子の薬剤は一般に、病気を引き起こす原因となるタンパク質の機能を阻害することで、その効き目を発揮します。化学反応によってタンパク質と結びつき、その機能を不可逆的に阻害するコバレントドラッグ（共有結合阻害剤）は、開発例は少ないものの、強力で持続する薬効を示すことから、近年、抗がん剤開発において大きな注目を集めています。しかし、その一方で、コバレントドラッグは、標的以外のタンパク質と非特異的に反応することで副作用を起こす可能性が懸念されてきました。本研究では、このような非特異反応による副作用のリスクを軽減できる新しい CFA 反応基を見出し、これをコバレントドラッグ型の抗がん剤開発に応用しました。得られた抗がん剤は、既存のコバレントドラッグよりも高選択的に標的タンパク質と反応して、その機能を特異的に阻害し、マウスを用いた投与試験でも強い薬効と低い毒性を発揮しました。その他にも我々は、CFA 反応基が広い濃度範囲にわたって標的タンパク質に対する反応特異性を維持できること、非特異反応が可逆的であることなど、従来の反応基とは異なる優れた特性を持つことを見出しました。本研究により開発された CFA 反応基を用いるコバレントドラッグデザインは、今後、がんのみでなく様々な疾患を治療できる創薬へ応用することが期待されます。

本研究の成果は、日本学術振興会科研費新学術領域研究「分子夾雑の生命化学（領域代表者：浜地格）」（課題番号 JP17H06349）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)（課題番号 JP18am0101091）などの支援により得られたものです。本研究の成果は、2019 年 1 月 14 日午後 4 時（英国時間）に英国科学雑誌「Nature Chemical Biology」で公開されました。



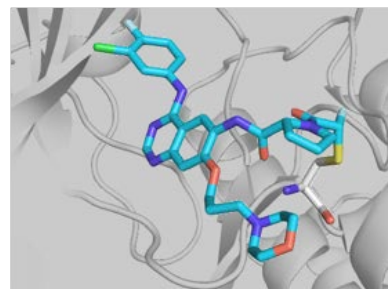
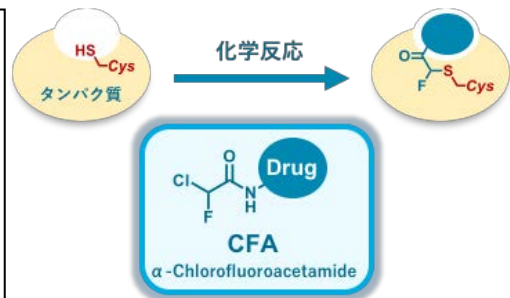
王子田 教授



進藤 助教

右上図：CFA 反応基を持つ薬分子は標的タンパク質のシステインと特異的に化学反応し、その機能を阻害する。

右下図：開発した抗がん剤が標的である EGFR タンパク質に結合している様子。



**研究者からひとこと：**今回の研究は、我々のアイデアの発案から5年以上の歳月をかけてようやく完成しました。ほとんどノウハウのないところからのスタートでしたが、九州大学薬学研究院の研究力を集結し、さらに他大学の研究者の協力を得て、インパクトある大学独自のアカデミア創薬研究の成果を創出できたと感じています。

【お問い合わせ】

九州大学薬学研究院 教授 王子田 彰夫

電話：092-642-6596 FAX：092-642-6601 Mail：ojida@phar.kyushu-u.ac.jp

【論文情報】

Selective and Reversible Modification of Kinase Cysteines with Chlorofluoroacetamides.

Naoya Shindo, Hirokazu Fuchida, Mami Sato, Kosuke Watari, Tomohiro Shibata, Keiko Kuwata, Chizuru Miura, Kei Okamoto, Yuji Hatsuyama, Keisuke Tokunag<sup>1</sup>, Seiichi Sakamoto, Satoshi Morimoto, Yoshito Abe, Mitsunori Shiroishi, Jose M. M. Caaveiro, Tadashi Ueda, Tomonori Tamura, Naoya Matsunaga, Takaharu Nakao, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Yasuchika Yamaguchi, Itaru Hamachi, Mayumi Ono, Akio Ojida\* (\* 責任著者)

Nature Chemical Biology, 2019. DOI: 10.1038/s41589-018-0204-3