

構造バイオインフォマティクスを利用した 選択的で不可逆的なプロテインキナーゼ阻害剤の創製

川谷 誠

およそ 15 年前、ユビキタスに発現しているプロテインキナーゼは薬剤のターゲットに不向きであると考えられていた。しかし、多くのキナーゼが特異的な機能をもつことや、Glivec、Iressa などのチロシンキナーゼ阻害剤が抗癌剤として開発に成功したことにより、現在多くの製薬企業がキナーゼ阻害剤の開発に力を注いでいる。

ほぼすべてのキナーゼ阻害剤は、キナーゼ間で保存されている ATP 結合部位に作用するため、その選択性が問題となる。実際、単一のキナーゼのみを選択的に阻害する ATP アナログはこれまでに一つとして得られていない。今回、構造バイオインフォマティクスの技術を駆使して、ATP 結合部位の配列中に阻害剤の選択性を規定する 2 つのアミノ酸 (選択性フィルター) を同定し、その情報をもとに選択的で強力な阻害剤を創製した報告があったので紹介する。

紹介論文

Structural Bioinformatics-Based Design of Selective, Irreversible Kinase Inhibitors.

Cohen, MS. et al. & Taunton, SJ. (University of California, San Francisco, CA)

Science, 308, 1318-1321 (2005)

要旨

491 種類のヒトプロテインキナーゼドメインの活性部位は高度に保存されており、このことが選択的な阻害剤をデザインする上で大きな障害となっている。我々は、構造バイオインフォマティクスの技術を駆使して、p90 ribosomal protein S6 kinase (RSK) の活性部位の配列中に、阻害剤の選択性を規定する 2 つのアミノ酸 (選択性フィルター)、スレオニンとシステインを同定した。両選択性フィルターを活用して分子デザインした Fluoromethylketone 阻害剤は、哺乳類細胞において RSK1 と RSK2 を選択的かつ強力に不活化させた。選択性フィルターを一つしかもたないキナーゼは阻害剤に抵抗性を示したが、もう一方の選択性フィルターを遺伝学的に導入することで、阻害剤に感受性を示した。このように、他のプロテインキナーゼと RSK とを区別する 2 つのアミノ酸が、阻害剤の感受性を付与するのに十分であることが示された。

参考論文

Lessons in Rational Drug Design for Protein Kinases.

Ahn, NG. & Resing, KA. (University of Colorado, CO)

Science, 308, 1266-1267 (2005)