

有糸分裂ネットワークの解析のための阻害剤抵抗性 Aurora、Polo キナーゼ変異体の発見と利用

関根朋美

小分子キナーゼ阻害剤は新しい抗がん剤候補としてタンパク質リン酸化ネットワークを解析するための重要なツールとなっている。Aurora キナーゼ阻害剤 VX-680 と Plk1 阻害剤 BI2536 は有用な化合物であるが、未知の細胞選択性が問題となっている。今回の報告では、*in vitro* で薬剤抵抗性 Aurora A、B、Plk1 タンパク質を評価することと、これらの変異体を安定したヒト細胞系で利用することにより、これらのキナーゼの薬剤抵抗性のフォームが阻害剤存在下で起こる表現型が実際に予測されている分裂期の標的を抑制するプローブとして利用できることを示した。

紹介論文

Discovery and Exploitation of Inhibitor-resistant Aurora and Polo Kinase Mutants for the Analysis of Mitotic Networks

Paul J. Scutt, Matthew L. H. Chu, Dominic A. Sloane, Mike Cherry, Colin R. Bignell, David H. Williams, and Patrick A. Eyers

The Journal of Biological Chemistry, 284(23), 15880-15893 (2009)

要旨

Aurora キナーゼや Polo 様キナーゼは分裂期ネットワークの中心的な要素である。筆者らは、これらのキナーゼ阻害剤の構造をもとに、薬剤抵抗性キナーゼ変異体を設計し、評価した。そして、VX-680 抵抗性 Aurora A 変異体がヒト細胞で異なった増殖抑制因子 MLN8054 に対しては感受性が高いこと、Aurora B が癌細胞モデルにおいて細胞死を促進する VX-680 の標的であることを示した。さらに、Plk1 変異体の BI2536 への感受性の低下を解析することにより、BI2536 を添加することで引き起こされる有糸分裂表現型が、実際に Plk1 の阻害を引き起こし、Plk1 が Aurora A の活性を決定している Thr288 残基のリン酸化を制御していることを明らかにした。