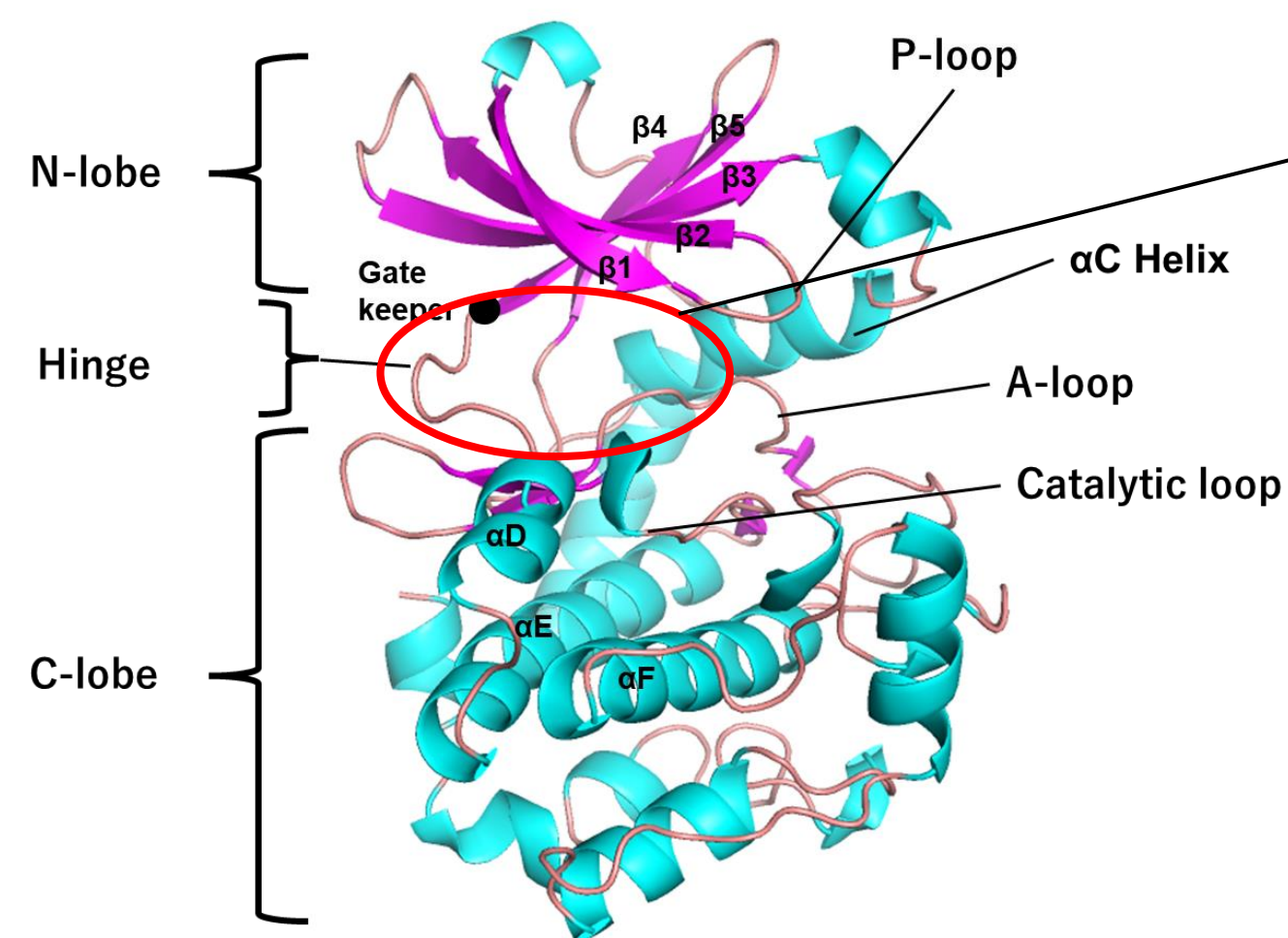


高選択 MAP2K 阻害剤の創出基盤

大阪公立大学 大学院 理学研究科 D3 祐村清悟 (se22961z@st.omu.ac.jp) 指導教官: 木下誉富教授 (kinotk@omu.ac.jp)

<がんの創薬>

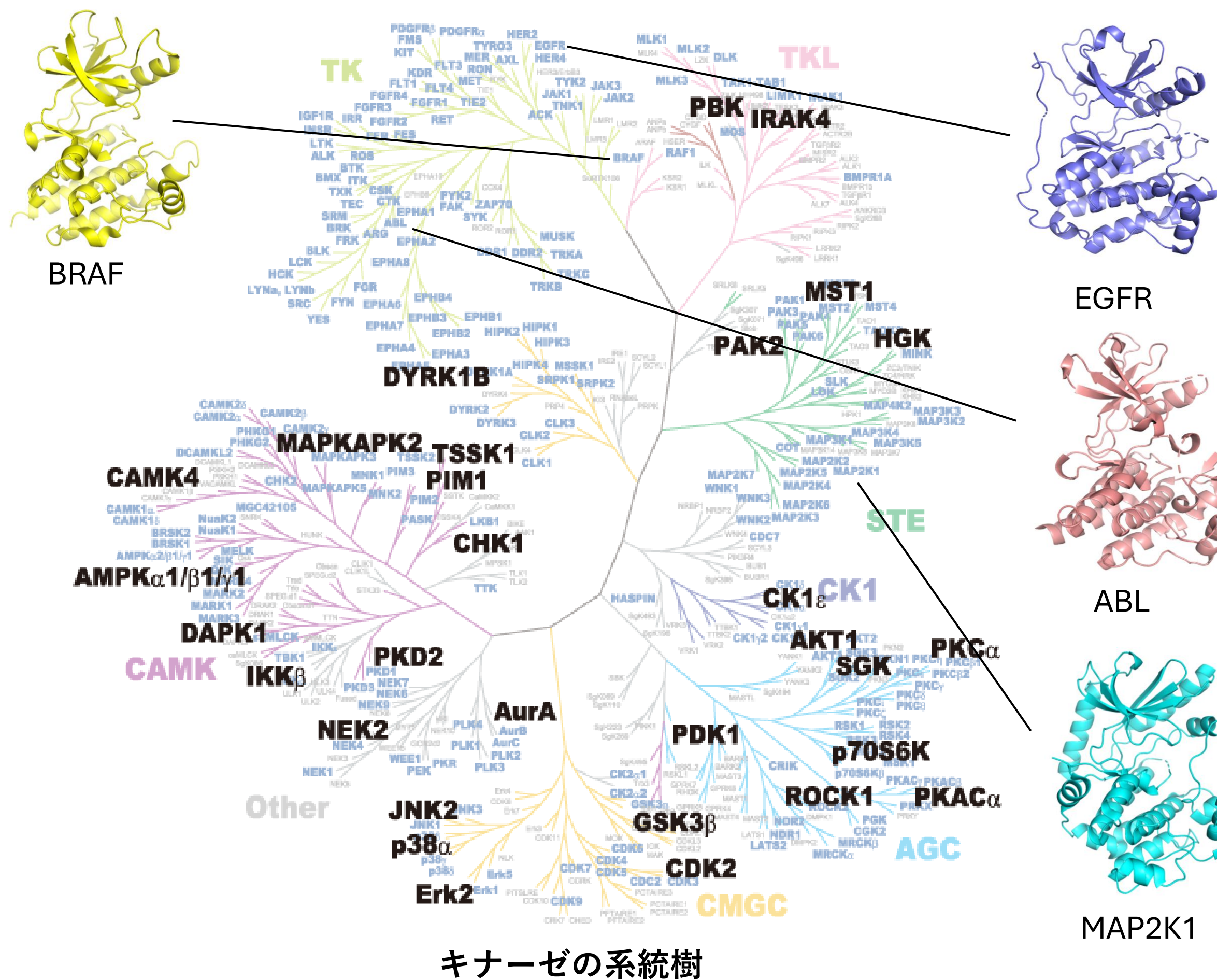
がんは細胞分裂を促進する**キナーゼ**と呼ばれるタンパク質の異常によって引き起こされる。このため、キナーゼは医薬品開発の標的とされる。全創薬プロジェクトの1/3はキナーゼを分子標的としたものである。



ATP 結合部位:
キナーゼの活性部位。たいていの低分子医薬品が標的としている部位。

<主な生理機能>
細胞分裂、免疫など

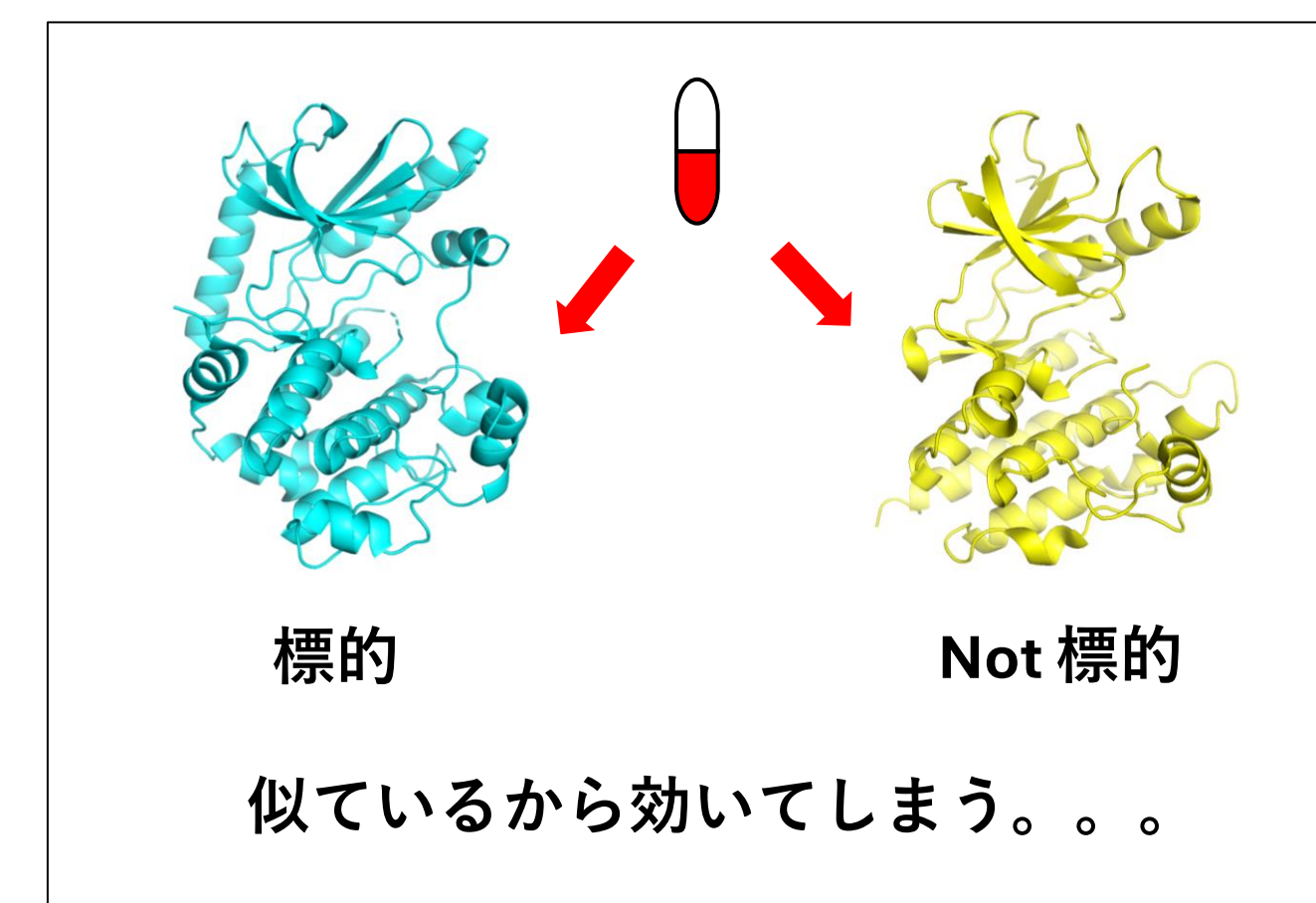
典型的なキナーゼの構造



ヒトの体内にキナーゼは518種類もいる。

大抵の医薬品の標的的部位であるキナーゼのATP結合部位は、518種類のキナーゼにおいて似た立体構造

→ 医薬品開発において、副作用が最大の課題



一つのキナーゼの構造だけを眺めていては、低副作用の医薬品を創ることはできない！！

<研究のアプローチ・目的>

一つのキナーゼだけに着目して創薬するのではなく、**進化的に似たキナーゼを巻き込んで詳細に構造を比べる必要がある。**
→ 研究対象は、キナーゼファミリー(進化的に似たキナーゼの集まり)
本研究では、MAP2Kファミリーをモデルに選択。

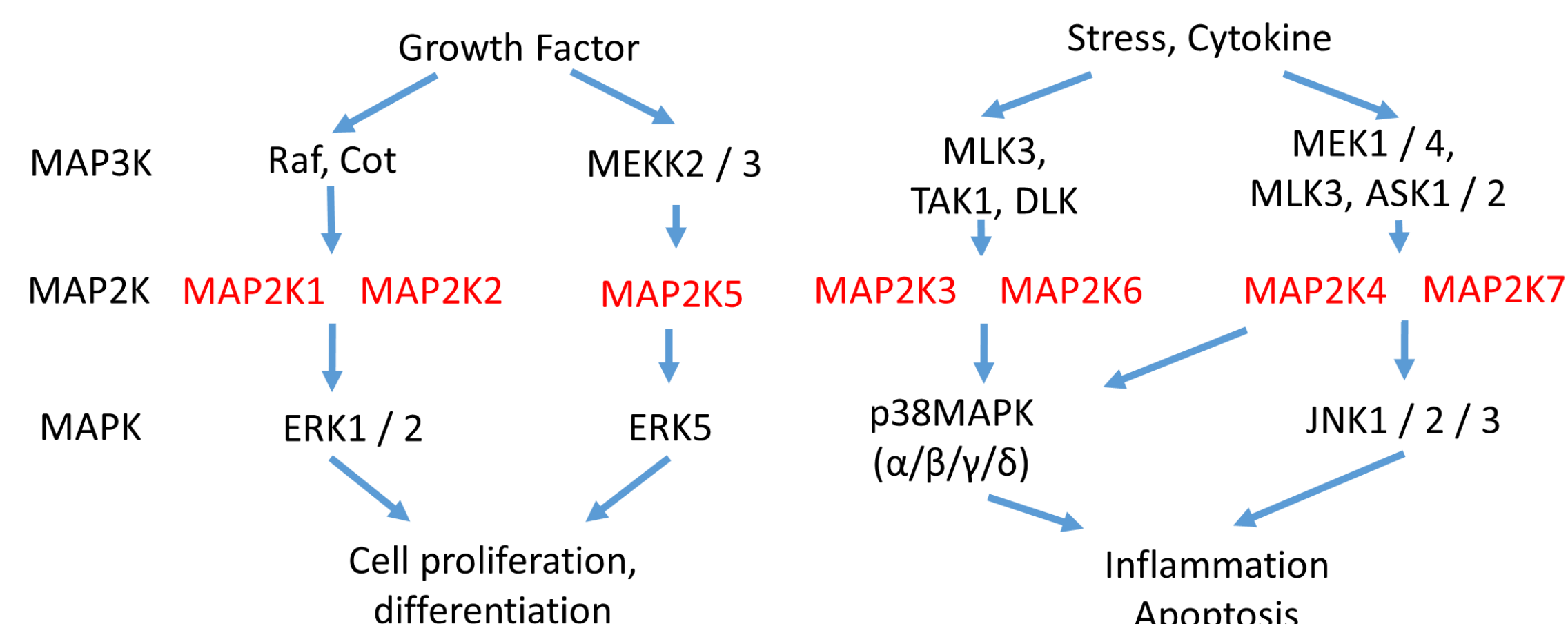


Fig. 1. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナルカスケード

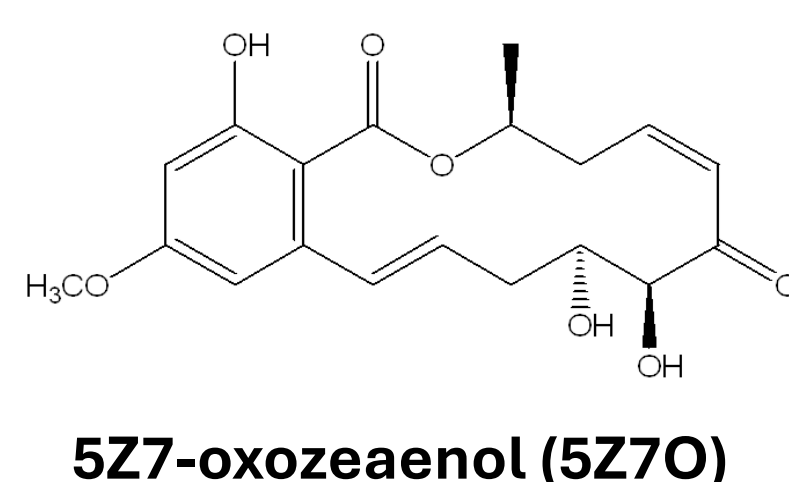


表1. 5Z7Oの阻害活性※1

	IC ₅₀ (nM)※2
MAP2K1	80
MAP2K2	60
MAP2K3	5
MAP2K4	4700
MAP2K5	8200
MAP2K6	8
MAP2K7	1300

※1,2 標的に対してどれだけ効いているかの指標。値が小さいほど効いている。

“同じ化合物”を”似たキナーゼ”に作用させているにも関わらず、阻害活性に大きな差がある。
→ 各MAP2Kに対する阻害活性の差は各MAP2Kの構造の違いに反映される。

アプローチ:
ケミカルバイオロジー
X線結晶構造解析
計算科学(分子動力学法など)

目的:
各MAP2Kの構造を分析し、構造の違いを徹底的に洗い出して、阻害活性差を生じるメカニズムを解明。

高選択 MAP2K 阻害剤の創出基盤の構築

<未来の構想>

<最終的な理想>全キナーゼへキナーゼの1/518だけの阻害を実現
→ 副作用のない医薬品の創出

<AIによる計算>
AIに構造や相互作用のデータを渡し学習させ、他のキナーゼとリガンドの相互作用の計算

<ビッグデータの構築・解析>
キナーゼとリガンドの相互作用データの集積・解析
→ キナーゼの構造やリガンドの相互作用の着眼点

<構造・相互作用データ>
キナーゼの構造の特徴 → X線結晶構造解析
キナーゼの動き → 分子動力学法など
相互作用データ → フラグメント分子軌道法

今はこの段階であり、AIに学習させるデータの集積を行っている。(本研究の立ち位置)

MAP2Kファミリー:
MAP2K1~7というキナーゼからなるファミリーであり、きわめて相溶性が高い。専ら、ガン、自己免疫疾患の創薬ターゲットとされる。