

コバレントドラッグの分子デザインとプロテオーム 選択性評価

佐藤, 磨美

<https://hdl.handle.net/2324/4060105>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (臨床薬学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名	佐藤 磨美
論 文 名	コバレントドラッグの分子デザインとプロテオーム選択性評価
論文調査委員会	主査 九州大学 教授 王子田 彰夫 副査 九州大学 教授 平井 剛 副査 九州大学 准教授 麻生 真理子 副査 九州大学 准教授 谷口 陽祐

論文審査の結果の要旨

近年、共有結合によって標的タンパク質機能を不可逆的に阻害するコバレントドラッグが注目されている。しかしながら、標的以外のオフターゲットタンパク質と非特異的に反応して副作用を引き起こすことが懸念されており、その研究の進展が大きく妨げられてきた。

これに対し、博士論文申請者の佐藤磨美氏は、当研究室で見出した、システインチオールと穏やかに反応する求電子基・ α -クロロフルオロアセタミド (CFA) 基を用い、新規コバレントドラッグの開発と詳細なプロテオーム選択性の解析に展開したほか、新たな反応基の開発に着手した。

第一章では、EGFR を標的タンパク質として、CFA 基を反応基とする新規コバレントドラッグを創出した。申請者が見出した CFA 型コバレントドラッグは、既存の第三世代 EGFR 阻害剤のオシメルチニブと同等の EGFR-T790M 阻害活性を示したほか、野生型 EGFR に対する阻害活性は低く抑えられており、選択性の向上が見られた。これにより、野生型 EGFR 阻害に基づく副作用の低減が期待される。さらに、ABPP (activity-based protein profiling) と質量分析を組み合わせたプロテオミクス解析により、CFA 型コバレントドラッグがアクリルアミドを反応基とするオシメルチニブと比べ、高い標的選択性を示すことを定量的に明らかとした。

第二章では、CFA 基を用いたコバレントドラッグデザインの一般性を示すため、BTK を標的タンパク質とする CFA 型 BTK 阻害剤の開発と機能評価を行った。申請者は、gel-based ABPP を応用したスクリーニングにより、生細胞中の BTK を高効率かつ高選択的にコバレントラベル化する化合物を見出した。さらに構造最適化を行い、既存の不可逆的阻害剤のイブルチニブと同等の BTK 阻害活性を示す阻害剤の開発に成功した。また、阻害剤の BTK に対するレジデンスタイムを検討し、CFA 型化合物によるチオール修飾の可逆性について新たな知見をもたらした。

第三章では、CFA 基で得られた知見を元に、新たな求電子的反応基として β -クロロエチルアミン (CFE) を開発した。CFE 化合物はタンパク質上の求核的アミノ酸残基をホルミル化することが示唆され、従来とは異なる作用機序を持つコバレントドラッグの開発や、基礎研究におけるケミカルツールとしての応用が期待できる。

以上のように、佐藤磨美氏は研究室で独自に見出した反応基である CFA 基を利用して、標的特異性の高い 2 剤のコバレントドラッグを開発し、さらに様々なケミカルプロテオミクス解析を行った。また、新規のメカニズムを有する反応基の創出も行った。これらの結果は、コバレントドラッグ創薬における基礎から応用研究にまで至る有用な研究成果である。したがって、博士 (臨床薬学) に値すると認める。

