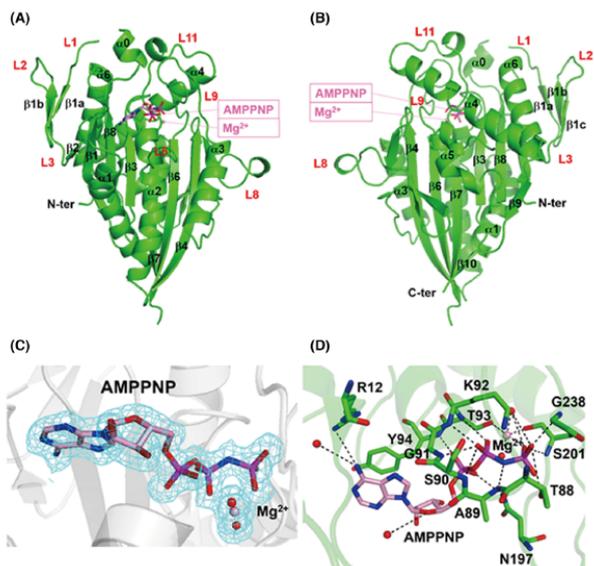


研究目的

細胞分裂を阻害する薬剤は有効ながん治療薬の候補ですが、微小管に結合して移動するキネシンCENP-Eの阻害剤は細胞分裂期のみ作用するため、非分裂期の細胞に影響を与えず副作用の少ない抗がん剤の候補となり得ます。CENP-Eとその阻害剤の複合体の構造をX線結晶構造解析で解明し、複合体構造から合理的にCENP-E阻害剤の開発を行うことを目的としました。

研究概要

CENP-E阻害剤の開発のため、CENP-Eの構造を解明するべく、非加水分解性のATP類似体と結合した状態のCENP-Eの構造をX線結晶構造解析で解明しました。その構造をATP加水分解後のADPと結合したCENP-Eの構造と比較し結合の特徴を明らかにしました。さらにCENP-Eと阻害剤の複合体の構造を解明することで、新規抗がん剤を設計する構造基盤を得たいと考えています。



CENP-Eの全体構造 (A) 手前から見た図 (B) 背面から見た図 (C) ATP類似体 AMPPPNPの結合した構造と電子密度図(水色) (D) AMPPPNPとの相互作用
 出典: Shibuya, A., Suzuki, A., Ogo, N., Sawada, J., Asai, A., & Yokoyama, H. (2023). Crystal structure of the motor domain of centromere-associated protein E in complex with a non-hydrolysable ATP analogue. *FEBS Letters*, 597, 1138-1148.

従来・競合との比較

- ・細胞分裂期特異的モータータンパク質CENP-Eの構造解析
- ・阻害剤複合体の構造解析による新規抗がん剤設計の展開が可能

想定される用途

- ・CENP-E-阻害剤複合体構造から新規抗がん剤を設計する基盤が得られる。
- ・副作用の少ない抗がん剤設計が期待される。

実用化に向けた課題

- ・CENP-E-阻害剤複合体の構造解析は未解明です。
- ・実用化に向けて、構造解析を成功させる必要があります。

企業へ期待すること

- ・私達の構造研究を利用した具体的な実用化案
- ・共同研究により構造基盤創薬の新たなモデルケース創出

POINT

- ・キネシンCENP-E-阻害剤の構造を決定
- ・副作用の少ない新規抗がん剤設計を可能に

今後の展開

- 2026.4 キネシンCENP-E-阻害剤複合体の構造を決定
- 2027.4 複合体構造を元にした新規抗がん剤の候補化合物の選定

- 関連制度: 科学研究費助成事業 基盤研究(C) (2022-2024年度)
- 受賞歴: 日本薬学会東海支部奨励賞(2009年)
- 論文: FEBS Letters 598 (2023) 1138-1148
- 関連情報: 2023年4月3日プレスリリース (https://www.tus.ac.jp/today/archive/20230331_1430.html)