



創薬を志向した標的蛋白質の構造と相互作用の物理化学的解析

～画期的な抗がん剤設計のための基盤情報提供を目指して～

研究シーズ概要

疾患標的蛋白質の構造・相互作用解析を進めています。薬を合理的にデザインするためには、薬の結合標的となる蛋白質の立体構造の原子レベルでの解析が必要となります。生体膜脂質のリン酸化酵素であるDGK α は、新たな抗がん剤標的として注視されていますが、複数ドメインから構成されるDGK α の立体構造情報は、ほとんど不明のままです。これまで私たちは、従来困難であったDGK α 試料の大量発現系の構築、活性を持った状態での精製に成功しており、さらには活性をカルシウム依存的に制御するN末端ドメインの結晶構造の解析、構造変化の特徴づけを進めてきました (Protein Sci, 2019, 2022他)。本研究では、創薬上重要なC末端触媒領域を含む全長の試料の調製、クライオ電顕による構造解析を進め、画期的な抗がん剤設計のための基盤情報を提供することを目指しています。

利点・特長・成果

脂質キナーゼであるDGK α は、がん細胞の増殖を促す一方で、免疫細胞を不活化することが報告されており、その阻害剤はがん細胞増殖の抑制、がん免疫の活性化につながる二重の効果をもつ抗がん剤となる可能性が注視されてきました。私たちの研究では、DGK α のような調製の難しい蛋白質を昆虫細胞等の発現系を用いて、解析に適した状態で調製し、様々なin vitro解析を行うことを一つの特長としており、これまで自然免疫系の分子レベルでの解明、或いは薬剤開発に必要な蛋白質の構造・相互作用の解析において成果を上げてきました (PNAS 2015, J Biol Chem 2014他)。

物理化学的解析

構造・ダイナミクス解析

蛋白質試料調製 (発現・精製・調製)

その他の研究シーズ

- 蛋白質間相互作用の阻害剤開発に関する研究
- 自然免疫開始機構の分子メカニズムに関する研究

キーワード

蛋白質の発現・精製、立体構造解析、相互作用解析、脂質キナーゼ、蛋白質間相互作用 (PPI)、相互作用阻害剤の開発

本技術に関し、対応可能な連携形態 (サービス)

知財活用	否	技術相談	可	共同研究	可
施設機器の利用	否	研究者の派遣	否	技術シーズ 水平展開	否

開発段階

- 5 第5段階 製品・サービス化 (試売/量販) 段階
- 4 第4段階 ユーザー試用段階
- 3 第3段階 試作 (実証レベル) 段階
- 2 第2段階 試作 (ラボ実験レベル) 段階
- 1 第1段階 基礎研究・構想・設計段階

SDGsの目標

1 貧困をなくそう

2 飢餓をゼロに

3 すべての人に健康と福祉を