

# 既存薬を用いた創薬サイクル法の開発

岡山大学 学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

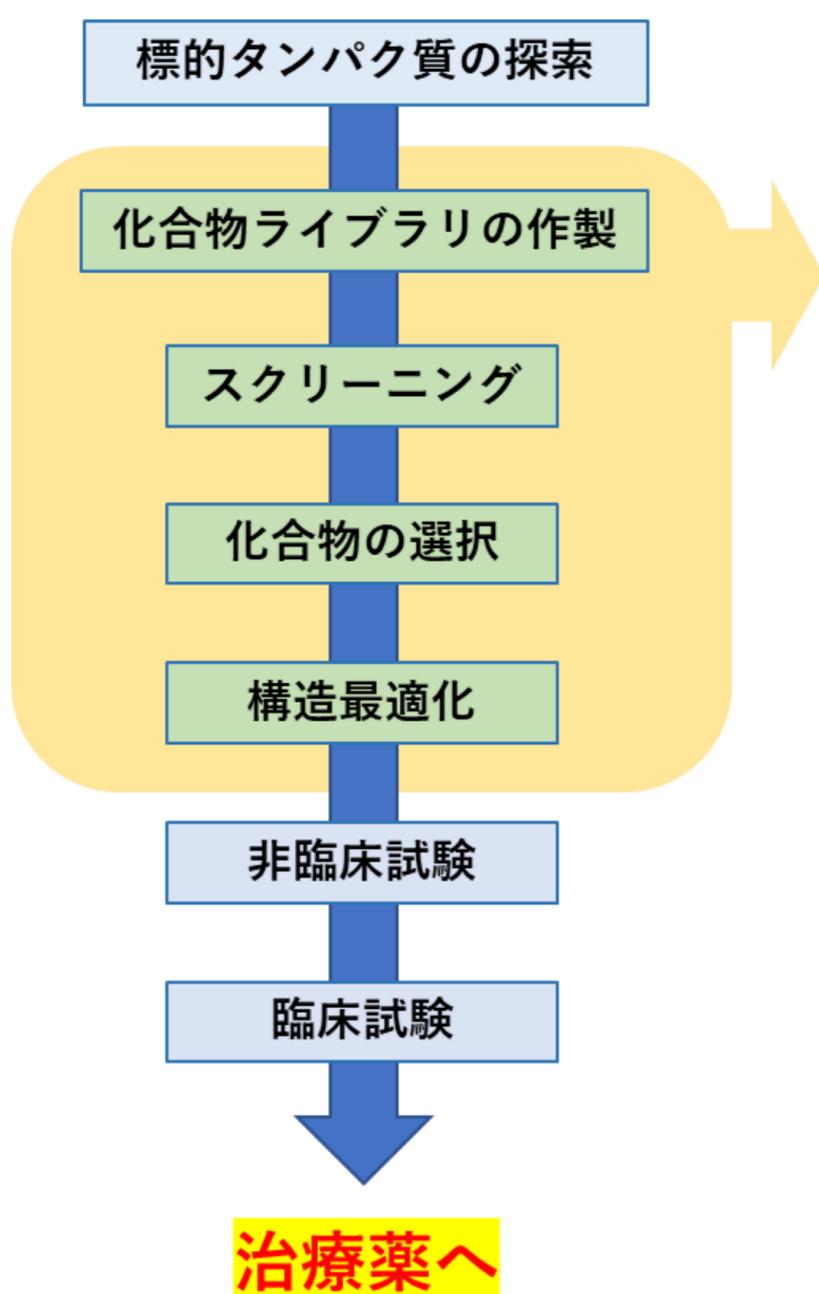
助教 大塚 里美

## 【研究の背景】

タンパク質リン酸化酵素(キナーゼ)の機能異常はがんをはじめとする多くの疾患の原因になり、現在までに80種類の低分子量タンパク質リン酸化酵素阻害剤がアメリカ食品医薬品局(FDA)に認可され、疾患治療に用いられています。

全てのタンパク質リン酸化酵素はアデノシン三リン酸(ATP)をリン酸基供与体として酵素触媒反応に使用するため、酵素触媒領域の分子構造はその類似性が示されています。したがって、ATP拮抗薬である低分子量タンパク質リン酸化酵素阻害剤は、本来の標的酵素以外のタンパク質リン酸化酵素(Off-target分子)にも作用する可能性があります。

## 【研究のコンセプト・既存手法と比較した場合の優位性】



### 従来のリード化合物の探索方法

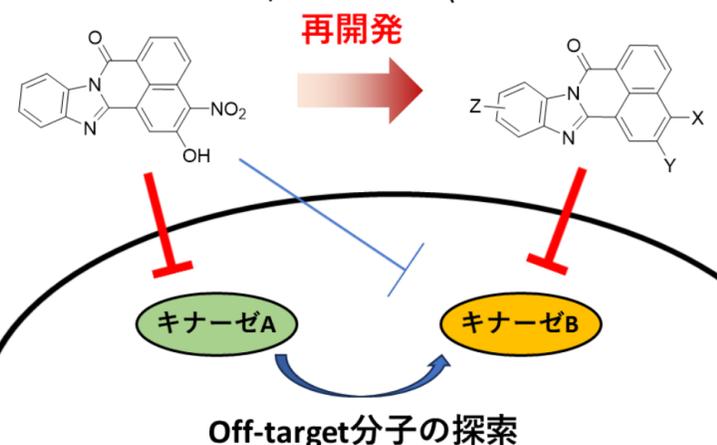
膨大な化合物ライブラリのスクリーニング  
⇒コストと時間を要する

バーチャルスクリーニング  
⇒スクリーニングコストの削減  
構造情報の質の影響を受ける  
⇒正確な相互作用予測が困難

### Off-target分子の探索から 新たな選択的阻害剤の再開発へ

阻害剤A  
(キナーゼAの阻害剤)

阻害剤B  
(キナーゼBの阻害剤)



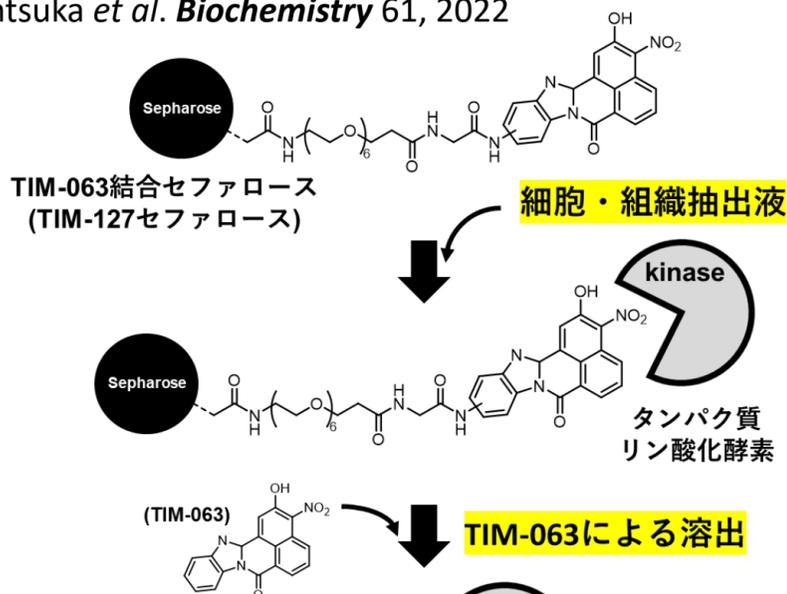
より迅速な新規阻害剤の開発！



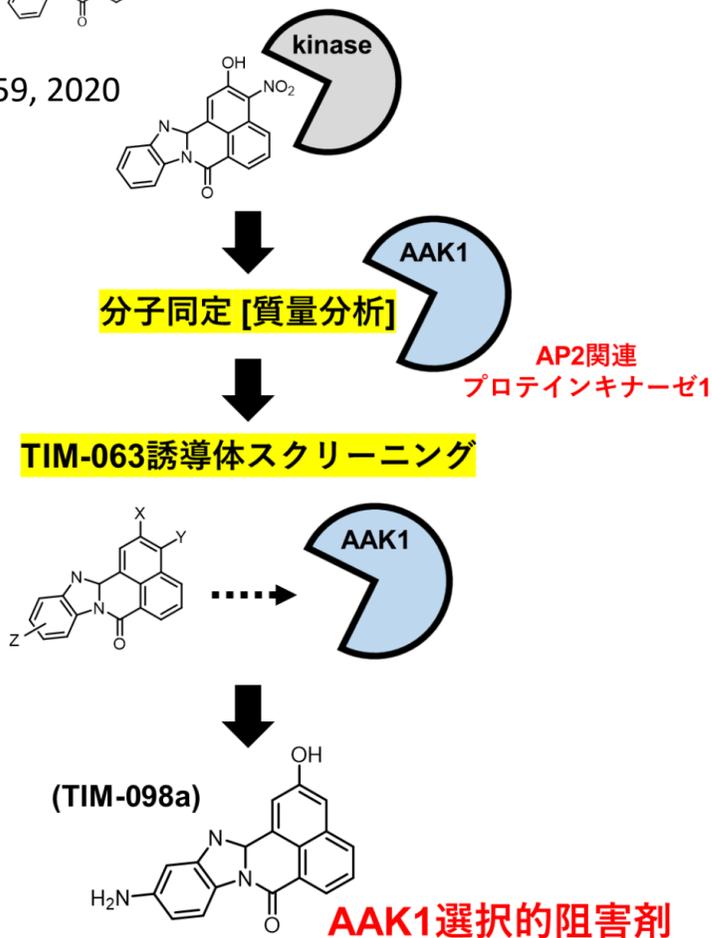
# 【本手法による成果】 CaMKK阻害剤のAAK1阻害剤への再開発

CaMKK阻害剤TIM-063に対する相互作用酵素の分子同定により、Adaptor Protein 2-Associated Kinase 1 (AAK1)をTIM-063のOff-target 酵素として見出しました。さらに、種々の置換基を換えたTIM-063誘導体より、酵素活性阻害効率を上昇させ、かつ本来の標的であるCaMKK活性に対する阻害効果を持たないAAK1選択的阻害剤 (TIM-098a)の開発に成功しました。(Sci Rep 14, 2024)

Ohtsuka et al. *Biochemistry* 61, 2022



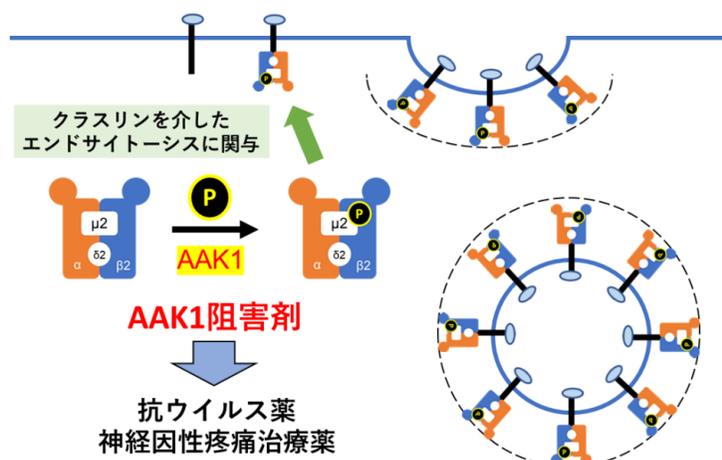
Ohtsuka et al. *Biochemistry* 59, 2020



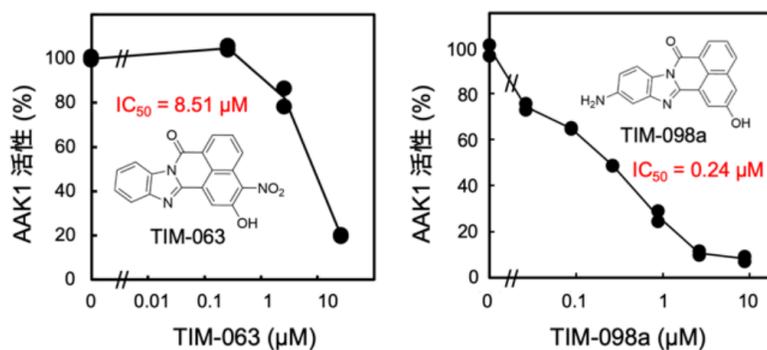
Yoshida\*, Ohtsuka\* et al.

*Scientific Reports* 14, 2024 (\*equal contribution)

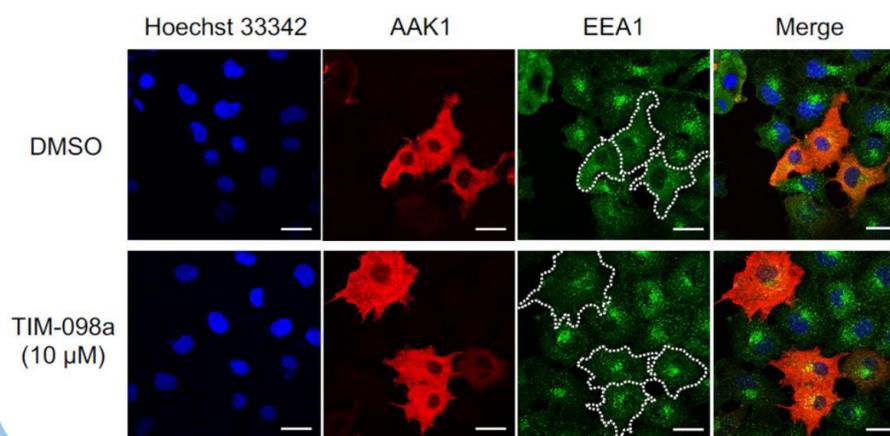
## 新規標的分子：AP2関連プロテインキナーゼ1



## (A) 試験管内解析 (酵素活性阻害)



## (B) 細胞解析 (エンドサイトーシス調節)



## 【アピールポイント・想定される用途】

本研究において明らかにした既存阻害剤から迅速に新しい酵素阻害剤を開発する創薬サイクルは、多くの費用と時間を要する創薬開発において、特にタンパク質リン酸化酵素のような構造類似性をもった酵素ファミリーを標的とした阻害剤の迅速な開発に対して、有用な手法となることが期待されます。

