

提出日：平成 29 年 5 月 11 日

平成 28 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	新規阻害剤創製へ向けたチロシンキナーゼの NMR による解析		
研究代表者	氏名	小橋川 敬博	
	所属機関名・部局名	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)	
	職名	准教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	藤原 敏道 (児島 長次郎)		
<p>受容体型チロシンキナーゼの 1 種である FGFR1 について、抗がん剤耐性変異体に着目し、阻害剤との相互作用を NMR、蛍光スペクトル、示差走査蛍光測定 (DSF)などを用いて解析した。本年度は、FGFR1 の V561M 変異体に着目して研究を進めた。蛍光スペクトルおよび DSF により、V561M 変異体は PD173074 に対する親和性が野生型に比べて顕著に低下していることが示された。FGFR1 は活性型と不活性型の間でいくつかの領域において構造の相違が見られるが、V561M 変異体はグリシンリッチループの構造が活性型に近いことが NMR により示唆された。このグリシンリッチループ周辺が、PD173074 の <i>tert</i>-Butyl との間に立体障害を生じている可能性が考えられた。そこで、PD173074 と同様に dimethoxy-phenyl を有する BGJ-398 についても検討を行った。BGJ-398 はグリシンリッチループ周辺とは相互作用しておらず、グリシンリッチループの構造が活性型に偏っても立体障害は生じない。その結果、BGJ-398 は PD173074 に比べて V561M に対して顕著に高い親和性を示した。V561M の変異部位周辺の立体障害だけが PD173074 に対する親和性低下の要因ではないことを確認するために、V561I 変異体についても検討を行った。この変異体は変異部位のアミノ酸残基が Val および Met よりも嵩高い。最初に NMR によりグリシンリッチループの構造状態について確認したところ、V561I 変異体ではグリシンリッチループが不活性型構造に偏っていることが明らかとなった。PD173064 に対する親和性についても DSF により検討したところ、V561M に比べて顕著に高くなっていた。以上より、変異部位近傍の立体障害だけが V561M 変異体の PD173074 に対する耐性の要因ではなく、変異に伴いグリシンリッチループの構造平衡状態が変化し、これにより生じた立体障害も関与することが明らかとなった。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：平成 29 年 5 月 19 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp