

## ATP ポケット外を標的としたキナーゼ阻害剤探索の新たな方法

須藤龍彦

キナーゼは、自己免疫疾患、癌、細胞死を伴う多くの疾患の薬剤の標的である。多くの場合、活性阻害を指標とした探索系を用いるために、阻害剤として取れてくる小分子は ATP と拮抗するようなものである。ATP ポケットは、キナーゼ間で高度に保存されているため、副作用や薬剤耐性の原因になっており、それ以外の部位を標的にすれば、特異性が上がると考えられている。しかし、そのような標的に結合する小分子を効率的に探索する手法がこれまでは無かった。そこで今回は、環境により蛍光に変化が出る acrylodan を使用した ATP ポケット外のアロステリック部位結合小分子探索系の開発と、c-Src 阻害剤探索への応用を行った論文を紹介する。

## 紹介論文

A new screening assay for allosteric inhibitors of cSrc

Jeffrey R Simard, Sabine Kluter, Christian Grutter, Matthaus Getlik, Matthias Rabiller, Haridas B Rode & Daniel Rauh, Chemical Genomics, Centre of the Max Planck Society, Dortmund, Germany. *Nature Chemical Biology* 5, June, 394 (2009)

## 要旨

高度に保存されているキナーゼの ATP ポケット以外の部位を標的とすることは、キナーゼ阻害剤研究における低選択性や薬剤耐性の問題を克服する上で期待できる戦略であると考えられている。私たちは、チロシンキナーゼ cSrc の不活性化体 (DFG-out form) を安定化させる小分子の結合を検出する方法を開発し実験に用いたので、ここに報告する。同定した小分子と cSrc との X 線共結晶構造解析により実験方法を検証し、結合がアロステリック部位のみ (Type111) であることを確認した。

## 参考文献

1) Unique MAP kinase binding sites

Akella R., et al.: (Department of Biochemistry, The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas  
BBA 1784 48-55 (2008)