

利用成果報告書

- 1 課題番号 H26-004
- 2 報告者 畑 裕 国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科病態代謝解析学分野
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 TEAD阻害剤候補化合物とTEADタンパク質の結合有無の検討
- 5 使用装置名 Biacore 分子間相互作用解析装置
- 6 利用期間 平成 26年 5月 12日 ~ 平成 26年 5月 20日

- 7 利用成果・実績の概要
- 転写因子TEADはconnective tissue growth factor やインテグリンの遺伝子転写を制御する。癌においてTEADの活性が亢進すると、癌細胞は間葉細胞化し薬剤抵抗性を獲得し悪性化する。したがって、TEADの活性を阻害する薬剤は、癌の転移・再発の予防に有用と期待される。Ras変異体によって発症した癌において、癌の進展に従って、TEADが活性化し、結果、癌細胞はRas addictionな状態からRasに依存せずに生存増殖する現象も見出されている。すなわち、これまで有効な治療法が確立していないRas変異体による癌において、TEADがRasに代わる治療標的になる可能性も示唆されている。このような背景から、TEADを標的とする薬剤開発が注目を集めている。実際、少数であるが、TEADを標的とする薬剤が開発され、一部の癌に効果を示すことが、動物実験レベルでは確認されている。そこで、私たちは、新たなTEAD阻害剤の開発を行うことにした。薬剤探索の効率を向上させるために、in silicoで化合物とTEADの相互作用シミュレーションを行い、選抜された候補化合物を対象としてwetな実験を行うストラテジーを採用することにした。
- (創薬共用ファンリテイセンター利用までの経緯)
- 東京医科歯科大学が所有する低分子化合物を対象として、産業総合技術総合研究所の福西快文博士が開発したmyPresoを用いて、multiple target screening (MTS) 法による化合物蛋白質の結合シミュレーションを行った。TEADに相互作用する可能性が高いと予測された化合物を対象として、HEK293細胞を用いるTEADレポーターアッセイを行い、TEADレポーターを抑制する候補化合物を選抜した。
- (創薬共用ファンリテイセンター利用による実験)
- TEAD蛋白をglutathione S-transferase融合蛋白として大腸菌に発現させて精製し、蛋白と候補化合物の相互作用を創薬共用ファンリテイセンターのBiacoreを用いて検討した。しかし、有意な相互作用を確認することができなかった。
- (その後の経緯)
- 等温滴定カロリメトリーによってもTEADと候補化合物の相互作用が確認できなかった。また、癌細胞に対して抑制的に作用するか検討したが、著明な作用は確認できなかった。TEADへの結合が確認できなかった結果と合わせて、候補化合物の解析を中止した。
- 8 社会・経済への波及効果 TEADを抑制する化合物は、癌の悪性化を防ぎ、癌治療成績の向上に有用と期待される。
- 9 学会等における口頭・ポスター発表 該当なし
- 10 学会誌・雑誌等における論文掲載 該当なし