

利用成果報告書

- 1 課題番号 H27-001
- 2 報告者 片岡 徹 国立大学法人神戸大学大学院医学研究科
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 Rasを分子標的とするがん治療薬のカイネティクス解析
- 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 27 年 4 月 9 日 ~ 平成 28 年 2 月 10 日

- 7 利用成果・実績の概要
- 【背景】rasがん遺伝子産物(Ras)は約20%ものがんの原因になっており、Rasを標的とした薬剤の開発は重要である。我々はRasの分子表面上に世界で初めてとなるポケット構造を発見し、このポケットに特異的に結合することによりRasとその標的タンパク質(Rafなど)との結合を阻害することで、Rasが引き起こす細胞がん化シグナルの伝達を遮断する分子標的がん治療薬の開発候補となるKobeファミリー化合物を、このポケット構造情報に基づくコンピュータドッキングシミュレーションと試験管内及び細胞レベルでの活性検定を組み合わせた独自の手法を用いることで発見した(Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 May 14;110(20):8182-7)。本研究ではKobeファミリー化合物の更なる高次機能情報を得るため、Kobeファミリー化合物とRasとの相互作用解析をワンストップ創薬共用ファンリティセンターのBiacore T100を利用し行った。
- 【方法と結果】H-Rasの恒常的な活性型変異体であるH-RasG12V変異体のHisタグ融合タンパク質を大腸菌に発現させ精製した。精製したタンパク質にGTPアナログであるGppNHpをローディングしGppNHp結合型のHisタグ融合H-Rasを作製した。GppNHp結合型のHisタグ融合H-RasをNi²⁺を介してNTAセンサーチップ上に固定化したのち、希釈系列を作製したKobeファミリー化合物であるKobe0065、Kobe2601、Kobe2602を順次流した。センサーチップ上の質量の時間変化を示す測定データ(センサーグラム)をBiacore T100を利用したマルチサイクルカイネティクスにて得た。得られたセンサーグラムについてアフィニティー解析を行った結果Kobe0065、Kobe2601、Kobe2602のそれぞれの化合物とGppNHp結合型のH-RasG12Vとの直接結合が観察された。
- 8 社会・経済への波及効果 今回の研究成果は今後のRasを標的とした分子標的がん治療薬の開発につながるものと考えられます。
- 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