

29【P1】II-002

チロシンキナーゼ活性部位における低分子化合物の相互作用に関する研究

○赤穂 榮一¹, 堤 一晃¹, 工藤 久美子¹, Olgen Sureyya², Nebioglu Dogu² (¹神戸学院大薬,²アンカラ大学)

【背景】正常細胞におけるリン酸化アミノ酸の組成は、大半がセリン、一部がスレオニンでチロシンは 0.05%程度であるといわれている。また、細胞の癌化でこのリン酸化チロシンが 0.5%まで上昇することが、1980年に T. Hunter 等によって報告された。以来多くの癌遺伝子が発見されてきたが、その多くがチロシンキナーゼそのものや、チロシンキナーゼを活性化させる増殖因子であるといわれている。そこで、チロシンリン酸化酵素 protein tyrosine kinase と低分子化合物との相互作用、結合モード、阻害活性等を検証することとした。

【方法】protein tyrosine kinase をたんぱく質データベースからダウンロードし、Dock4.0, AutoDock3.0 等を用いて低分子化合物との相互作用、ドッキングモードを検証した。一方 ELISA 法によって低分子化合物の protein tyrosine kinase に対する阻害活性を検証し、それらの相違点、共通性等を検討した。

【結果・考察】低分子化合物としてインドール骨格を有する化合物 27 種類の protein-tyrosine kinase src に対するドッキングモードを検証した結果、インドール骨格の窒素に $-CH_2Ph$ 基を有し、側鎖、 $-COOCH_2CH_2N-R$ の R が pyrimidine である化合物 (compound A) を含み 3 種類の誘導体が、活性部位 Lys295 に結合していた。ELISA 法における阻害活性試験では、compound 4 が最も強い阻害活性 ($IC_{50} = 1.34 \mu M$) を示した。また、チロシンはフェノール性の水酸基を有することから、その点で類似性のあるポリフェノーに着目して、protein-tyrosine kinase との阻害活性等を検討した。ELISA 法による阻害活性試験では、apigenin の IC_{50} が $340 \mu M$ であったほか、対象とした 7 種類全て数百 μM 程度の阻害活性を示した。