

267LA-am07

新規腎炎治療薬創出に向けたCK2 α と阻害剤複合体のX線結晶構造解析 - Ellagic Acidの新規結合様式 -

○関口 雄介¹, 仲庭 哲津子¹, 木下 誉富¹, 仲西 功², 北浦 和夫², 平澤 明², 辻本 豪三², 多田 俊治¹(¹大阪府大院理, ²京大院薬)

【目的】カゼインキナーゼ2 α (CK2 α)は腎炎の治療標的分子として注目されている。本研究では新規腎炎治療薬の創出を目指し、CK2 α と2種の阻害剤(Ellagic Acid, Apigenin)との複合体のX線結晶構造解析を行った。

【方法】大腸菌にて発現したCK2 α をアフィニティーカラムクロマトグラフィー、陰イオン交換クロマトグラフィーにより精製後、5 mg/mlに調製した。沈殿剤にエチレングリコールを使用し、シッティングドロップ蒸気拡散法で阻害剤複合体の結晶を得た。結晶をPhoton FactoryにてX線回折データを収集し、分解能2.5 Åにて構造解析を行った。

【結果・考察】CK2 α はN末ローブとC末ローブから構成されており、両ローブ間にはATPが結合する溝が存在し、2つの阻害剤は共にこのATP結合部位に結合していて、疎水性アミノ酸残基が平面性の高い両阻害剤を上下から挟むように相互作用している。両ローブはヒンジ領域でつながっていて、この領域はキナーゼ阻害剤の結合に重要な箇所である。

通常のカゼインキナーゼ阻害剤の多くはこのヒンジ領域に直接結合しているが、Ellagic Acidはヒドロキシル基がヒンジ領域のGlu114の主鎖のC=Oと水分子1個を介して水素結合している事が明らかになった。この相互作用様式は今後の阻害剤創出に重要な示唆を与える。本発表ではこれらの知見を含めた複合体構造解析の詳細をApigenin複合体との構造比較を交え報告する。