

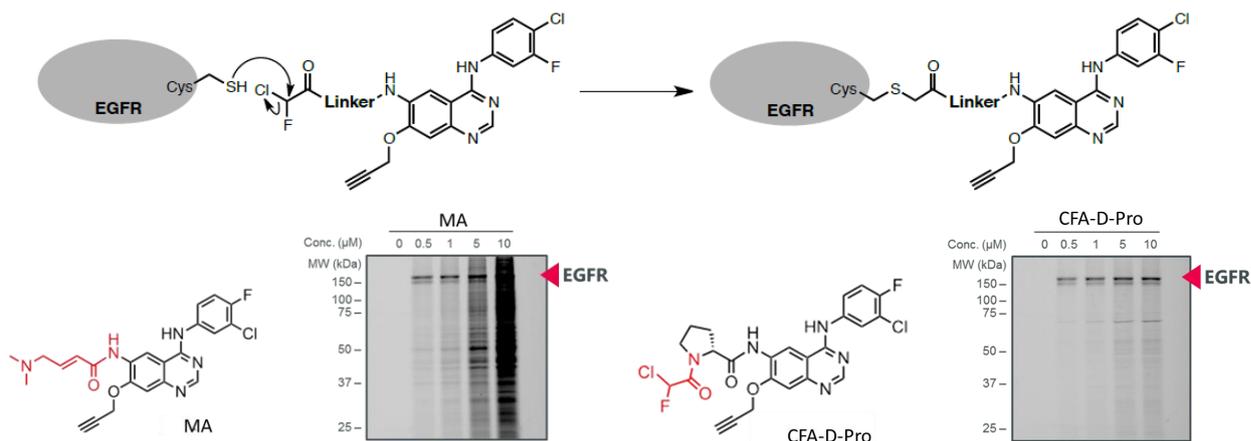


## CFA ケミストリーによる高選択的コバレントドラッグの開発 Development of highly selective covalent drug based on CFA chemistry

佐藤磨美<sup>1</sup>、湊田大和<sup>1</sup>、進藤直哉<sup>1</sup>、初山勇次<sup>1</sup>、三浦千鶴<sup>1</sup>、岡本恵<sup>2</sup>、渡公佑<sup>1</sup>、小野眞弓<sup>1</sup>、王子田彰夫<sup>1</sup> (九大院薬<sup>1</sup>、九大薬<sup>2</sup>)

コバレントドラッグは、標的タンパク質と共有結合を形成する医薬品であり、強く持続的な薬理作用を示すことから近年注目を集めている。しかしながら、標的以外のタンパク質を非特異的にラベル化した場合、重篤な副作用を引き起こすことが懸念されるため、コバレントドラッグにおける標的選択性は極めて重要である。現在、コバレントドラッグの反応基として一般的に利用されているマイケルアクセプターの標的選択性は十分に高いとはいえない。そこで、本研究では標的タンパク質と特異的に反応する反応基を探索し、コバレントドラッグへの適用を検討した。

まず、独自の蛍光アッセイ系により、様々な求電子性反応基の Cys 残基に対する反応性を網羅的に評価した。その結果、 $\alpha$ -クロロフルオロアセトアミド基 (CFA 基) がマイケルアクセプター (MA) と比較して穏やかな反応性を示すことを見出した。次に、上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的として、様々なリンカーを有するキナゾリン誘導体を合成し、そのラベル化効率を評価した。その結果、リンカー構造に依存して反応性が大きく異なることが明らかとなった。CFA 基はその反応性の穏やかさから、標的のシステイン残基と近接したときにのみ特異的に反応が誘起されるためだと考えられた。特に D-プロリンをリンカーとして CFA 基を導入したキナゾリン誘導体は、EGFR 特異的な高い反応性を示し、生細胞内において、既存の EGFR 阻害剤であるアファチニブと同等の阻害活性を示した。また、CFA 基と Cys 残基との共有結合は EGFR の ATP ポケット内では長時間にわたり結合を維持する一方で、水がアクセスできる環境下では徐々に加水分解を受けることが明らかとなった。このような環境に依存した加水分解は非特異的なラベル化を抑制する優れた特性であると考えられる。以上の結果は、CFA 基がコバレントドラッグの反応基として非常に有用であることを示している。



### 発表者紹介

氏名 佐藤磨美 (さとうまみ)  
所属 九州大学大学院薬学府臨床薬学専攻  
学年 博士課程 2 年  
研究室 生体分析化学分野 (王子田研究室)

