



Lys を標的としたコバレントドラッグの可逆的反応基のデザインと応用 Design of reversible covalent warhead for lysine residue and its application to drug design

廣瀬侑也¹、徳永啓佑¹、田中雄大¹、進藤直哉¹、王子田彰夫¹（九大院・薬）

【目的】コバレントドラッグは、標的タンパク質と相互作用する「リガンド部位」と近傍の求核性アミノ酸残基と共有結合を形成する「反応基」の組み合わせでデザインされる反応性小分子である。コバレントドラッグは標的タンパク質との共有結合形成によりその機能を阻害して強力かつ持続的な薬効を示す一方で、標的以外のタンパク質との共有結合形成は副作用に繋がる懸念がある。そのため、これまで反応基の標的となる求核性アミノ酸残基は、タンパク質中の存在割合が低い Cys 残基が主であった。一方で Lys 残基はタンパク質中の存在割合が高く、共有結合形成の標的とすることで阻害可能なタンパク質の拡張に期待できるが、多くのタンパク質に多数存在するために標的選択性の制御が難しく、報告例が限られている。当研究室ではこれまでに Cys 残基を標的とした反応基として、共有結合形成後に加水分解を受けることで可逆性を有するクロロフルオロアセトアミド(CFA)基を開発しており、リガンド部位だけでなく反応基デザインによる高い標的選択性を実現している。本研究では、Lys 残基と可逆的に反応できる新しい反応基を提案することで、非特異反応を抑制した新しいコバレントドラッグの開発を目指した。

【検討内容】アミンと反応する求電子的なビニルスルホンに脱離基であるフッ素原子を導入し、共有結合形成後にエナミン構造を経由して加水分解を受けることで Lys 残基を解離する反応基を設計した。さらに Lys 残基との反応性、付加体の解離時間からコバレントドラッグの反応基としての構造の最適化を行った。次に最適化された反応基を用いて、C797S 変異 EGFR に対する阻害剤開発の応用検討を行った。C797S 変異は、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) 患者へのコバレントドラッグの継続的な投与によって発現することが近年報告されている薬剤耐性変異であり、従来標的としていた C797 と共有結合形成ができずに薬効が低下する。そこで EGFR 活性ポケット内の K745 を標的とし、共有結合を形成することで薬剤耐性を克服できるコバレントドラッグをデザインして機能評価を行った。

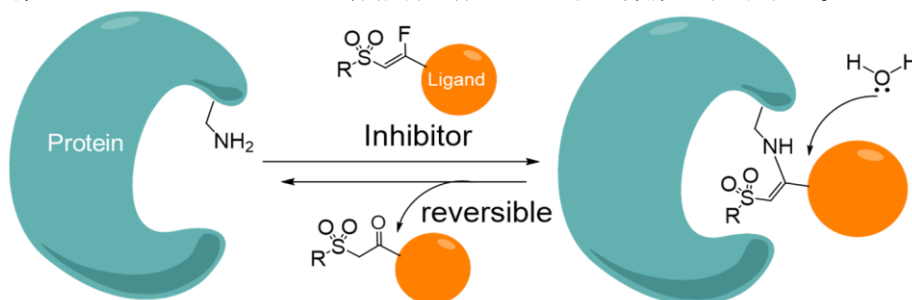


Figure. 開発した新規反応基とLys残基との共有結合形成の反応機構

<参考文献>

1) *Nat. Chem. Biol.* **2019**, *15*, 250–258.

発表者紹介

氏名 廣瀬侑也 (ひろせゆうや)
所属 九州大学大学院薬学府創薬科学専攻

学年 修士2年
研究室 創薬ケミカルバイオロジー研究室

