

Residence time 分子間結合の滞留時間

キナーゼは様々な疾患に関与し、近年ではキナーゼをターゲットとした 50 以上の低分子阻害剤が承認され、250 以上の阻害剤の臨床試験が実施されています。多くのキナーゼ阻害剤は、ATP 結合部位に結合する Type I 型で、選択性が低く複数のキナーゼを同時に阻害するため薬効が強い一方で強い毒性や副作用を伴うといった欠点があります。これまでのキナーゼ阻害剤の多くは、命に関わる重篤な疾患であるがんの治療薬として QOL が低くても使われてきました。しかし今後は副作用の少ない治療薬が望まれています。また最近ではがん以外の疾患や慢性疾患への適応を目指した研究開発が加速しているため、キナーゼ阻害剤には強い薬効に加えて高い選択性が益々求められます。

近年、キナーゼと阻害剤の滞留時間を表す residence time (RT) が阻害剤の有効性及び選択性を表す重要な指標として注目されています。その代表例の一つに表面プラズモン共鳴 (SPR) を検出原理とした分子間相互作用の評価があります。この実験では相互作用を見たい物質のうち一方をセンサーチップの金薄膜上に固定した後相互作用を見たい他方の物質をその表面に流して結合を検出し、その後バッファーを流して解離を検出します (下図)。下図の例ではある阻害剤の RT が Target A に対しては長く、Target C に対しては短いことを表しています。RT が標的キナーゼに対して長く標的以外のキナーゼに

対して短い場合、その阻害剤は標的キナーゼに対して有効性と選択性が高いことが期待できます。

RT により阻害剤の特徴を知ることは既存薬との差別化に繋がります。PI3K には α , β , γ 及び δ の 4 つのアイソフォームがあり、 γ 及び δ がリウマチ性関節炎の滑膜で発現し免疫疾患に関わっています。 γ/δ 選択的阻害剤 duvelisib は、前の世代の選択的阻害剤であり血液系腫瘍治療薬として承認されている idelalisib と比較して、 γ 及び δ に対する RT が 20 倍以上長いです。また duvelisib の α に対する γ 及び δ の RT 比、 γ/α 及び δ/α が idelalisib より約 10 倍高いことも報告され、duvelisib は idelalisib より有効性と選択性が優れていることが伺われます¹⁾。Duvelisib は関節炎モデルマウスに対して良好な薬効を示し²⁾、リウマチ性関節炎を標的とした臨床試験にまで進みました。この様に薬剤開発において欠かせない要素となりつつある Residence Time 評価をカルナバイオサイエンスでは以下のサービス及び製品でサポートさせて頂いております。お気軽にご相談下さい。

- NanoBRET™ TE Intracellular Kinase セルベースアッセイサービス
- ResidenceTimer™ キナーゼ蛋白質相互作用解析サービス
- PhosphoSens™ 技術を用いるカイネティクス測定サービス
- ビオチン化蛋白質 (Streptavidin プレートへの固相が簡便な為、SPR データ取得等にご活用できます)

引用)

- 1) J Mol Biol. 2017; 429(4):574-586. Willemsen-Seegers N.
- 2) J Pharmacol Exp Ther. 2014; 348(2):271-80. Boyle DL.

このニュースレターの中で論文から引用した情報の日本語翻訳文はカルナバイオサイエンス社が作成しました。

