

タンパク質キナーゼCK2の新規阻害剤 の開発と概日リズムの調節

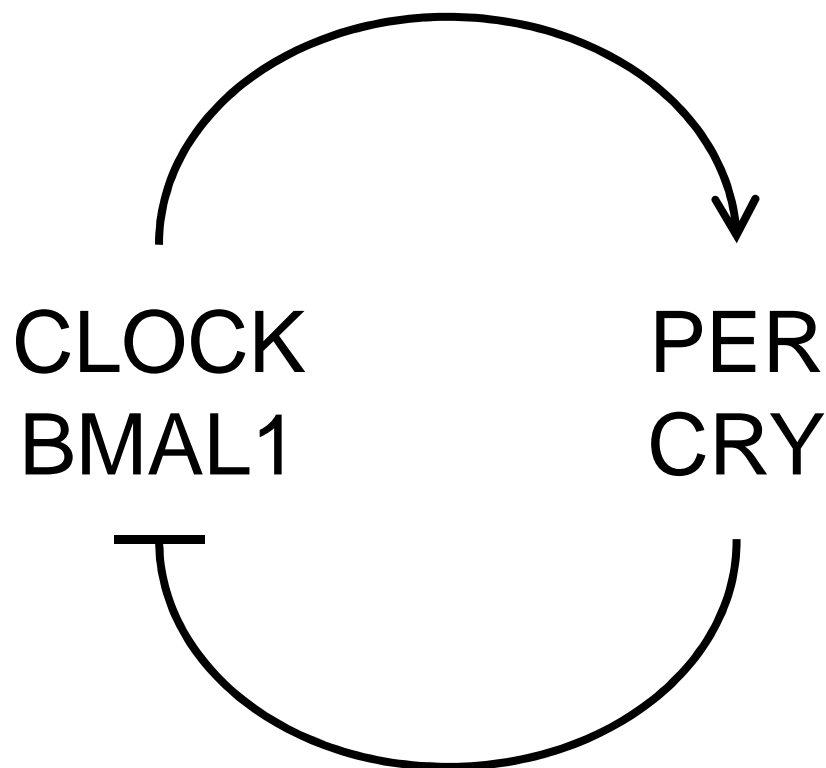
名古屋大学

トランスフォーマティブ生命分子研究所
特任准教授 廣田 毅

概日リズムと疾患

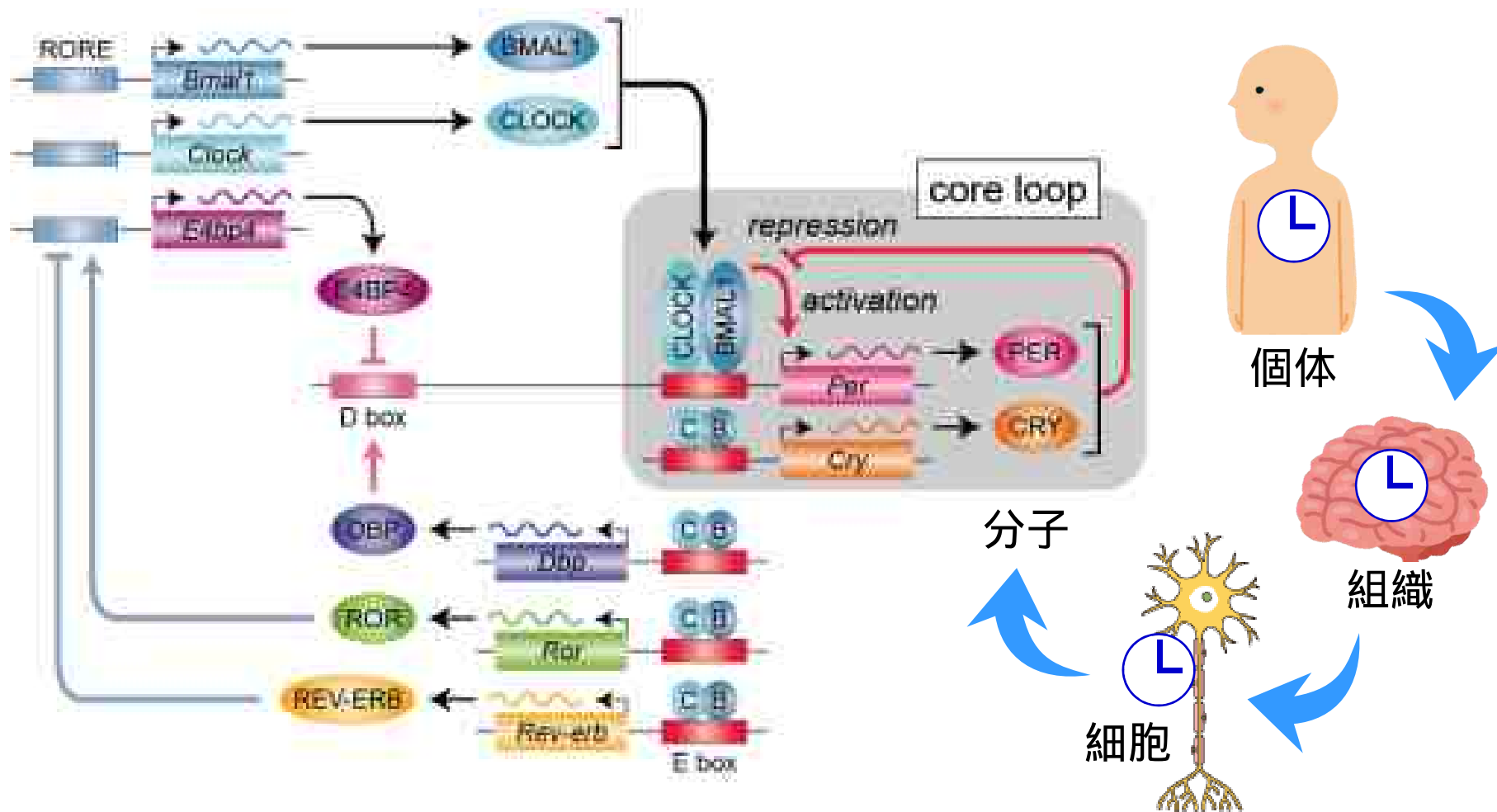
- 睡眠・覚醒や代謝をはじめ、多様な生理現象が「概日時計」の制御を受けて1日周期のリズムを示す
- シフトワークなどによる概日時計機能の攪乱は睡眠障害や代謝疾患、ガン、精神疾患と関連する

概日時計の仕組み



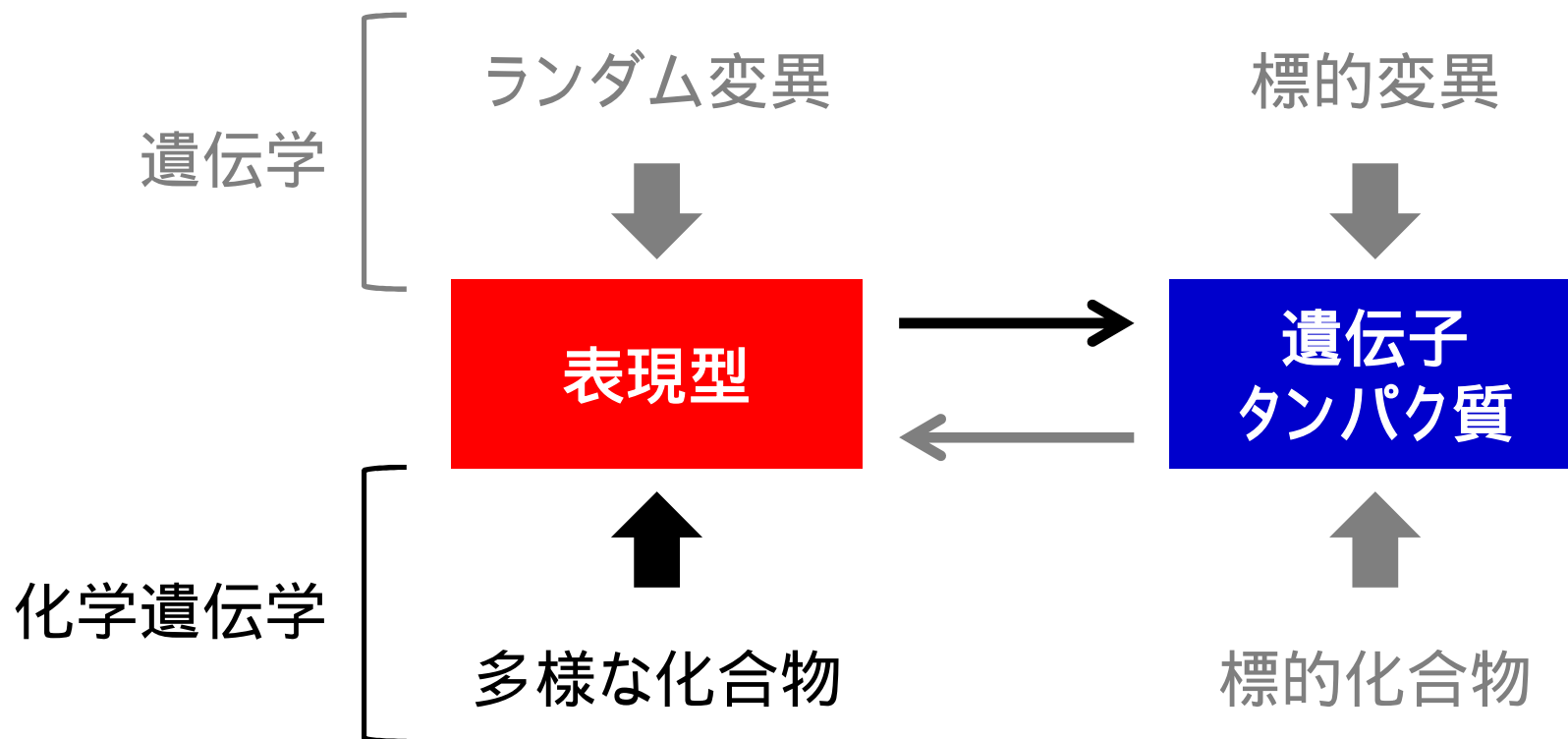
時計遺伝子の転写・翻訳を介したフィードバックループ

概日時計の仕組み



24時間のリズムはどのように生み出されるのだろうか？

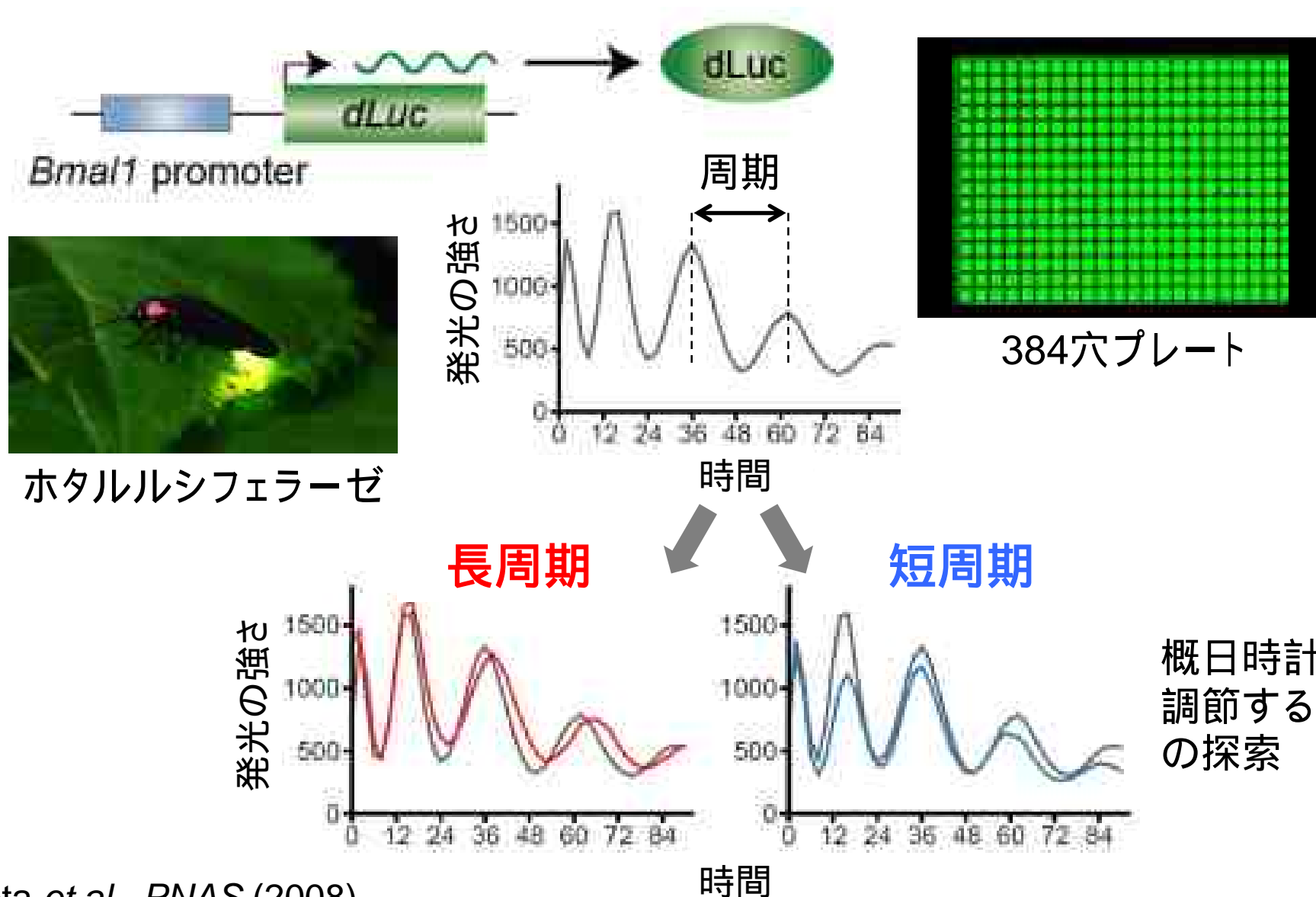
本研究の位置づけと目的



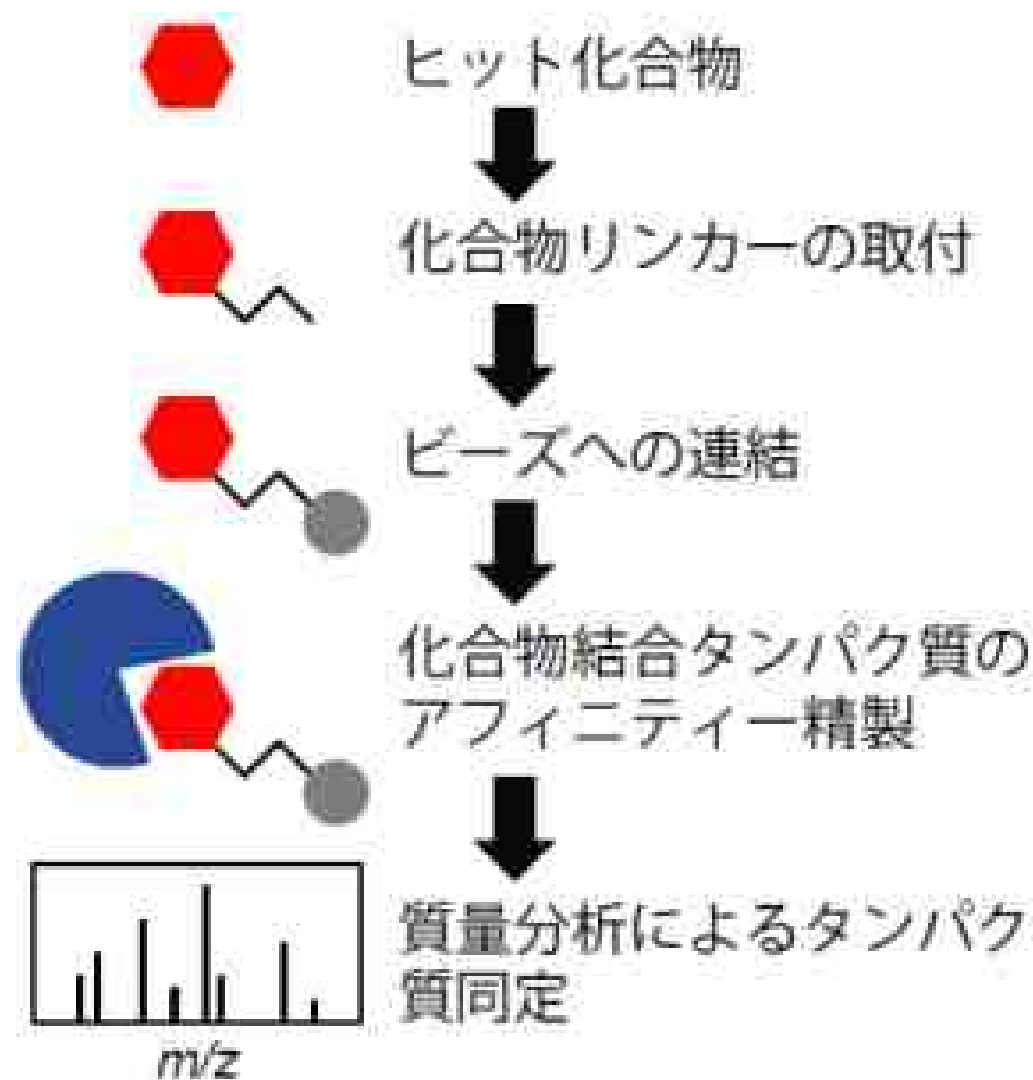
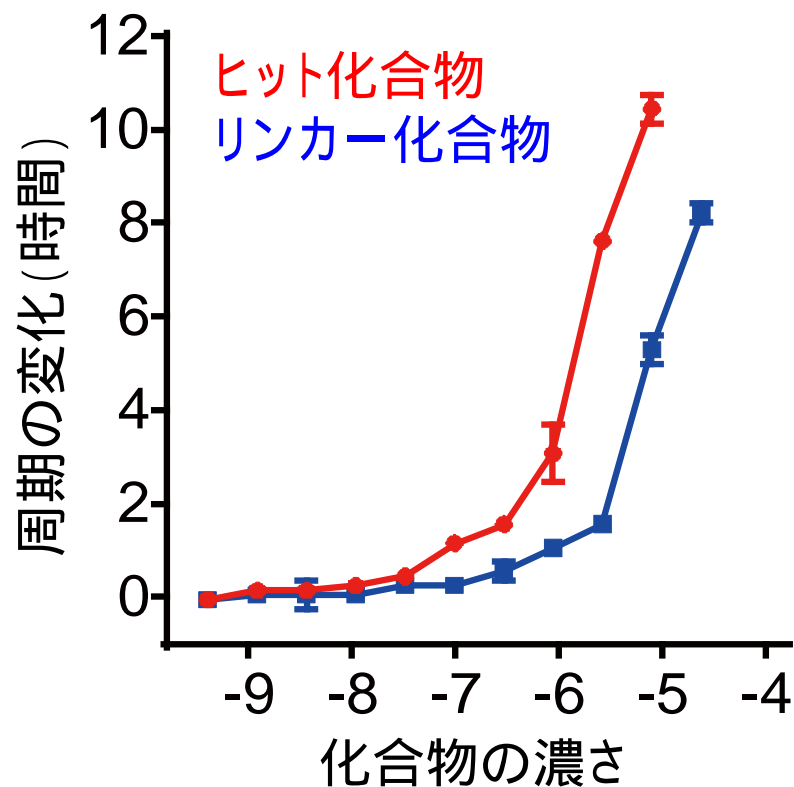
表現型スクリーニングからユニークな化合物を開発し

- 概日時計のメカニズムを明らかにする
- 創薬ターゲットの探索と検証に用いる

概日リズムを「観る」



概日時計調節化合物とその標的タンパク質の同定



概日時計におけるCK2の役割

分子量:	42 kDa (触媒サブユニットCK2 α) 25 kDa (制御サブユニットCK2 β)
細胞内局在:	細胞質ならびに核
組織分布:	全身に発現
発現の日内変化:	ほぼ一定
ノックダウンの効果:	周期延長
基質時計タンパク質:	PER2, BMAL1

新技術の特徴

新規のCK2阻害剤の発見

- 細胞アッセイにおいて概日リズムの周期を延長する作用を低濃度から示す高活性な低分子化合物である
- 標的分子であるCK2に対して非常に高い選択性を持つ
- アフィニティプローブ等のプローブ作製が可能であり、標識化プローブへの展開も可能である

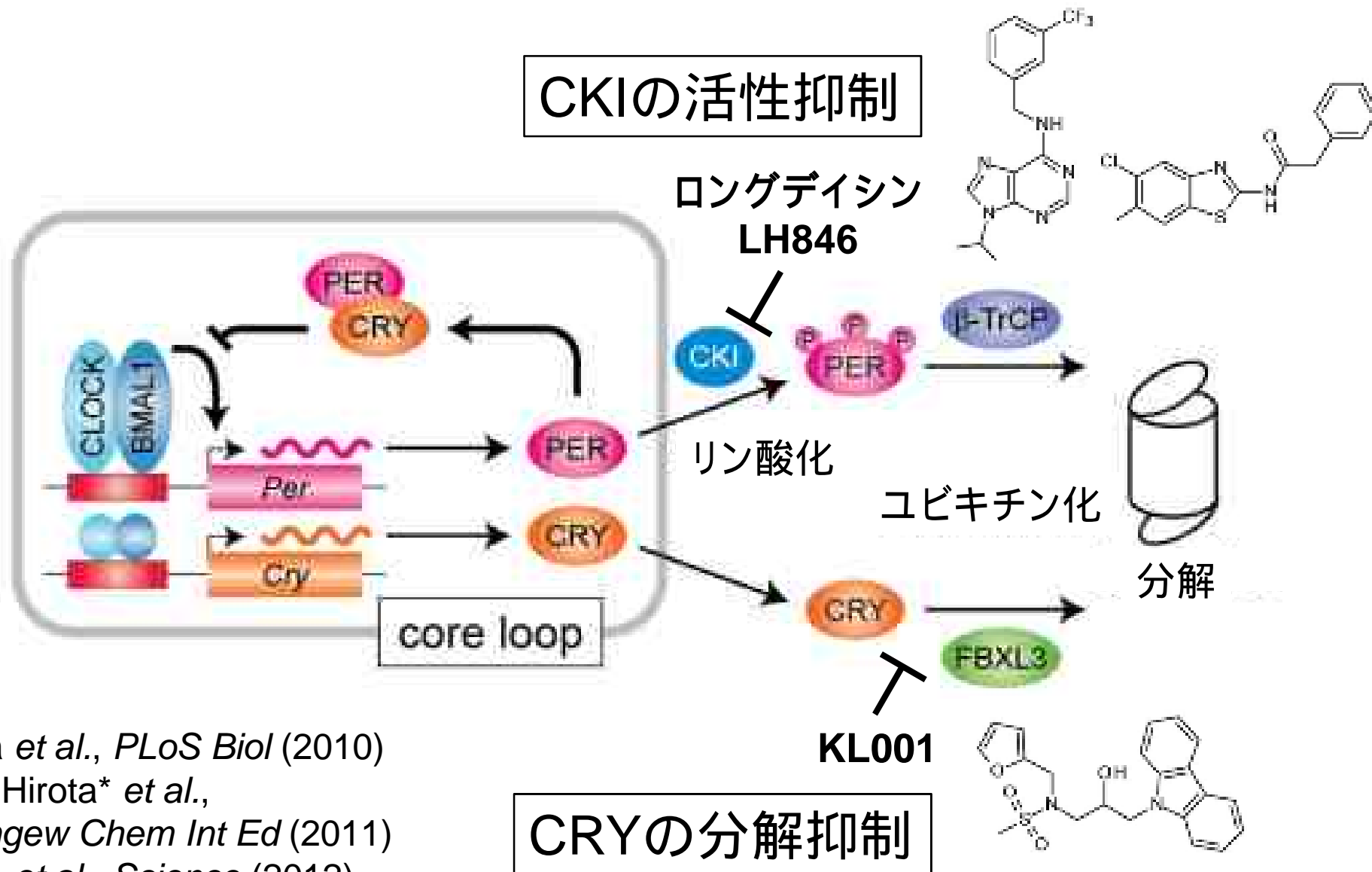
新技術の特徴

細胞の概日リズム周期を
7.5時間延長する濃度 EC_{50} 3.3 μ M

*In vitro*でCK2活性を50%
阻害する濃度 IC_{50} 7.0 nM

CK2に対する選択性
(60種類のキナーゼ中) >1000倍

既存の概日リズム調節化合物



Hirota *et al.*, *PLoS Biol* (2010)

Lee*, Hirota* *et al.*,

Angew Chem Int Ed (2011)

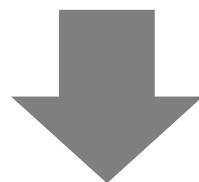
Hirota *et al.*, *Science* (2012)

既存の概日リズム調節化合物

化合物	開発者	標的分子	関連疾患	ステージ
KL001誘導体	Reset Therapeutics	CRY	空腹時血糖値 睡眠相前進症候群	Pre-clinical
PF670462	Pfizer	CKI	睡眠相前進症候群	Pre-clinical
SR9011	Scripps Florida	REV-ERB	代謝疾患	Pre-clinical

睡眠障害

- 睡眠障害による経済損失は年間数兆円規模
- 概日時計の調節は睡眠障害の治療に新たな可能性をもたらすと期待される



概日リズム調節化合物の応用

想定される用途

- 生物学研究用試薬 (CK2の特異的な阻害、概日リズムの調節、各種標識プローブの作製等)
- 医薬組成物 (睡眠障害、糖尿病等の生活習慣病、鬱病等の精神疾患への応用)
- 上記疾患の治療剤の創薬研究において用いるリード化合物

実用化に向けた課題

- 現在、タンパク質ならびに細胞レベルでの構造活性相関と特異性のデータが得られた段階であり、本化合物をツールとして用い概日時計におけるCK2の役割を解析している
- 今後、薬物動態特性に優れた誘導体を取得し、*in vivo*での概日リズム制御に適用していく

企業への期待

概日時計の制御機構ならびに生体を与える影響の解明を目指し、それを可能にするユニークな化合物を開発してきた

これら基礎研究の成果を、概日リズムの制御による創薬に興味を持つ企業との共同研究を通じて、リード化合物ひいては医薬品の開発へと結び付けたい

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 新規CK2阻害剤の開発と応用
- 出願番号 : US仮出願No.62/345,459
- 出願人 : 名古屋大学、カリフォルニア大学
- 発明者 : 廣田毅、Steve Kay、伊丹健一郎、
大島豪、山口潤一郎

お問い合わせ先

【ライセンスについて】

名古屋大学

トランスフォーマティブ生命分子研究所

戦略企画ディビジョン

特任准教授 須藤正樹

T E L 052 - 747 - 6970

e-mail masaki.sudo@itbm.nagoya-u.ac.jp

【技術について】

名古屋大学

トランスフォーマティブ生命分子研究所

特任准教授 廣田毅

T E L 052 - 747 - 6356

e-mail thirota@itbm.nagoya-u.ac.jp