



## PRESS RELEASE

令和 6 年 4 月 24 日

**さまざまな神経学的障害に関与する AAK1 に対する阻害剤の開発に成功！  
～既存の阻害剤を用いた手法により、迅速な創薬サイクルへの応用が期待～**

## ◆発表のポイント

- ・タンパク質リン酸化酵素<sup>(1)</sup>は細胞内の情報伝達機構を制御する酵素として、がんをはじめとするさまざまな疾患に関与しており、これを標的とした多くの阻害剤が米国食品医薬品局にて治療薬として認可されています。
- ・既存のリン酸化酵素阻害剤を利用することで、新たなリン酸化酵素 Adaptor Protein 2-Associated Kinase 1 (AAK1) に対する選択的阻害剤の開発に成功しました。
- ・リン酸化酵素阻害剤に相互作用する酵素同定から始まる新たな阻害剤開発法は、タンパク質リン酸化酵素を分子標的とした迅速な創薬サイクルへの応用が期待されます。

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域の徳光浩教授の研究グループと学術研究院教育学域の石川彰彦教授の研究グループは、学術研究院ヘルスシステム統合科学学域の佐藤あやの准教授、自然生命科学研究支援センターの砂月幸成准教授、スウェーデンのルンド大学の Ulf J. Nilsson 教授との国際共同研究により、機能プロテオミクス、有機合成化学、生化学、細胞生物学、分子ドッキングシミュレーションを用いることで、既存のタンパク質リン酸化酵素阻害剤<sup>(2)</sup>からリン酸化酵素 AAK1 に対する新たな選択的阻害剤の開発に成功しました。

本研究成果は、AAK1 が関連すると考えられる神経障害性疼痛やさまざまなウイルス感染に対する治療薬への応用の可能性だけでなく、このリン酸化酵素阻害剤開発法が、多くの費用と時間を要する創薬開発において有用な手法となることが期待されます。

本研究成果は、国際学術誌「*Scientific Reports*」に、2024 年 3 月 20 日付でオンラインにて掲載されました。

## ◆研究者からのひとこと

有機合成化学、酵素学、細胞生物学からコンピュータシミュレーションまで、さまざまな研究・解析手法と専門分野の国内外の研究者および大学院生が集まって成し遂げた Multidisciplinary な研究成果です。とてもエキサイティングな時間でした。この研究により、創薬開発を加速させることができることを期待し



本研究に携わった徳光教授（左端）および石川教授（右端）の研究チームメンバー



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

真核生物にとって代表的な翻訳後修飾であるタンパク質リン酸化反応は、主たる細胞内情報伝達メカニズムとして、500種類を超えるタンパク質リン酸化酵素による触媒反応により広く細胞応答を制御しています。これらの機能異常は、がんをはじめとする多くの疾患の原因になります。これに対し、現在までに80種類の低分子量タンパク質リン酸化酵素阻害剤がアメリカ食品医薬品局（FDA）に認可され（<https://brimr.org/protein-kinase-inhibitors/>）、疾患治療に用いられています。全てのタンパク質リン酸化酵素はアデノシン三リン酸（ATP）をリン酸基供与体として酵素触媒反応に使用するため、酵素触媒領域の分子構造は類似していることが示されています。このことは多くのATP拮抗薬である低分子量タンパク質リン酸化酵素阻害剤が、本来の標的酵素以外のタンパク質リン酸化酵素分子（Off-target）に作用する、すなわち副作用の可能性を抱えることとなります。

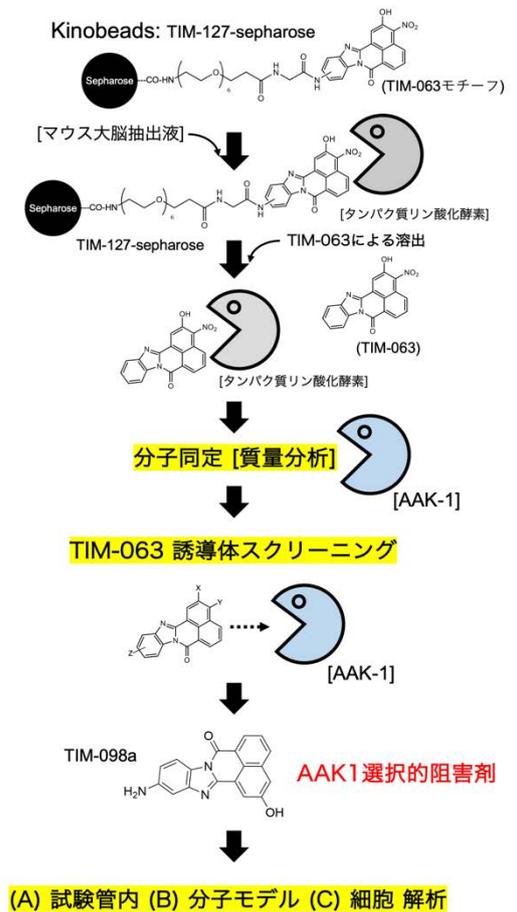
#### <研究成果の内容>

本研究では、独自に開発したタンパク質リン酸化酵素  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase (CaMKK) 阻害剤: TIM-063<sup>(3)</sup> に対する相互作用酵素の分子同定により、リン酸化酵素 AAK1 を TIM-063 の Off-target 酵素として見出しました（図1）。TIM-063 との相互作用は AAK1 活性を弱く阻害することから、種々の置換基を換えた TIM-063 誘導体より、さらに酵素活性阻害効率を上昇させ、かつ本来の標的である CaMKK 活性に対する阻害効果を持たない AAK1 選択的阻害剤 (TIM-098a) の開発に成功しました（図2A）。さらに分子ドッキングモデルより TIM-063 と TIM-098a の AAK1 活性中心への結合方向性の違いが AAK1 活性阻害の上昇につながることも推定されました（図2B）。TIM-098a は細胞膜透過性を有し、AAK1 による細胞調節機能の一つであるエンドサイトーシス（細胞外物質の取り込み過程）の制御を阻害できることが確認できました（図2C）。AAK1 は、統合失調症、パーキンソン病、双極性障害、アルツハイマー病、神経障害性疼痛など、さまざまな神経学的および精神医学的障害との関連が報告されており、これらの治療の有望な薬物標的と考えられていることから AAK1 阻害剤開発のリード（開発出発）化合物として TIM-098a は有望であると考えられます。さらに本研究では、既存の低分子量タンパク質リン酸化酵素阻害剤に対する Off-target 酵素の分子同定から、使用した低分子量阻害剤をリード化合物に Off-target タンパク質リン酸化酵素に対する選択的阻害剤を開発する創薬サイクルを実証することができました。

#### <社会的な意義>

本研究において明らかにした既存阻害剤から迅速に新しい酵素阻害剤を開発する創薬サイクルは、多くの費用と時間を要する創薬開発において、特にタンパク質リン酸化酵素のような構造類似性をもった酵素ファミリーを標的とした阻害剤の迅速な開発に対して、有用な手法となることが期待されます。

PRESS RELEASE

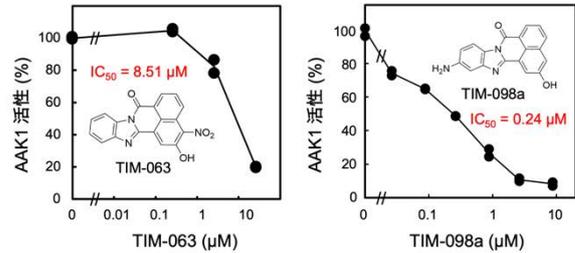


(A) 試験管内 (B) 分子モデル (C) 細胞解析

AAK1: Adaptor Protein 2-Associated Kinase 1

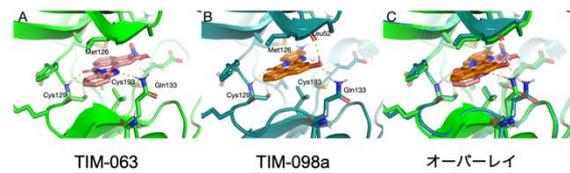
図1: Kinobeadsを用いたProtein Kinase 阻害剤開発法

(A) 試験管内解析 (酵素活性阻害)



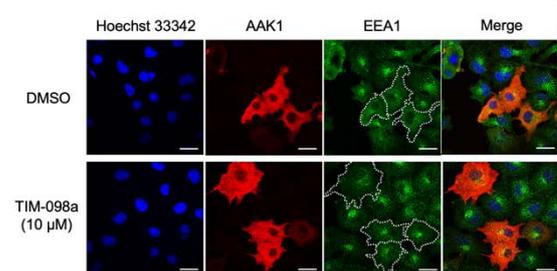
"TIM-063誘導体であるTIM-098aはAAK1 選択的阻害剤"

(B) 分子モデル解析 (分子ドッキングシミュレーション)



"TIM-098aとTIM-063のAAK1相互作用状態は異なる"

(C) 細胞解析 (エンドサイトーシス調節)



"TIM-098aはAAK1によるエンドサイトーシス調節を抑制"

図2: Protein Kinase 阻害剤解析

■論文情報

論文名: Development of a novel AAK1 inhibitor via Kinobeads-based screening

掲載紙: *Scientific Reports*

著者: Akari Yoshida, Satomi Ohtsuka, Fumiya Matsumoto, Tomoyuki Miyagawa, Rei Okino, Yumeya Ikeda, Natsume Tada, Akira Gotoh, Masaki Magari, Naoya Hatano, Ryo Morishita, Ayano Satoh, Yukinari Sunatsuki, Ulf J. Nilsson, Teruhiko Ishikawa, Hiroshi Tokumitsu

DOI: 10.1038/s41598-024-57051-9

URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-57051-9>

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金 (JP21H02429) および公益財団法人山陽放送学術文化・スポーツ振興財団学術研究助成の支援を受けて実施しました。



## PRESS RELEASE

### ■補足・用語説明

(1) タンパク質リン酸化酵素 (Protein Kinase) :

タンパク質分子の特定のアミノ酸にリン酸基を付加する反応 (リン酸化反応) を触媒する酵素のことです。このリン酸化反応により細胞内のタンパク質は酵素活性や細胞内局在を変化させることで、細胞内におけるさまざまな情報伝達反応を調節しています。

(2) 酵素阻害剤 :

酵素分子に結合することで、酵素の持つ触媒機能を抑制する化合物です。

(3) Molecular Mechanisms Underlying  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase Signal Transduction: Tokumitsu H, Sakagami H, *Int J Mol Sci* 23, 11025 (2022)

D O I : 10.3390/ijms231911025

U R L : <https://doi.org/10.3390/ijms231911025>

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域 バイオ・創薬部門  
教授 徳光 浩

(電話番号) 086-251-8197 (FAX) 086-251-8197

(メール) [tokumit@okayama-u.ac.jp](mailto:tokumit@okayama-u.ac.jp)

岡山大学学術研究院教育学域

教授 石川 彰彦

(電話番号) 086-251-7639 (FAX) 086-251-7639



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。

