

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 住友ベークライト株式会社

研究リーダー所属機関名 : 九州大学

課題名： キナーゼペプチドアレイの創薬および診断への応用検討

1. 顕在化ステージの目的

これまでに九州大学で開発してきた、種々のキナーゼ酵素の基質となるペプチドをスライド基板上にスポット法で固定化してキナーゼ酵素の活性を検出するペプチドアレイ技術を発展させ、がんを標的とした実用的な基質の開発法の確立と、実際に癌診断や制癌剤評価で重要なプロテインキナーゼに対する基質の開発、および住友ベークライト株式会社が開発した低非特異吸着基板の適応を検討して、創薬研究におけるリン酸化パスウェイの解析や臨床における抗がん剤の投与前診断ツールとしての展開を図る。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

制癌剤の薬効評価、および投薬前診断、投与後診断に有効な細胞内プロテインキナーゼ多項目同時解析用ペプチドアレイの開発において、ペプチドの固定化法、リン酸化の検出法を最適化することで、世界で初めて細胞内のプロテインキナーゼ活性を、ペプチド固定化量 100 amol の高感度、CV 15% 以下で計測することに成功した。臓器や組織中のキナーゼの計測、薬物投与時、および正常とがんにおける比較も可能であった。また、実際のがん分子標的薬の薬効評価に重要な ALK、MET、EGFR において基質探索を実施し、新規基質の開発に成功し、EGFR においては、細胞中の活性、イレッサ投与における活性変化の計測に成功した。

企業の研究成果

富士レピオは様々なヒトがん細胞株にてキナーゼ性状評価を実施し、ペプチドアレイ評価のための細胞モデルを確立した。選択した細胞モデルを使用して膜タンパクである受容体型チロシンキナーゼを始めとするキナーゼの抽出方法について界面活性剤を中心に検討し、基板上でリン酸化反応が進行可能かつ十分キナーゼが抽出可能な条件を確立した。

住友ベークライトはタンパク無吸着処理技術をベースにペプチド固定化用基板を開発した。ピオチン化ペプチドのシグナル安定性評価により、CV 値は10%以下であり、安定したシグナルを得られる基板であることがわかった。またタンパク無吸着処理カバーを開発した。これはカバーへのタンパクの吸着を抑制し、シグナルのロス、バラつきを低減する効果があると期待できる。

3. 総合所見

当初の目標に対して一定の成果が得られた。産学連携のもとで、特に基板の開発と検出条件の改良は進展した。更なる基質ペプチドの開発が必要であるが、細胞からキナーゼ測定の可能性を検証でき、抗ガン剤投薬前後の診断などの可能性が示された。