

新規癌細胞増殖シグナルを強力に阻害する抗体の 構造基盤解明

～5年相対生存率が低いがんの治療薬開発を目指して～

理学研究科 ピコバイオロジー専攻

しばたなおき
○准教授 柴田直樹

キーワード

癌細胞増殖シグナル, 抗体, 構造生物学, X線結晶構造解析
クライオ電子顕微鏡, タンパク質複合体

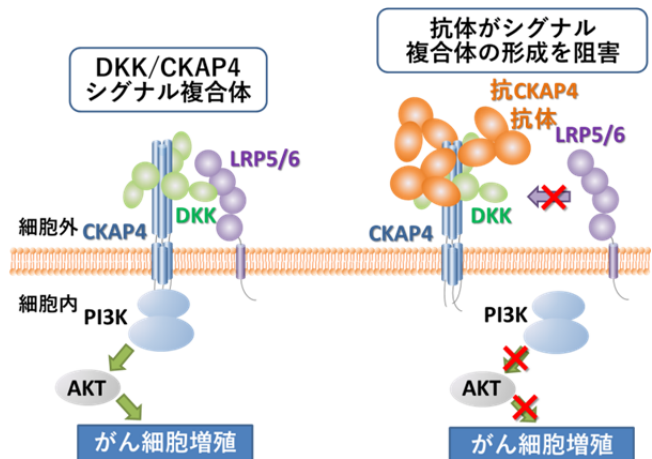
研究概要

早期発見と治療が難しい膵がんや肺がんの患者の6割以上において、異常に発現するタンパク質 CKAP4 と DKK は、がん細胞表面で結合すると、がん細胞の増殖を促すシグナルが活性化される (図)。CKAP4 に対する抗体 (抗 CKAP4 抗体) の中には、CKAP4 と DKK を含むタンパク質間の結合を防ぎ、がん細胞の増殖を抑えるものがある。本研究では、抗腫瘍効果を持つ抗 CKAP4 抗体と CKAP4 との複合体について立体構造を明らかにすることによって、これらの抗体がどのようにして CKAP4 と DKK との結合を防ぐのかを解明することを目的とする。またそれによって、より効果的にがん細胞増殖を抑える抗体を取得するための指針を得ることを目指す。

本研究では、2種類の抗 CKAP4 抗体と CKAP4 とを結合させた状態の試料を調製し、X線結晶構造解析に必要な結晶化を行ったが、結晶は得られなかった。そこで、電子顕微鏡によって試料の状態の確認を行ったところ、試料の状態は良好であることが分かった。現在、クライオ電子顕微鏡による構造解析を行っているところである。

アピールポイント

一般的な抗がん剤は、正常な細胞にも攻撃的に作用するため、副作用が発生しやすく、長期治療や重篤な副作用のリスクが高い。それに対して、患者の体質や、病気の特徴に合わせて治療を行う個別化医療は、副作用のリスクを低く抑えつつ、高い治療効果が期待できる。がんに対する個別化医療では、精度の高い診断薬と、原因となる遺伝子または遺伝子産物に対してのみ作用する分子標的薬が重要であり、そのような医薬品の中で、抗体を用いるタイプの開発競争が激化している。本研究は、未だ早期発見と治療が難しい膵がんや肺がんの中で、特に CKAP4 と DKK が異常に作られるタイプに対して効果的に増殖を抑える抗体を得ることを目指している。



抗体による DKK-CKAP4 シグナル阻害

CKAP4, DKK, LRP5/6 が結合 (複合体が形成) すると、がん細胞増殖シグナルが活性化される (左)。抗 CKAP4 抗体は複合体の形成を防ぐことで、がん細胞増殖シグナルを抑制する。