がんや様々な疾病に関与する NPP ファミリータンパク質の機能構造解析から創薬まで

医薬 B3

代表機関：東北大学大学院薬学研究科
代表研究者：青木淳賢

背景
- 細胞外の物質の代謝にかかわる NPP というタンパク質群がある
- 近年、NPP はがんやさまざまな疾病にも関係することがわかってきた
- NPP の阻害剤を探索し、創薬につなげることが求められる

成果
- NPP2 阻害剤が、間質性肺炎／突発性肺線維症モデルにおいて著しい治療効果を示した
- NPP2 と NPP6 の阻害剤を見いだし、生体において効果を調べている
- NPP2 の粗結晶を得た。よりよい結晶をつくり、構造解析に進みたい

細胞外の物質の代謝にかかわるNPPタンパク質群は、近年の研究によって、がんなどの疾病にもかかわっていることがわかってきました。NPPには、NPP1からNPP7までの7種類があります。

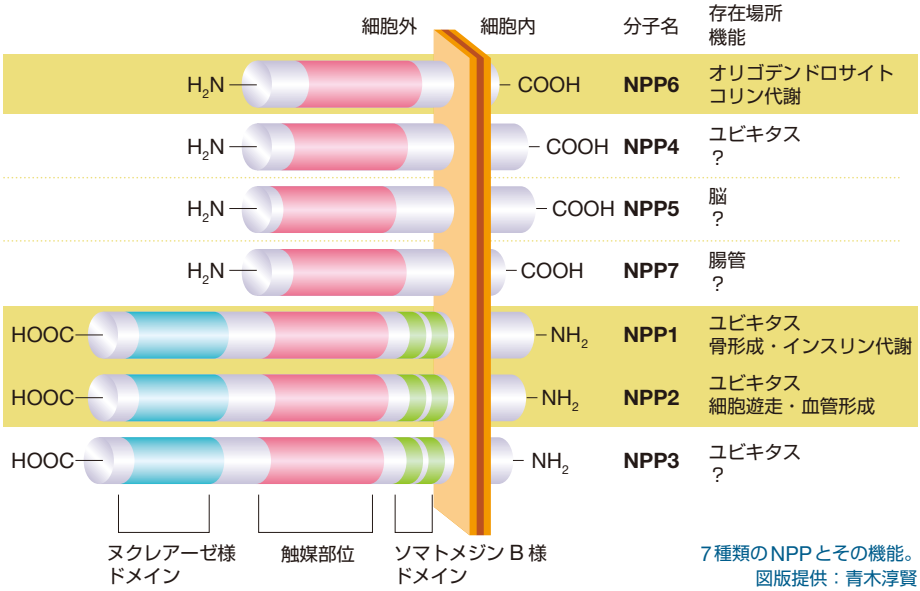
例えばNPP2はがん細胞の増殖や浸潤、転移にかかわり、また、リンパ球のトラキング、神経因性疼痛の促進などさまざまな疾患、生理現象に関与しています。NPP6は、生体にとって必須のコリンという栄養成分をつくります。コリンが欠乏すると、脂肪肝や脳神経の発達異常が引き起こされます。私たちは7種類のNPPにある程度の優先順位をつけつつ、構造・機能解析から創薬につなげる研究を行ってきました。

これまでに大腸菌XacのNPPの結晶構造は明らかにされていますが、高等生物のNPPの構造は明らかにされていません。私たちは哺乳類のNPP2とNPP6について、構造解析において必要なミリグラムレベルでタンパク質を大量に生産できる発現系を構築しました。そのうちNPP2については、精製してタンパク質の粗結晶を得るところまで進んでいます。引き続き、構造解析が可能な大きさの結晶が得られるよう、条件検討を行っています。

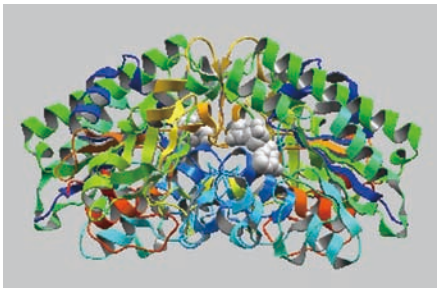
また、機能面では、NPP2、NPP6の生体内でのはたらきを詳細に解明しました。特に、NPP2の機能を阻害する抗体が、マウス間質性肺炎／突発性肺線維症モデルにおいて著しい治療効果を示すことを明らかにし、NPP2が重要な治療ターゲットであることを見いだしました。

NPP2とNPP6の阻害物質を探索するため、まず東北大学薬学部が所有する約3500種類の化合物を用いてスクリーニングを行い、それぞれに特異的な阻害活性をもつ物質を見いだしました。さらに、「制御C1」のグループとの共同による阻害物質探索も行っています。NPP6については、機能面から約49000種のスクリーニングを行い、90%阻害以上を示す化合物を2つ見いだしました。NPP2についても同様の手法で阻害物質の探索を行う予定です。さらに、以上のスクリーニングから得られた阻害剤候補の効果を、生体（ゼブラフィッシュ）において調べる実験を進めています。

Nucleotide Pyrophosphate / Phosphodiesterase (NPP) family



7種類のNPPとその機能。
図版提供：青木淳賢



NPPの結晶構造
（PDB ID：2GSU）