

EGFR 変異体を標的とした膜局在性ゲフィチニブの合成と阻害活性評価

(名工大院工) ○三田村 啓史・筒井 啓太・深谷 陽子・築地 真也

Synthesis and evaluation of membrane-localizable gefitinib derivatives targeting an EGFR mutant (*Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology*) ○Keishi Mitamura, Keita Tsutsui, Yoko Fukaya, Shinya Tsukiji

Once inside the cell, inhibitors “diffuse” and bind to specific proteins, thereby blocking their activity. However, the target proteins of these inhibitors are often localized to specific membranes or organelles within the cell. Therefore, we hypothesized that the inhibitory effect could be dramatically improved by “self-localizing” the inhibitor to the target protein's localized region, rather than allowing the inhibitor to diffuse freely within the cell. By concentrating the inhibitor in the localized region of the target, its local concentration can be increased, potentially improving both the inhibitory effect and specificity. In this study, we present a proof-of-concept demonstration of this strategy using gefitinib, a compound that targets epidermal growth factor receptor (EGFR) mutants. The presentation will cover the design and synthesis of self-localizable gefitinib derivatives and an evaluation of their inhibitory activity against EGFR mutants.

Keywords: Inhibitor, Gefitinib, Epidermal Growth Factor Receptor, Plasma Membrane

阻害剤は一般に、細胞内を“拡散”し、特定のタンパク質に結合することでその活性を阻害する。一方、阻害剤の標的となる癌・疾患関連タンパク質は細胞内の特定の膜やオルガネラに局在していることが多い。そこで我々は、細胞内で阻害剤を“拡散”させるのではなく、標的タンパク質の局在領域に“自己局在”させることができれば、阻害効果を飛躍的に向上させられるのではないかと考えた。阻害剤を標的の局在領域に集めることによって、標的周辺における阻害剤の局所濃度が高まり、阻害効果や特異性を向上できるものと期待される。また、局所的に阻害剤濃度を高めることができれば、親和性が低くて十分な阻害効果が得られなかったような阻害剤でも高い阻害効果を発揮させられる可能性が期待される。

本研究では、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異体を標的とするゲフィチニブを標的分子として、本戦略の概念実証に取り組んだ。EGFR は細胞膜上に局在し、細胞膜内膜付近に活性サイト (キナーゼドメイン) を有するため、細胞膜内膜にゲフィチニブを自己局在させることにした。本発表では、膜局在性ゲフィチニブの設計、合成、および EGFR 変異体に対する阻害活性評価の詳細を報告する。