

生体分子間相互作用の総合解析

医薬品開発において、医薬品候補物質と標的との相互作用解析は必要不可欠です。東レリサーチセンターでは、保有する多くの分析手法の中から目的に即した手法を選定し、多角的に分析データを収集・解析することで、生体分子間相互作用を詳細に考察することが可能です。

STINGは自然免疫に関与する膜タンパク質で、人によって保持するアミノ酸変異体の種類が異なる

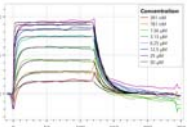
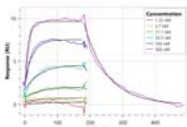
⇒STINGを標的とした創薬には、各変異体に対する相互作用解析が重要

STINGに直接結合し自然免疫を活性化するcGAMPを用い、4つの相互作用解析手法で変異の影響を解析

SPR

野生型

変異体(R232H)

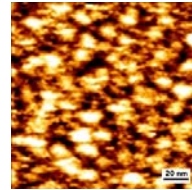
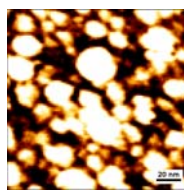


アナライタがリガンドに結合した際の質量変化を測定
結合と解離の応答から反応速度解析(解離定数 K_D の取得など)が可能

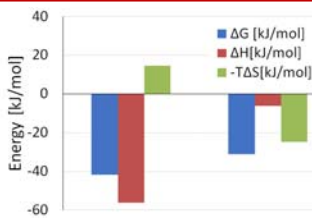
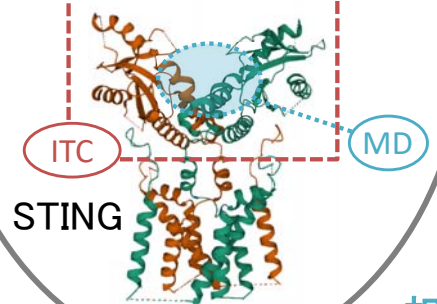
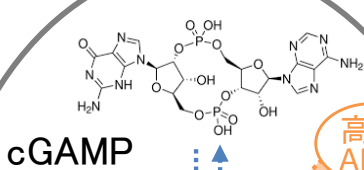
高速AFM

野生型

変異体(R232H)



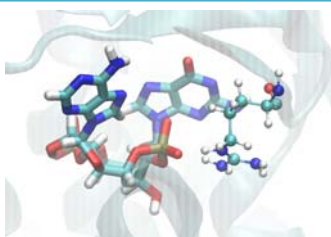
生体分子のダイナミクスをリアルタイムで可視化
STINGとcGAMPの結合状態の違いを可視化



野生型 変異体(R232H)

相互作用に伴う熱変化を測定

エンタルピー変化 ΔH ・エントロピー変化 ΔS から分子間の結合様式を予測可能



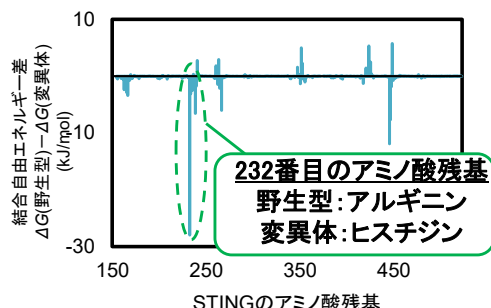
相互作用を分子レベルで解析

STINGとcGAMP間の相互作用に強く影響するSTINGのアミノ酸残基を確認

ITC

MDシミュレーション

手法	パラメータ	野生型	変異体(R232H)
SPR	K_D (nM)	49.2	1880
SPR/ITC	ΔH (kJ/mol)	-56.3	-6.355
	$-T\Delta S$ (kJ/mol)	14.5	-24.64



- ✓ SPR・ITC: cGAMPとの相互作用は変異体の方が小さい
- ✓ 高速AFM: 輝点の大きさが野生型の方が大きい(=cGAMPとの結合状態が異なる)
- ✓ MDシミュレーション: 232番目のアミノ酸残基の変異が相互作用に大きく影響

232番目のアミノ酸残基の変異の影響で、cGAMPは野生型より変異体に結合しにくくなる

複数手法を用いた総合的な解析から、生体分子の相互作用を深く理解することができ、より確度の高い研究開発につなげることが可能です。