

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発課題名：DOCK ファミリー分子の生体機能と動作原理に基づく革新的医薬品の創出
2. 研究開発代表者： 福井 宣規（国立大学法人九州大学生体防御医学研究所）
3. 研究開発の成果：

DOCK ファミリー分子は、線虫からヒトに至るまで保存された低分子量 G タンパク質の活性化因子であり、細胞骨格の再構築を介して、種々の細胞高次機能を制御する。研究開発代表者はこれまでに、DOCK2 が免疫細胞の遊走・活性化に、DOCK1 ががん細胞の浸潤・転移に、それぞれ重要な役割を演じることを実証してきた。本研究は、これまでの成果を踏まえ、新しいコンセプトに基づく抗がん剤リードや炎症性疾患の治療薬リードの創出を行うと共に、まだ知られていない DOCK ファミリー分子の機能についても明らかにし、次世代の医療イノベーションの実現に貢献することを目的としている。本年度は、以下のような成果を得た。

- ①. DOCK1 と DOCK2 を識別し、DOCK1 による Rac 活性化を選択的に抑制する化合物を同定した。この化合物は、*in vitro* でがん細胞の浸潤を阻害するのはもちろん、動物モデルにおいてもがん細胞の転移を顕著に抑制することから、新しい抗がん剤リードになると考え、分担研究者と連携して、その構造最適化に着手した。
- ②. IL-31 は、アトピー性皮膚炎と関連した掻痒惹起物質として近年大きな注目を集めているサイトカインである。新しく開発したアトピー性皮膚炎モデルの解析を通じて、IL-31 産生のマスター制御分子として TFX を同定した。また、TFX の会合分子や機能ドメインの探索を実施すると共に、アトピー性皮膚炎患者検体を用いて、ヒトにおける TFX の機能的重要性を確認した。
- ③. DOCK2 の機能を阻害する分子として D2IM を同定し、その機能解析や生化学的解析を行うと共に、分担研究者と連携して、D2IM の詳細な局在解析を実施した。また、炎症疾患やがんにおける D2IM の関与を検証する実験をスタートさせると同時に、構造解析や誘導体開発にも着手した。