2025年度（第50回）学術研究振興資金　学術研究報告

学　校　名	**徳　島　文　理　大　学**	研究所名等	
研 究 課 題	金属トランスポーターZIP14の制御に基づく創薬研究 －革新的な治療薬の開発を目指して－	研 究 分 野	医　　学
キ ー ワ ー ド	①金属トランスポーター　②ZIP14　③亜鉛 ④鉄　⑤がん悪液質　⑥鉄過剰症		

〇研究代表者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
深　田　俊　幸	徳島文理大学薬学部	教　　授	研究総括

〇研究分担者

氏　　名	所　　属	職　　名	役　割　分　担
今　川　　洋	徳島文理大学薬学部	教　　授	有機合成化学実験
山　本　博　文	徳島文理大学薬学部	教　　授	有機合成化学実験
堂上(久保)美和	徳島文理大学薬学部	教　　授	質量分析実験
美　島　健　二	昭和医科大学歯学部	教　　授	病理学的実験
原　　貴　史	徳島文理大学薬学部	准　教　授	細胞生物学実験
土　方　敦　司	東京薬科大学生命科学部	准　教　授	構造バイオインフォマティクス解析
末　永　みどり	徳島文理大学薬学部	講　　師	タンパク質分析化学実験
岡　本　育　子	徳島文理大学薬学部	講　　師	タンパク質分析化学実験
田　　中　　弦	杏林大学医学部	助　　教	薬理学実験
吉　開　会　美	産業医科大学医学部	助　　教	細胞生物学実験

金属トランスポーターZIP14の制御に基づく創薬研究
－革新的な治療薬の開発を目指して－

1. 研究の目的

近年、研究代表者らは、がん悪液質患者および疾患モデルマウスの骨格筋において金属トランスポーターZIP14の発現が上昇し、ZIP14を介した過剰な亜鉛取り込みが骨格筋の萎縮および喪失を促進することを明らかにした。さらに、ZIP14による肝臓への過剰な鉄取り込みが鉄過剰症の発症に関与することも見出している。これらの知見は、ZIP14が複数の病態形成に関与する重要な分子であることを示している。

このような背景のもと、研究代表者らはZIP14の金属輸送機能を標的とした創薬研究を推進し、ZIP14阻害活性を有する化合物（以下、化合物X）を同定した。前年度までに、化合物X の構造活性相関解析により、阻害活性に必須な構造要素および活性亢進に寄与する部位を明らかにした。本年度は、化合物Xの作用機序を分子レベルで解明することにより、ZIP14を標的とした創薬基盤の確立を目的として研究を実施した。

2. 研究の計画

1.化合物XとZIP14の結合部位の同定

阻害活性を保持または増強した化合物 X 誘導体を基盤として光反応性架橋化合物を設計・合成し、細胞系における架橋実験を行う。ZIP14発現細胞に当該化合物を処理し、紫外線照射により架橋反応を誘導した後、ZIP14を免疫沈降する。得られた複合体をプロテアーゼで限定分解し、質量分析により化合物Xが相互作用するZIP14の結合部位を同定する。さらに、当該部位を構成するアミノ酸に変異を導入したZIP14を作製し、培養細胞およびアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて、亜鉛および鉄の輸送活性ならびに化合物 X の阻害効果を評価することで、結合部位の機能的意義を明らかにする。

2.立体構造モデルを用いたドッキング予測

上記で得られた結合部位情報を基に、化合物XとZIP14の相互作用様式を立体的に解明する。AlphaFoldにより構築したZIP14（野生型および変異体）の立体構造モデルを用い、分子ドッキング解析により化合物 X の結合様式および複合体の安定性を予測する。さらに、安定な複合体形成が示唆された場合には、クライオ電子顕微鏡による構造解析への展開を視野に入れる。

3. 研究の成果

1.化合物XとZIP14の結合部位の同定

化合物 X の基本構造を基盤として光反応性基を導入した架橋化合物を設計・合成した。これらの化合物は ZIP14 に対する阻害活性を保持しており、ZIP14 発現細胞を用いた光架橋実験に適用した。紫外線照射により架橋反応を誘導した後、ZIP14を免疫沈降し、得られた複合体を限定分解して質量分析に供した。その結果、ZIP14由来ペプチドを安定して検出可能な免疫沈降および分解条件を確立し、結合部位同定に向けた解析基盤を構築した。現在、pull-down法による解析に適したビオチン標識型架橋化合物の開発を進めており、既存化合物と併用することで結合部位の生化学的同定をさらに推進している。

2.立体構造モデルを用いたドッキング予測

化合物XとZIP14の相互作用様式を明らかにするため、タンパク質－リガンド相互作用解析および立体構造モデリングを実施した。その結果、ZIP14は二量体化により化合物Xが結合可能な特異的ポケットを形成すること、このポケットが他の金属トランスポーターには認められない構造であることを新たに見出した。また、化合物 X は ZIP14 の金属輸送に必須なアミノ酸モチーフと相互作用し、その阻害作用は亜鉛と競合する可能性が示された。これらの知見は、該当アミノ酸を置換した ZIP14 変異体を用いた機能解析により支持された。以上より、化合物 X が ZIP14 の機能的コアを標的とする阻害剤であることが示唆され、その作用機序の分子基盤を明らかにした。

4. 研究の反省・考察

本年度は、化合物 X の作用機序解明に重点を置き、当初計画に沿って研究を推進した。その結果、ZIP14 阻害機構に関する構造的および機能的知見が得られ、創薬標的としての ZIP14 の有用性が一層明確となった。一方で、結合部位の直接的同定については現在も解析を継続しており、さらなる検証が必要である。今後は、これらの成果を基盤として、薬物動態および投与条件の最適化を行うとともに、疾患モデルマウスを用いた in vivo における有効性検証へと研究を発展させる予定である。

5. 研究発表

(1)学会誌等

① Olivera J, Hoyjo S, Fukada T, Knutson M. SLC39A14 is Required for Iron Loading of the Anterior Pituitary of Mice with Genetic Iron Overload. ***Biol Trace Elem Res*** 2025. DOI: 10.1007/s12011-025-04879-5

② Kageyama A, Ogonuki N, Wakai T, Namiki T, Kawata Y, Ozawa M, Yamada Y, Fukada T, Ogura A, Fissore RA, Kashiwazaki N, Ito J. The oocyte zinc transporter Slc39a10/Zip10 is a regulator of zinc sparks during fertilization in mice. ***eLife,*** 2025. DOI:10.7554/eLife.106616.1

(2)口頭発表

① 深田俊幸. 金属トランスポーターZIP14を選択的に阻害する化合物の発見と創薬に向けた研究 フォーラム2025 衛生薬学・環境トキシコロジー:フォーラムIV(名古屋ウインクあいち) 2025年9月10日

② Toshiyuki Fukada. Discovery of a first-in-class ZIP14 inhibitor with therapeutic potential for cancer-associated cachexia, 第48回日本分子生物学会年会New insights into the metal transporters: structure, functions, disease, and drug development 1PS-08令和7年12月3日 (横浜)

③ Toshiyuki Fukada, Takafumi Hara, Gen Tanaka, Tomonori Tamura, Masaomi Terajima, Kengo Hamamura, Yuya Yoshida, Yusuke Kasai, Kazuto Nunomura, Toru Kimura, Hiroki Taguchi, Hitomi Fujishiro, Yuta Nakayama, Takumi Umeyama, Ayaka Noguchi, Yasuno Nakai, Emi Yoshigai, Naoya Matsunaga, Shigehiro Ohdo, Mitchell D. Knutson, Hiroshi Imagawa, Itaru Hamachi, Hiroyuki Sakurai. Discovery of a selective inhibitor of metal transporter ZIP14 with therapeutic potential for cancer-associated cachexia. Biology of Cancer, CSHL Meeting, 2025年9月(NY, USA)

④ 深田 俊幸、原 貴史、田中 弦、田村 朋則、寺嶋 優臣、濵村 賢吾、吉田 優哉、木村 徹、葛西 祐介、中山 雄太、梅山 拓巳、松川 浩二、氏原 悟、河邉 哲寛、田口 央基、藤代 瞳、高谷 大輔、森 義治、田口 朋佳、吉開 会美、布村 一人、松永 直哉、大戸 茂弘、美島 健二, 中川 晋作, 福澤 薫、今川 洋、浜地 格、櫻井 裕之. がん悪液質に対する治療効果を有するZIP14選択的阻害剤の発見 日本薬学会第145年会, 2025年3月(福岡)

(3)出版物

① Takafumi Hara, Emi Yoshigai, Toshiyuki Fukada. Zinc in Biology: Molecular Structures, Cellular Processes and Living Systems. Chapter 14: Zinc Transporters and Zinc Signaling in Disease Pathogenesis. ***Royal Society of Chemistry.*** Page range: 229 - 244. DOI:10.1039/9781837676583-00229