

29-0156

I II型糖尿病治療のための標的タンパク質探索と薬剤設計

○水原 正弘^{1,2}, 松尾 洋^{1,2} (1横浜市大院・生体超分子,²理研 GSC)

【目的】

II 型糖尿病の発症原因の 1 つとしてインスリン抵抗性がある。そこで、インスリン抵抗性改善薬の標的候補となるタンパク質を、II 型糖尿病に関連する生体分子ネットワークの中での役割を考慮しながら選択する。それらに特異的に作用する薬剤を設計する。

【方法】

II 型糖尿病関連の文献情報とデータベースを利用し、関連タンパク質を列挙した。それらの相互関係を表すネットワーク図を作成した。これを基に、構造既知若しくは構造モデル作成可能なインスリン抵抗性関連タンパク質を選択した。さらにホモログの多さ・組織特異性等を考慮し、標的タンパク質候補を絞り込んだ。

【結果】

11 個の標的候補 (Protein Phosphatase 1、Sulfonylurea Receptor 1、PPAR α 、PPAR γ 、Hepatocyte Nuclear Factor 1 β 、Angiotensin-Converting Enzyme、Ryanodine Receptor、glucokinase、p110 Phosphatidyl-Inositol-3 Kinase、Sterol Regulatory Element Binding Protein-1、Protein Tyrosine Phosphatase1B) が得られた。これらについて II 型糖尿病関連既存薬剤 104 個との親和性を分子ドッキング法で評価したところ、高い親和性が予測されるものが見つかった。その中には、PTP1B と ACE 阻害剤などのように興味深い薬理メカニズムを示唆するものが含まれていた。特異的薬剤を設計する上でこれらの結果が持つ意義を考察する。