

## 29U-am10

小胞体マンノシダーゼの基質特異性に基づく阻害剤のバーチャルスクリーニング  
○袴田 航<sup>1</sup>, 奥田 晴宏<sup>1</sup>, 栗原 正明<sup>1</sup> (<sup>1</sup>国立衛研)

【目的】現在、新興・再興ウイルス感染症の制圧は重要な問題となっている。しかし、ウイルス感染症に対する有効な薬剤の開発は、細菌感染症の抗生物質に比べ遅れている。そこで、ウイルス共通の感染機序に基づいた薬剤の開発が重要と考え、外被を有する多くのウイルスの感染・増殖には複合型の *N*-結合型糖鎖が関与している知見を基にして、小胞体 *N*-結合型糖鎖プロセッシング酵素を標的酵素とした分子標的薬の開発を目指して研究を行っている。*N*-結合型糖鎖プロセッシング酵素阻害剤は、*N*-結合型糖鎖の構築を阻害する事によりタンパク質のフォールディングや細胞内輸送を混乱させ、様々なウイルス（インフルエンザ、B型・C型肝炎ウイルス、エイズウイルス、SARS ウイルス等）に抗ウイルス活性を示す事が数多く報告されている。このように糖鎖プロセッシング酵素は「薬物の分子標的となりうる “Druggable Target”」として非常に有力である。

【方法及び結果】本研究では、小胞体糖鎖プロセッシング酵素である小胞体マンノシダーゼを分子標的とした。本マンノシダーゼの分子認識機構の詳細は明らかになっていない。そこで、 $\alpha$ -1,2 マンノシダーゼである本酵素のファーマコフォアを見いだすため基質として4種のマンノトリオース（Man- $\alpha$ -1,2-Man- $\alpha$ -1,2-Man、Man- $\alpha$ -1,2-Man- $\alpha$ -1,3-Man、Man- $\alpha$ -1,2-Man- $\alpha$ -1,4-Man、Man- $\alpha$ -1,2-Man- $\alpha$ -1,6-Man）を設計し合成を行った。これら合成したマンノトリオースを基質として用い、マンノシダーゼの基質特異性について検討を行った。その結果得られた、基質特性を考慮したファーマコフォアモデルを用いて、*in silico* においてドッキングスタディーを含むバーチャルスクリーニングを行い、これまで報告されている阻害剤とは異なる骨格を有する新規阻害剤候補化合物を見いだした。