

30P1-pm149

コラーゲン結合タンパク質を阻害する化合物の探索法

○小杉 日登美¹, 浅田 真一¹, 西川 良美¹, 北川 幸己¹, 小出 隆規¹(¹新潟薬大薬)

【目的】コラーゲンは主要な構造タンパク質として機能する。また、細胞膜上のコラーゲン結合受容体を含む多数のタンパク質と結合することによって、多彩な生物活性を発揮している。コラーゲン結合タンパク質の中には、線維化疾患と関連深い分子シャペロン HSP47、血液凝固に重要な von Willebrand factor(VWF)、glycoprotein VI(GPVI)など、創薬ターゲットとして興味深いタンパク質が多く存在する。本研究は、これらタンパク質とコラーゲンとの結合を阻害する化合物の探索を行うためのスクリーニング系の構築を目的としている。

【方法・結果】我々は、様々なコラーゲン結合タンパク質が、コラーゲンの *in vitro* での線維化を阻害するという共通の性質を有することを見出した。この性質を利用した 96 穴プレートフォーマット上の分光アッセイ系を立ち上げた。この系を用いて、HSP47、色素上皮由来因子(PEDF)、その他数種のコラーゲン結合タンパク質に対する阻害物質の探索・評価を行った。その結果、HSP47 の特異的阻害剤として報告されている小分子化合物(Thomson et al. *J. Med. Chem.*2005) にはその阻害活性が認められなかった。一方、我々が別のアプローチにより同定した HSP47 に結合するペプチドは、本アッセイ系においても効果的に HSP47 のコラーゲン結合活性を阻害した。本法の特色は、スクリーニングを複数のターゲットタンパク質に対して同一フォーマット上で平行に実施できる点である。また、得られた化合物の阻害活性も同時に評価できるという点で、ペプチドや薬物の特異性のプロファイリングにも有効であると考えている。