

30P1-pm147

in silico 分子設計手法による Bcr-Abl 阻害ペプチドの開発

○佐伯 和徳¹, 高澤 涼子², 川西 令紗¹, 吉森 篤史³, 田沼 靖一^{1,2} (1東京理大・薬・生化, ²東京理大・ゲノム創薬研セ, ³(株)理論創薬研究所)

【目的】Bcr-Abl は慢性骨髄性白血病の原因タンパク質であり、その阻害剤が治療薬として有効であることが示されている。その中でも imatinib は強力な阻害剤として知られているが、投与によって耐性が生じる（とりわけ T315I）という問題点が出ている。そこでこの問題を解決するために、我々が開発した *in silico* 分子設計手法を用いて、T315I にも有効な低分子 Bcr-Abl 阻害剤を開発する素子となる最適ペプチドを設計することを試みた。

【方法】wild-type、T315I に結合すると予測される 3 残基ペプチドを Amino acid Positional Fitness (APF) 法により、設計した。そのペプチドの中で wild-type および T315I のどちらに対しても結合親和性が高いと予測されたペプチドを化学合成し、その阻害能を ELISA により評価した。

【結果および考察】wild-type および T315I のどちらにも結合親和性を有すると予測されるペプチドとして z-aPR-NH₂ が得られた。実際にその阻害能を ELISA により評価したところ、IC₅₀ が 53 μM であった。現在のところ、Bcr-Abl の阻害ペプチドは報告がなく、今回得られた z-aPR-NH₂ は Bcr-Abl に対する初めてのペプチド阻害剤である。今後、z-aPR-NH₂ を基にして、さらに 4 残基から成るペプチドを設計し、阻害能を比較解析することによって最適阻害ペプチドを得ようと考えている。そして、最適阻害ペプチドの結合様式を基に、T315I も阻害できる低分子阻害剤を設計していく予定である。