

ペプチド化学を基盤とする創薬科学研究

Medicinal Science Studies on the Basis of Peptide Chemistry

木曾良明

京都薬科大学

Yoshiaki Kiso, Kyoto Pharmaceutical University

新しい生物活性物質を創製して生命現象解明の研究を行い、さらには治療薬へと導く研究は薬学にとって極めて意義深く魅力ある研究課題である。演者は、この課題に取り組み、生命の基本的な化合物であるアミノ酸、ペプチド、蛋白質の有機化学を医薬化学と結び付ける試みを行った。

エイズの原因ウイルスであるHIVの増殖には、レニンと同族のアスパルティックプロテアーゼが重要な役割を果たしているが、演者はこれまでに築き上げたペプチド化学と医薬化学の実績を基に、この全人類的な課題に挑戦した。研究に必要なHIVプロテアーゼおよびその誘導体を新規方法論により合成し、次いで基質遷移状態概念に基づいた阻害剤のデザインと構造最適化を実施し、高選択性トリペプチド型HIVプロテアーゼ阻害剤の合成に成功した。基質遷移状態ミミックとして hydroxymethylcarbonyl (HMC) isostereを含むallophenylnorstatine (Apsns)と命名した非天然 β -アミノ酸を用いるというユニークな方法論が成功の鍵となった。

このHMC isostereと酵素活性部位のAsp25およびAsp125との結合様式は基質遷移状態と同様であることが実験的ならびに理論的に証明された。このことは世界中の多数のHIVプロテアーゼ阻害剤の中で最も理想的な遷移状態ミミックであることを示しているのみならず、アスパルティックプロテアーゼの酵素反応機構解明にもつながる世界で最初の大きな発見であった。

一方、薬剤の生体内での溶解性や膜透過性の改善を目的として、プロドラッグ型化合物の研究へ展開した。HIVプロテアーゼ阻害剤のO-N分子内アシル転位型プロドラッグを開発し、阻害剤の溶解性を改善した。この方法論は自発的に再生可能な水溶性プロドラッグ研究や抗がん剤パクリタキセルのO-N分子内アシル転位型プロドラッグ研究へと発展し、さらには、O-アシルイソペプチド法を用いるdifficult sequenceペプチド合成法、並びにアルツハイマー病関連アミロイド β ペプチド(AB)の合成法開発からアルツハイマー病発症メカニズム研究の新しいツールとしての“クリックペプチド”の開発へと大きく発展している。

レニン、HIVプロテアーゼ、マラリア原虫プラスメプシン等のアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤研究で確立した方法論を、ABの形成を調節している β -セクレターゼ(BACE1)の阻害剤研究に適用し、高活性ペプチド、さらに低分子化並びに化学的に安定化することに成功した。細胞を用いたアッセイ系で高活性を示し、in vivoでのAB産生抑制作用を示す世界で初めての低分子BACE1阻害剤を見いだしたということでアルツハイマー病治療薬開発への基礎研究として注目されている。

本研究を進めるにあたり、始終暖かい激励を賜りました恩師矢島治明先生に深甚なる謝意を表します。また本研究は、国内外の多数の先生方との共同研究の成果であり、ご支援いただいた方々に感謝申し上げますとともに、教室の現・旧スタッフ、卒業生、在学生、教室員の絶大なるチームワーク・協力によって達成されたものであり、心からお礼申し上げます。