

# 26PE-am141

NF- $\kappa$ BのDNA相互作用を標的とした新規低分子阻害剤の開発

○小林 隆信<sup>1</sup>, 吉森 篤史<sup>2</sup>, 湯藤 裕香里<sup>1</sup>, 弘田 美佑紀<sup>1</sup>, 田沼 靖一<sup>2</sup>, 宮澤 宏<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>徳島文理大香川薬, <sup>2</sup>東京理大薬)

【目的】NF- $\kappa$ B は、様々なシグナル応答の調節に中心的な役割を果たす転写因子の一つである。NF- $\kappa$ B による転写調節のみだれは、様々な病気と関わりがあると考えられており、NF- $\kappa$ B の特異的阻害剤は、シグナルの収束段階を制御できることから、それらの病気の有望な治療薬となることが期待される。

われわれは現在、NF- $\kappa$ B 活性化経路のうち、NF- $\kappa$ B の DNA 結合過程に着目し、ここに作用点をもち、NF- $\kappa$ B 特異的に阻害能を有する低分子化合物の開発を目指し、研究を行っている。

【方法】これまでに、候補化合物 No.118 を FCS 法および EMSA 法により同定した。さらに、NF- $\kappa$ B1(p50)およびその変異体 NF- $\kappa$ B1C62S (62 番目のシステインをセリンに変更)を大腸菌により作製し、EMSA 法により No.118 と既存阻害剤に有意な差があることを確認し、報告した。

そこで、No.118 の NF- $\kappa$ B に対する特異性のさらなる検討を考え、No.118 と DNA の相互作用を紫外可視光測定および蛍光測定を利用して検討した。

【結果・考察】DNA と相互作用することが知られている acriflavine では、極大波長が長波長側にシフトしたのに対し、No.118 はシフトしなかった。このことから、No.118 が DNA と直接相互作用する可能性は低いと考えている。さらなる検討のために、現在、他の転写因子 (c-Jun、c-Fos、TBP) を大腸菌発現系によるタンパク発現により作製している。作製したりコンビナントで EMSA 法をおこない、No.118 の阻害の違いを検討する。

これらの結果から、*in silico* も利用し、最適化合物への分子設計を行い、新規 NF- $\kappa$ B 阻害剤の開発していく予定である。