

27P-am236

ヴァーチャルスクリーニングによるオキシドスクアレン環化酵素阻害剤の探索
○渡辺 匠¹, 梅沢 洋二¹, 高橋 良和¹, 赤松 穰¹(¹微化研セ)

【目的】

オキシドスクアレン環化酵素(OSC)はコレステロール合成を担う酵素の一つであり, その阻害剤は抗高脂血症薬のターゲットと考えられている. 本研究はヴァーチャルスクリーニング(VS)により, 小分子立体構造データベースから新規阻害剤を探索することを目的とする.

【結果】

A.Ruf らにより 2004 年に報告された OSC と既知阻害剤 Ro-48-8071 との複合体の X 線構造¹を基に VS を実施した. OSC 阻害活性の *in vitro* 評価²は LDAO を対照化合物とし, その阻害強度の 60%以上の活性を示す化合物を実際のヒットとした. 今回実施した VS の範囲内では, 末端の 3 級アミンもしくは塩基性含窒素複素環構造が実際の OSC 阻害活性に必須であった. この構造要件に適合する VS ヒット中, 40 種を選択・入手し活性確認を行ったところ 5 種の化合物が OSC を阻害した.

【参考文献】

1. R. Thoma *et al.*, *Nature*, **432**, 118 (2004).
2. Y. Sakano *et al.*, *J. Antibiot.*, **56**, 817 (2003).