

AL05 生体高分子の分子間特異的相互作用と自己重合に関する構造化学的研究と創薬への応用 Structural Study on Intermolecular Specific Interaction and Self-aggregation of Biomolecule and Its Application to Drug Design

石田 壽昌 (Toshimasa ISHIDA)

大阪薬科大学 (Osaka University of Pharmaceutical Sciences)

生体分子間相互作用について、各種構造化学的手法、特にX線結晶解析法を駆使した研究を進め、生体分子認識機構の解明へと発展させ、さらに構造化学的研究を基盤として、創薬へとつなげる研究を展開してきた。これまでの研究成果の内、蛋白合成開始因子eIF4EによるmRNAキャップ認識機構と4EBPによる機能制御機構、タウ蛋白質の重合機構の解明と阻害分子の開発、そしてカテプシンB選択的阻害剤の分子設計と創薬への展開について述べる。

(1) eIF4EによるmRNAキャップ認識とその機能制御機構の解明

トリプトファン(Trp)は陽荷電した7メチルグアニン塩基(m⁷G)と特異的に結合することを一連のモデル研究により明らかにし、生体反応におけるこの機能の役割を明らかにする目的でeIF4EによるmRNAキャップ構造(m⁷G)認識機構の解明に取り組み、複合体のX線結晶解析によりTrpの重要性を原子レベルで明らかにした。また、内因性のeIF4E制御蛋白質4EBPに関しては、そのeIF4E・mRNAキャップ構造の三元複合体の結晶構造をX線で解析し、その制御機構を明らかにした。

(2) タウ蛋白質の自己重合機構の解明と阻害分子の開発

アルツハイマー病の原因物質の一つであるタウ蛋白質の自己重合を阻害する目的で、その中心領域microtubule-binding domain(MBD)繰り返し構造の重合機構について、蛍光, CD, NMR, 電顕を駆使して解析し、MBD構造の両親媒的特性と重合開始部位を明らかにすると共に、繰り返し構造依存的な重合モデルを提唱した。一方、一連の食品検索から、シアニジンを始め類似化合物にタウ重合抑制効果のあること、それはタウのランダム構造の安定化に起因することを明らかにした。

(3) カテプシンB (CB) 選択的阻害剤の分子設計と創薬への展開

システインプロテアーゼ(CP)に属するCBは生体内代謝異常に伴う疾病の原因となるため、その選択的阻害剤の開発は重要である。そこで、天然由来のCP阻害剤E64c-パパイン複合体をX線で解析し、その立体構造情報を基にCBの立体構造を分子動力学計算により構築し、推定したCB基質結合部位の構造特徴を基に、E64cから構造改変を行い、CB選択的阻害剤CA074の開発に成功した。さらにCB-CA074複合体のX線構造解析より、CB特異的非共有結合阻害剤の設計にも成功した。