

29P-pm231

DNA 結合を標的とした新規低分子 NF- κ B 阻害剤の探索

○小林 隆信¹, 喜納 克仁¹, 小森 理絵¹, 吉森 篤史², 田沼 靖一³, 宮澤 宏¹
(¹徳島文理大香川薬, ²理論創薬研, ³東京理大薬)

【目的】NF- κ B は広範な生命現象に関わる転写因子であり、この転写調節の乱れは炎症性疾患やがんの原因となることから、NF- κ B 阻害剤はこれらの疾患の有効な治療薬になり得ると考えられている。そこで、我々は NF- κ B 活性化経路の収束する DNA 結合過程に着目し、NF- κ B の DNA 結合領域に作用しその活性を阻害する低分子化合物の探索を行った。

【方法】これまでに、Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS)法により、NF- κ B の DNA 結合を阻害する低分子化合物を見出し報告した。そのうちの一つ、4,6-dichloro-*N*-phenyl-1,3,5-triazin-2-amin を NI241 と名づけ、その阻害能を FCS 法および EMSA 法でより詳しく調べた。さらに、NI241 の類縁体の阻害能を FCS 法により調べ、それぞれの阻害活性を比較解析した。また、ドッキングソフトウェア Glide (Schrödinger, LLC.)を用いて、NF- κ B p50 と NI241 の結合モデルを予測した。

【結果および考察】NI241 は、濃度依存的に NF- κ B p50 の DNA 結合を阻害し、FCS 法における IC₅₀ は 28.6 μ M であった。NI241 類縁体も同様の阻害効果を示し、その阻害活性は *N*-phenyl 基の官能基によって変わることが明らかとなった。また、*in silico* 解析による結合モデルでは、p50 の Tyr60, His144, Asp242 と NI241 との水素結合が予測された。これらのアミノ酸残基の中でも特に、Tyr60 との水素結合が阻害に重要であると考えている。(Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 5293-5297)。以上の結果から、NI241 は新規な NF- κ B 低分子阻害剤であり、より阻害能の強い低分子化合物を開発するための有用な母核になると考えられる。現在、NI241 の構造および結合予測モデルから、より NF- κ B 阻害能の強い新たな低分子化合物の設計を試みている。