

SS03-5 創薬標的としての核内受容体とプロテアーゼ

○山本 恵子¹

¹昭和薬大

創薬の標的となるタンパク質の立体構造が得られる場合、その構造の解析結果からコンピュータを用いて論理的に薬物分子を設計することが可能となる。リード化合物が存在する場合、その複合体の X 線結晶構造解析情報から、ドラッグデザインと合成展開を高い精度で論理的かつ効果的に進めることが可能となる。我々は SBDD→合成→活性評価→X 線結晶構造解析の手法を用いて核内受容体の一員であるビタミン D 受容体 (VDR) および PPAR を標的とする創薬研究を行ってきた。また、近年、同様の手法を用いてプロテアーゼである TAFI を標的とする創薬研究を開始した。VDR リガンドの創製研究においては、側鎖の炭素鎖数または立体配置の違いにより異なる活性(アゴニスト、パーシャルアゴニスト、アンタゴニスト)を示す一連の化合物を創製し、それらが VDR のリガンド結合ポケットの構造を変化させることを見出した (*J. Med. Chem.* **52**, 1438–1449, 2009)。PPAR リガンドの創製研究においては、高度不飽和脂肪酸誘導体が PPAR γ を活性化することを明らかにし、複合体の結晶構造解析から、それぞれの脂肪酸が共有結合を含む多様な様式で PPAR γ に結合していることを見出した (*Nat Struct Mol Biol.* **15**, 924-931, 2008)。本シンポジウムでは核内受容体とプロテアーゼを標的とするドラッグデザインから X 線結晶構造解析に至る我々の研究成果を報告する。