

【目的】 β -セクレターゼ (BACE1) はアルツハイマー病治療薬開発の有力なターゲットである。我々は、すでに遷移状態アナログを有する強力な阻害活性を示すペンタペプチド型および非ペプチド型 BACE1 阻害剤を開発しているが、分子サイズが大きく血液脳関門を透過しうる薬剤の設計には不利であった。我々は以前から、標的蛋白質に結合した阻害剤のコンホメーションを固定化する手法 (*in-silico* conformational structure-based drug design) により酵素阻害剤を設計してきた。今回同じ設計手法を用い、BACE1 阻害剤の P1 部分周辺のコンホメーションを *in-silico* で固定化することにより P1' および P1 の一部を削除した低分子トリペプチド型 BACE1 阻害剤を設計合成した。

【結果および考察】一般的に酵素に結合した阻害剤は酵素のポケットと相互作用しており、阻害剤が分子内で相互作用することは少ない。そこで分子設計において阻害剤の分子内相互作用を排除する目的で、低分子のモデル化合物を使って計算を行った。BACE1 の活性中心に結合した阻害剤のコンホメーションを固定化するため、モデル化合物の P1 部位周辺の回転可能な共有結合を回転させ、それぞれの立体エネルギーを調べた。さらに BACE1 に結合した阻害剤の立体エネルギーが最小になるよう阻害剤の構造を最適化することにより P1' および P1 の一部を削除した強い阻害活性を有する低分子化 BACE1 阻害剤を設計した。さらに構造活性相関に関しても報告する。

今回開発した阻害剤は分子内にペプチド構造を残しているが、分子量が 500 前後と小さく、分子内に遷移状態アナログを有していないため、低分子サイズで実用的な医薬品開発のリード化合物として有望ではあると思われる。