

低分子化 BACE1 阻害ペプチドの設計と合成

○濱田 芳男^{1,2}, Harichandra D. TAGAD², 木曾 良明^{1,2,3} (1神戸学院大薬, 2京都薬大薬, 3長浜バイオ大)

【目的】 BACE1 阻害剤はアルツハイマー病の根本的治療薬開発の創薬ターゲットとして有望である。我々はすでに強力な阻害活性を有するペプタペプチド型 BACE1 阻害剤を開発している。さらにペプチド部分を芳香族化合物で置換した非ペプチド型 BACE1 阻害剤も見出している。しかしながらこれらの阻害剤は分子量が 700 前後あり、経口投与が可能で実用的な医薬を創製するためには低分子化が必要であると思われた。一方、現在の *in-silico* 設計の技術ではリガンドと受容体のドッキング計算のみでは計算の精度は低く、pharmacophore などの設計概念が導入されている。我々は、タンパク質は溶液中で動的構造を持ち、*in-silico* 設計において特定の結晶構造のみに着目した従来の設計手法には限界があり、wet の研究者の経験や知見の導入が重要であると考えている。そこで我々は現在までに報告されている BACE1-阻害剤複合体の X 線結晶構造を詳細に調べ、求められる BACE1 ポケットとの相互作用が基質と阻害剤とでは基本的に異なることを発見した。さらに、阻害剤の阻害活性発現には BACE1 の大きなフラップを固定することが必要であると考え、フラップとの相互作用に着目して *in-silico* でより低分子サイズの BACE1 阻害剤を設計した。

【結果および考察】 BACE1 の Arg235 との相互作用を考慮することによりペプチド鎖の低分子化を行ない、さらに BACE1 の大きなフラップを固定することに注目した設計をすることにより、分子量が 500 前後の阻害剤を見出した。また、これらの低分子化 BACE1 阻害剤の構造活性相関研究のための効率的な合成法も確立した。これらの設計手法は次世代の低分子化 BACE1 阻害剤の開発研究に有用であり、他の酵素阻害剤の開発の手法としても応用が期待される。