

# 29amB-163

ヒト酸性キチナーゼ阻害剤の *in silico* drug design 研究

○若杉 昌輝<sup>1</sup>, 合田 浩明<sup>1</sup>, 廣瀬 友靖<sup>2</sup>, 菅原 章公<sup>2</sup>, 山本 剛<sup>2</sup>, 塩見 和朗<sup>2</sup>, 砂塚 敏明<sup>2</sup>, 大村 智<sup>2</sup>, 広野 修一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北里大薬, <sup>2</sup>北里生命科学研)

【背景・目的】ヒト酸性キチナーゼ (*hAMCase*) は、喘息治療薬開発の新規な標的である。すでに天然物由来の阻害剤が報告されているが、全合成の難しさ、及び ADME の問題から創薬研究に用いることが困難である。そこで、我々は、イン・シリコ創薬技術を用いて *hAMCase* を阻害する新規リード化合物を発見し、新規喘息治療薬を設計することを目指した。

## 【方法】

1. 多段階イン・シリコスクリーニングによる新規リード化合物の発見
2. ドッキング計算を用いた新規リード化合物の結合様式解析
3. 得られた結合様式に基づいたイン・シリコ構造最適化

【結果】先ず、既知阻害剤の化学構造に基づいた化合物検索、ドッキング計算、相互作用解析、および化学特性に基づいた構造類似性解析からなる多段階イン・シリコスクリーニングを行い、化合物データベース (約 400 万化合物) から 23 化合物を選別した。これらの化合物を購入し、*hAMCase* に対する阻害活性測定を行ったところ、IC<sub>50</sub> 値で 100μM 以下の阻害活性を示す 7 個の新規リード化合物を同定できた。(本研究でのヒット率は 30.4%であり、通常のインシリコスクリーニングに比べ非常に高い精度を示した。) さらに、本研究で確立した結合様式解析手順により *hAMCase* に対する新規リード化合物の結合様式モデルを構築し、この結合様式モデルから *hAMCase* 阻害に関する 3 次元ファーマコフォア情報を得た。現在我々は、得られた新規リード化合物の結合様式に基づいて新規リード化合物誘導体のクエリー構造をデザインし、パーチャルスクリーニングによるイン・シリコ構造最適化を行っている。