

藤井 信孝 (Nobutaka FUJII)

京都大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

ペプチドや複素環化合物を分子プローブとするケミカルバイオロジー研究は生命現象の有機化学レベルでの解析に多大な貢献をするとともに、各種の疾患に対する創薬標的および創薬リードを提示してきた。本講演では、ペプチド・蛋白質科学および複素環化学を基盤とする我々のケミカルバイオロジー研究およびその創薬展開に関連する4種の研究項目に焦点を宛てて概説する。

**アルケン型ジペプチドイソスターの合成と応用**：最近“中分子創薬”のリソースとしてペプチドの活用に注目が集まっているが、ペプチド性化合物の医薬品としての応用には生体内安定性や膜透過性等の問題を解決する必要がある。ペプチド結合は、生体機能をつかさどるタンパク質やペプチドの主鎖骨格を形成する最も普遍的な共通構造であり、二次構造や高次構造の形成および蛋白質間相互作用等の分子認識に重要な役割を果たしていることが多い。我々は、ペプチド結合の平面性に基いて各種のアルケン型ジペプチドイソスターに着目し、有機銅試薬による *anti*-S<sub>N</sub>2' 反応等による立体選択的合成法を確立した。更に CXCR4、GPR54、NK3R 等の GPCR のペプチド性リガンドへ導入してその効果を検証した。

**CXCR4 拮抗剤の開発**：我々は、兜蟹由来の18残基抗菌ペプチドの SAR 研究を通じて強力な抗 HIV 活性を有する T22 [(Tyr<sup>5,12</sup>, Lys<sup>7</sup>)-polyphemusin II]を見出した。その後 T-細胞指向性 HIV の第二受容体として CXCR4 が同定され、T22 は CXCR4 拮抗剤として抗 HIV 活性を発現していることが明らかになった。T22 およびその14残基誘導体 (T140) は分子プローブとして CXCR4 の生理的役割およびの病的役割の解明に広く利用され、BKT140 は急性骨髄性白血病 (AML) に対して臨床試験 (Phase II) が実施されている。更に、T140 の活性発現に必須な4アミノ酸 (Tyr, Nal, 2Arg) を配置した環状5残基ペプチドライブラリーを構築し、その中から T140 と同等の活性を有する FC131 [cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Gly-)]を見出した。また、FC131 に各種のジペプチドイソスターを導入して SAR 研究を実施し、FC131 の約30倍の活性を有する FCA004 [cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-ψ[C(=NH)-NH]-Gly-)]を見出した。

**HIV膜融合阻害剤の分子設計**：HIV表面のgp41タンパクのN端側ペプチドN-HR(N-terminal heptad repeat)領域とC端側ペプチドC-HR(C-terminal heptad repeat)領域が6-helical bundle構造を形成することにより宿主細胞との膜融合およびHIV感染が成立する。C-HR由来のT-20 (enfuvirtide, fuzeon) は多剤耐性HIV株にも有効なHIV膜融合阻害剤として上市されているが、既にT-20治療を受けた患者からT-20耐性HIV株が単離されている。我々は、C-HR由来ペプチド(T20およびC34)に分子内α-helix構造を誘起するXEEXKKモチーフを連続的に導入する分子設計法を検証した。すなわち、N-HRとの相互作用に必須なアミノ酸残基Xを保存し、6-helical bundle構造の外側(溶媒接触面)に配向するアミノ酸をE(Glu)およびK(Lys)に適切に置換することにより、6-helical bundle構造形成の強化に成功した。その結果、抗HIV活性を大幅に向上したSC34EKおよびT-20EKを見出した。これらのペプチドはT-20耐性株にも強力な活性を示した。ここで用いた分子設計概念は同様な膜融合機構を利用する他のウイルスの膜融合阻害剤にも応用可能である。

**複素環化学を基盤とする創薬研究**：原子効率の高いカスケード反応はDrug-like化合物ライブラリーの効率的な構築に有用な手段を提供する。我々は遷移金属触媒による各種のカスケード反応を開発し、複素環化合物(縮環インドール、置換ピラゾール等)ライブラリーの構築に応用した。これらのライブラリーを活用することにより、キネシンモーター蛋白質(KSP)阻害剤やCK2キナーゼ阻害剤等の抗癌剤として期待できる創薬候補化合物を取得することができた。