

栗原 正明 (Masaaki KURIHARA)
国立衛研 (National Institute of Health Sciences)

分子の構造と機能には密接な関係がある。新しい分子を創成するためには、分子を設計する計算機化学、分子を作る有機合成化学、分子の機能を評価する細胞生物学の統合が必要である。標的タンパク質として核内受容体を中心に述べる。

1. 核内受容体 (VDR, RAR) の新規リガンド分子の創製

核内受容体は様々な生理作用を転写レベルで制御しており、創薬の重要なターゲットタンパクである。また、核内受容体のリガンド結合部位 (LBD) は X 線構造解析等により詳細な構造がわかっているため、ドッキングスタディによりリガンドのデザインが可能である。私たちはビタミン D 受容体 (VDR) のセコステロイド骨格を持たないリガンド YR301, YR335, KM-21a、レチノイド受容体 (RAR) のリガンド YR105 等を創製した。また、核内受容体変異疾患に対する薬物 (ケミカルレスキュー) として変異型 VDR に親和性の高いリガンドの創製を行った。

2. 核内受容体 (VDR, ER) とコアクチベータ結合阻害分子の創製

核内受容体の転写活性はリガンド (アゴニスト) の結合に引き続くコアクチベータの結合が重要である。このタンパク質間相互作用の阻害をする安定化ヘリカルペプチドの創製を行った。ヘリカルペプチドの安定化には側鎖架橋構造と α, α -ジ置換アミノ酸を用いた。また、タンパクと相互作用しない部位に水酸基を導入することで活性を飛躍的に上げることができた。さらに、エストロゲン受容体 (ER α) のコアクチベータ結合阻害ペプチドである PERM3 と細胞膜透過性ペプチド R7 をコンジュゲートした転写阻害活性分子の創製も行った。

3. 標的タンパク質を分解誘導する分子の創製

プロテインノックダウン法によるエストロゲン受容体 (ER) 分解誘導分子の創製を行った。標的タンパク ER α に結合する分子であるタモキシフェンとユビキチンリガーゼ IPAs に結合するベスタチンを結合させたハイブリッド分子を設計・合成・分解誘導活性評価をおこなった。また、ER α のアンタゴニストであるタモキシフェンに長鎖アルキル基を導入し、エストロゲン受容体のダウンレギュレータ分子の創製を行った。

4. ペプチドの構造制御と機能化

安定化ヘリカルペプチドによる不斉エポキシ化反応の触媒分子の開発、アミノ酸の配列によるペプチド二次構造の制御及びヘリカル制御、細胞膜高透過性ヘリカルペプチドの創製を行った。

5. 計算機化学を用いた構造予測, 活性予測とその応用

分子力学法、コンフォメーション探索を用いて、ペプチドコンフォメーション (二次構造、スクリーセンス) の予測、インシリコによる違法薬物の活性予測と規制等の研究も行った。

謝辞: 本研究は国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部において行ったものである。スタッフや多くの学生をはじめ共同研究者の方々に感謝いたします。