

22T-am09S

スピロシクロプロパン型 α ヘリックス・ β ストランドミメティクスに基づく p53/MDM2 結合阻害剤の創製

○桑原 智希¹, 水野 彰¹, 渡邊 瑞貴¹, 竹内 恒², 広川 貴次², 浅井 章良³, 周東 智¹(¹北大院薬, ²産総研, ³静岡県立大薬)

【目的】タンパク質間相互作用 (protein-protein interactions; PPIs) は細胞内情報伝達の鍵原理であることから新規創薬標的として注目されている。PPIs を制御する方法論として PPIs 結合表面のタンパク質二次構造、特に α ヘリックスや β ストランドの模倣は有力な手段となる。両二次構造の規則的に同一方向に配向する 2 つの側鎖官能基 (α ヘリックスでは i 番目と $i+4$ 番目、 β ストランドでは i 番目と $i+2$ 番目のアミノ酸残基) は、PPIs 形成に重要な役割を担うことから、2 つの官能基を適切な距離・配向に制御できる骨格は PPIs 阻害剤となり得ると考えた。

【結果】 α ヘリックス及び β ストランド構造を模倣できる骨格として、スピロシクロプロパンミメティクスを設計し、 α ヘリックスが関与する典型的な標的とされる p53/MDM2 相互作用を標的として、本ミメティクスの有用性を検討した。MDM2 は p53 の形成する α ヘリックスの同方向に配向する疎水性の 3 残基 (Phe¹⁹, Trp²³, Leu²⁶) を認識して結合する。まず、3 残基の内の 2 残基を模倣したミメティクスとして、R¹に Phe¹⁹を R²に Trp²³を模倣した側鎖官能基を導入した 15 種類の化合物を設計・合成した。各化合物の p53/MDM2 結合阻害活性を評価したところ、R¹にフェニルエチル基、R²に 3-インドリルメチル基を有する化合物が結合阻害活性を示すことを明らかとした。

現在は見出した p53/MDM2 結合阻害剤の誘導体合成に取り組んでいる。

