

構造生物学と創薬

大阪府立大学大学院理学系研究科 木下 誉富

最近の構造生物学の進展により、疾患の原因となる蛋白質の立体構造が数多く決定されるようになり、創薬研究において、標的蛋白質の構造情報に基づく **Structure-Based Drug Design (SBDD)** に力点をおいた薬剤探索が大きな潮流となってきた。例えば、抗HIV薬リトナビル（プロテアーゼ阻害剤）、慢性骨髄性白血病治療薬グリベック（**Bcr-Abl**キナーゼ阻害剤）、抗インフルエンザ薬タミフル（シアリダーゼ阻害剤等）といった分子標的医薬品の開発に大きく寄与している。この薬剤探索法は少人数で行えることから、ベンチャー企業やアカデミアの創薬に重用されている。

SBDD 研究の草創期に製薬企業で行われたアデノシンデアミナーゼ（ADA）を標的とした創薬研究は、ADA と基質型阻害剤（核酸類縁体）との複合体結晶構造を基にした **de novo** デザインから始まり、**nM** オーダーの活性を有する非核酸骨格化合物の創出に至った (1)。この間に、わずか4人でスタートした瀬踏み研究が、大人数が関与する正式テーマへと昇格した。この経緯はアカデミアから製薬企業への技術移転モデルに成りうるのではないかと考えた。そこで、アカデミア創薬だったらと仮定して ADA 研究の成功要因を見つめ直してみた。さらにアカデミア創薬のレベルアップのために構造生物学が今なすべき課題を提言したい。

参考文献

1. Terasaka, T., Kinoshita, T., Kuno, M., Nakanishi, I.: A highly potent non-nucleotide adenosine deaminase inhibitor: efficient drug discovery by intentional lead hybridization. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**: 34-35, 2004.

略歴

1992年 大阪大学大学院工学研究科修士課程修了
2003年 学位取得 博士（大阪大学・工学）
1992年 藤沢薬品工業（株）物性研究所 研究員
1999年 藤沢薬品工業（株）探索研究所 主任
2004年 藤沢薬品工業（株）探索研究所 主任研究員
2005年 大阪府立大学大学院理学系研究科 助教
2008年 大阪府立大学大学院理学系研究科 准教授

Structure-Based Drug Design (SBDD)

1990年代からの構造生物学の進展
 遺伝子工学の急速な進歩、大型放射光の普及、計算機の進化

標的蛋白質の立体構造に基づいて阻害剤を設計する
Structure-Based Drug Design (SBDD)が創薬研究の大きな潮流に

X線結晶構造解析

● シード化合物 ● 標的蛋白質 ● デザイン化合物

アデノシンデアミナーゼ (ADA) 阻害剤の分子設計

無からnMオーダーの化合物を創出(約6カ月)

合成1名 計算化学1名 薬理1名 構造生物1名

High-through-put screening

De novo SBDD ①

Medicinal SBDD ②

Hybridization ③

Compound-1 $K_i = 54000 \text{ nM}$ (racemate)

Compound-2 $K_i = 5900 \text{ nM}$ (racemate)

Compound-3 $K_i = 1200 \text{ nM}$

Compound-5 $K_i = 7.7 \text{ nM}$

活性部位の異なる場所に結合している2つの化合物をハイブリッド化

ガアニジル基 ⇒ 毒性に関与

J. Am. Chem. Soc. 126, 34-35 (2004)

ADA阻害剤の開発体制推移

アカデミア創薬 → 製薬企業 モデルケース

瀬踏みテーマ → 化合物5
 SBDD, HTS
 4名 ~6ヶ月

正式テーマに

薬理、合成人員増強 → 臨床開発レベルの化合物
 ~5年

主に薬物動態改善

正式テーマ昇格時の状況

- 合成展開可能な骨格
- 複数のシード
- 薬理評価系
- 高分解能構造解析
- 薬理活性向上の明確な指針 (・顕著な毒性がないこと)

アカデミアが競争に勝つために大事なこと

ADA阻害剤開発研究から学んだこと

1. 心技体
2. 独自の標的(他者にまねされない)

浮き彫りになった構造生物学の課題

3. 活性向上の予測精度向上
4. 副作用の乖離、薬物動態の改善

活性向上の予測精度向上

熱力学的分析により結合の真髄を知る
 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

ATP 結合部位に同様の結合様式で結合

疎水的環境
 2箇所の水素結合

両阻害剤の相互作用の差
 ファンデルワールス相互作用
 $cc4791 > cc4820$

矛盾

エントロピー項

	ΔH	$-T\Delta S$	ΔG	IC_{50}
cc4791	-61.34	11.92	-49.42	9.2 nM
cc4820	-51.51	3.12	-48.38	8.0 nM

(kJ/mol)

蛋白質-阻害剤結合における熱力学的諸因(エンタルピー・エントロピー)の解析

副作用の乖離、薬物動態の改善

パラレルSBDD

非選択的阻害剤

選択的阻害剤

標的蛋白質

Off-target 蛋白質

パラレル SBDD

SAR News(日本薬学会活性相関部会ニュースレター)21, 7-12 (2011)