

S20-4 SBDDによる新規抗癌剤シーズの開発研究

○市川 聡¹, 村中 一大¹, 佐野 亜希子², 松田 彰¹

¹北大院薬, ²大鵬薬品工業

「標的となる酵素・タンパク質に相互作用するリガンドを、いかにして論理的かつ効率的に提供するか？」は、創薬化学における最重要課題のひとつである。我々は新規抗癌剤シーズの提供を目的として創薬化学研究を行っており、本シンポジウムでは以下に示す2つの最近の研究成果について述べる。

- 1) 新規 Hsp90 阻害剤の開発研究: Hsp90 はタンパク質の機能と安定性を調節する分子シャペロンであり、その基質 (client) は癌関連タンパク質が多い。Hsp90 の阻害は、複数の癌関連 client の機能抑制につながるため多くの癌化経路を同時に阻害することが期待される。Hsp90 の機能発現にはホモ二量体形成と、N ならびに C 末端同士の間相互作用が必須である。我々は Hsp90 のダイナミクスならびに二量体形成に着目して、N・C 末端結合分子二量体の開発を行った。
- 2) 新規 Chk1 阻害剤の開発研究: 細胞には、細胞周期が正しく機能しているかを監視するチェックポイントが存在する。チェックポイントキナーゼ 1 (Chk1) は、DNA 損傷に応答する G2/M チェックポイントに関与するセリン・スレオニンキナーゼである。電離放射線や DNA 障害性薬物による癌化学療法においてはその活性が上昇し、抗癌剤感受性の低下の原因の一つとされている。我々は Chk1 の X 線結晶構造に基づいて、新規なピロロカルバゾールジオン化合物の設計・合成を行った。