

低分子化合物とファージディスプレイライブラリーとをつなぎ合わせる ;  
**Protein Kinase A の選択的阻害剤の創出**

2つのフラグメントをつなぎ合わせて、強い結合を示すリガンドを作り出す手法は化学的なデザインが頭打ちになってきた現代のケミカルライブラリーに置いて、新たな化合物デザインを提供するという点で非常に優れている。また、ファージディスプレイは主にファージ上にペプチドを提示させ、ターゲットに対する親和性を用いてアッセイを行う手法として広く用いられてきた。本論文ではこれらの概念を融合した新しいリガンド創出の手法を提案している点で興味深い。

紹介論文

**Tethering Small molecules to a PhageDisplay Library:Discovery of a Selective Bivalent Inhibitor of Protein Kinase A** Scott C. Meyer, Carolyn D. Shomin, Thomas Gaj, and Indraneel Ghosh; Department of Chemiatry, University of Arizona  
**J. AM. CHEM. SOC. 2007, 129, 13812**

Kinase は様々な病気に関与している非常に重要なドラッグターゲットの内の1つである。Kinase 阻害剤を探索する方法は様々報告されていて、これらを用いていくつもの阻害剤が発見されてきた。今回著者らは、新しいアプローチで cAMP-dependent protein kinase (PKA) に対する選択的、かつ強力な阻害剤を見出すことに成功した。その方法は、非選択的な Kinase 阻害剤である Staurosporine (スタウロスポリン) に対して、環状ペプチドファージディスプレイライブラリーから相補的に結合する環状ペプチドを探索して、その 2 つの分子を化学的に繋げることにより、強く、選択的に PKA を阻害する薬剤を創出するという方法である。スタウロスポリンの誘導体 (PKA 阻害  $IC_{50} = 243 \text{ nM}$ ) と環状ペプチド BS6-3 ( $IC_{50} = 57,000 \text{ nM}$ ) から PKA に選択的に作用する化合物 ( $IC_{50} = 2.6 \text{ nM}$ ) を創出した。