

フラグメント化合物ベースの探索手法により、ビスフォスホネートに属さない ファルネシルピロリン酸合成酵素アロステリック阻害剤が見いだされた

齋藤 臣雄

新たな薬剤リード、タンパク質阻害剤を創成する方法として、フラグメントベースドラッグデザイン (Fragment Based Drug Design, FBDD) が注目されている。FBDD では、大規模な化合物ライブラリーを探索するハイスループットスクリーニング (HTS) とは異なり、少数の小分子量化合物のタンパク質結合活性を NMR などにより解析することで、タンパク質との結合に必要な部分構造を見つけだし、これを連結するなどして薬剤リードの構造を創製、最適化していくドラッグデザイン法である。世界的な製薬企業であるノバルティスの研究者が、FBDD の手法を用いて成功した阻害剤探索をレポートしたので紹介する。

紹介論文

Allosteric non-bisphosphonate FPPS inhibitors identified by fragment-based discovery.

Jahnke W, Rondeau J-M, Cotesta S, Marzinzik A, Pellé X, Geiser M, Strauss A, Götte M, Bitsch F, Hemmig R, Henry C, Lehmann S, Glickman JF, Roddy TP, Stout SJ & Green JR

(Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland)

Nature Chemical Biology, **6** (9), 660-666 (2010)

要旨

ビスフォスホネート剤 [Bisphosphonates] は、ファルネシルピロリン酸合成酵素 (FPPS) の強力な阻害剤であり、骨粗鬆症、ページェット [Paget's] 病、腫瘍による骨溶解など骨に関わる疾患の治療に高い効果を示している。加えて、直接的な抗腫瘍効果を示す可能性が *in vitro* あるいは *in vivo* の試験結果を基に提唱され、最近、ビスフォスホネート剤・ゾレドロン酸 [Zoledronic acid] を早期肺癌患者に臨床投与した例が示された。しかしながら、ビスフォスホネート剤は、骨の無機物に対して高い親和性を示すことから、軟部組織腫瘍に対する最善の治療薬とはいえない。

この論文では、初めて見いだされた、ビスフォスホネートに属さない有効な FPPS 阻害剤を紹介する。これらの新しい阻害剤は、これまでに知られていないアロステリック部位で FPPS に結合する。新規なアロステリック部位は、核磁気共鳴 (NMR) 法や X-線結晶解析法を用いたフラグメント化合物ベースの解析手法により見付け出されたもので、軟組織における抗腫瘍治療に最も効果を示す次世代 FPPS 阻害剤開発の手掛かりとなるだろう。