

# 構造情報を活かした創薬

10/07/01 23:08

授業スライドは

<http://www.nusr.nagoya-u.ac.jp/WatanabeLab/>

に各回の終了後に置く

背景

うちの研究室と創薬

薬の種類

- そもそも「薬」とは何か?
  - 阻害剤型
  - エフェクター型
    - アクチベータ型
    - インヒビター型

抗菌物質探索の歴史

- 病原菌等にあって、ヒトにはない経路の選択(選択性)
  - バクテリアはビタミン等を自分で合成：動物は摂取
- バクテリアの生産する抗菌物質(抗生素)の探索と、その人工合成
  - 1910年：サルバルサン(エーリッヒ) "magic bullet"
    - 化学療法:「病原性微生物の標的分子に選択的に結合し、宿主の組織には結合しない化合物で病気を直す」
  - 1928年：ペニシリン(フレミング)
  - 1944年：ストレプトマイシン

抗菌物質の作用メカニズム

- 細胞壁合成阻害(細胞壁は動物細胞にはない)
  - ペニシリン
- 核酸合成阻害
  - プロフラビン
- (細胞壁破壊)
  - リゾチーム
- バクテリア固有の物質生産過程阻害
  - プロントジル
- バクテリア独自の蛋白質の合成阻害
  - ストレプトマイシン

医薬品開発と蛋白質結晶構造解析

- 構造情報の無い時代
- 構造を「説明」に使う時代
- 構造を「開発」に使う時代
  - SBDD (FBDD)
- 構造情報の無い時代の創薬

- アスピリン

• 構造による医薬品の機能の理解

- サルファ剤
- トリメトブリム

• 薬と副作用

- シクロオキシゲナーゼ(COX)とアスピリン

• 薬剤耐性

- ペニシリン
- HIVの薬剤耐性獲得メカニズム

従来型の創薬

- アスピリン、ペニシリン

SBDDによる分子設計(1989年ごろから)

• 高血圧

- レニン阻害剤の開発

▪ 歴史

- 1950-1960: レニン抗体でブロックする考え方
  - 純水なレニンの精製不可⇒モノクローナル抗体出来ず
- 1960- :天然有機化合物の探索
- ペプチド性阻害薬の開発(基質類似物)
  - RIP (rennin inhibitory peptide: 10アミノ酸)
  - 「経口投与」の壁
- (ペプチド性)遷移状態アナログの開発
  - スタチン、スタチン誘導体
  - ペプスタチン Pepstatin A
- 非ペプチド性化合物
  - アリスキレン Alitskiren (SPP100)

新規抗HIV薬開発を目指した研究

## 書籍

- 平山令明「分子レベルで見た薬の働き(第2版)」講談社ブルーバックス
- Franklin & Snow, Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action, Springer (2005).

## 原著論文

- 第一回
  - Solution structure of a trans-opened (10S)-dA adduct of (+)-(7S, 8R, 9S, 10R)-7, 8-dihydroxy-9, 10-epoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydrobenzo[a]pyrene in a fully complementary DNA duplex: evidence for a major syn conformation.
    - *Biochemistry*, 40, 5870 (2001)
  - Crystal structure of the anti-bacterial sulfonamide drug target dihydropteroate synthase.
    - *Nat. Struct. Biol.*, 4, 490 (1997)
  - Three-dimensional structure of *M. tuberculosis* dihydrofolate reductase reveals opportunities for the design of novel tuberculosis drugs.
    - *J. Mol. Biol.*, 295, 307 (2000)
  - Crystal structure of human dihydrofolate reductase complexed with folate.
    - *Eur. J. Biochem.*, 174, 377 (1988)
- 第二回
  - The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H<sub>2</sub> synthase.
    - *Nat. Struct. Biol.*, 2, 637 (1995)
  - Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents.
    - *Nature*, 384, 644 (1996)
  - Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis
    - *PNAS*, 96, 7563 (1999)
  - Structures of Ceftazidime and Its Transition-State Analogue in Complex with AmpC  $\beta$ -Lactamase: Implications for Resistance Mutations and Inhibitor Design
    - *Biochemistry*, 40, 9207 (2001)
  - Acyl-intermediate Structures of the Extended-spectrum Class A beta-Lactamase, Toho-1, in Complex with Cefotaxime, Cephalexin, and Benzylpenicillin.
    - *J. Biol. Chem.*, 277, 46601 (2002)

- Crystal structure of HIV-1 reverse transcriptase in complex with a polypurine tract RNA:DNA
  - *EMBO J.*, 20, 1449 (2001)

- High resolution structures of HIV-1 RT from four RT-inhibitor complexes
  - *Nat. Struct. Biol.*, 2, 293 (1995)

## • 第三回

- Structure-Based Drug Design: The Discovery of Novel Nonpeptide Orally Active Inhibitors of Human Renin
  - *Chem Biol.*, 2000 Jul; 7(7):493-504.
- Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor
  - *BBRC*, 308 (2003) 698-705
- Structure-Based Drug Design and the Discovery of Aliskiren (Tekturna): Perseverance and Creativity to Overcome a R&D Pipeline Challenge
  - *Chem Biol Drug Des* 2007; 70: 557-565
- The crystal structures of recombinant glycosylated human renin alone and in complex with a transition state analog inhibitor.
  - *J Struct Biol.* 1991 Dec; 107(3):227-36.
- Renin Inhibition: What Are the Therapeutic Opportunities?
  - *J Am Soc Nephrol* 16: 592-599, 2005
- Discovering novel ligands for macromolecules using X-ray crystallographic screening
  - *Nature Biotechnology* 18, 1105 - 1108 (2000)
- Protein flexibility and drug design: how to hit a moving target
  - *Curr Opin Chem Biol* 6, 447 - 452 (2002)
- Implications of protein flexibility for drug discovery
  - *Nature Reviews* 2, 527-541 (2003)