

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
 - アクチベーター型
 - インヒビター型

抗菌物質探索の歴史

- 病原菌等にあつて、ヒトにない経路の選択 (選択毒性)
 - 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 (抗生物質) 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
 - トリメトプリム
- 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 H2 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 β -Lactamase: Implications for Resistance Mutations and Inhibitor Design
 - *Biochemistry*, 40, 9207 (2001)
 - Acyl-intermediate Structures of the Extended-spectrum Class A β -Lactamase, Toho-1, in Complex with Cefotaxime, Cephalothin, and Benzylpenicillin.
 - *J. Biol. Chem.*, 277, 46601(2002)
- 第三回
 - 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)