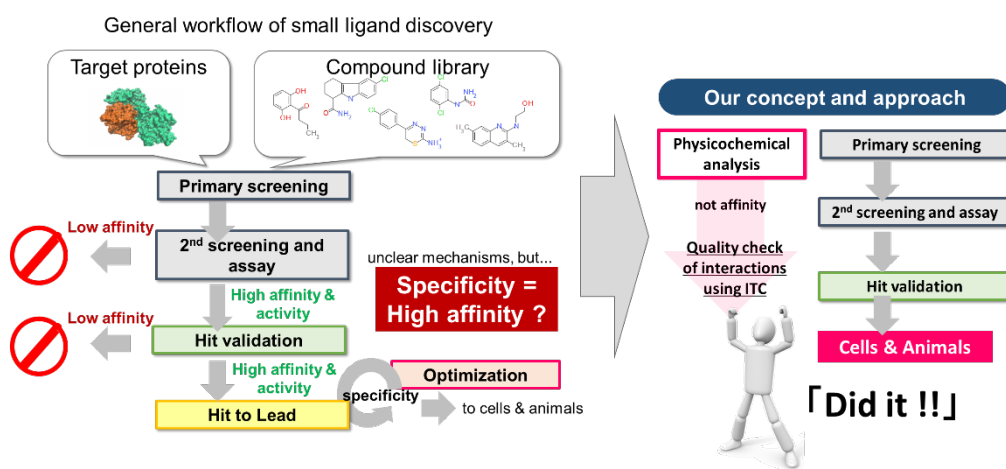


# B1-03 蛋白質会合を制御するリガンドの物理化学的探索

○長門石 暁（東京大学・医科学研究所）

重篤な疾患や細胞システムに深く関与している蛋白質の機能を解明し、そして制御することは、創薬、診断、そして生命の理解につながる重要な研究分野です。そのための1つの有用なアプローチとして、標的とする蛋白質に対して高い特異性を有し、かつ蛋白質の機能をコントロールできるリガンド設計が挙げられます。特に低分子リガンドは、分子サイズが小さいことから細胞外にとどまらず細胞内にも透過することができるため、他のリガンド分子と比較して適応範囲が広いメリットがあります。しかしながら、低分子量であるために、標的分子サイズが大き過ぎる場合はリガンド活性を有意に示すことができないことがデメリットとして挙げられます。特に蛋白質-蛋白質相互作用を低分子リガンドで阻害・制御することは困難な場合が多いとされています。さらに従来の低分子リガンドの探索は、標的分子の機能を高活性で阻害・制御するために、高い結合親和性を有した選抜方法が優先されており、標的分子に対する特異的な作用、相互作用様式、いわゆるリガンド結合の“質”がないがしろにされたアプローチが多くみられます。リガンドの標的分子に対する特異的結合には、その特異性を創出する上で重要な物理化学的性質を持っていると考えられます。

そこで私たちの研究では、このリガンドの質を担保する上で、特異性創出において従来取り入れられてきた高い結合親和性に着目することなく、低親和性にも関わらず、in vitro はもちろんのこと、in cell, in vivo レベルにおいて活性を示すリガンドを、熱的な観点から探索・選抜することを試みております。本発表では、低分子リガンドの探索・選抜からその質の評価において、疾患に関連する蛋白質-蛋白質間相互作用を標的とした有用なリガンド取得に関する研究成果について報告いたします。



1) *Chem. Commun.* 54, 5350-5353 (2018). 3) *Yakugaku Zasshi.* 138, 1033-1041 (2018). 3) *Nature Commun.* 10, 876 (2019).

## PROFILE

長門石 暁（東京大学・医科学研究所）

2009年 東京大学大学院新領域創成科学研究科 博士課程修了、同年 甲南大学先端生命工学研究所 助教、2012年 東京大学医科学研究所 助教、2013年 東京大学大学院工学系研究科 助教、2017年 東京大学医科学研究所 特任准教授、現在に至る。物理化学的手法を活用したタンパク質制御剤の探索や設計。2020年バイオアナリスフォーラム第11回 JBF シンポジウム Good Collaboration Award、2015年 日本薬学構造活性相関部会 第43回構造活性相関シンポジウム優秀発表賞。医療応用のための物理化学 CSJ カレントレビュー医療・診断・創薬の化学（化学同人）2017年