

熱力学および速度論を基点とした蛋白質を制御する低分子リガンドの開発

(東大医科研¹・医薬基盤研²) ○長門石 暁^{1,2}

Development of small-molecule ligands to regulate proteins based on thermodynamics and kinetics (¹*The Institute of Medical Science, The University of Tokyo*, ²*National Institute of Biomedical Innovation*) ○Satoru Nagatoishi^{1,2}

The design of small-molecule compounds that can specifically regulate the function of target proteins still holds great promise in the development of life sciences and medical applications. Thermodynamic and kinetic analyses are effective analytical methods that can describe specific physicochemical features of the interactions of biological macromolecules. I hypothesized that we could utilize these physicochemical methods to obtain small-molecule compounds with novel control mechanisms by selecting the quality of the binding. To test this hypothesis, I attempted to search for and identify small-molecule ligands that can precisely regulate the function of target proteins by physicochemical analysis. As a result, we succeeded in obtaining promising small-molecule ligands that inhibit the function of the target protein in cells and a mouse model, even though the compounds do not have high binding activity.

Keywords : *Small molecule screening; Thermodynamics; Kinetics; Drug discovery; Protein regulation*

標的蛋白質の機能を特異的に制御できる低分子化合物の設計は、ライフサイエンスの発展や医療応用の分野において、いまだ大きな期待が寄せられている。熱力学や速度論解析は、生体高分子の相互作用に関する精密な物理化学的特徴を記述できる有効な分析手法である。この物理化学的手法を活用して、結合の質でセレクションを行うことにより、新規な制御メカニズムを有する低分子化合物を取得することができないかと考えた。この仮説を検証するために、本研究では標的蛋白質の機能を特異的に制御できる低分子リガンドを物理化学分析より探索・同定することを試みた。その結果、決して高い結合活性ではない低分子化合物でも、細胞内、およびモデルマウスにおいて標的蛋白質の機能を阻害する有望な低分子リガンドを取得することに成功した。

主な業績

- 1) A. Senoo, et al., *Commun. Biol.* **2021**, 4, 1041.
- 2) C. Yoshimura, et al., *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 2669-2677.
- 3) K. Yoshida, et al., *Biochemistry* **2019**, 58, 504-508.
- 4) S. Nagatoishi, et al., *Yakugaku Zasshi* **2018**, 138, 1033-1041.
- 5) S. Tashiro, et al., *ACS Chem. Biol.* **2018**, 13, 2783-2793.
- 6) A. Senoo, et al., *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5350-5353.
- 7) K. Nakano, et al., *Sci. Rep.* **2015**, 5, 15337.