

GPR35 の創薬標的としての妥当性

M1 渡邊 智博

現在、上市されている医薬品の約 40%が、G タンパク質共役受容体 (GPCRs)を標的としている。ヒトゲノム解析の進歩に伴い発見されたオーファン GPCR である GPR35 は、消化管や循環器、炎症、中枢神経系の疾患に関与していると考えられている。

現在、製薬会社を中心に GPR35 agonist/antagonist が探索されており、多数の化合物が見出されている。しかしながら、その多くには種差が存在することが知られている。近年、種差のない GPR35 agonist である Iodoxamide および bufrolin が報告されたが、これら 2 つの化合物のみでは、GPR35 の創薬ターゲットとしてのエビデンスが少ない。また、既知 GPR35 antagonist は、すべてヒト型選択的であることから、種差のない強活性 GPR35 agonist/antagonist が必要とされている。すなわち、新たな種差のない強活性 GPR35 agonist/antagonist は、各疾患における GPR35 のさらなる機能の解明に繋がるとともに各疾患に対する新たな創薬のターゲットとして期待される。

【参考文献】

- (1) *Front. Pharmacol.* **2015**, 6 (69), 1-22.
- (2) *Front. Pharmacol.* **2015**, 6 (41), 1-13.
- (3) *Neuropharmacology* **2015**, 1-12.
- (4) *Molecular Libraries Pathways to Discovery* **2010**, 1-19.
- (5) *Molecular Libraries Pathways to Discovery* **2011**, 1-18.

海洋性プランクトンのケミカルエコロジー

M1 寺崎 拓郎

本論文では、海洋性プランクトンが産生する物質（情報伝達物質や毒）の生態系における以下の6つの役割を、様々なシミュレーションモデルを使用して解明した結果を解説した。1つ目は、仲間・異性を引き寄せ、捕食者から身を守るための同種間の情報伝達。2つ目は、プランクトンと第一次消費者、第二次消費者による三者間の相利共生。3つ目は、効率的な寄生の成立に必須な宿主－寄生者間の相互作用。4つ目は、複数の種が共生している様々な環境下で、競争相手の成長を阻害するアレロパシー。5つ目は、プランクトン自身の防御や捕食者への忌避行動誘導などの、捕食者－被食者間の相互作用。6つ目は、環境の変化に伴う広範囲な生態系に対する作用。以上6つの役割に関しては、影響を及ぼす物質の特定・メカニズム・他の生物への影響などの未だ解明されていないものが多く、今後も研究を続けていく必要がある。

【参考文献】

(1) *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 843-860.

新規免疫賦活剤としてのIDO阻害剤

M1 熊澤 美幸

私たちの身体には、自己と非自己を認識し異物を排除しようとする免疫機構がある。しかし、異物である腫瘍細胞は免疫反応を回避（免疫寛容）するための仕組みを有している。そこで、新たながん治療法として免疫寛容機構に着目した免疫賦活剤の研究が進められている。

このがん免疫寛容機構の標的分子の1つに、indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)が注目されている。IDOとはトリプトファン代謝（キヌレニン経路）の主要酵素で、キヌレニン産生に関与する。このキヌレニンは、強力な発がんを惹起する物質である。そのため、IDOを阻害することは、キヌレニン産生抑制につながり、免疫賦活化につながると考えられる。

現在IDO阻害剤として、brassininやtoho-1、curcuminなどが見出されている。その中でも特に、NCB024360、indoximod、IDO peptide vaccine、NLG919の4つは臨床開発が進められている（phase I / II）。臨床試験の結果は、IDO阻害剤は抗腫瘍活性が期待されることを示した。今後は、他の免疫療法や標準薬剤との併用試験、がん免疫療法のメリットなどを徹底的に調査し、患者のQOLを向上させられる抗がん剤になり得るか期待される。

【参考文献】

- (1) *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. **2015**, 3, 51-61.
- (2) *Oncoimmunology*. **2014**, 3, 10-20

ペプチド模倣体に基づく 蛋白質間相互作用阻害剤の構造設計

M1 小林 寛幸

生物の基本構成単位である蛋白質の多くは、単独で働くのではなく、他の蛋白質と相互作用することにより働くことから、蛋白質間相互作用 (PPI)の研究は重要な研究領域の一つであり、多くの PPI 阻害剤が開発されている。これまで PPI 選択的阻害剤は、蛋白質同士の広いインターフェイスを阻害する必要があるため、同定が困難であった。しかし、現在では蛋白質間のペプチド結合エピトープを模倣することで得ることができ、その分子を一般的にペプチド模倣体と呼ぶ。今回、利用可能なペプチド模倣体 (A-D)の新しい分類分けと共に、ターン、 β シート、ヘリックスなどの二次構造の模倣に基づく、阻害剤の構造設計の戦略について紹介する。

【参考文献】

- (1) *Angew, Chem, Int, Ed*, **2015**, 54, 2-34.
- (2) *Nat, Chem*, **2013**, 5, 161-173.

海洋シアノバクテリア二次代謝産物の生物活性 およびその作用機序について

M1 佐々木 智未

1981年から2010年に上市された新薬の約50%が天然物由来の生物活性物質である。多種多様な発育環境・成長過程を遂げる生物の二次代謝産物には、様々な有用物質が含まれている。例えば、クロイソカイメンから単離されたHalichondrin Bは、細胞内にて微小管の重合を阻害し細胞分裂を抑制することで、強い抗腫瘍活性を示したことから、現在その誘導体が乳がんの治療薬として用いられている。これら医薬品の分子標的の内、約75%がKinaseやProteaseなどの生体内タンパク質であり、これらタンパク質に直接的もしくは間接的に相互作用することで薬効を示している。一方、数十億年の進化を経ている海洋シアノバクテリアの二次代謝産物には、低分子量でありながらユニークな構造を有し有用な生物活性を示す化合物が多く、新規医薬品のシードとして注目されている。海洋シアノバクテリア由来の化合物の多くは、疾患の発症に関与している特定の生体内標的分子と相互作用する。これらの標的分子や、その作用機序を解明することが、疾患の理解および治療法の発展に繋がる。本論文では、医薬品シードとして期待されている海洋シアノバクテリア由来の化合物とその作用機序の解明に焦点を当てた取り組みについて解説する。

【参考文献】

(1) *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 478–503.