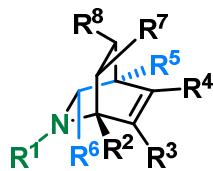


バーチャルスクリーニングを活用したイソキヌクリジンを含む医薬化合物の創出

現在の創薬において、数十億に及ぶ化合物をコンピュータ上で評価し、有望な医薬品候補を選定する「バーチャルスクリーニング」が重要な手法となっている。しかし、既存の化合物ライブラリーは、アミド結合形成など限られた反応で合成可能な化合物に偏っており、化学構造の多様性が十分ではない。そのため、より立体的に天然物に類似した分子構造を持つ化合物は、バーチャルスクリーニングの対象からほとんど除外されているのが現状である。本研究では、未開拓の化学空間に位置するイソキヌクリジン骨格（図）に着目した。この骨格は3次元構造を有し、多数の置換可能部位を有するにもかかわらず、既存の化合物ライブラリーにはほとんど含まれていなかった。一方で、同様の3次元構造を持つ含窒素ヘテロ環は、オピオイド受容体のリガンドである天然物モルヒネの部分構造として含まれている。このような背景から我々は、バーチャルスクリーニングを活用し、イソキヌクリジン骨格を含む新規オピオイド受容体リガンドの開発を目指した。まず、1450万化合物からなるバーチャルライブラリーをスクリーニングし、ヒットした48種類の多様なイソキヌクリジンの合成に取り組んだ。そのうち18化合物の合成に成功し、6化合物がオピオイド受容体に対して1~10 μMの拮抗活性を示した。これらの初期ヒット化合物の活性を最適化するため、構造活性相関（SAR）研究を実施し、その知見に基づき37化合物を追加で合成した。その結果、10種類以上の化合物が10 nM~500 pMの高い拮抗活性を示した。本研究において、Yale大学の私とEllmanは有機合成および分子設計を担当し、UCSFのBrian Shoichet教授らは計算化学および活性評価を担当、Aashish Manglik教授らはCryo-EMによる構造解析を担当した。



Vigneron, S. F.*; Ohno, S.*; Braz, J.*; Kim, J. Y.*; Kweon, O. S.; Webb, C.; Billesbølle, C. B.; Srinivasan, K.; Bhardwaj, K.; Irwin, J. J.; Manglik, A.; Basbaum, A. I.; Ellman, J. A.; Shoichet, B. K., *ACS Cent. Sci.* **2025**, 11 (5), 770–790. (*equal contribution)

氏名：大野祥平

所属：大阪大学大学院薬学研究科

専門分野：有機合成化学

E-mail: shohei.ohno@osaka-u.ac.jp (gohnozr@gmail.com)