

【目的】 現状、VPS35-VPS29 を標的にしたタンパク質-タンパク質相互作用の安定化に関わる低分子化合物 (VPS35-VPS29 制御化合物) は、神経変性疾患においては実用化されていない。新たな低分子化合物が真の創薬シーズになるためには、いかに病態に基づく標的候補と特異的に相互作用をするか、その標的候補に対してのスクリーニングを短時間、低コストで実施するかなどにその成否が関わってくる。筆者は、生物学的解析に計算科学と物理化学を融合させた次世代型創薬サイクルを活用し、新たな VPS35-VPS29 制御化合物を創出することを目的とした。

【方法】 理化学研究所で構築されている一億以上の市販化合物ライブラリから VPS35-VPS29 の予測結合ポケットをもとに、*in silico* スクリーニングを実施した。野生型 α -synuclein および変異型 α -synuclein をそれぞれ導入した N2a 細胞を用いて結合スコアの上位の候補化合物の効果について検討した。

【結果】 結合スコアの高い化合物リストを作製し、この中から結合スコアの上位でかつ、購入可能な化合物 5 つを入手して、 α -synuclein 誘発の細胞死に関して検討を行った。そのなかで、候補化合物②が野生型および変異型の α -synuclein 誘発の細胞死に関して保護効果を認めた。また、 α -synuclein を有意に低下させた。さらに VPS35 に相互作用する可能性を得た。これらの結果は、レトロマーを標的にした新たな神経変性疾患の治療薬開発に繋がっていくことが期待される。

α -Synuclein 毒性に対する候補化合物の保護効果

