## 創薬を志向したケミカルバイオロジー

## 機能分子研究部門 メディシナルケミストリー分野

Dept. Medicinal Chemistry

教授 玉村 啓和 Prof. Hirokazu TAMAMURA

tamamura.mr@tmd.ac.jp

Chemical Biology towards Drug Discovery

1. 構造固定化テンプレートの創出とドラッグ・ディスカバリー

ペプチド等生理活性化合物中に含まれる官能基の適切な空間配置を可能にする創薬テンプレートを創出しています。また、受容体、酵素等をターゲットとして、がん、エイズ、アルツハイマー、リウマチの治療薬の創製研究を行っています。

2. 蛍光プローブ (機能探索分子) の創製とケミカルバイオロジー

種々の酵素、受容体を特異的に認識する蛍光プローブを創出し、イメージング、センシングを含めたケミカルバイオロジー研究を行っています。

3. 受容体や酵素のリガンド相互作用の解析

受容体や酵素のリガンドの分子設計、合成を行い、共結晶化 - X線結晶構造解析による相互作用の解析を行い、リガンドがもたらす構造情報伝達メカニズムを解明しています。

4. 亜鉛フィンガーツールによる遺伝子治療法の開発

ゲノム DNA に対して高い配列特異性で結合する亜鉛フィンガータンパク質の遺伝子ターゲティングを利用して、疾病遺伝子の転写調節、酵素反応 (切断、組換え、メチル化) などを用いた DNA 修飾による遺伝子治療への展開を行っています。

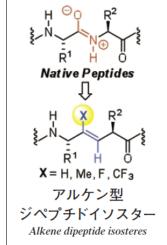
1. Development of conformational-constrained templates for drug discovery

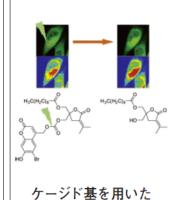
Drug-discovery templates for conformational restriction, which enable pharmacophores of bioactive compounds (ex. peptides) to be suitably disposed in three-dimensional space, are being developed. Drug discovery for the chemotherapy of cancer, AIDS, Alzheimer's disease, rheumatoid arthritis, SARS, etc. is being performed based on targeting several receptors, enzymes, etc.

2. Development of bioprobes and chemical biology

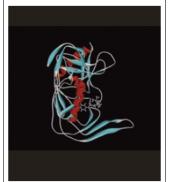
Development of bioprobes that specifically recognize each receptor or enzyme for research on chemical biology is going on.

- 3. Stuctural analysis of the interactions between receptors/enzymes and their ligands Using X-ray crystal structural analysis, the mechanism of signal transduction operated by binding of ligands to receptors/enzymes is being analyzed.
- **4.** Development of applications of zinc finger protein for gene therapy and nano technology Utilizing DNA sequence-specific recognition of zinc finger protein, technologies for DNA recombination, modifications, and DNA labeling are being developed.





酵素活性の光制御法 Photoactivatable compounds for regulation of kinase activity



蛋白質ーリガンド 複合体の結晶構造 Crystal structure of ligand-protein complex



亜鉛フィンガー 融合型人工酵素 Zinc finger based artificial enzymes