

## 31【P2】I -420

ボーベリオライド合成誘導体のマクロファージ内脂肪滴蓄積阻害作用

○生田目 一寿<sup>1,3</sup>, 供田 洋<sup>1,2</sup>, 長井 賢一郎<sup>1</sup>, 砂塚 敏明<sup>1,2</sup>, 土井 隆行<sup>4</sup>, 高橋 孝志<sup>4</sup>, 大村 智<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>北里大生命研, <sup>2</sup>北里研, <sup>3</sup>学振科技特, <sup>4</sup>東工大院理工)

【目的】マクロファージ (MΦ) 脂肪滴形成阻害剤として *Beauveria* sp. FO-6979 の培養液中に生産されるボーベリオライド III (BeauIII) は動脈硬化マウスモデルにおいて、経口投与によりその進展を抑制したことから動脈硬化予防治療薬のリード化合物として期待できる。今回、本化合物をリードとしてコンビケムを用いて合成された Beau 誘導体の MΦ 脂肪滴形成阻害作用について報告する。

【方法】マウス腹腔 MΦ の脂肪滴形成阻害活性は、定法により細胞をホスファチジルセリンを含有したリポソームと [<sup>14</sup>C]オレイン酸存在下 14 時間培養することにより、細胞内に形成した脂肪滴の成分 [<sup>14</sup>C]コレステリルエステル(CE)を定量することで評価した。

【結果】MΦ 内 CE 生成阻害作用を調べた結果、Beau 合成誘導体 300 化合物のうち、BeauIII の L-Phe 構造 (R 部位) を *p*-chloro-L-Phe 置換した誘導体 NBV248 が BeauIII (IC<sub>50</sub>: 0.4 μM) より約 4 倍強い活性 (IC<sub>50</sub>: 0.095 μM) を示した。*m*-chloro- (IC<sub>50</sub>: 0.14 μM) 及び *o*-chloro-体 (IC<sub>50</sub>: 1.34 μM) は順に活性が低下した。また、*p*-bromo-及び *p*-iodo-体は BeauIII と同等の阻害活性を示したが、fluoro-体は活性が顕著に低下した。以上の結果から、ハロゲン誘導体は置換するハロゲンの種類と位置が活性発現に重要であることが明らかとなった。

