

## マラリア原虫プロテアーゼ、プラスメプシンのヒドロキシメチルカルボニル(HMC)含有阻害剤における構造活性相関研究

日高 興士<sup>1</sup>, 土谷 由美<sup>1</sup>, 木村 徹<sup>1</sup>, 林 良雄<sup>1</sup>, 木曾 藍子<sup>1</sup>,  
Azin Nezami<sup>2</sup>, Ernesto Freire<sup>2</sup>, 木曾 良明<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都薬大, <sup>2</sup>The Johns Hopkins Univ.)

【目的】マラリアは、ハマダラ蚊を媒介とするマラリア原虫により引き起こされる感染症で、感染者は年間3億人に上り、そのうち約100万人以上の人々が死に至ると言われている。地球温暖化や移動手段の発達の影響を受けて感染地域は広がりつつあり、クロロキンなどの既存薬に対し耐性をもつ原虫が出現していることなど深刻な問題となっている。マラリア原虫は、宿主の赤血球内で栄養源となるヘモグロビンを分解し、アミノ酸を得ているが、その分解初期段階にはアスパラギン酸プロテアーゼであるプラスメプシン(Plm)が関与することが明らかになってきた。我々は Plm を標的とした既存薬とは異なる作用メカニズムを持つ新規抗マラリア薬の開発を目指す。

【方法と結果】我々の allophenylnorstatine-dimethylthioprolin を P1-P1'部位に有するジペプチド型 HIV プロテアーゼ阻害剤は、*Plasmodium falciparum* 由来の Plm に対し阻害活性を示すと共に、原虫の増殖阻害も示すことがわかっている。さらに P2'部位に aminoindanol を導入した強力なジペプチド型 Plm 阻害剤 KNI-10006 は、ヘモグロビン分解に関与する他の Plm に対しても有効であった [1]。P2'部位の構造活性相関からは、aminoindanol の水酸基やインダン構造が共に高い親和性に必要であることが示された [2]。次に KNI-10006 をリード化合物として P2 および P1 部位において種々の変換を行い、構造活性相関を検討した。これら Plm 阻害剤の中から赤血球中での原虫増殖阻害活性が向上した化合物が見いだされた。

[1] Nezami, A., et al., *Biochemistry*, **42**(28), 8459 (2003), highlighted in *Science*, **301**(5630), 143(2003).

[2] Kiso, A., et al., *J. Peptide Sci.*, **10**(11), 641 (2004).