

29U-am02

ヘムと強い相互作用を行う分子の設計とその抗マラリア活性

○藪名香 宏介¹, 大宮 広久¹, 金 惠淑², 綿矢 有佑², 梅澤 直樹¹, 加藤 信樹¹,
樋口 恒彦¹ (¹名市大院薬, ²岡山大院薬)

【目的】マラリアは現在、世界最大の寄生原虫感染症である。原虫は赤血球を食し栄養としているが、原虫内に濃縮される血色素ヘムは原虫にとって有害なため、ヘモゾインと呼ばれる重合体に変換することで無毒化・排泄を行っている。ヘムと強い相互作用を有する分子を設計することで、従来のキノリン系抗マラリア薬に比べ高い活性を有する化合物の開発を目指している。

【方法及び結果】ヘム分子は中心に鉄イオンを持つため、そこに配位子を結合できることに着目し、鉄配位能とヘムへのスタッキング能を兼ね備えた化合物の設計を行った。鉄への配位能を期待してイミダゾールを、スタッキングを行う部分としてはキノリン環を選択した。合成した化合物 (Fig 1) の抗マラリア活性を調べたところ、既存の抗マラリア薬よりも高い活性と極めて低い細胞毒性を併せ持つものがあることを明らかにした。

また、紫外可視分光法によるヘム親和性の検討や、関連の化合物の合成による構造活性相関の検討を行った。紫外可視分光法では Uro-2Q がヘミンと強く相互作用することが示された。構造活性相関においてはイミダゾール部位を構造変換させた化合物等を各種合成し、現在抗マラリア活性測定を詳細に検討している。

