

27N-am03

抗BVDV活性を指標とした γ -Carboline を骨格とする新規抗C型肝炎ウイルス剤の創製

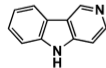
○迫 久美子¹, 佐藤 伸一¹, 青山 洋史¹, 馬場 昌範², 橋本 祐一¹ (¹東大分生研, ²鹿児島大医)

(目的) C型肝炎ウイルス(HCV)は血液・体液を介して伝播し、肝炎・肝硬変・肝癌を順に引き起こす。現在、地球上には1億7千万人ものHCV慢性感染者がいると言われている。ところが既存の治療薬ではウイルスの遺伝子型によっては満足な効果が得られないことも多いため、新規治療薬の開発が待たれている。

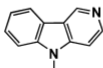
我々はBVDV(bovine viral diarrhea virus)を用いた抗フラビウイルス薬のスクリーニングにより、 γ -carboline に抗HCV作用の指標となる抗BVDV活性があることを見出した。そこで γ -carboline をリード化合物として構造展開し、高活性かつ細胞毒性の低い新規抗HCV剤の創製を目指した。

(方法) γ -carboline のモノメチル化体および5位アルキル化体などの誘導体を創製し、それら化合物の抗BVDV活性および細胞毒性を評価することとした。

(結果) γ -carboline 誘導体のうち、特に γ -carboline の5位にメチル基を導入したSK5Mが γ -carboline の約10倍高活性であることが明らかとなった。さらに5位にメチル基より嵩高い置換基を導入すると、活性が低下するとともに細胞毒性が強くなることが判明した。



γ -carboline (SK00)
EC₅₀: 2.0 ± 0.4 μ M
CC₅₀: 40 ± 1 μ M



SK5M
EC₅₀: 0.26 ± 0.04 μ M
CC₅₀: 29 ± 5 μ M