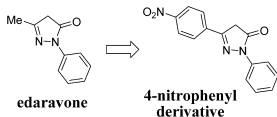


27N-am05

Pyrazolone骨格を有する抗プリオン活性化化合物の作用機序検討

○木全 絢子¹, 中川 秀彦¹, 大山 亮¹, 福内 友子², 太田 茂³, 鈴木 孝禎¹, 宮田 直樹¹(¹名市大院薬, ²広島国際大薬, ³広島大院医歯薬)

【目的】プリオン病は異常型プリオンタンパク質の増加、蓄積を特徴とする、致死的な神経変性疾患の総称である。本疾患の治療法開発の一環として、異常型プリオンタンパク質の蓄積を抑制する(抗プリオン活性を有する)化合物がこれまでに数多く報告されてきているが、いずれも治療薬として使用されるには至っていない。昨年、本学会において我々は、edaravoneをリード化合物とした pyrazolone骨格化合物の中に、高い抗プリオン活性を有するものがあることを報告した。今回、これらの誘導体群がどのような作用機序で効果を現すかを明らかにするために、更なる研究を行った。



【方法・結果】Edaravoneの脳保護剤としての作用に関連のある酸化電位や $\cdot\text{OH}$ 消去能、および他の抗プリオン活性化化合物の一部に見られるCu(II)との錯体形成能やSOD様活性は、本誘導体群の抗プリオン活性と相関しなかった。¹⁾一方最近、正常型プリオンタンパク質(PrP^C)と結合してその構造を安定化させ、異常型への変換を防ぐことで抗プリオン活性を現す化合物(GN8)が報告された。²⁾我々が合成した誘導体の中で最も抗プリオン活性の強かった4-nitrophenyl体について、*in silico*でPrP^Cとの結合をGN8と比較したところ、GN8とほぼ同じPrP^C結合部位に相互作用し得ることが示唆された。

1) Kimata A. *et al. J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5053–5056.

2) Kuwata K. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 11921–11926.