

# 28G-pm13

トリパノソーマ DHOD の阻害剤の合成と複合体構造

○飯田 真依子<sup>1</sup>, 李 羅榮<sup>1</sup>, 上條 真<sup>1</sup>, 松岡 茂<sup>1</sup>, 井上 将行<sup>1</sup>, 本間 光輝<sup>2</sup>,  
田仲 昭子<sup>2</sup>, 稲岡 ダニエル健<sup>3</sup>, 北 潔<sup>3</sup>(<sup>1</sup>東大院薬, <sup>2</sup>理研SSBC, <sup>3</sup>東大院医)

【目的】トリパノソーマ症(シャーガス病・アフリカ睡眠病など)は、アフリカおよび中南米における原虫感染症であり、その新規化学療法剤の開発は待望されている。トリパノソーマ原虫の核酸および細胞内レドックス調節パスウェイに關与するジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ(DHOD)の基質認識部位はヒト DHOD と構造が異なる。本研究の目的は、このタンパク質構造の相違を利用して、トリパノソーマ DHOD に特異的な阻害剤を分子設計し、候補化合物の合成と構造活性相関を通して、医薬のリード化合物を見出すことである。

【方法】シャーガス病の病原原虫 *Trypanosoma cruzi* の DHOD (TcDHOD) は、基質であるジヒドロオロト酸(1)の 5 位付近に疎水ポケットを有する。そこで阻害剤として多数のオロト酸 5 位アルキル置換体を、Stille および菌頭カップリングにより合成した。合成化合物を阻害活性試験および TcDHOD との共結晶の X線結晶構造解析に供した。

【結果】5-ヨードオロト酸とビニルスズ試薬およびアセチレン誘導體を用いた Stille および菌頭カップリングにより図中 3~5 を含む 10 個の 5-アルキル置換体を合成した。これらの TcDHOD 阻害活性試験から 3 は既知の阻害剤 6 の約 10 倍の阻害効果を有することがわかった。また 3~5 と TcDHOD の共結晶は、基質認識部位が大きく開いた全く新しい構造であることが明らかとなった。

