

28G-pm15

糖尿病性合併症治療薬開発を指向した新規三環系化合物の合成と構造活性相関
○竹田 大輔¹, 加藤 敦¹, 豊岡 尚樹², 足立 伊佐雄¹(¹富山大病院薬, ²富山大学院薬)

【目的】糖尿病の患者数は世界規模で増加しており、それに伴う合併症も大きな社会問題となっている。糖尿病性合併症の発症機序のひとつとしてはポリオール経路の活性化が知られており、本経路の律速酵素であるアルドースレダクターゼ (ALR2) の阻害物質は有力な創薬ターゲットとして考えられている。しかし、現在糖尿病性合併症治療薬として認可されている薬剤は唯一 epalrestat のみとなっており、新たな医薬品の開発が強く望まれている。そこで本研究室では、新規骨格を有する糖尿病性合併症治療薬のリード化合物を開発することを目的とした研究を行っている。

【方法】我々は、ミカン科 *Evodia rutaecarpa* Bentham (ゴシュユ) に含まれるインドール系アルカロイドの一つである rhetsinine が弱いアルドースレダクターゼ阻害活性を示すことに着目した。そこで rhetsinine 対して、これまで同酵素に対して阻害活性が認められた様々な化合物の構造を参考に、Figure に示すような新規三環系化合物をデザインした。さらにそれら化合物のアルドースレダクターゼ阻害活性を測定することで、構造活性相関について検討した。

【結果・考察】様々な比較検討の結果、数種類の官能基がアルドースレダクターゼ阻害活性に大きな影響を及ぼしていることが判明した。そして最終的には epalrestat に匹敵する阻害活性を示す誘導体を見出すことに成功した。現在各種誘導体について、ALR1 や SDH に対する選択性、*in vivo* における活性評価、毒性試験等について検討中である。

Figure

