

26Q-am176

熱帯熱マラリア原虫チミジンモノリン酸キナーゼ阻害剤の合成とその活性評価
○Waleed OSMAN^{1,2}, 加藤 あや¹, 喜多村 徳昭¹, 北出 幸夫^{1,2,3} (¹岐阜大工,
²岐阜大院連合創薬, ³岐阜大先端創薬研セ)

近年、薬剤耐性マラリアの出現や地球環境の変化による流行域の拡大などから、新たな阻害機序を有する抗マラリア薬の開発が求められている。当研究室では、新規抗マラリア薬の開発を目指し、これまでに熱帯熱マラリア (*Plasmodium falciparum*) のチミジンモノリン酸キナーゼ (TMP kinase) のクローニングに成功している。TMP kinase は、ピリミジン代謝経路において TMP を TDP にリン酸化する酵素である。TMP kinase を阻害すると、結果的に DNA ポリメラーゼが阻害され、正常なタンパク質合成が行われなくなり、マラリア原虫の増殖を抑制するものと考えられる。

本研究では、熱帯熱マラリア原虫の TMP kinase に対する選択的阻害剤として炭素環ヌクレオシドに着目した。炭素環ヌクレオシドは、天然型ヌクレオシド糖部と環構造が類似しているため、様々な酵素の基質や阻害剤となりうる。そこで、新規抗マラリア薬の開発を目的とし、炭素環チミンヌクレオシド誘導体の分子設計及び合成を行ない、TMP kinase に対する阻害活性を調べたので報告する。