

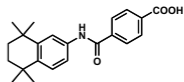
29TG-am06

複素環構造を持つ新規抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 剤の創製研究

○中村 政彦¹, 青山 洋史¹, 青山 惇¹, 橋本 祐一¹, サリモ モハメド・タハ², 岡本 実佳², 馬場 昌範²(¹東大分生研, ²鹿児島大院医)

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)は、ヒトを固有宿主とし、伝播は血液を介して起こる。全世界で1億7000万人の感染者がいると推測されている。慢性C型肝炎は、やがて肝硬変、さらに肝がんに移行することがある。現在、主流の治療法は、インターフェロンアルファとリバビリンの併用療法によってHCVを排除して完全治癒を目指す原因療法であるが、HCVの遺伝子型によっては満足な治療成績が得られない場合が多く、また、催奇形性や貧血などの重篤な副作用も問題となっており、新しい治療薬の創製が望まれている。そこで、我々は、高活性かつ高選択的な新規抗HCV剤の創製に着手した。

【方法・結果】既に我々は抗BVDV活性を指標にした抗HCV化合物の探索においてγ-carboline誘導体に高い活性があることを見出している^{1), 2)}。しかし、これらの化合物はHCVレプリコンアッセイ系に対して、有効ではないことが明らかとなった。一方、我々は急性前骨髄球性白血病(APL)治療薬であるtamibaroteneをテンプレートにして、抗ウイルス剤の創製に成功している³⁾。そこでγ-carbolineの構造を参考に、tamibaroteneを平面性の高い複素環化合物へと誘導し、構造展開を行った。これにより、HCVレプリコンアッセイ系において、構造活性相関を得るとともに、HCV-RNAを選択的に減少させる化合物の創製に成功した。



Tamibarotene
(Anti-AML drug)

- 1) *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3780-3790.
- 2) *Heterocycles* **2009**, *77*, 779-785.
- 3) *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4740-4746.