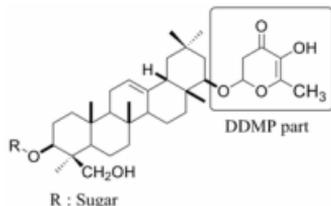


29P-pm234

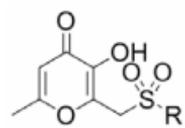
ピロンを基本骨格とした新規 MMP 阻害剤の開発

○山田 裕樹^{1,2}, 伊藤 茂¹, 影近 弘之², 安原 義³, 杉本 昭子¹(¹東京医歯大生材研, ²東京医歯大院疾患生命, ³北里大薬)

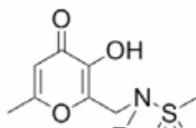
【背景・目的】MMP(matrix metalloproteinase)は、癌の血行性転移に深く関与していることから、癌の転移を抑制する抗癌剤の候補として、近年多くの MMP 阻害物質が探索されている。我々は、大豆の胚軸に含まれる大豆サポニンに MMP 阻害活性があること、その活性部位が DDMP 基に由来することを明らかにした。そこで DDMP の類似化合物である 3-ヒドロキシ-4-ピロンを基本骨格とした新規の MMP 阻害剤の開発を行っている。



【方法・結果】阻害剤の構造は、MMP の活性中心に存在する亜鉛が結合する部位と、その結合を立体的に支えるため近傍にある S1' ポケット部に適合するような疎水性部位の 2 つが必須である。今回、亜鉛結合部位と疎水性部位をつなぐリンカーに、スルホン結合とスルホンアミド結合を有した化合物を設計し、各種誘導体 **1**、**2** を合成した。また疎水性部位には、ビフェニル基やジフェニルエーテル基、直鎖アルキル基を選択し、リンカー部、疎水性部の構造の違いが、MMP 阻害活性に与える影響を調査した。その結果 MMP-2 に対して比較的強い活性を示すいくつかの化合物を見出した。



1



2

