

29P-pm235


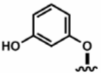


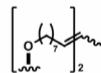
タミフル® 耐性インフルエンザウイルスに対する新規医薬品候補化合物の論理的設計

○山次 健三¹, Christopher STUDTE¹, Du YAO¹, 金井 求¹, 柴崎 正勝¹(¹東大院薬)

新型および高病原性鳥インフルエンザの拡大、さらにはタミフル耐性®ウイルスの出現から、これらのインフルエンザウイルスに対しても有効な新規薬剤の開発が強く望まれている。そこで、我々が以前に確立したタミフル®の合成経路¹⁾を基盤として新規薬剤の開発に着手した。

タミフル®耐性ウイルス由来ノイラミニダーゼの結晶構造²⁾を参考に、親水性基を側鎖に持つタミフル®誘導体を設計した。また、ノイラミニダーゼが4量体として存在することから、タミフル®の2量体分子を設計した。いずれの化合物もタミフル®に比して阻害活性が弱かったが、タミフル®耐性変異の影響を受けにくかった。現在、阻害活性のさらなる向上を目指して検討をおこなっている。

Table 1. Neuraminidase inhibition activity

R =	R =				
					
	Tamiflu	1 : phenol	2 : acyclic	3 : cyclic	4 : dimer
wild type	0.0012	5.9	0.13	1.5	0.41
H274Y	0.18	<u>x150</u> 4.5	4.0	1.3	<u>x0.87</u> 4.5

1) Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070.

2) Collins, P. J.; Faire, L. F.; Lin, Y. P.; Liu, J.; Russell, R. J.; Walker, P. A.; Skehel, J. J.; Martin, S. R.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J. *Nature* **2008**, *453*, 1258.