

31Y-am10

8-キノリノールを母骨格とする二核亜鉛酵素阻害剤とそのプロドラッグの開発と合成

○花屋 賢悟¹, 末次 美帆¹, 小林 航也¹, 久松 洋介¹, 有安 真也², 北村 正典^{1,2}, 青木 伸^{1,2} (¹東京理大薬, ²東京理大・がん医療基盤科学技術研究セ)

<目的>

現在までに、多くの酵素阻害剤が報告されているが、複核金属酵素に対する阻害剤の報告は未だ限られている。我々は二座配位子である 8-キノリノールが新たな二核亜鉛酵素阻害剤のリード化合物になると考えた。キノリン環の窒素が活性中心の亜鉛イオンにキレートし、さらに脱プロトン化した 8 位水酸基が二つの亜鉛イオンを架橋することを期待した。

<方法・結果・考察>

入手容易な亜鉛酵素について 8-キノリノール誘導体の阻害活性を測定した。その結果、8-キノリノール誘導体が二核亜鉛酵素の一つである Aminopeptidase from *Aeromonas proteolytica* (AAP) を選択的に阻害することを見出した。その阻害定数 K_i はサブ μM であり、Lineweaver-Burk プロットの結果より競合阻害が起きていることがわかった。また、8-キノリノールの水酸基をアルキルスルホン酸エステルで保護したプロドラッグは、光分解により再活性化された。さらに、5-F-8-キノリノールのスルホン酸エステルでは、AAP の活性中心に存在する亜鉛イオンの配位水により加水分解が進行し、酵素依存的に再活性化されることが示唆された。