

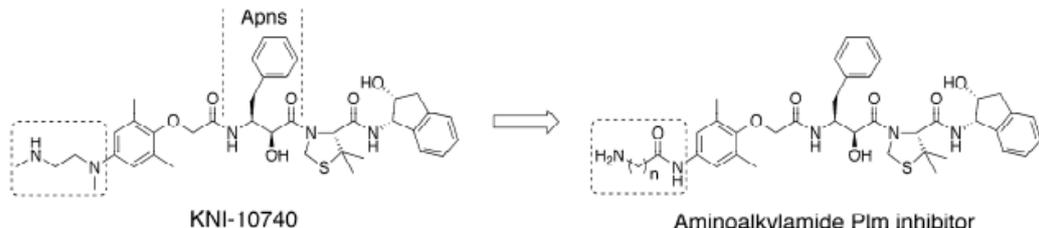
31Y-am04

クロロキン耐性マラリア原虫克服を指向したプラスメプシン阻害剤設計

○三浦 拓也¹, 日高 興士¹, 浅井 由紀子¹, 渡海 智子¹, Yuko KAWASAKI²,
Ernesto FREIRE², 木曾 良明¹ (¹京都薬大, ²ジョンズホプキンス大)

【目的】 *Plasmodium falciparum* (熱帯熱マラリア原虫) は致死的でクロロキンなどの既存薬に対する耐性獲得が問題となっている。マラリア原虫固有のアスパラギン酸プロテアーゼであるプラスメプシン (Plm) は創薬ターゲットであり、我々は基質遷移状態概念に基づきアロフェニルノルスタチン (Apsns) 構造を基本骨格とする Plm 阻害剤研究を展開している。最近では 2-アミノエチルアミノ基を導入することで、良好な Plm II 阻害活性 ($K_i = 1.2 \text{ nM}$) 及び抗マラリア活性 ($EC_{50} = 0.19 \mu\text{M}$) を示す KNI-10740 を報告している¹⁾。そこで、クロロキン耐性マラリア原虫を用いアッセイを行い、その結果を基に構造最適化を検討した。

【結果】 今までの我々や他グループの Plm 阻害剤とクロロキンでは交差耐性が報告されていないにも関わらず、KNI-10740 ではクロロキン耐性マラリア原虫に対し 5 倍程度の抗マラリア活性の低下が確認された。そこでアミノアルキルアミノ部位がクロロキンと KNI-10740 の類似構造であることに着目し、2-アミノエチルアミノ基をアミノアルキルアミド基に変換しアルキル鎖の伸長を行ったところ、耐性原虫に対し抗マラリア活性が低下しない化合物を見出した。



1) Miura, T., Hidaka, K., Kiso, Y. *et al.*, *Bioorg. Med. Lett.*, **20**, 4836 (2010).