

カンジダ Mps1 キナーゼを標的とする新規抗真菌薬の探索

○及川 慎吾¹, 加藤 大器¹, 今野 拓哉¹, 白鳥 裕佳¹, 森岡 広記¹, 吉池 比香里¹,
奥 裕介¹, 津田 香代子¹, 西谷 直之¹, 上原 至雅¹(¹岩手医大薬)

【目的】医療の高度化、エイズ患者の増加等による免疫能低下により、真菌感染症の発症者が増加している。近年では、既存の抗真菌薬に対する耐性の出現が臨床上問題となっている。我々は新たな抗真菌薬の標的として、細胞増殖に必須であることが知られている Mps1 キナーゼに着目した。Mps1 キナーゼは、出芽酵母において中心体の複製やスピンドルチェックポイントに必須である。病原性真菌である *Candida albicans* の Mps1 キナーゼは、ヒトとの相同性が低く、Mps1 キナーゼ活性を阻害する低分子化合物は、選択毒性の高い抗真菌薬になりうると考えた。本研究では、カンジダ Mps1 キナーゼ活性を標的とする低分子化合物を探索し、新たな抗真菌薬のリード化合物の同定を目的として研究を行った。

【結果】天然物由来及び既存薬のライブラリーを利用し 5600 種の化合物に対してスクリーニングを行った結果、Mps1 キナーゼ活性阻害効果を持ち、且つ *C. albicans* の増殖阻害効果を示した化合物が数種得られた。このうち最も細胞増殖阻害効果が強かった LY83583 について詳細に解析を行った。その結果、LY83583 は、カンジダ Mps1 のキナーゼ活性を阻害したが、ヒト Mps1 のキナーゼ活性は阻害しなかった。さらに、ヒト Mps1 のキナーゼ活性の阻害剤として知られている、staurosporine や SP600125 はカンジダ Mps1 のキナーゼ活性には影響しなかった。これらの結果から、LY83583 は カンジダ Mps1 に対する特異性が高く、さらにカンジダの増殖を抑制する低分子化合物であると考えられた。

【考察】LY83583 は、宿主への副作用を軽減できる抗真菌薬のリード化合物になり得ると考えられる。