

29E09-am06

線溶促進を目的とする Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFIa) 阻害剤の設計、合成、生物活性

○山本 恵子¹, 吉本 暢子¹, 杉本 勝良¹, 石井 秀美¹(¹昭和薬大)

【目的】 Zn 含有カルボキシペプチダーゼ群の一員である Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFIa) は血漿中で凝固と線溶のシステムに密接に関連しており、フィブリンの C 末端リジン残基を切断することで線溶を阻害する。よって、TAFIa 阻害剤には線溶促進が期待出来る。そこで新規血栓溶解剤の開発を目的とし、TAFIa 阻害剤の設計・合成を行った。【方法・結果】TAFI/阻害剤複合体の X 線結晶構造から、阻害剤には次の 3 つの官能基、すなわち 1) 基質認識残基であるアスパラギン酸と塩橋を形成する塩基性官能基、2) Zn に配位する官能基、3) 塩基性残基と塩橋を形成する酸性官能基が重要であると考えられた。そこで、これら置換基を有する化合物 **1**~**4** を設計した。合成は、 α 、 β -不飽和エステルへのチオ酢酸のマイケル付加を鍵反応として用いて行った。TAFIa 阻害効果は、化合物 **1** と **4** が 比較的強い阻害活性を示した。

