

# 30amC-274

ピロリジン型イミノ糖の構造活性相関に基づいたシャペロン様化合物のデザイン研究

○中川 進平<sup>1</sup>, 加藤 敦<sup>1</sup>, 足立 伊佐雄<sup>1</sup>(<sup>1</sup>富山大病院薬)

【目的】糖類似アルカロイドであるイミノ糖は、その構造的特徴から、生体内において糖に関連する様々な反応に作用することが知られ、幅広い疾患に対する治療薬として研究が進められている。このうち代表的なものの一つに Pharmacological Chaperone (PC) を利用したリソソーム病治療薬としての試みがある。これは、イミノ糖を PC として作用させることで酵素の安定化を促し、治療につなげるというものである。この PC には対象酵素に対する高い親和性が求められるため、これまでに行われてきた応用研究の多くでは、親和性の予測が容易なピペリジン型イミノ糖が用いられてきた。しかしながら、母核が限定されるためデザインの柔軟性を欠き、酵素に対する親和性の向上が頭打ちとなっていた。そこで本研究では、新たなデザインへの可能性を模索するため、ピロリジン型イミノ糖に着目し、構造活性相関と PC への応用の可能性について検討を行うこととした。

【結果・考察】2,5-dideoxy-2,5-imino-D-mannitol (DMDP) は、bovine liver 由来  $\beta$ -galactosidase に対する IC<sub>50</sub> 値 3.3  $\mu$ M をはじめとして  $\beta$ -glycosidase の一部に強い親和性を示したものの  $\alpha$ -glycosidase に対しても親和性を示し、選択性に問題が残った。一方、DMDP のメソ体の 1 つである化合物 9 は、coffee beans 由来  $\alpha$ -galactosidase に対し IC<sub>50</sub> 値 0.19  $\mu$ M と特に強力な親和性を示した。そこで化合物 9 の窒素原子にエチルカルボン酸を導入した化合物 12 について検討を行った結果、coffee beans 由来  $\alpha$ -galactosidase に対し IC<sub>50</sub> 値 0.50  $\mu$ M と化合物 9 とほぼ同等の活性を保持した。このことから  $\alpha$ -galactosidase の親和性を保持しつつ脂溶性を向上させる上で、窒素原子への置換基の導入が有用である可能性が示唆された。今後、これら化合物の PC への応用の可能性について検討予定である。