

マクロライド骨格をテンプレートとした新規キチナーゼ阻害剤の創製
○菅原 章公^{1,2}, 真板 宜夫³, 廣瀬 友靖^{1,2}, 木村 紗穂莉², 斉藤 佳史²,
山本 剛^{1,2}, 渡邊 剛志⁴, 塩見 和朗^{1,2}, 中野 洋文¹, 谷口 寿章³, 大村 智^{1,2},
砂塚 敏明^{1,2}(¹北里大生命研, ²北里大院感染制御, ³徳島大疾患酵素研, ⁴新潟大農
応用生物化)

【目的】キチナーゼは、無脊椎動物に幅広く存在する多糖であるキチンを加水分解する酵素である。キチンは哺乳類には存在しないことから、キチナーゼ阻害剤には選択的な抗真菌薬、殺虫剤の展開が期待できる。また、近年ヒト酸性キチナーゼが喘息等のアレルギー反応に関与している可能性が示唆され喘息治療薬への展開も期待されている。そのような背景の下、北里研究所にてキチナーゼ阻害剤であるアージフィン(1)が単離された(図1)。しかしながら1は体内への吸収性に問題があり、その改善ため、演者らはマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン(2)(図1)の優れた体内動態に着目し、1のファーマコフォアと2のラクトン環を融合させることで上記の問題点を解決できると仮説を立て、より実用的な新規キチナーゼ阻害剤の開発を目指し研究に着手した(図2)。

【方法・結果】エリスロマイシンのアグリコンにキチナーゼ阻害活性発現に必要なとなるファーマコフォアを導入し、種々の誘導体を合成した。その結果、高活性化化合物の創製に成功した。本年度では、その詳細を報告する。

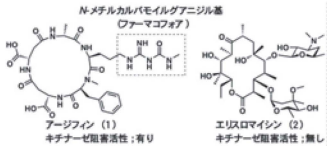


図1: アージフィン (1) とエリスロマイシン (2) の構造式

