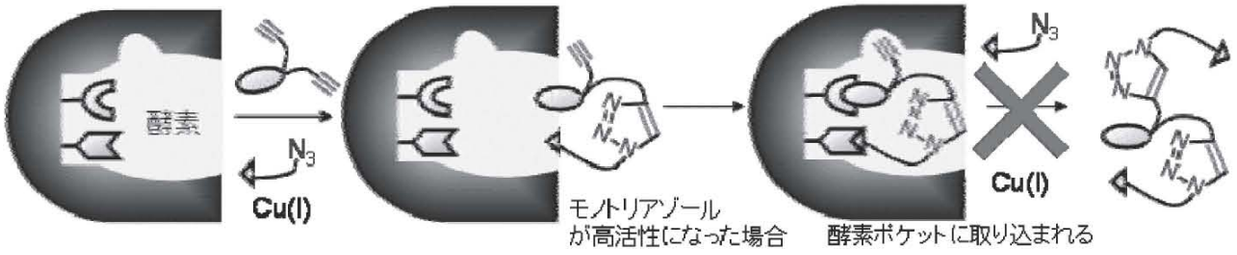
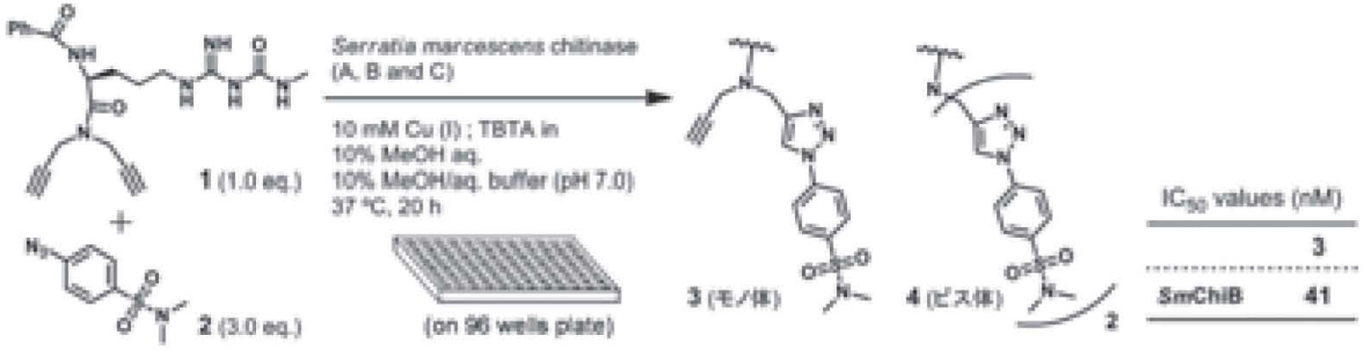
29N-am06

標的酵素キチナーゼ依存トリアゾール形成抑制効果を指標とした高活性阻害剤の創製研究

○笠井　尚子[2], 廣瀬　友靖[1,2], 菅原　章公[1,2], 山本　剛[1], 渡邉　剛志[3], 塩見　和朗[1,2], 大村　智[1], 砂塚　敏明[1,2]（[1]北里大生命研, [2]北里大院感染制御, [3]新潟大農応用生物化）

【背景・目的】キチナーゼ阻害剤は殺虫剤や抗真菌剤としての作用が期待できる。我々は **1** をリガンドにタンパク-リガンド相互作用銅触媒トリアゾール形成を指標とする新規スクリーニング法の確立と高活性阻害剤の創製を目的とし研究を行ったので報告する。

【方法・結果】ヒットと見なす化合物は、キチナーゼ存在下、**1** とアジド体が Cu(I) によりモノトリアゾール化後、ビストリアゾール化が抑制されているものとした。即ち、形成されたモノ体が高い活性を示す場合、これが速やかに酵素内に取り込まれ、ビス体生成を阻止すると考えた。この手法を用いて検討を行ったところいくつかのアジド体がヒットし、そのトリアゾール体は強い活性を示した。そのうちの 1 種を下記に示す。化合物 **3** が高親和性を示したことから、酵素のテンプレート効果を証明するため、再び化合物 **1** とアジド体 **2** を用いて *in situ* click chemistry の検討を行った。測定条件等を検討した結果、トリアゾール化形成促進効果が確認された。これにより標的酵素共存下銅触媒 click chemistry の有用性を裏付けることができた。