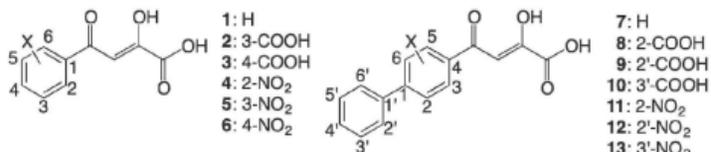


29pmA-082

インフルエンザウィルスの含金属エンドヌクレアーゼを阻害するアリールジケト酸の SB&CADD

○石川 吉伸¹, 鷯飼 淳¹, 鈴木 孝史¹, 石垣 範行¹, 尾崎 公英¹, 横山 英志¹, 藤井 敏¹(¹静岡県大薬)

[目的] インフルエンザウィルスの RNA ポリメラーゼは 3 つのサブユニットからなり、PA サブユニットはトリプシンにより N 末端側の PA_N と C 末端側の PA_C に分割される。PA_N は X 線結晶構造解析から活性中心に 2 つの Mn イオンを含むエンドヌクレアーゼであることが明らかにされた。また **1.7** がウィルスの RNA ポリメラーゼを阻害することが知られていたため、新規アリールジケト酸 **2-6** 及び **8-13** の SB&CADD と合成を行い、PA_N に対する阻害能の評価を試みた。



[方法] ニトロ基あるいはメチルエステル基を有するアセトフェノン誘導体にシュウ酸ジメチルをクライゼン縮合により導入した後に酸加水分解することで **2-6** を得た。また、鈴木-宮浦カップリングによりニトロ基あるいはメチルエステル基を有するアセチルピフェニル誘導体を得て、エステル体に関してはさらにアルカリ加水分解によりカルボン酸誘導体とし、これらにシュウ酸ジメチルを縮合させた後に酸加水分解することで **8-13** を得た。

[結果と考察] 合成した誘導体の阻害能の評価を、一本鎖環状 DNA を基質とした PA_N のエンドヌクレアーゼ活性に対する 50%阻害濃度を求めることで行なった。その結果、AutoDock4 から見積もられた分子ドッキングエネルギーから予想されたように **8.9** が最も強い酵素阻害能を示し、分子設計の妥当性が示された。