

27PA-am004S

HIV 逆転写酵素及びプロテアーゼを阻害する多標的型新規フラレーン誘導体の創製

○橋本 航匠¹, 片岡 裕樹¹, 加藤 舞¹, 秋葉 智紘¹, 安野 拓実¹, 高橋 恭子¹, 大江 知之¹, 中村 成夫², 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬, ²日本医大)

【目的】近年、異なる作用点を標的とした抗 HIV 薬を組み合わせた多剤併用療法の確立により HIV に感染しても AIDS の発症を遅らせることが可能となったが、長期服用によるコンプライアンス低下や薬物間相互作用の懸念等から、単剤で治療可能な抗 HIV 薬の創製が求められている。当研究室では、プロリン型フラレーン誘導体 **1** 及びその類縁体が HIV 逆転写酵素 (RT) 阻害活性を有することを明らかとしてきた。一方、HIV プロテアーゼ (PR) 阻害活性を有するフラレーン誘導体の報告もあり、フラレーン誘導体は両酵素を同時に阻害する多標的型医薬品となる可能性があると考えた。そこで本研究では PR 阻害活性を持たせるために新規フラレーン誘導体をデザイン、合成し、PR と RT に対する阻害活性を測定することで、両酵素をバランス良く阻害する多標的型医薬品となるリード化合物の創製を目的とした。

【方法】フラレーン誘導体 **1**~**11** を合成し、PR 及び RT 阻害活性を測定した。

【結果と考察】合成した全てのフラレーン誘導体は PR 及び RT 阻害活性を有することが明らかとなった。特に **8, 9** は最も PR 阻害活性が強いことから、PR の基質遷移状態を模倣したイソスターを導入することで PR 阻害活性向上につながる事が明らかとなった。また、その IC₅₀ も RT と同程度であることから両酵素をバランス良く阻害する有用なリード化合物となる事が示唆された。

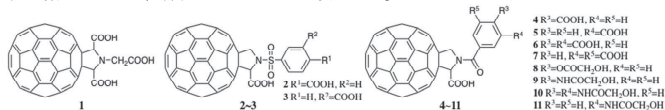


Fig. フラレーン誘導体 **1**~**11**