

25Q-pm01S

不可逆的プロテアソーム阻害剤の作用機構解析

○北畑 舜¹, 市川 聡¹ (北大院薬)

【目的】不可逆的酵素阻害剤は、酵素との非共有結合性複合体の形成段階と化学反応による共有結合形成段階の2段階の機構によって標的を不活化する薬剤であり、活性保持時間が長く高活性を示しやすい利点がある。一方で、非共有結合性複合体である活性配座がX線結晶構造解析からは推測困難であるため薬品設計が難しいことや、不十分な標的選択性による副作用が問題となる。本研究では、不可逆的酵素阻害剤の薬品設計の指針を得るべく、標的選択性の高い不可逆的酵素阻害活性を有する天然物を対象にしてその阻害機構を詳細に解析することとした。

【方法・結果】Syringolin A (右図)は、oxa-Michael アクセプターとなることで不可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害活性を示す天然物である¹。我々はこの天然物の母核誘導体を短工程で合成可能な新たな合成経路を確立し²、9種類の誘導体を合成

した。合成した誘導体について NMR による立体配座解析を行い、プロテアソーム阻害活性評価を行うことで見かけの阻害定数 K_i' を算出した。また、反応速度論解析によって非共有結合性複合体形成段階の阻害定数 K_i 、および反応速度定数 k_2 を算出した。本発表では誘導体合成の詳細と各種解析結果について報告する。

(1) Groll M. *et al.*, *Nature* **2008**, *452*, 755.

(2) Kitahata S.; Matsuda A.; Ichikawa S. *et al.*, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2312.

