

# 28M-pm13S

抗ウイルス活性を指向した新規 2'修飾ヌクレオシドの合成および評価

○新美 結士<sup>1</sup>, 片倉 秀雄<sup>1</sup>, 阿部 奈保子<sup>1</sup>, 木村 康明<sup>1</sup>, 阿部 洋<sup>1</sup> (名大院理)

DNA ポリメラーゼは細胞核内のゲノム DNA を複製するタンパク質である。ゲノムの複製は生物の生存に重要な過程の 1 つであるだけではなく、ウイルスの増殖においても重要である。そのため、DNA ポリメラーゼは抗ウイルス薬の主要な標的タンパク質である。既存の DNA ポリメラーゼ阻害薬としてはヌクレオシドアナログを用いた核酸系阻害薬と非核酸系阻害薬が挙げられる。ヌクレオシドアナログはヌクレオシド分子の糖部分や塩基部分に修飾を導入した分子であり。これらの医薬品は生体内でヌクレオシドのミミックとして働く。ポリメラーゼにおいては、リン酸化酵素であるキナーゼに取り込まれ活性な 3 リン酸化体となつて、伸長中の核酸分子に取り込まれることで生成する核酸分子に異常を与え、核酸の合成を阻害することでウイルスの増殖を抑制する。また、非核酸系のポリメラーゼ阻害薬はポリメラーゼと相互作用することで、活性中心の構造を歪ませ、その機能を阻害する。しかしながら、これら既存の阻害薬は、核酸系阻害薬の場合、ポリメラーゼそのものの阻害をしておらず、その薬効には限界がある。非核酸系の場合、変異ポリメラーゼを有した変異株による薬物耐性が問題となっている。このことから、新規の阻害機構を有する医薬品の開発が常に求められている。

本研究では、既存の阻害薬には無い、新規の阻害機構を指向した新規 2'修飾ヌクレオシドを設計、合成およびウイルス活性について評価を行った。発表では、本化合物の設計、合成および抗ウイルス活性の評価に関する詳細について報告する。