

22T-am10S

最適架橋構造の同定を目指した大環状 BACE1 阻害剤の開発研究

○大谷 拓也¹, 小林 数也¹, 服部 恭尚², 赤路 健一¹ (¹京都薬大・薬品化学, ²京都薬大・共同機器セ)

【目的】アミロイドβペプチド (Aβ) の凝集・蓄積がアルツハイマー病 (AD) の発症原因の一つと考えられていることから、Aβ産生に関与する BACE1 は AD 治療薬開発における重要な創薬標的の一つと捉えられており、その阻害剤開発が精力的に行われている。我々はこれまでに、BACE1 に対し阻害活性を示した阻害剤 **1** と BACE1 との複合体の X 線結晶構造解析により、阻害剤の P1-P3 側鎖間に大きな疎水性空間が存在することを確認している (Fig. 1a)。この疎水性空間を適切な官能基で埋めることにより、BACE1 阻害活性の向上が期待できると考え、P1-P3 側鎖間への架橋構造の導入と架橋構造の最適化を行うこととした。

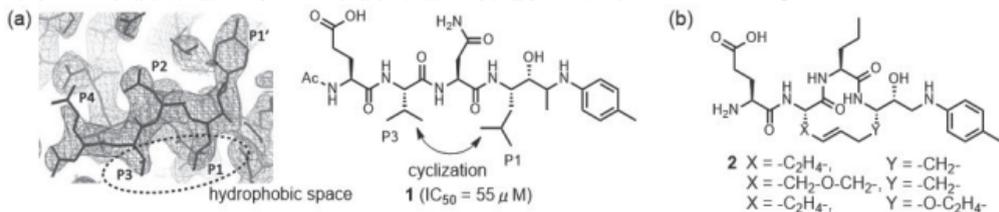


Fig. 1. (a) 阻害剤 **1** の X 線結晶構造解析、(b) 直鎖架橋型環状阻害剤 **2**

【方法・結果・考察】最適環サイズの探索を行うため、P1-P3 側鎖間の疎水性空間の大きさから 13~15 員環を有する直鎖架橋型環状阻害剤 **2** を設計・合成した (Fig. 1b)。また、アルケン部の有無による活性の違いを考察するため、還元反応を行うことで飽和架橋型阻害剤も合成した。これらの BACE1 阻害活性評価を行った結果、その阻害活性は親化合物と比較して低下したことから、単純な直鎖架橋では活性向上につながらないことが示唆された。