

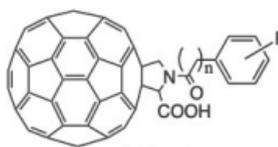
22PO-am099S

HIV プロテアーゼおよび逆転写酵素阻害活性を有する新規多標的型 C₆₀ 誘導体の創製：基質遷移状態模倣型イソスターと C₆₀ コアを結ぶリンカーの長さの検討
○古川 慶吾¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹, 増野 匡彦¹ (¹慶應大薬, ²日本医大)

【目的】近年、複数の抗 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、薬物間相互作用の懸念等から単剤で治療可能な多標的型抗 HIV 薬の創製が求められている。当研究室ではこれまでにプロリン型 C₆₀ 誘導体が 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。また、HIV プロテアーゼ(PR)の基質遷移状態模倣型イソスターであるヒドロキシメチルカルボニル(HMC)をプロリン型 C₆₀ 誘導体に導入した **A** は、他の置換基を導入した C₆₀ 誘導体と比較して RT 阻害活性を維持したまま、高い PR 阻害活性を示すことも明らかとしている。しかし、両酵素への阻害活性には差があり、PR 阻害活性の向上が課題であった。更に、当研究室で PR 阻害活性には HMC と C₆₀ コアの距離が重要であることも明らかとしていることから、本研究ではこの距離を変換した誘導体 **1~4** を合成し、PR 阻害活性の向上を試みた。

【方法】1,3-双極子付加環化反応を用いて C₆₀ にプロリン骨格を構築し、側鎖をアミド結合により導入することで **1~4** を合成した。これらの PR および RT 阻害活性を評価した。

【結果と考察】**1~4** は両酵素に阻害活性を示し、PR 阻害活性は **A** より増強した。特に **4** は高い PR 阻害活性を示し、その IC₅₀ は RT に対する IC₅₀ と近い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り得ることが示唆された。



A, 1~4

- A:** n = 0, R = 4-NHCOCH₂OH
- 1:** n = 1, R = 4-NHCOCH₂OH
- 2:** n = 1, R = 3-NHCOCH₂OH
- 3:** n = 2, R = 4-NHCOCH₂OH
- 4:** n = 2, R = 3-NHCOCH₂OH