

I - 3 SR に対する改変修飾阻害薬の創製

富山大学・大学院理工学研究部 生体機能性分子工学研究室 教授 豊岡尚樹

【研究の目的, 方法, 結果】

昨年度, 既存の SR 阻害剤の化学構造および SR の結晶構造を利用した in-silico スクリーニングを実施し, 4 種類のリード化合物を同定した。さらに, 4 種類のリード化合物のうち, ビスアミド (1) をリード化合物とした誘導体合成および活性評価を行い, 2 種類のより強力な SR 阻害剤を見出した。(Figure 1)

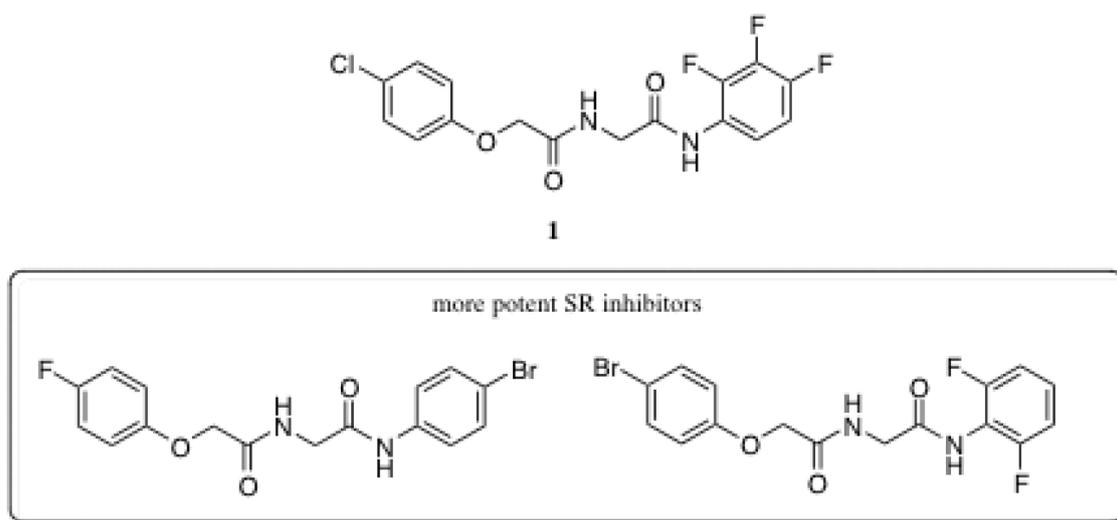


Figure 1

今年度は, 残る 3 種類の化合物のうち, 2 種類について同様に誘導体合成, SR に対する阻害活性評価を行い, 以下の Table 1, 2 に示す結果を得た。尚, リード化合物の構造, 誘導体合成のスキームおよび誘導体の構造は, 現在 LSIP ファンドの支援を受け, 国際特許出願 (PCT) の準備に入っており, 本報告書での公表を控えます。

Table 1

DR *New	structure	% human 0.3 mM	Dose Response (%human 1,0.3,0.1 mM)
No. 84	リード化合物	90 (Mal 54)	
1*	誘導体 1	93 (58)	
2*	誘導体 2	95	
3*	誘導体 3	95	
4	誘導体 4	95	
5*	誘導体 5	90	
6	誘導体 6	84	
7*	誘導体 7	81	
8*	誘導体 8	89	
9*	誘導体 9	78	
10*	誘導体 10	91	
11	誘導体 11	1) 75 2) 69 (Mal 54)	64, 72, 88 (Mal 56, 73, 94)
12*	誘導体 12	92	
13	誘導体 13	83	
14*	誘導体 14	86	
15	誘導体 15	81	
16	誘導体 16	88	
17*	誘導体 17	97	
18*	誘導体 18	1) 86 2) 84 (Mal 54)	
19*	誘導体 19	98	
20*	誘導体 20	90	
21*	誘導体 21	85	
22	誘導体 22	89	
23	誘導体 23	93	
24*	誘導体 24	96	
25	誘導体 25	97	
26*	誘導体 26	89	
27*	誘導体 27	80	
28	誘導体 28	79	
29	誘導体 29	80	
30	誘導体 30	80	
31	誘導体 31	77	
32	誘導体 32	85	
33	誘導体 33	1) 70 2) 66 (Mal 54)	1st. 47, 46, 53 (Mal 56, 73, 94) 2nd. 71, 68, 96 (Mal 77, 74, 85) 3rd. 69, 76, 86 (Mal 74, 77, 84)

2nd. : DMSO 10% Dose response 0.3, 0.1, 0.03 mM

3rd. : DMSO 20 % Dose response 0.3, 0.1, 0.03 mM

Table 2

DR *New	structure	% human 0.3 mM	Dose Response (%human 1,0.3,0.1 mM)
No. 126	リード化合物	97 (Mal 73)	86, 97, 99 (Mal 56, 73, 94)
1*	誘導体 1	88 (Mal 63)	
2*	誘導体 2	97	
3*	誘導体 3	93	
4*	誘導体 4	63	
5*	誘導体 5	99	
6*	誘導体 6	95	
7*	誘導体 7	99	
8*	誘導体 8	99	
9*	誘導体 9	99	
10 com. Av.	誘導体 10	72	
11*	誘導体 11	99	
12*	誘導体 12	99 (Mal 65)	
13*	誘導体 13	99	
14*	誘導体 14	99	
15*	誘導体 15	99	
16*	誘導体 16	72	
17*	誘導体 17	47	46, 51, 71 (Mal 49, 64, 83)
18*	誘導体 18	50	
19*	誘導体 19	52	
20*	誘導体 20	53	
21*	誘導体 21	49	
22*	誘導体 22	46	44, 49, 75 (Mal 49, 64, 83)
23*	誘導体 23	50	
24*	誘導体 24	57	
25*	誘導体 25	42	38, 41, 49 (Mal 49, 64, 83)
26*	誘導体 26	94	
27	誘導体 27	48 (Mal 51)	
28	誘導体 28	48	
29	誘導体 29	54	
30	誘導体 30	75	
31	誘導体 31	58	
32	誘導体 33	81	
33	誘導体 34	73	
34	誘導体 35	49	
35	誘導体 36	62	
36	誘導体 37	46	
37	誘導体 38	48	

Table 1 に示すように、リード化合物 No. 84 誘導体では誘導体 11, 33 にマロン酸よりも強い阻害活性が認められ、リード化合物 No. 126 誘導体では誘導体 17, 22, 25 に同じくマロン酸よりも強い活性が認められた。

【考察と今後の展望】

リード化合物を基にした新規 SR 阻害薬候補のデザインと有機合成を実施し、SR 阻害活性を示す新規化合物を見出した。これらの新規化合物は、今後さらなる構造-活性相関を検討すると共に、最後の化合物についても誘導体合成および SR に対する活性評価を進めていく予定である。有機化合物合成と In vitro, in vivo での活性評価を繰り返すことで、論理的かつ根拠のある薬剤開発につながると期待される。