

平成 31 年 4 月 16 日	氏名： 佐野拓哉
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2016 ,59, 10929-10945	
【Title】 In Vitro and in Vivo Anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> Activity of New Arylamine Mannich Base-Type Derivatives	
【Affiliation & Authors】 Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry Elsa Moreno-Viguri, Carmen Jiménez-Montes, Rubén Martín-Escolano, Mery Santivañez-Veliz, Alvaro Martín-Montes, Amaya Azqueta, Marina Jimenez-Lopez, Salvador Zamora Ledesma, Nuria Cirauqui, Adela López de Ceráin, Clotilde Marín, Manuel Sánchez-Moreno, Silvia Pérez-Silanes	
【Abstract】 シャーガス病は熱帯地域特有の疾患であり、原虫 <i>Trypanosoma cruzi</i> の感染を原因とする感染症の一つである。世界中で 6～700 万人が感染しており、現在効果的な治療薬はなく、新規治療薬創製研究が必要とされている。筆者らは、すでに承認されている抗うつ病薬が抗マラリア活性を示した先行研究より、それら化合物に含まれるアリールアミンに着目した。そこで、新規シャーガス病治療薬の創製へ向け、誘導体の設計・合成に着手した。全 20 種類のアリールアミノケトン誘導体を、アリールケトン体と任意のアミノ体から Mannich 反応で合成した。合成した誘導体は <i>T. cruzi</i> に対し良好な傷害活性を示し、その内、分子内にベンゾチオフェン構造を有する誘導体 3 , 4 , 7 , 10 はアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 vero への細胞毒性は弱かった。それら 4 種類の誘導体はマウスを用いた <i>in vivo</i> 試験で、それぞれ経口投与したマウス群全てで <i>T. cruzi</i> 感染 35 日後に原虫の存在は観測されず、また誘導体を 100 mg/kg 処理を施した感染 120 日後のマウス血中では、原虫の再活性化が確認されなかった。以上の結果は、現シャーガス病治療薬 benznidazole (BZN) より強い効果、弱い細胞毒性であった。それら誘導体の活性の標的を検討すべく、Superoxide dismutase (SOD) を用いた酵素系評価を実施した。その結果、 <i>T. cruzi</i> 由来 Fe-SOD に対し誘導体 3 , 4 , 7 , 10 が酵素阻害活性を示した。また、誘導体 3 はヒト由来 CuZn-SOD にも活性が認められた。これらの活性の要因は、酵素と誘導体のドッキングシュミレーションで考察された。 <i>T. cruzi</i> 由来 Fe-SOD の K35 と Q68 が誘導体 3 , 10 ニトロ基と誘導体 4 , 7 のフルオロ基が電気的相互作用し酵素のポケット内に存在することで、活性部位の金属への基質の接近や、酵素の 2 量体化を阻害していることが示唆された。以上の結果から、今回合成したアリールアミノケトン構造を持つ誘導体 3 , 4 , 7 , 10 が、原虫由来の Fe-SOD に作用することで活性を示すことが示唆された。今後、合成されたアリールアミノケトン誘導体をリード化合物としたシャーガス病治療薬創製研究が期待される。	