

令和3年6月28日	発表者 里中 慧伊太
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> , 2021 , <i>15</i> , 127756	
【Title】 Novel BuChE-IDO1 inhibitors from sertaconazole: Virtual screening, chemical optimization and molecular modeling studies	
【Affiliation & Authors】 Southwest University, China Pharmaceutical University, University of Minnesota, Nanjing University of Chinese Medicine You Zhou, Xin Lu, Chenxi Du, Yijun Liu, Yifan Wang, Kwon Ho Hong, Yao Chen, Haopeng Sun	
【Abstract】 アルツハイマー病 (AD) の原因として、アミロイドβ (Aβ) を凝集させるキノリン酸を生産する IDO1、神経伝達物質であるアセチルコリンを加水分解するアセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) が挙げられる。AD の進行下では BuChE の活性が強いことが知られていることから、AD の治療を目的とした BuChE と IDO1 の二重阻害剤が注目されている。BuChE と IDO1 の二重阻害剤を Binding Database および PubChem Library からスクリーニングしたところ、imidazole 構造や 7-chlorobenzo[<i>b</i>]thienyl 基、2,4-dichlorophenyl 基を持つ sertaconazole がヒットした。改良 Ellman 法や蛍光法を用いた BuChE 阻害活性および IDO1 阻害活性評価により、本化合物をリード化合物として構造変換を検討した。Sertaconazole の BuChE、IDO1 阻害活性および BuChE 阻害選択性の向上のため、7-chlorobenzo[<i>b</i>]thiophene 部位を変換した類縁体を合成し、強活性と高い選択性を示した benzothiazole 体 (5c) および naphthalene 体 (5d) を今後の研究対象とした。また MTT assay の結果、両化合物はヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞に対する毒性は示さなかった。加えてアミロイド特異的蛍光色素であるチオフラビン T を用いた Aβ凝集阻害活性評価の結果、両化合物はいずれも Aβ凝集阻害活性を示した。次に、更なる活性および選択性の向上のため、化合物 5c の phenyl 基上の chloro 基を 2 位から 3 位に変換した化合物 10g は、IDO1 阻害活性を維持しつつ、BuChE に対する選択性の向上がみられた。化合物 5c および 10g と BuChE の結晶構造 (5NN0) および IDO1 の結晶構造 (5EK3) との Glide を用いた docking study を試みた。両化合物の Trp231 との T-π相互作用および Trp82 との π-π 相互作用が BuChE 阻害において重要であると示唆された。本研究で sertaconazole が新規 BuChE-IDO1 阻害剤であると明らかになり、その構造最適化を検討した。見出された化合物は、強力かつ選択的な BuChE-IDO1 二重阻害剤の新たなリード化合物として今後期待される。	