

核酸およびレドックス調節パスウェイを標的とした抗寄生虫薬の開発 Development of anti-parasite drugs targeting nucleic acids and red-ox pathways

北 潔¹、原田 繁春²

1 東京大学、2 京都工芸繊維大学

WHO は Neglected Tropical Diseases(NTDs) として制圧すべき感染症の一つにトリパノソーマ症を掲げており、新規抗トリパノソーマ薬の開発が急務となっている。我々はこのような国際的な要請に基づいて、基礎研究の成果を実際に結実させ、科学先進国としてわが国から発信を考えてきた。そこですでに化学療法剤の標的としての有効性を明確にしているトリパノソーマ原虫の核酸および細胞内レドックス調節パスウェイに関与する酵素群をターゲットとして立体構造を明らかにし、その情報に基づいて特異的な阻害剤の分子設計を行い、さらに候補化合物の合成と構造活性相関を通して、実用化に向けてのリード化合物を見出す事を目的として研究を進めている。本シンポジウムでは3種の酵素に焦点を絞り、現在の成果を報告する。

多くの寄生虫は低酸素の宿主体内の環境に生息しているが、その中で酸素を用いずに ATP を合成する事のできる「フマル酸呼吸」の重要性が明らかになりつつある。この系の末端酸化酵素である「キノール-フマル酸還元酵素(複合体 II)」の結晶を回虫ミトコンドリアより得、特異的阻害剤であるフルトラニルとその誘導体の共結晶解析から選択性が 20,000 倍を超える新規阻害剤を見出す事ができた。さらに同様の共結晶解析からアメリカ型トリパノソーマ *Trypanosoma cruzi* の「ジヒドロオロト酸脱水素酵素」について結合部位を押し広げる阻害剤を見出し、実際に原虫の増殖を抑える化合物を得る事ができた。そしてつい最近、アフリカ睡眠病の病原体 *T. brucei* ミトコンドリアの「シアン耐性酸化酵素(Trypanosome Alternative Oxidase)」の結晶化を初めて行ない、特異的阻害剤で実用化をめざしているアスコフラノンの結合様式を明らかにする事ができた。

以上の成果はわが国の誇る放射光施設による所が極めて大きく、日本からの真の国際貢献に繋げて行きたい。