

メカニズムに基づいた共有結合性ノイラミニダーゼ阻害剤

化合物あるいはその代謝物が共有結合性を持つことは、直接的な組織へのダメージ、タンパク質のハプテン化等の懸念により医薬品開発において危険因子とみなされている。しかし、アスピリンをはじめとして、オメプラゾール、クロピドグレル等、その作用メカニズムに共有結合を利用していることが後になって判明した医薬品は多い。また、近年の立体構造解析の進歩により、共有結合性阻害剤の強力な薬効と効果の持続性というメリットを活かしつつ、標的に対する高い選択性を示す化合物を意図的にデザインすることが可能になってきた。¹⁾

ノイラミニダーゼ(NA)はインフルエンザウイルスの増殖過程において、感染細胞からのウイルスの放出に必須の酵素であり、その反応メカニズムに共有結合が関与することが知られている。²⁾ 本稿では、この共有結合性メカニズムを利用した新しいNA阻害剤について紹介したい。³⁾

KimらはNAに共有結合する化合物を検討し、2,3-ジフルオロシアル酸(DFSA, 図1(1))を見いだした。³⁾ LC/MS-MSを用いた解析の結果から、NAの活性中心に存在するチロシン残基Y406に1が共有結合していることが分かった(図2)。

NA阻害薬としてはザナミビル、オセルタミビルが知られている。それぞれシアル酸のC4位に

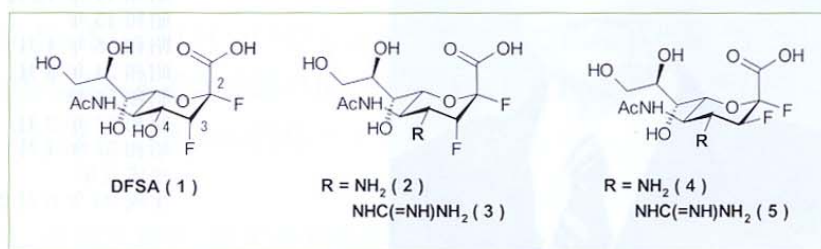


図1 DFSA および誘導体の構造式

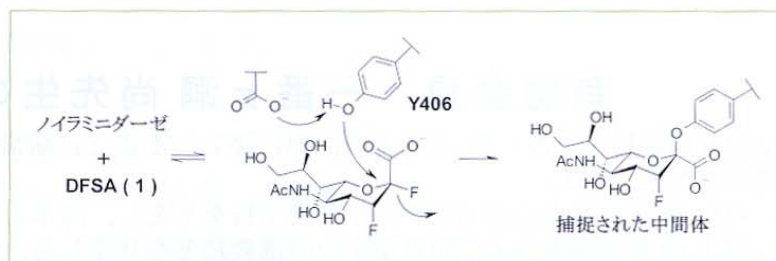


図2 DFSAによるノイラミニダーゼの阻害メカニズム

相当する部分にカチオン性側鎖を有していることから、1のC4位にアミノ基(2, 4)、グアニジル基(3, 5)を導入することでNAに対する親和性が向上できると推定された。また、3, 5との比較により、C3位フッ素原子の立体化学が阻害挙動に及ぼす効果を検証した。

図1の5化合物について、NAの不活性化および再活性化の反応速度を測定した。化合物とタンパク質の親和性、反応性、共有結合の強度等によってこれらの値は変化し、有効性や選択性の指標となる。結果、C3位のエカトリアルがフッ素原子の化合物は不活性化、再活性化とも加速し、C4位がグアニジル基の化合物は再活性化を遅くさせることに、特に効果を示した。

次に、ザナミビル、オセルタミビルとIC₅₀を比較した。C3位エカトリアルフッ素体、C4位グアニジン体が優れている傾向が見ら

れ、5はザナミビル、オセルタミビルに匹敵するNAの阻害効果を示した。さらに、共有結合による阻害という新規メカニズムを反映し、ザナミビルおよびオセルタミビル耐性株に対しても強い阻害効果を示した。5は細胞系および*in vivo*試験における有効性も確認され、ヒトNAに対する阻害および化合物由来の毒性は観察されなかった。

本化合物は、NAに対する選択性を有する共有結合性阻害剤として優れた効果を示した。より詳細なリスク・ベネフィットの評価は今後の試験が待たれるが、ターゲット選択的な共有結合性阻害剤の1つの成功例であり、今後この分野の広がりが期待される。

1) Singh J. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 10, 307-317 (2011).

2) Watts A. G. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 7532-7533 (2003).

3) Kim J. H. *et al.*, *Science*, 340, 71-75 (2013).

(日本たばこ産業(株)医薬総合研究所研究員)