

2. 二核亜鉛錯体型 CXCR4 アンタゴニストの構造活性相関研究

○尾崎太郎^{1,2}、田中智博¹、鳴海哲夫¹、新井啓之^{1,2}、大橋南美¹、
橋本知恵^{1,2}、野村 渉¹、村上 努³、玉村啓和^{1,2}、

¹東京医歯大・生材研、²東京医歯大・疾患生命研、³国立感染研・エイズ研セ

第 54 回日本薬学会関東支部大会. 東京, 2010 年 10 月 2 日.

【目的】ケモカイン受容体 CXCR4 は、HIV 感染症、がん転移、関節リウマチ等の疾患に関わる創薬ターゲットである。そこで、我々は低分子 CXCR4 アンタゴニストである AMD3100 や二核亜鉛錯体をリード化合物とした非ペプチド性 CXCR4 アンタゴニストの創製を目指した。

【方法】パラおよびメタキシレンテンプレートに大環状アミン及び dipicolylamine などの種々の配位子を導入した化合物群を合成し、それら化合物の CXCR4 結合活性及び抗 HIV 活性を評価した。さらに、これらの化合物に金属イオンを作用させた時の活性の変化についても評価した。

【結果・考察】いくつかの化合物において強い CXCR4 結合活性が見られた。また、これらの化合物は金属イオンに配位することで顕著な結合活性の上昇を示した。さらに、金属の配位様式の違いによって、結合活性が大きく変化することが明らかになった。本研究の結果は、新規低分子 CXCR4 アンタゴニストの開発において有用な知見を与えるものである。