

耐性マラリアに於ける耐性解除と血中グルタチオン量の変化

宮田 善之¹ 小林 正規² 長 由美子³ 瀧野 晃一³ 佐藤 容子³
引間 有香³ 高柳 弘明⁴ 竹内 勤² 長瀬 博³

ポーラ化成工業株式会社 横浜研究所¹ 慶應義塾大学 医学部 熱帯医学寄生虫学教室²
北里大学 薬学部 生命薬化学教室³ 成蹊大学 工学部⁴

マラリアのクロロキン耐性株の拡大は、マラリア制圧の大きな障害となっており、その早急な克服が望まれている。この耐性克服の1つの戦略として、マラリアの耐性を解除し、クロロキンなどの従来からのマラリア治療薬に対する原虫の感受性を高めることがある。マラリアにおける耐性発現には、ATP作動性トランスポーターが関与していることが知られており、我々はそのATP作動性トランスポーターを阻害することにより、耐性株のクロロキンに対する感受性を高められることを見出している。このような耐性解除作用を発現する化合物として、我々が有望視しているのは、ジベンゾスベラニルピペラジン誘導体である。これは、マラリアの耐性を解除しながら、ベラパミルや三環系化合物のような循環器や中枢への作用が低いためである。その意味で、マラリア耐性関連のATP作動性トランスポーターの特異的な阻害作用を、このジベンゾスベラニルピペラジン誘導体が有していることが推測される。今回は、このジベンゾスベラニルピペラジン誘導体の阻害するATP作動性トランスポーターを特定する為の一環として、グルタチオン生合成に対する、ジベンゾスベラニルピペラジン誘導体(D67)の作用を検討した。これまでに、耐性マラリアに於いては、グルタチオンの生合成が亢進されていることが報告されており、マラリアの耐性発現には、SG-X等のチオール関連のATP作動性トランスポーターが関与していることが示唆されている。我々の検討では、耐性株、感受性株に係わらず、感染状態に於いてはSHの生合成が亢進しており、クロロキン或いはジベンゾスベラニルピペラジン誘導体の投与によってSHの生合成が抑制されることが確認された。特に、SHの亢進、薬剤の投与に於ける抑制は血漿中よりも血球中に於いての方が顕著であることは、チオール関連のATP作動性トランスポーターが、薬効発現及び薬剤耐性重要な役割を担っていることが推察される。

An investigation of the relationship between release from chloroquine resistance and blood GSH levels

YOSHIYUKI MIYATA

POLA Chemical Industries, Inc., Yokohama, Japan