

耐性マラリアに対する耐性解除剤の効果発現への母核構造の影響

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

北里大学 薬学部 生命薬化学教室¹ 慶應義塾大学 医学部 熱帯医学寄生虫学教室²
ポーラ化成工業株式会社横浜研究所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。このような耐性解除作用を有する化合物として、我々は、A（芳香族を側鎖）- ピペラジン - B（脂肪族の側鎖）と言う構造を取るピペラジン誘導體類を既に見出している。これらの内、Aの側鎖がジフェニルメチル基である、ジフェニルメチルピペラジン類は、Bの側鎖に芳香族の置換基が存在した場合には、カルシウム拮抗作用などの他の生理活性を発現し、耐性解除剤として適さないことも見出している。このことは耐性解除剤に於いてA側鎖とピペラジンの作る母核が耐性解除作用と副作用に大きな影響を与えていることを意味し、この部分の構造変換の検討がドラッグデザイン上、非常に重要であることを意味する。このような状況を踏まえて、今回我々は、化合物の構造変換による最適化検討を目指して、Aの芳香族側鎖構造の耐性解除作用への影響を検討した。Aの側鎖としては、ジフェニルアセチル基、ジフェニルメチル基及びジベンゾスベラニル基を検討した。結果としては、B部分を除いたジフェニルアセチルピペラジン、ジフェニルメチルピペラジン及びジベンゾスベラニルピペラジンの何れにも耐性解除作用を認めた。しかしその作用は、B側鎖を導入したものより弱いものであった。又、ジベンゾスベラニルピペラジンに、B側鎖に代えてA側鎖であるジベンゾスベラニル基を導入した、1, 4 - ビス（ジベンゾスベラニル）ピペラジンには耐性解除作用は認められなかった。更に、A側鎖を除いたイソプロペニルピペラジン、1, 4 - ジイソプロペニルピペラジンについても、殆ど耐性解除作用は認められなかった。これより、耐性解除作用の発現には、A（芳香族を側鎖）- ピペラジン - B（脂肪族の側鎖）の構造を取ることが必須であり、A部分、B部分のそれぞれが耐性解除効果発現において独立した作用を担っていることが推察される。

Structure-effect relationships of mother moieties in drug-resistance releasing compounds on the chloroquine resistant mouse malaria

YUMIKO OSA

School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato Univ, Tokyo, Japan