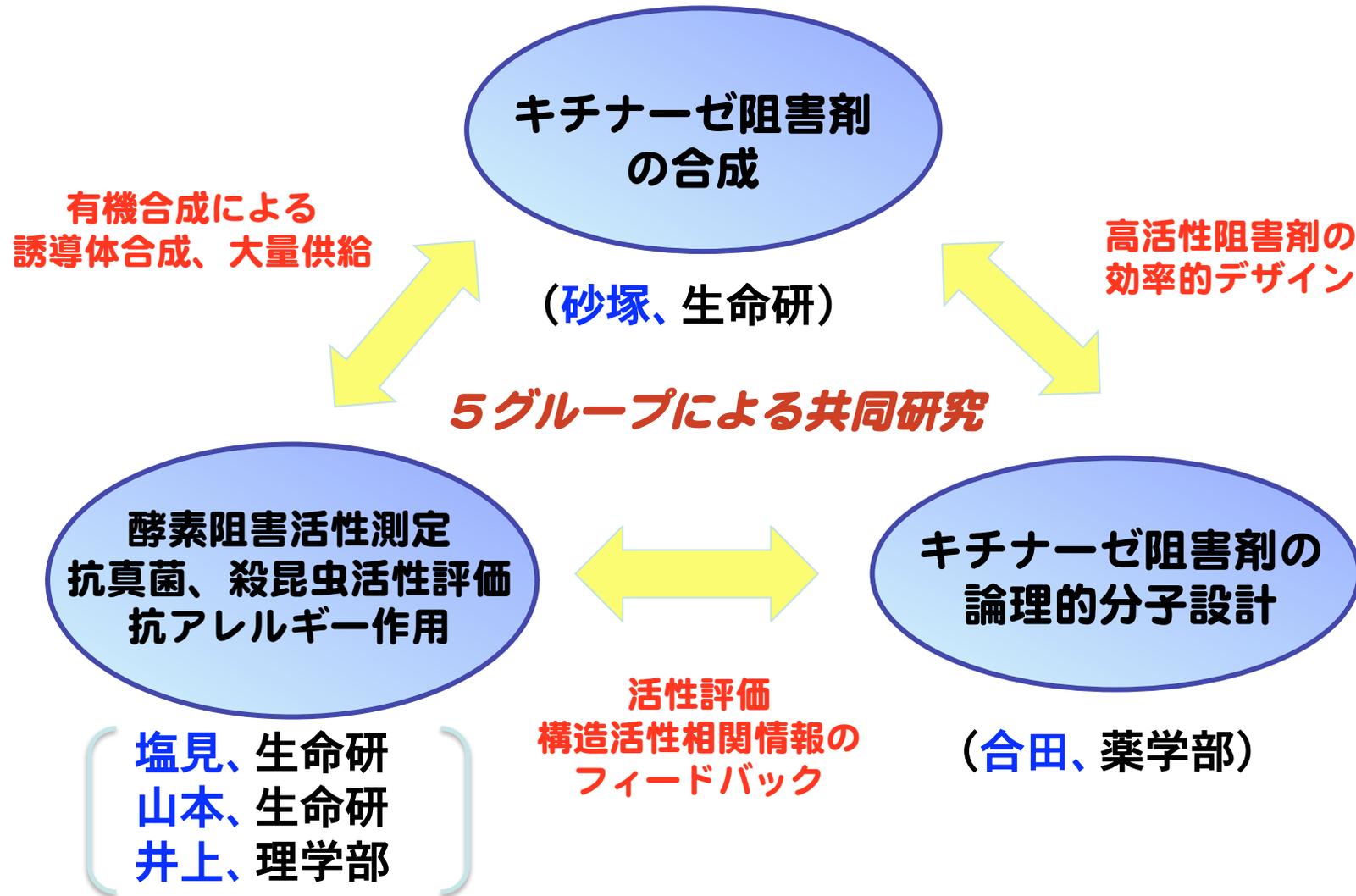


新規抗真菌、抗昆虫、抗アレルギー薬開発 を指向したキチナーゼ阻害剤の創製研究

研究項目

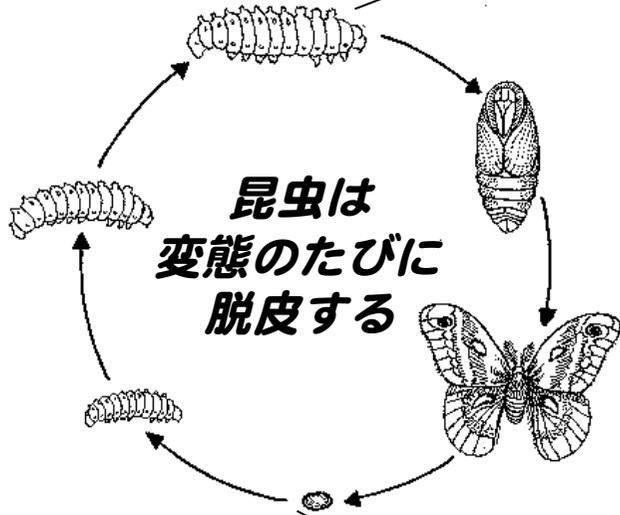
1. 強力なキチナーゼ阻害剤の創製研究
担当：砂塚、廣瀬（北里生命科学研究所）
2. キチナーゼ阻害剤の論理的分子設計研究
担当：合田、広野（薬学部）
3. 酵素阻害活性評価、抗昆虫、抗真菌活性評価研究
担当：塩見、森（北里生命科学研究所）
4. 様々なキチナーゼの精製、酵素阻害活性評価研究
担当：山本（元・基礎研究所）
5. キチナーゼ阻害剤による抗アレルギー作用の解析と評価研究
担当：井上、服部（理学部）（敬称略）

新規抗真菌、抗昆虫、抗アレルギー薬開発を指向した キチナーゼ阻害剤の創製研究チーム体制



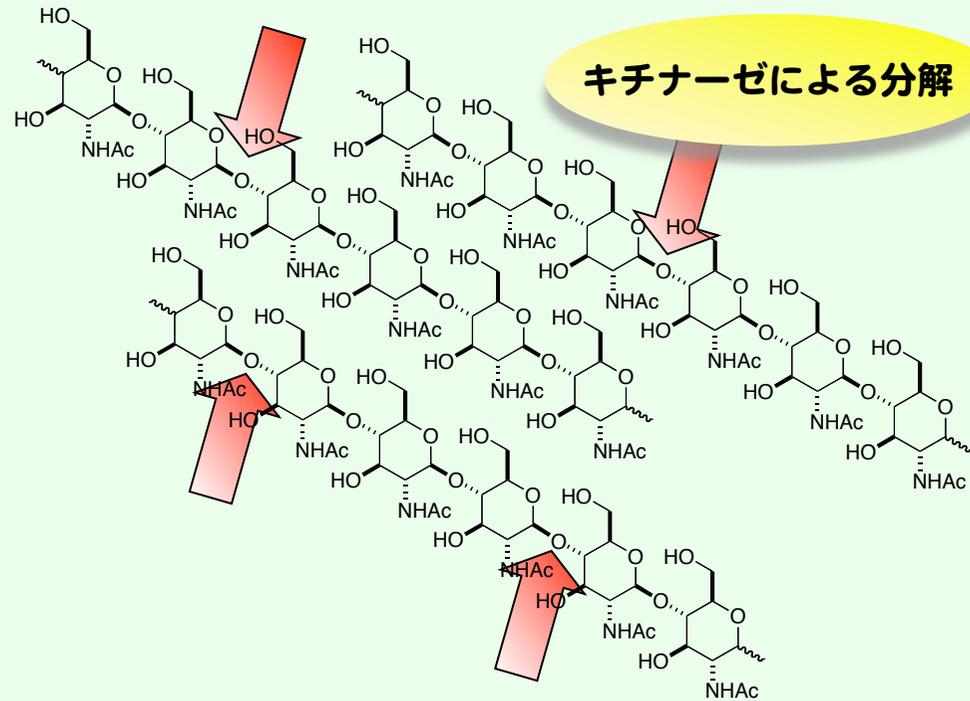
(1) 昆虫とキチン、キチナーゼ

★ キチン合成と分解を繰り返す



〈昆虫の表皮〉

キチン質
Nアセチルグルコサミン重合体



キチン分解を阻害すると...

脱皮不全

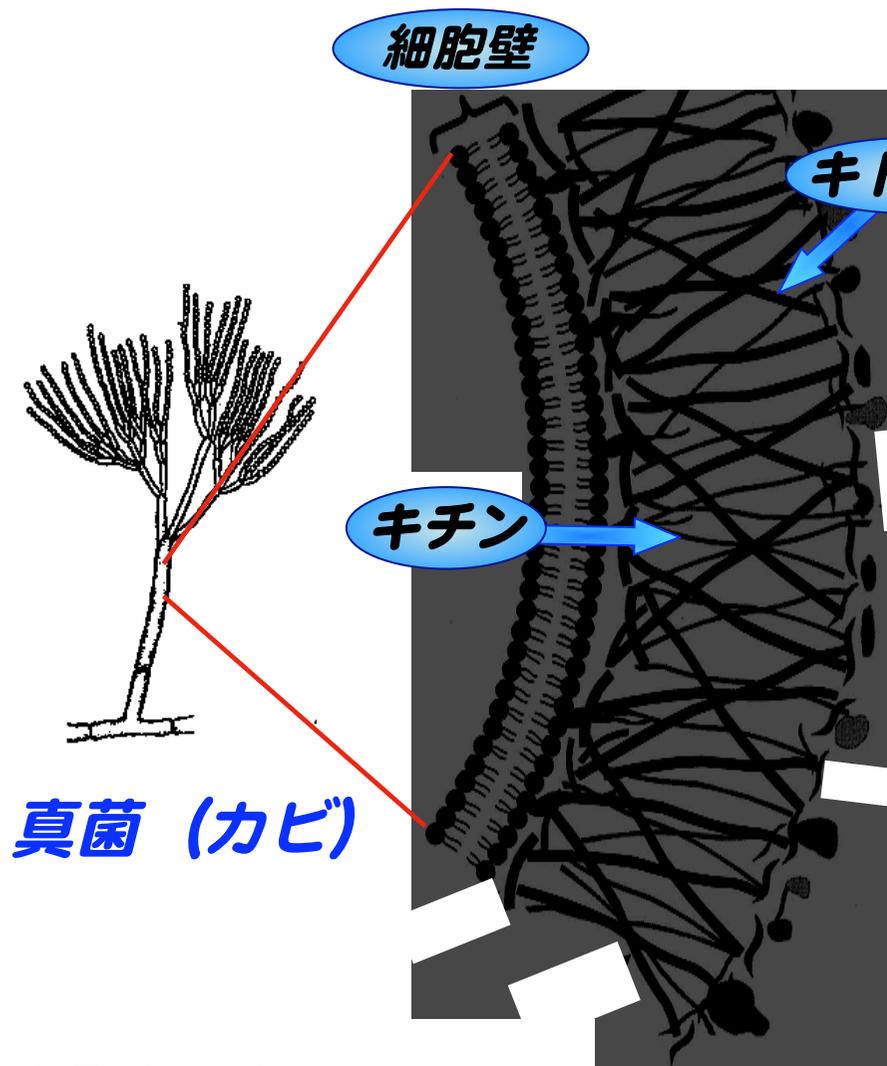
昆虫成長制御剤 (IGR)

キチナーゼ阻害剤は環境調和型害虫防除剤として期待される

(2) 真菌とキチン、キチナーゼ

真菌細胞壁：

キトサン、キチンなどの多糖類で構成される



真菌 (カビ)

ポリオキシシン：

キチン合成を阻害する。現在
抗真菌剤として使用されている

キチナーゼによるキチンの分解、
キチンシンターゼによる合成を
繰り返しながら増殖する

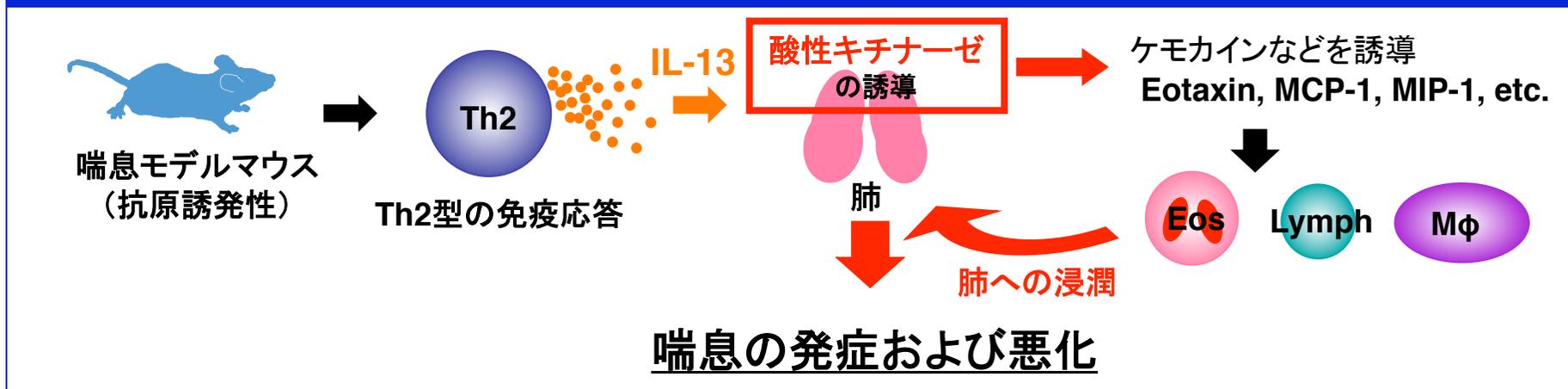


キチナーゼを阻害することで
真菌の増殖を抑えることができる

キチナーゼ阻害剤は**新規抗真菌剤**
として期待される

(3) 喘息とヒト酸性キチナーゼ

ヒト酸性キチナーゼの喘息への関与 (Science, 304, 1678-1682, 2004)

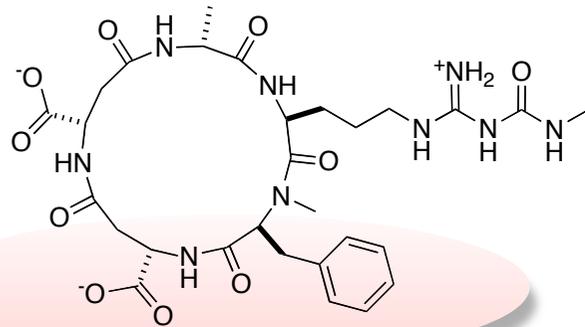


- 抗原を感作させた喘息モデルマウスはTh2型の免疫応答を示し、肺や気管支において特徴的な炎症症状を示す。Th2細胞が産生するIL-13によって、肺で酸性キチナーゼが誘導され、この酸性キチナーゼがケモカインなどを誘導することで、好酸球をはじめとする炎症性細胞が肺へ浸潤し、喘息の発症および悪化に至る。そして酸性キチナーゼを阻害することで炎症を抑制した。

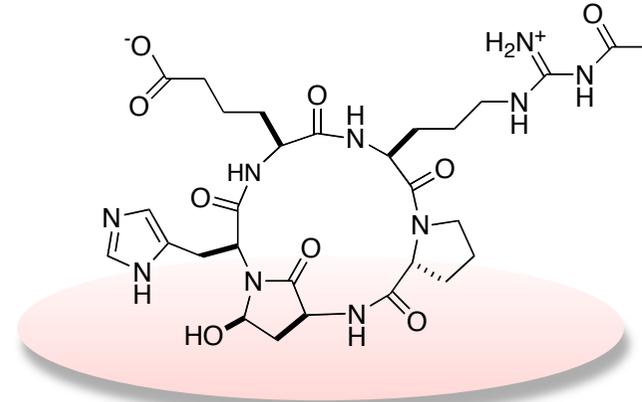
ヒト酸性キチナーゼ阻害剤は喘息治療薬として期待される

アージフィン、アーガジン

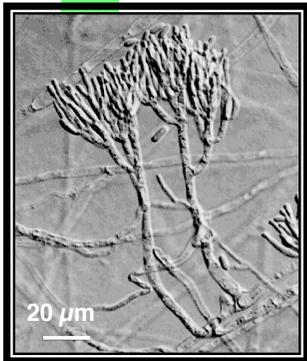
糸状菌培養液より単離した
新規キチナーゼ阻害剤



アージフィン
argifin



アーガジン
argadin



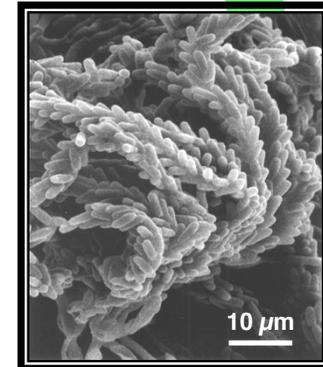
Gliocladium sp. FTD-0668
ミクロネシアのポナペ島土壌

- ★ 異常アミノ酸を含む環状ペプチド
- ★ アルギニン残基の修飾

昆虫キチナーゼ阻害活性 IC₅₀

アージフィン 5.0 μM

アーガジン 0.042 μM



Clonostachys sp. FO-7314
伊豆大島土壌

ゴキブリの脱皮を阻害

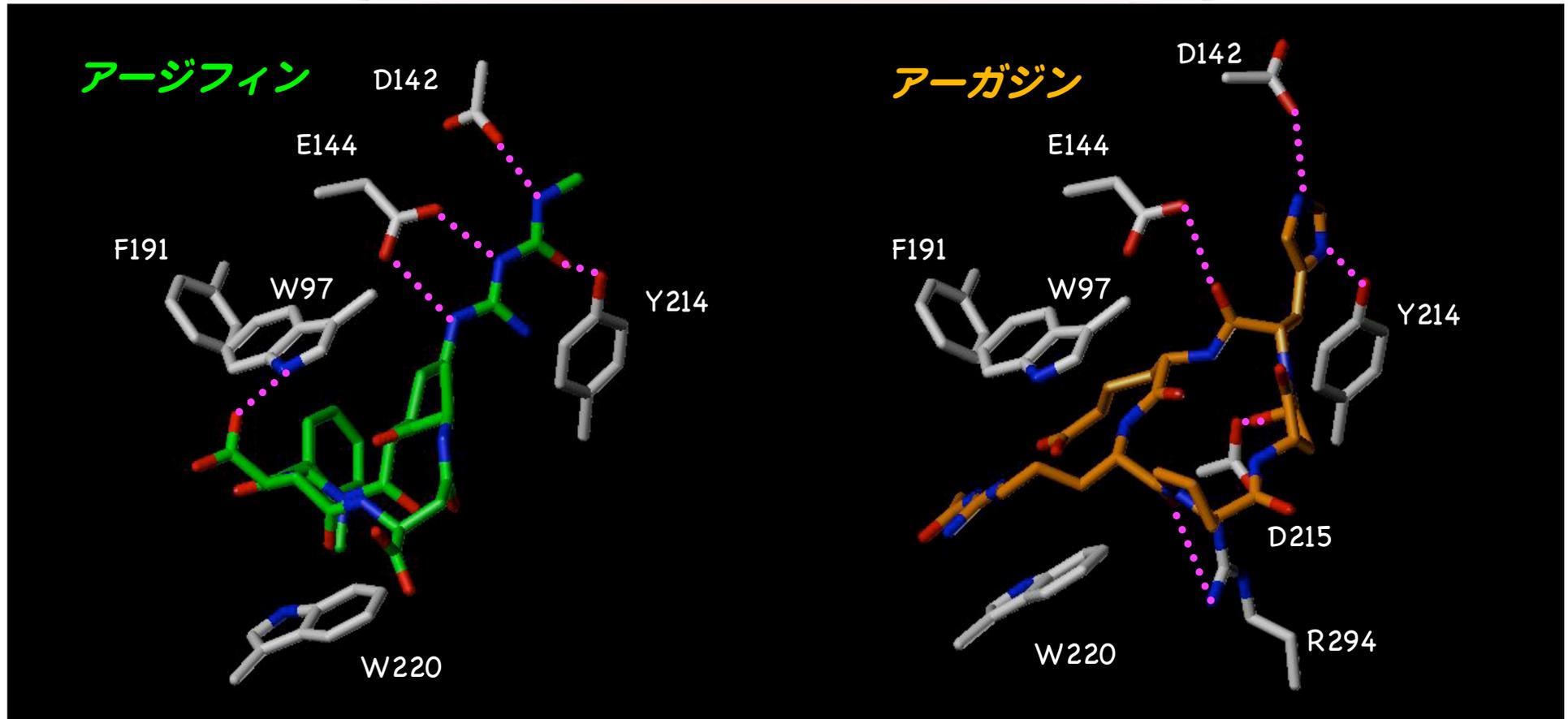
十分な殺虫効果を示した

[K. Shiomi, S. Omura et al., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 2141.](#)

[K. Shiomi, S. Omura et al., Chem. Pharm. Bull. 2000 48, 1442.](#)

アージフィン、アーガジンと バクテリアキチナーゼの共結晶X線構造解析

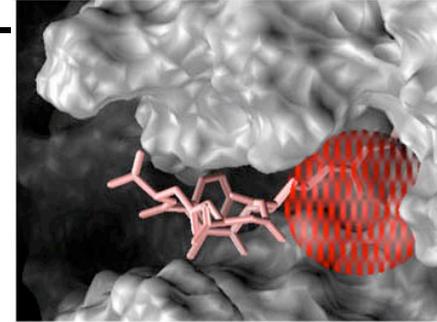
阻害のメカニズムが明らかに。ペプチド化合物により糖分解酵素を阻害。



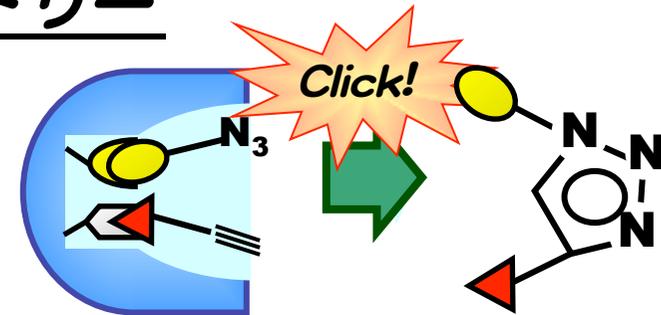
データを元に吸収性の向上を指向したドラッグデザイン

ドラッグデザイン戦略

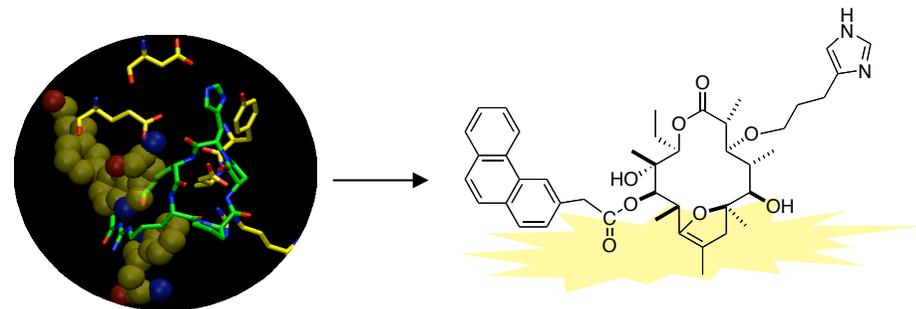
1. 分子設計によるアージフィンの改良



2. アージフィンをもとにした in situクリックケミストリー

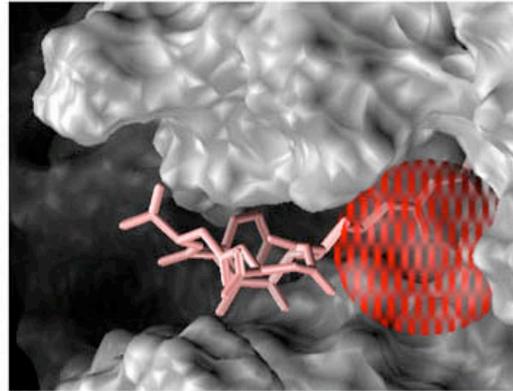


3. アーガジンの阻害機構を模倣した新骨格の設計



1. 分子設計によるアージフィンの改良

バクテリアキチナーゼとアージフィンの結合様式

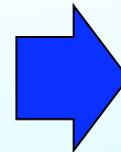


疎水性ポケットが存在

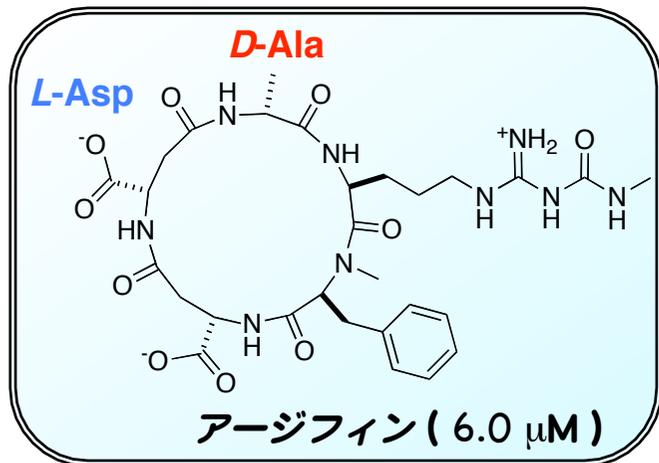
〰〰 **嵩高い** 〰〰

あるいは アミノ酸、官能基の導入

〰〰 **芳香族** 〰〰

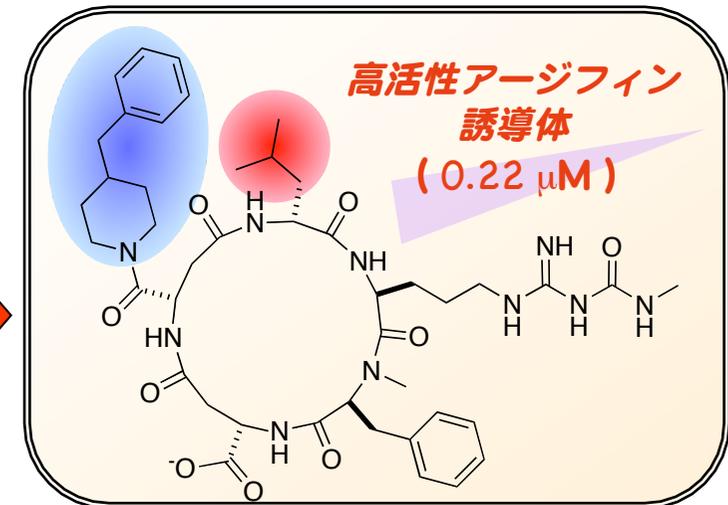


ファンデルワールス力の上昇
キチナーゼ阻害活性の上昇が予想



ドラッグデザイン

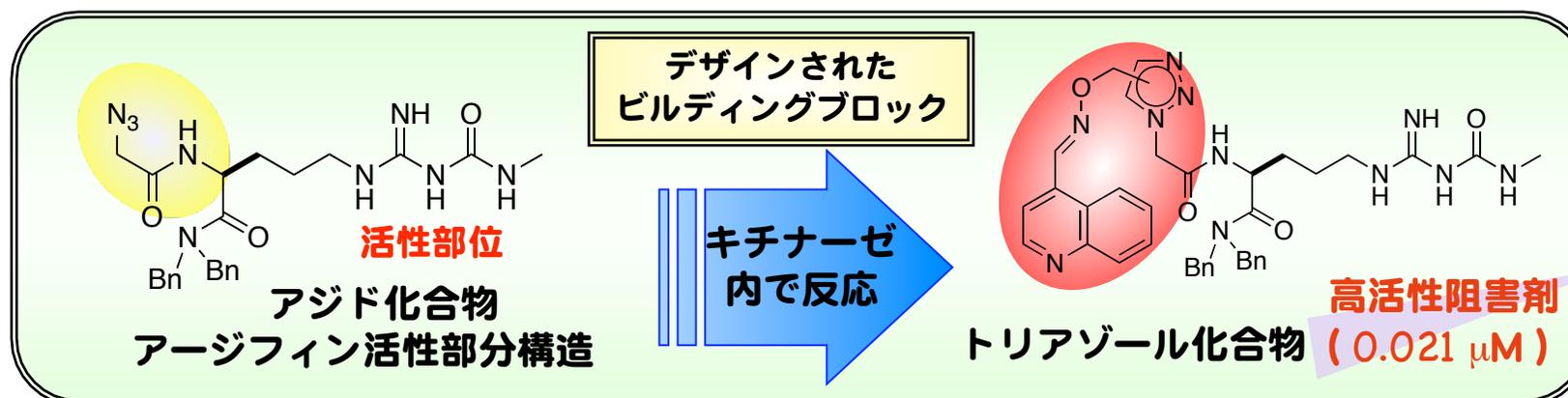
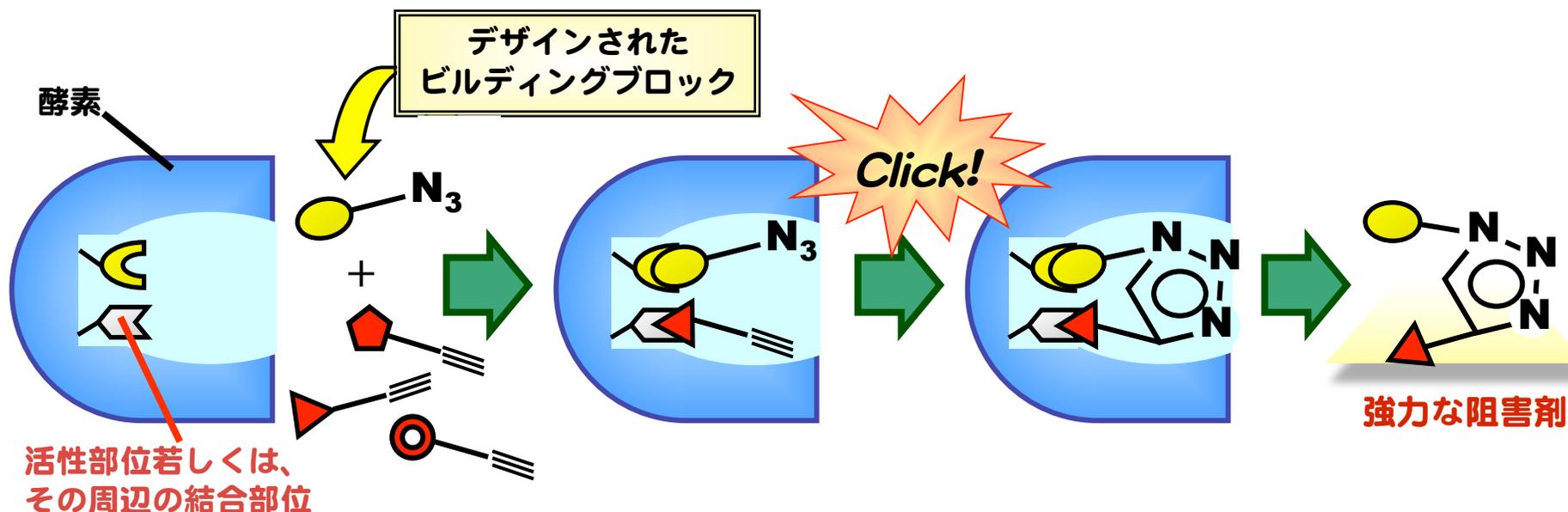
誘導体合成



[H. Gouda, T. Sunazuka, et al., Bioorg Med. Chem 2008, 16, 3565.](#)

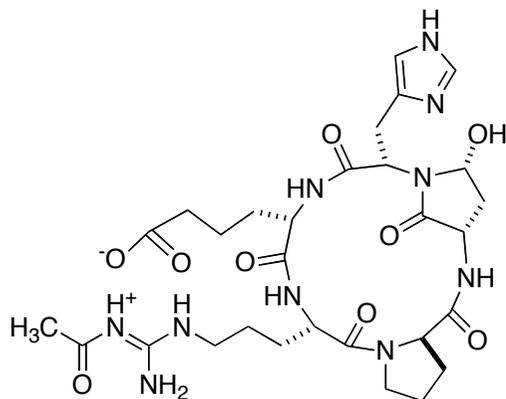
砂塚、合田担当 [T. Sunazuka, T. Hirose, H. Gouda, T. Yamamoto, K. Shiomi et al., Bioorg Med. Chem. 2009, 17, 2751.](#)

2. アージフィンをもとにした *in situ* クリックケミストリー



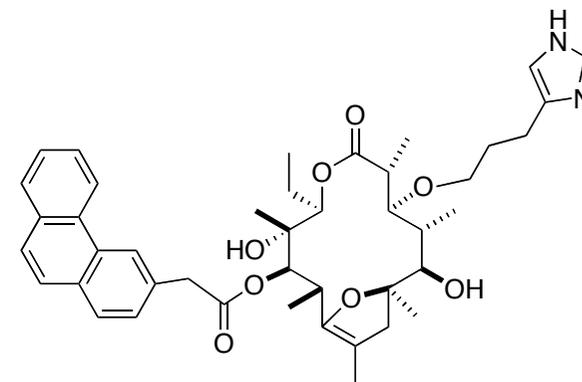
3. アーガジンの阻害機構を模倣した新骨格の設計

- ★ アーガジン阻害様式
- ★ ドッキングモデル



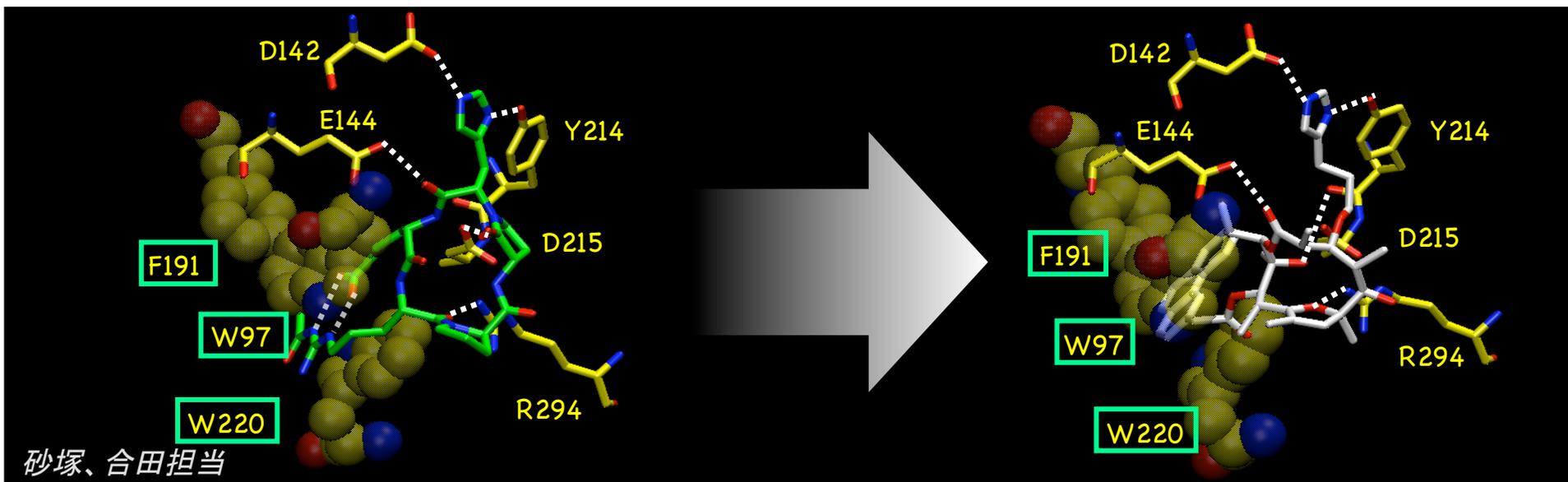
アーガジン-キチナーゼ複合体 (X線構造)

代表的抗生物質
14員環マクロライド骨格に
置き換えることが可能



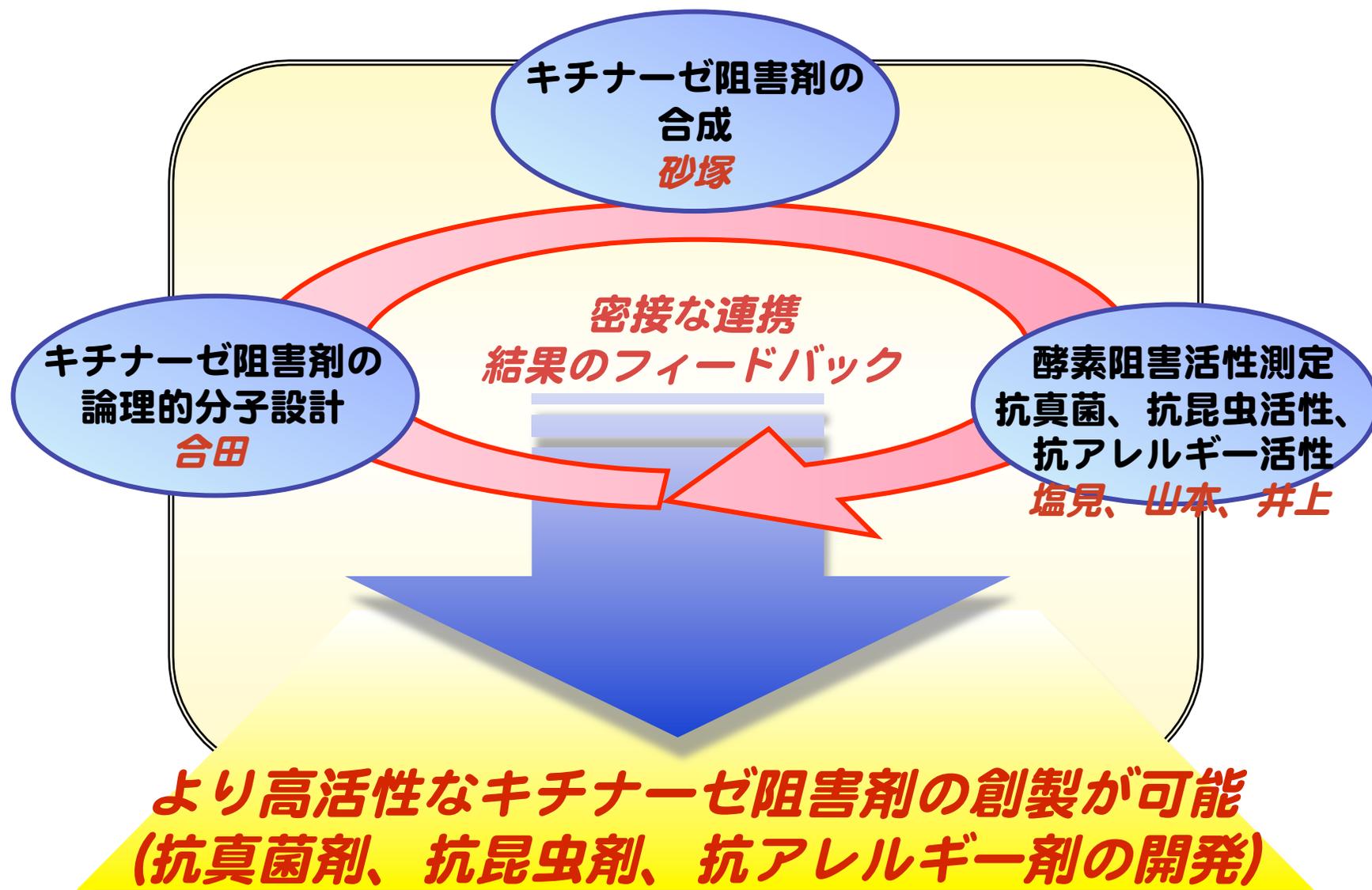
マクロライド-キチナーゼ複合体 (ドッキングモデル)

阻害活性を保持したまま
安全性、吸収性の改善が期待



結果のフィードバックサイクル

12



★ 真菌、昆虫、ヒト酸性キチナーゼの精製・結晶化 (山本、徳島大学疾患酵素研究所)