



新しい作用機序を有する有機ゲルマニウム抗インフルエンザ薬候補物質の創製研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 室蘭工業大学地域共同研究開発センター 公開日: 2019-03-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中野, 博人, 佐藤, 克行, 関, 千草 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10258/00009776

新しい作用機序を有する有機ゲルマニウム 抗インフルエンザ薬候補物質の創製研究

中野博人^{*1}, 佐藤 克行², 関 千草²

1 はじめに

有機ゲルマニウム A「3-(トリヒドロキシゲルミル)プロピオン酸：アサイゲルマニウム (Ge-132)」は免疫賦活作用を有し、安全性の確認されている水溶性のゲルマニウム化合物であり、健康食品・化粧品の原料として (株) 浅井ゲルマニウム研究所で製造販売されている。最近、共同研究者らは Ge-132 が生体内のシス-ジオール部位を有する分子を標的として相互作用し、ラクトン型錯体を形成することを明らかにした (図 1)。^{1,2)} 本研究では上記の作用機序に立脚し、ウイルス株を選ばない万能型抗インフルエンザ薬としての Ge-132 誘導体 B の創製を目指す。すべてのインフルエンザウイルスがその表面に糖鎖をもっており、その構成糖類のシス-ジオール部位に合成した Ge-132 誘導体を結合させることによりウイルス活性が失活させる。特に、Ge-132 誘導体に環状部位を構築することにより、より糖類のシス-ジオール部位と容易に結合 (脱水縮合) しラクトン型錯体 C を形成することが期待される。

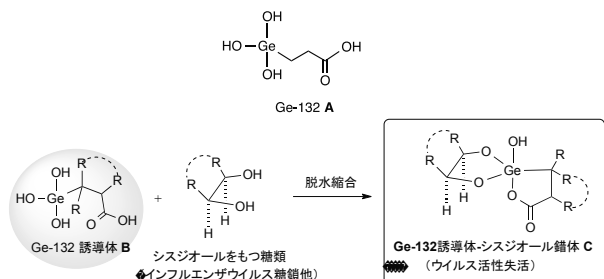


図1: The formation of Ge-132 derivative - cis-diol complex

*1: くらし環境系ユニット

*2: (株) 浅井ゲルマニウム研究所

2 結果と考察

本申請研究を進めるには、様々な Ge-132 誘導体を効率よく合成するための手法の開発が必要不可欠である。

最初に、本学申請者および共同研究者はトリクロロゲルマン 1 とアクリル酸誘導体 2, 4-11 とのヒドロゲルミネーション反応による 3-(トリクロロゲルミル)プロパン酸誘導体 (Ge-132 誘導体前駆体) 3a-i の合成を検討した (図 2)。反応は、クロロゲルマン 1 とそれぞれ対応する鎖状または環状構造を有するアクリル酸誘導体 2-11 とを用いて行われた。その結果、目的の付加体 3a-i を良好な収率で合成することに成功した。

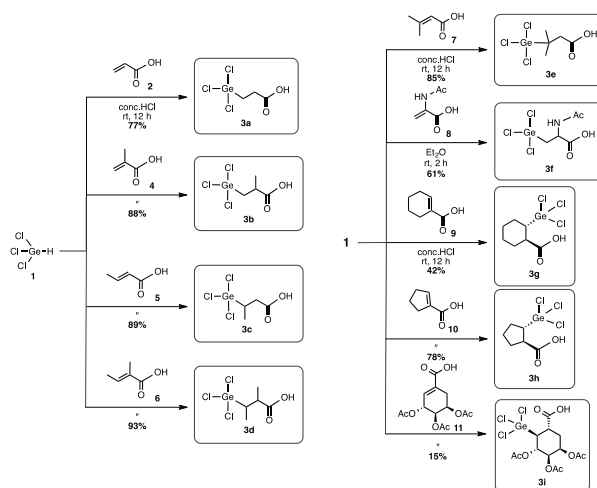
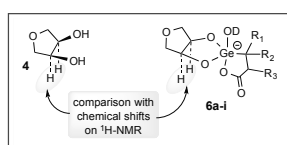
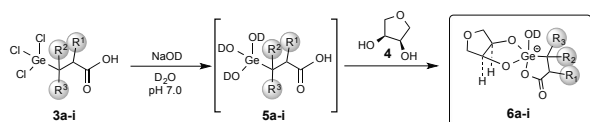


図2: Hydrogermylation of 1 with 2, 4-11

次に、得られた Ge-132 誘導体 3a-i のシス-ジオール部位をもつ化合物との錯体形成能の評価を行った (表 1)。合成した付加体 3a-i と重水酸化ナトリウム

との置換反応を、重水中 pH7 付近条件下で行い、付加体 **3a-i** のクロロ基が重水酸基で置換された Ge-132 誘導体 **5a-i** を合成した。得られた **5a-i** は単離精製することなく、糖類と同様のシス-ジオール部位含有分子である化合物 **4** と反応させ、それぞれ対応するシス-ジオール錯体 **6a-i** に変換後、それらの ¹H-NMR 解析により、錯体形成能を評価した。その結果、Ge-132 **5a** に比べて、Ge-132 誘導体 **5g** および **5h** を用いたとき、どちらにおいても錯体形成能の向上が見られた (entries 7,8)。特に 6 員環構造を有する **5g** を用いた場合、錯体形成能は 83% と最も大きく向上した (entry 7)。これらの結果から、合成した環状構造を有する Ge-132 誘導体が優れた抗インフルエンザ活性を有することが期待される。

表 1: Formations of Ge-132 derivative-cis-diol complexes



entry	deriv. 5	R ¹	R ²	R ³	product 6	forming ability (%) ^a
1	a	H	H	H	a	58
2	b	CH ₃	H	H	b	67
3	c	H	CH ₃	H	c	60
4	d	CH ₃	CH ₃	H	d	70
5	e	H	CH ₃	CH ₃	e	78
6	f	NHAc	H	H	f	60
7	g	[Cyclohexane ring]		H	g	83
8	h	[Cyclopentane ring]		H	h	78
9	i	[Cyclohexane ring with OAc groups]		H	i	44

^aDetermined by ¹H-NMR

合成した Ge-132 誘導体をインフルエンザウイルスと反応させ、その抗ウイルス活性スクリーニングを実施する。ウイルス活性評価は以下の方法 (A および B) により実施する。

A. ウイルス不活化確認: 合成された化合物の 50% 組織培養感染量 (TCID₅₀) を Behrens- Karberb 法によって算出、ウイルス力価により抗ウイルス性を評価する。

B. ウイルス増殖抑制確認: インフルエンザウイルス株を接種した MDCK 細胞培養液に被験物質 (各化合物) を添加し、ウイルス力価 (TCID₅₀) によりウイルス増殖抑制効果を評価する。評価で良好な抗ウイルス性を有す化合物は、MDCK 細胞を用いて細胞傷害性を LDH assay により確認する。

現在、上記試験法により抗ウイルス活性試験を検討中である。

抗ウイルス活性試験と並行して同様の錯体形成メカニズムでの Ge-132 誘導体と糖鎖のシス-ジオール部位との反応によって活性の発現が期待される痛みの抑制作用についても検討した。すなわち、Ge-132 誘導体が痛みのシグナルとして体内で働く ATP の adenosine 構造部位のシス-ジオールとラクトン型錯体を形成することにより 痛みを抑制することが期待される。

痛み抑制機能の評価は、以下の評価法を用いて行った。

ADA 酵素反応阻害作用評価: adenosine を ADA 酵素 (アデノシンデアミナーゼ酵素) によって inosine に変換する ADA 酵素反応における Ge-132 誘導体の反応阻害作用を評価する。

評価に用いる Ge-132 誘導体として、鎖状型のモデル化合物である **3a** (**5a**)、さらに錯体形成試験において良好な錯体形成能を示した 6 員環の環状構造を有する **3g** (**5g**) および 5 員環の環状構造を有する **3h** (**5h**) を選択し、それら化合物の評価を行った (表 1)。その結果、6 員環構造を有する **3g** (**5g**) および 5 員環構造を有する **3h** (**5h**) において、モデル化合物である鎖状構造を有する **3a** (**5a**) よりも優れた ADA 酵素反応阻害作用が確認された。

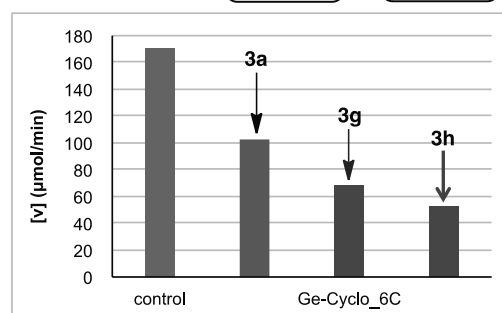
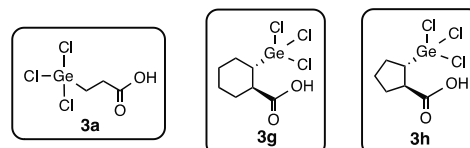


図3. The inhibitory activity of Ge-132 derivatives to ADA enzyme reaction

3 おわりに

新しい作用機序を有する有機ゲルマニウム抗インフルエンザ薬候補物質の創製を目的として、これまで報告例のない環状構造を有する Ge-132 誘導体の創製を行い、それらの抗ウイルス活性試験および痛み抑制作用の指標となる抗 ADA 酵素反応阻害作用試験を行った。その結果、抗ウイルス活性試験は現在実施

中ではあるが、抗 ADA 酵素反応阻害作用試験において、Ge-132 誘導体である 6 員環構造を有する **3g (5g)** および 5 員環構造を有する **3h (5h)** が従来の鎖状構造を有する Ge-132 **3a (5a)** に比較し、ATP の adenosine 構造部位のシス-ジオールと優れた相互作用を示すことが明らかとなった。

新規 Ge-132 誘導体の合成法の開発およびその抗 ADA 酵素反応阻害作用試験の研究結果は、特許出願された。³⁾

文献

- (1) T. Nakamura, Y. Shimada, T. Takeda, K. Sato, M. Akiba, H. Fukaya. *Future Med Chem.* **2015**, 7(10), 1233-1246.
- (2) Y. Shimada, K. Sato, Y. Tokuji, T. Nakamura. *Carbohydr. Res.* **2015**, 407, 10-15 (2015).
- (3) 発明名称: 新規有機ゲルマニウム化合物及びこれを含む鎮痛剤, 出願番号: 2017-242584, 出願日: 2017 年 12 月 19 日