

葉酸代謝を標的とした選択的抗マラリア剤の開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-05-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tanaka, Motohiro メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00065977

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



葉酸代謝を標的とした選択的抗マラリア剤の開発

Research Project

All

Project/Area Number

09270209

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

Allocation Type

Single-year Grants

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

田中 基裕 金沢大学, がん研究所, 助教授 (60197481)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

佐々木 琢磨 金沢大学, がん研究所, 教授 (90109976)

Project Period (FY)

1997

Project Status

Completed (Fiscal Year 1997)

Budget Amount *help

¥1,500,000 (Direct Cost: ¥1,500,000)

Fiscal Year 1997: ¥1,500,000 (Direct Cost: ¥1,500,000)

Keywords

抗マラリア剤 / 選択毒性 / ピラソロピラジン化合物

Research Abstract

マラリア原虫とは乳類細胞との間に有為な選択毒性を有する新しいマラリア治療薬の創製を目的として、既存の抗マラリア剤とは異なった基本骨格を持つ化合物の抗マラリア作用とその作用機構を明らかにすることにより、マラリア制圧に真に有効な薬剤開発のためのリード化合物の創製を目指し本研究を行った。葉酸合成系阻害剤ピリメサミンは、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)に特異的に結合し基質と競合的に結合することによって酵素活性を阻害するという、作用機構の明らかな抗マラリア薬の一つである。従って、DHFRの阻害は抗マラリア薬開発のための一つの分子標的と考えられる。我々は、新規葉酸代謝拮抗剤の創製を目的として、葉酸のプテロイン酸を構成するプテリジン骨格の代わりにピラソロピラジン(1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazine)環を基本骨格にもつ種々の化合物を合成し、ヒト由来のKB細胞と熱帯熱マラリア原虫(Plasmodium falciparum)との間の選択毒性を検討した。今回合成した化合物のうち、基本骨格のピラソロピラジン環の5-位の置換体の中に高い選択毒性を示す化合物が

見いだされた。特に、5-位にクロロ基を有する化合物は50倍の、また5-位にp-ブロモフェニル基を有する化合物は240倍の選択毒性を示した。ピラゾロピラジン環を基本骨格にもつ化合物の生体での役割は不明な点が多いが、ピラゾロピラジン誘導体は選択的抗マラリア剤のリード化合物となることが示唆された。

Report (1 results)

1997 Annual Research Report

Research Products (5 results)

All Other

All Publications (5 results)

- [Publications] Obata,T et al.: "Development and biochemical characterization of a 1-(2-C-cyano-2-deoxy-B-D-avabiro-pentofuranocyl)cytosive(CNDAC)-resisrant uariaut of human tihrosoucoven" Carcer Letters. 123. 53-61 (1998) ▼
- [Publications] Ohta,Y et al.: "Inhibitium of lympha nete metastasis by an anti-angiogenic asent TNP-470" British Journal of Carcer. 75. 512-515 (1997) ▼
- [Publications] Tabata,S et al: "Autitumor mechanisms of 3'-ethynyluridine and 3'-dthyrylcytidinl as RNAsyuthesis inhibitors" Carcer Letters. 116. 225-231 (1997) ▼
- [Publications] Ohta,Y et al.: "Relativaship between microlymphatic vessel density with in tuwors and lymph node metastasis" Oucology Reports. 4. 549-555 (1997) ▼
- [Publications] Arisawa.M et al.: "Cytotoxic prineiples from Chrysosplearium fragelliterum" International Journal of Pharmacogmosy. 35. 141-143 (1997) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-09270209/>

Published: 1997-03-31 Modified: 2016-04-21