

ロダシアニンの蛍光特性を利用する抗マラリア活性発現機構の解析

盛崎大貴

マラリアは *Plasmodium* 属の原虫により引き起こされる寄生虫感染症である。マラリアの感染者は熱帯地方を中心に数億人に及び、毎年数百万人がマラリアにより命を落としている。残念ながらマラリアに対するワクチンは未だ実用化されておらずクロロキンなどの化学療法剤が治療の中心となっている。しかし、現在では薬剤耐性原虫が世界中に蔓延しており、既存薬とは異なる作用機序を有する新規薬剤が強く求められている。井原らはカチオン性複素環化合物ロダシアニンが抗マラリア活性を持つことを見出している。ロダシアニンは既存の薬剤とは異なる構造を有していることからこれまでに知られていない活性発現機構を有していることが期待されるが、その詳細は全く不明である。そこでロダシアニンの活性発現機構解明を目指し研究を行った。

紹介論文

1. Syntheses and Biological Activities of Structurally Stiff Rhodacyanines as Novel Antimalarial Candidates.

Takasu, K.; Morisaki, D.; Kaiser, M.; Brun, R.; Ihara, M. (Tohoku Univ. and STI)

Heterocycles **2005**, *66*, 161-166.

2. Selective Rhodacyanine's Accumulation in Plasmodial Mitochondria Related to Growth Inhibition of Malaria Parasites

Morisaki, D.; Kim, H. S.; Inoue, H.; Terauchi, H.; Kuge, S.; Naganuma, A.; Wataya, Y.; Tokuyama, H.; Ihara, M.; Takasu, K. (Tohoku Univ. and Okayama Univ.)

Angew. Chem. Int. Ed., submitted

要旨

ロダシアニンは蛍光を有するカチオン性化合物で高い抗マラリア活性を持っている。マラリア原虫内におけるロダシアニンの挙動を蛍光顕微鏡により観察したところ、ロダシアニンはマラリア原虫の一部に局所的に集積しておりその集積が抗マラリア活性発現に重要であることがわかった。しかし、既存のロダシアニンでは蛍光が弱いため集積部位の特定には至らなかった。そこで、既存のロダシアニンより強い蛍光を持ち、低濃度でも集積観察可能な蛍光プローブを用いることで集積現象の解明を目指した。

ロダシアニン蛍光プローブに求められることは低い添加濃度でも観察可能であることと、高い抗マラリア活性を有していることの二点である。本研究では分子内で架橋し分子を剛直にすることで活性を保ったまま蛍光が強くなると考え、架橋型ロダシアニンを合成した。その結果、1/100 の濃度で原虫内での集積を蛍光観察することができるプローブを開発することに成功した。そしてこのプローブを用いることにより、ロダシアニンが膜電位差依存的に原虫のミトコンドリアに集積していることなどを明らかにした。