

講演番号：4F02-14

質疑応答日時、会場：3月21日 09:30～ ミーティングルーム F

pH 低下による塩基性両親媒性構造の減少が抗マラリア薬耐性の原因である

A decrease in cationic amphiphilic structure of antimalarial drugs by a slight drop in pH is responsible for the resistance

○上園 幸史、北川 智久、松本 惇志、寺島 一郎（東京大学）

○Yukifumi UESONO, tomohisa KITAGAWA, atsushi MATSUMOTO, ichiro TERASHIMA (The University of Tokyo)

キナクリン (QC) やクロロキン (CQ) は抗マラリア薬として開発されたが、熱帯熱マラリアなど特定の原虫には効果がなく耐性とされる。また、抗菌、抗ウイルスや免疫抑制作用も知られるが、その機構は未だに解明されていない。計算化学による構造推定と蛍光解析から、これらの薬剤にはプロトン化される窒素が2つあり、pH 上昇に伴う脱プロトン化で、親水性 (HP) 型、塩基性両親媒性薬剤 (CAD) 型、脂溶性 (LP) 型へと変化する事がわかった。HP 型 QC を形成する pH5 では出芽酵母への抗菌作用はないが、pH6 以上で抗菌作用を示し、pH 上昇に応じた CAD 型の増加で抗菌作用は指数的に増強した。pH7.5 での CAD 型 QC は酵母の膜系にも局在し、単糖取込みを非競争的に阻害して糖飢餓を誘発した。したがって、CAD 型 QC は同じ両親媒性構造の細胞膜に非特異的に作用し、単糖輸送体機能を基質認識以外の部位で阻害すると考えられる。pH による CAD 型増加に応じた指数的な抗菌作用の増強は CQ でも確認できたため、これら抗マラリア薬の薬理作用には CAD 構造が重要と結論した。QC と CQ の CAD 構造は pH7.4 からのわずかな低下で減少し、抗菌作用が大きく低下する。このため、これらの抗マラリア薬は体液の酸性化症状を伴う熱帯熱マラリアや COVID-19 肺炎患者では薬効を失い、見かけ上耐性になると考えられる。キノリン系抗マラリア薬群の pH による CAD 型の比率変化と薬剤耐性について考察する。

Quinacrine (QC) and chloroquine (CQ) have antimicrobial and antiviral activities as well as antimalarial activity, although the mechanisms remain unknown. QC increases the antimicrobial activity against yeast exponentially with a pH-dependent increase in the cationic amphiphilic drug (CAD) structure. CAD-QC localizes in the yeast membranes and induces glucose starvation by noncompetitively inhibiting glucose uptake. A logarithmic increase in antimicrobial activity with pH-dependent CAD formation was also observed for CQ, indicating that the CAD structure is crucial for its pharmacological activity. A decrease in CAD structure with a slight decrease in pH from 7.4 greatly reduced their effects; namely, these drugs would inefficiently act on falciparum malaria or COVID-19 pneumonia patients with acidosis, resulting in resistance. The decrease in CAD structure at physiological pH was not observed for quinine, primaquine, and mefloquine. Therefore, recovering normal blood pH or using pH-insensitive quinoline drugs might be effective for these infectious diseases with acidosis.

yeast, glucose transporter, structure-activity relationship

発表責任者：上園幸史 (uesono@bs.s.u-tokyo.ac.jp)