

多様性指向型合成でマラリアを攻撃する

Kai Yamamoto

マラリアは *Plasmodium* 属の原虫の寄生によって引き起こされる致死性の感染症である。亜熱帯・熱帯地域に流行し、年間 2 億人もの罹患者と 200 万人の死者が報告されている。現在、マラリアの治療にはアルテミシニンをベースとして作用の異なる他の抗マラリア薬を組み合わせる併用療法 (ACTs) がとられている。しかしながら近年、アルテミシニンや他の抗マラリア薬に対して耐性を持つ原虫の出現が報告されており、新規な薬物や治療方法の創出が急務とされている。

マラリアの撲滅には上記耐性原虫に対する有効性とマラリア生活環における 3 つのステージに効果を持つ薬物が必要となる。今回、著者らは多様性指向型合成により生み出された約 10 万化合物のライブラリーの抗マラリア活性を評価し、複数のステージに対して有効な化合物を複数見出した。このうち、二環式のアゼチジン骨格を有する化合物は新規の抗マラリア標的に作用しており、またマラリアの生活環すべてに活性を示し、感染予防効果も有している化合物であった。

本論文は天然化合物の構造多様性に着目した多様性指向型合成により有望な化合物を見出した点が非常に興味深い。

紹介論文

Diversity-oriented synthesis yields novel multistage antimalarial inhibitors

Nobutaka Kato, *et al.* & Stuart L. Schreiber*Nature* 538: 344-349 (20 October 2016). doi: 10.1038/nature19804**Abstract**

Antimalarial drugs have thus far been chiefly derived from two sources—natural products and synthetic drug-like compounds. Here we investigate whether antimalarial agents with novel mechanisms of action could be discovered using a diverse collection of synthetic compounds that have three-dimensional features reminiscent of natural products and are underrepresented in typical screening collections. We report the identification of such compounds with both previously reported and undescribed mechanisms of action, including a series of bicyclic azetidines that inhibit a new antimalarial target, phenylalanyl-tRNA synthetase. These molecules are curative in mice at a single, low dose and show activity against all parasite life stages in multiple *in vivo* efficacy models. Our findings identify bicyclic azetidines with the potential to both cure and prevent transmission of the disease as well as protect at-risk populations with a single oral dose, highlighting the strength of diversity-oriented synthesis in revealing promising therapeutic targets.